

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Letícia Drumond Alberto

Belo Horizonte – Minas Gerais

2024

Letícia Drumond Alberto

SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Co-Orientador: Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte – Minas Gerais

2024

AL334s Alberto, Leticia Drumond.
Síndrome Hepatopulmonar em crianças e adolescentes [recurso eletrônico].
/ Leticia Drumond Alberto. - - Belo Horizonte: 2024.
67f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eleonora Druve Tavares Fagundes.
Coorientador (a): Alexandre Rodrigues Ferreira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome Hepatopulmonar. 2. Hipertensão Portal. 3. Fibrose. 4. Hipóxia.
5. Transplante de Fígado. 6. Dissertação Acadêmica. I. Fagundes, Eleonora Druve Tavares. II. Ferreira, Alexandre Rodrigues. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 710

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às quatorze horas e trinta minutos do dia vinte de março de dois mil e vinte e quatro, na Sala 526 (Sala de Videoconferência do CPG), 5º andar Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa de dissertação de Mestrado da aluna **LETICIA DRUMOND ALBERTO**, número de registro 2022650063, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente. A Presidência da sessão coube à Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes - Orientadora (UFMG). Inicialmente a Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelos Professores Doutores: Eleonora Druve Tavares Fagundes - Orientadora (UFMG), Adriana Teixeira Rodrigues (UFMG), Thais Costa Nascentes Queiroz (HC-UFG) que participou por videoconferência através da Plataforma LifeSize. Houve a participação presencial do Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - coorientador (UFMG). Em seguida a Presidente autorizou a aluna para iniciar a apresentação de seu trabalho final, intitulado “**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**”. Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa da aluna. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final da aluna e considerou a dissertação **Aprovada**. O resultado final foi comunicado publicamente à aluna pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 20 de março de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Druve Tavares Fagundes, Membro de comissão**, em 21/03/2024, às 11:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Teixeira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 21/03/2024, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Costa Nascentes Queiroz, Usuário Externo**, em 21/03/2024, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Rodrigues Ferreira, Diretor(a) adjunto(a)**, em 21/03/2024, às 18:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3126419** e o código CRC **9687934E**.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Reitora: Prof.a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof.a Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.a Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.a Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.a Débora Marques de Miranda

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.a Juliana Gurgel Giannetti

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof.a Ana Cristina Simões e Silva

Prof.a Débora Marque de Miranda

Prof.a Juliana Gurgel Giannetti

Prof.a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof.a Luana Caroline dos Santos

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fazer curiosa, sustentar minha fé e me ensinar a resiliência.

Aos meus pais, pelo esforço para garantir a minha formação moral e acadêmica. Por terem me proporcionado uma base sólida e flexível.

Ao meu irmão, pela amizade, preocupação e boas energias enviadas.

Ao Érison, meu amor e companheiro, pelo apoio e compreensão, por aceitar minha inquietude, por crescer ao meu lado e se alegrar com as minhas conquistas.

À minha pequena Alice, por me instigar a ser uma pessoa melhor e por recarregar diariamente o meu coração com coragem e esperança.

Às amigas do Cecília, pela companhia e apoio, na alegria e na tristeza. Em especial à Gisele, que me auxiliou nos momentos de maior pressão.

Aos colegas e amigos da Pediatria e da Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, por compartilharem comigo sua sabedoria, experiências e amizade ao longo dos últimos anos.

Aos meus orientadores, Eleonora e Alexandre, pela paciência e dedicação. Por me conduzirem de forma leve e carinhosa. Vocês são exemplos de educadores e serão sempre uma inspiração.

RESUMO

Objetivos: Descrever as características clínicas e laboratoriais e os desfechos da síndrome hepatopulmonar (SHP) pediátrica secundária à hipertensão portal (HP) no Brasil.

Métodos: Cinquenta e quatro pacientes pediátricos diagnosticados com HP e SHP de acordo com os critérios da European Respiratory Society foram incluídos neste estudo retrospectivo multicêntrico. Dados clínicos e laboratoriais no momento do diagnóstico da doença de base, 12 meses antes do diagnóstico de SHP, no momento do diagnóstico de SHP e na última consulta foram coletados dos prontuários médicos.

Resultados: A HP era cirrótica em 87% dos pacientes. A atresia biliar foi a etiologia predominante (35,2%). A mediana de idade no momento do diagnóstico foi de 7,8 anos (intervalo interquartilico [IQR]: 4,7–10,8). A pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) dos pacientes assintomáticos (44,4%) foi maior que a dos pacientes sintomáticos (p<0.0001). A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi ≥96% em oito pacientes, dos quais sete apresentavam PaO₂ <70 mmHg. Os níveis de hemoglobina estavam elevados no momento do diagnóstico de SHP (p=0,009), enquanto a contagem de plaquetas estava reduzida (p<0,001). As taxas de sobrevida dos 66,6% de pacientes submetidos ao transplante hepático (TH) aos 2 meses e 1 ano pós-TH foram de 90,3% e 84,6%, respectivamente. A gravidade da SHP não afetou a sobrevida geral pós-TH (p=0,787).

Conclusões: A SHP permanece assintomática nos estágios iniciais. A SpO₂ pode não ser um teste de rastreamento confiável em pacientes pediátricos. Níveis elevados de hemoglobina na HP podem estar relacionados à hipóxia. A gravidade da hipóxia no momento do diagnóstico não afeta a sobrevida pós-TH.

Palavras-chave: Cirrose hepática, hipoxemia, transplante hepático.

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical and laboratory characteristics and outcomes of pediatric hepatopulmonary syndrome (HPS) secondary to portal hypertension (PH) in Brazil.

Methods: Fifty-four pediatric patients diagnosed with PH and HPS according to the European Respiratory Society criteria were included in this multicenter retrospective study. Clinical and laboratory data at the time of diagnosing the underlying disease, 12 months before diagnosing HPS, at the time of diagnosing HPS, and at the time of the last consultation were collected from the medical records.

Results: PH was cirrhotic in 87% of patients. Biliary atresia was the predominant etiology (35.2%). The median age at the time of diagnosis was 7.8 years (interquartile range [IQR]: 4.7–10.8). Partial arterial oxygen pressure (PaO₂) of asymptomatic patients (44.4%) was higher than that of symptomatic patients ($p < 0.0001$). Peripheral oxygen saturation (SpO₂) was $\geq 96\%$ in eight patients, seven of whom had PaO₂ of < 70 mmHg. The hemoglobin levels were elevated at the time of diagnosing HPS ($p = 0.009$), whereas the platelet count was decreased ($p < 0.001$). The survival rates of the 66.6% of patients who underwent liver transplantation (LT) at 2 months and 1 year post-LT were 90.3% and 84.6%, respectively. The severity of HPS did not affect the general post-LT survival ($p = 0.787$).

Conclusions: HPS remains asymptomatic during initial stages. SpO₂ may not be a reliable screening test in pediatric patients. Elevated hemoglobin levels in PH may be related to hypoxemia. The severity of hypoxemia at the time of diagnosis does not affect post-LT survival.

Keywords: Liver cirrhosis, hypoxemia, liver transplantation.

LISTA DE TABELAS

Introdução

Tabela 1: Casuísticas sobre SHP em pediatria na base MEDLINE	14
--	----

Revisão de literatura

Tabela1: Critérios diagnósticos para SHP	19
Tabela 2: Prevalência da SHP nos estudos pediátricos	20
Tabela 3: ECO-MB versus ^{99m} Tc-MAA na população pediátrica	23
Tabela 4: Evolução pós-transplante	27
Tabela 5: Destaques na SHP pediátrica	28

Resultados

Tabela 1: Comparação entre as características clínicas e laboratoriais dos grupos cirróticos versus não cirróticos	39
Tabela 2: Comparação entre a evolução da SHP nos pacientes cirróticos versus não cirróticos	40
Tabela 3: Hemograma ao longo do período de seguimento	41

LISTA DE FIGURAS

Resultados

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de sobrevida pós-transplante hepático dos pacientes com SHP por faixa de gravidade de hipoxemia	40
Figura suplementar 1: Desfechos dos pacientes com SHP	44

LISTA DE ABREVIATURAS

AaO₂ Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio

COEP Comitê de ética em pesquisa

d.p. Desvio padrão

DVIP Dilatações vasculares intrapulmonares

ECO-MB Ecocardiograma contrastado com microbolhas

ERS *European Respiratory Society*

HP Hipertensão portal

IQR Intervalo interquartil

MELD *Model for end-stage liver disease*

O₂ Oxigênio

OEHVP Obstrução extra-hepática da veia porta

PaO₂ Pressão parcial de oxigênio arterial

PELD *Model for Pediatric End-stage Liver Disease*

Q1, Q2 e Q3 Primeiro, segundo e terceiro quartis

SHP Síndrome Hepatopulmonar

SpO₂ Saturação periférica de oxigênio

TH Transplante hepático

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

UNICAMP Universidade de Campinas

USP Universidade de São Paulo

⁹⁹Tc-MAA Cintilografia com macroagregados de albumina marcados com tecnécio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA – ARTIGO DE REVISÃO.....	17
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo primário:	31
3.2. Objetivos secundários:	31
4. MÉTODOS.....	32
4.1. Desenho do estudo	32
4.2. Critérios de inclusão.....	32
4.3. Critérios de exclusão.....	32
4.4. Avaliação clínica, laboratorial e evolutiva.....	32
4.5. Análise estatística	33
4.6. Aspectos éticos	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO ORIGINAL	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
7. ANEXOS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma das complicações pulmonares da hipertensão portal, sendo a principal causa de insuficiência respiratória em pacientes com hepatopatia crônica. Sua prevalência em crianças e adolescentes varia de 0,5-42% a depender dos critérios utilizados para o diagnóstico e da população alvo avaliada (1,2,3).

Os primeiros registros em literatura científica sobre o quadro datam de 1884 e desde então sua fisiopatologia vem sendo elucidada. Estudos baseados em modelos experimentais sugerem que a hipertensão portal desencadeie uma sequência de sinalizações celulares que resultam em um maior nível circulante de substâncias vasodilatadoras e angiogênicas. Em consequência disto, os pacientes evoluem com a formação de dilatações na microvasculatura pulmonar e shunts intrapulmonares, alterando a relação ventilação/perfusão e provocando hipoxemia (2,4).

Os critérios diagnósticos para SHP foram definidos em 2004 pela Sociedade Respiratória Europeia e são caracterizados pela tríade oxigenação arterial anormal causada por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) no cenário de doença hepática, hipertensão portal ou shunts portossistêmicos congênitos. A oxigenação anormal é definida como um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio elevado (≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg se idade > 64 anos), na ausência de anormalidades significativas em testes de função pulmonar. O método indicado para avaliação da oxigenação é a gasometria arterial. As DVIP são detectadas, habitualmente, através do ecocardiograma com microbolhas (ECO-MB) ou cintilografia com macroagregados de albumina marcada com tecnécio 99 ($^{99m}\text{Tc-MAA}$). Após o diagnóstico, a SHP é classificada de acordo com o grau de hipoxemia em leve (pressão arterial de oxigênio (PaO_2) ≥ 80 mm Hg), moderada ($\text{PaO}_2 = 60-79$ mm Hg), grave ($\text{PaO}_2 = 50-59$ mm Hg) ou muito grave ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg) (5).

Quanto à história natural, a SHP tem caráter progressivo, com grande impacto na qualidade de vida e na capacidade funcional dos pacientes, que apresentam dispneia como principal manifestação clínica. Sua presença piora o prognóstico da doença de base, chegando a dobrar a mortalidade. O

transplante hepático é a única terapia definitiva capaz de reverter a hipoxemia (1,2,6).

Estudos comparando a sobrevida dos pacientes pediátricos após o transplante mostram bons resultados, com sobrevida semelhante à dos pacientes sem SHP. Observa-se, no entanto, maiores taxas de complicação pós transplante, especialmente nos pacientes classificados como muito graves, concluindo-se que o diagnóstico precoce e o encaminhamento prioritário para o transplante são benéficos aos pacientes. Com este objetivo, o escore utilizado para ordenar a lista de espera por uma doação de fígado passou a atribuir, desde 2002, pontuação especial a pacientes com SHP, priorizando seu transplante (1,7,8,9).

Atualmente há poucos estudos publicados sobre a SHP na faixa etária pediátrica e, aqueles disponíveis, contam com casuísticas pequenas e objetivos variáveis (tabela 1). Diante disso, julgamos relevante a descrição da apresentação e evolução clínica da SHP no nosso grupo pacientes pediátricos. Com a metodologia multicêntrica pretendemos obter casuística mais numerosa do que a média dos trabalhos atualmente disponíveis na literatura.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, que permite que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigos científicos.

Sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

1- Revisão da literatura: artigo de revisão publicado no Arquivos de Gastroenterologia (DOI: 10.1590/S0004-2803.24612024-040)

2- Objetivo

3- Métodos

4- Resultados: artigo original publicado no Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (DOI: 10.1002/jpn3.70306)

5- Considerações finais

7- Anexos

Tabela 1: Casuísticas sobre síndrome hepatopulmonar em pediatria disponíveis na base MEDLINE				
Autor/Local/Ano	População	SHP (n)	Tipo de estudo	Objetivo
Raza, EUA, 2022	3082 crianças listadas para transplante hepático	124	Retrospectivo	Determinar o impacto da política de exceção MELD/PELD para SHP em pacientes pediátricos recebendo transplante hepático nos Estados Unidos.
Shanmugam, Índia, 2021	775 crianças transplantadas	25	Retrospectivo	Descrever o curso perioperatório e os desfechos de longo prazo em pacientes transplantados com SHP grave e muito grave (em 2 centros experientes).
Mushtaq, Paquistão, 2021	203 crianças com hipertensão portal	15	Prospectivo	Rastrear e comparar os grupos quanto às características clínicas.
Kim, Seoul, 2021	10 crianças com SHP comparadas com 120 pacientes com atresia biliar	10	Coorte retrospectiva	Identificar desfechos clínicos na SHP pediátrica e investigar fatores de risco para SHP em pacientes com atresia biliar.
Turine Neto, Brasil, 2021	21 crianças com SHP transplantadas	21	Coorte retrospectiva	Comparar desfechos pós transplante entre pacientes com SHP de diferentes faixas de gravidade da hipoxemia.
Snehavardhan, Índia, 2020	104 crianças com doença hepática crônica	44+6	Prospectivo observacional	Comparar as prevalências de SHP nos grupos AB e outras doenças hepáticas crônicas utilizando dois critérios diagnósticos diferentes.
Pandey, Índia, 2020	104 crianças: sendo 42 com atresia biliar e 62 com outras doenças hepáticas crônicas	44	Prospectivo observacional	Comparou prevalência entre os grupos com atresia biliar X outras hepatopatias crônicas. Avaliou progressão da gravidade ao longo de 12 meses.
Warner, Inglaterra, 2018	20 crianças encaminhadas a transplante por SHP	20	Retrospectivo	Descrever as características clínicas e evolutivas dos pacientes.
Ceza, Brasil, 2018	40 crianças cirróticas	17	Prospectivo transversal	Avaliar prevalência e características clínicas
Ueno, Japão, 2017	88 crianças com atresia biliar	6	Retrospectivo	Determinar a idade de início da SHP e da hipertensão portopulmonar na atresia biliar.
Borkar, Índia, 2015	135 crianças com hipertensão portal, sendo 35 com cirrose e 100 com OEHP	27	Prospectivo	Comparou prevalência e características entre os grupos cirrótico X OEHP.
Awad, Egito, 2014	120 crianças com doença hepática crônica	14	Prospectivo	Avaliar a prevalência e os procedimentos diagnósticos para SHP em crianças egípcias com doença hepática crônica.
Hoerning, Alemanha, 2013	45 crianças cirróticas encaminhadas para transplante hepático	18	Prospectivo	Avaliar a prevalência de SHP em pacientes cirróticos encaminhados para transplante.
Bulut, EUA, 2013	10 crianças com SHP	10	Retrospectivo	Descrever a anatomopatologia hepática e a apresentação clínica de 10 pacientes com SHP. Comparar com pacientes controle sem SHP.
Sari, Turquia, 2011	40 crianças com hipertensão portal	4	Prospectivo	Comparar grupos com hipertensão portal cirrótica e não cirrótica.
Willis, EUA, 2011	10 crianças com SHP	10	Retrospectivo	Descrever características, diagnóstico, manejo, e desfechos em crianças com SHP
El-Shabrawi, Egito, 2010	40 crianças com doença hepática crônica (50% hepatite B/C)	7	Prospectivo	Detectar a prevalência de SHP em crianças egípcias e avaliar o papel da cintilografia no diagnóstico e quantificação do shunt em comparação com o ecocardiograma.
Al-Hussaini, Inglaterra, 2010	18 crianças com SHP	18	Retrospectivo	Descrever retrospectivamente o manejo e os desfechos de longo prazo de crianças com SHP.
Tumgor, Turquia, 2008	172 crianças cirróticas	33	Retrospectivo longitudinal	Avaliar os desfechos das crianças com SHP na era do transplante hepático.
Noli, Canadá, 2008	301 crianças com doença hepática crônica	2	Prospectivo	Descrever prospectivamente a prevalência de SHP.
Gupta, EUA, 2007	211 crianças encaminhadas para transplante hepático	7	Caso-controle retrospectivo	Descrever a prevalência e os aspectos clínicos dos pacientes com SHP e comparar com controles transplantados sem SHP pareados por idade.
Obbergh, Bélgica, 1998	7 crianças com SHP submetidas a transplante hepático	7	Retrospectivo	Relato da experiência anestésica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, Anderson A, Cajigas H, Simonetto DA, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. *Respir Med Res*. 2021;80:100852. Epub 20210730. doi: 10.1016/j.resmer.2021.100852. PubMed PMID: 34418867.

2 – Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1285-98. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285. PubMed PMID: 29599604; PubMed Central PMCID: PMC5871824.

3 – Kim KY, Kim TH, Lee JM, Yi NJ, Kim HY, Moon JS, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children. *Sci Rep*. 2021;11(1):4134. Epub 20210218. doi: 10.1038/s41598-021-83785-x. PubMed PMID: 33603173; PubMed Central PMCID: PMC7892858.

4 – Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar 2;15(Suppl 1):S13-S24. doi: 10.1002/cld.846. PMID: 32140210; PMCID: PMC7050952.

5 – Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52. doi: 10.1097/TP.0000000000001229. PubMed PMID: 27326810.

6 – Han SK, Kim MY, Kang SH, Suk KT, Baik SK. Hepatopulmonary syndrome is related to the development of acute-on-chronic liver failure and poor prognosis in cirrhotic patients. *Hepatol Int*. 2021 Oct;15(5):1207-1214. doi: 10.1007/s12072-021-10226-2. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319553.

7 – Morvan A, Gazon M, Duperret S, Schmitt Z, Pradat P, Mohkam K, Aubrun F. Hepatopulmonary Syndrome and Post-Liver Transplantation Complications: A Case-Control Study. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(4):166-175. PMID: 33335697; PMCID: PMC7726840.

8 – 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 PaO. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100351. Epub 20210812. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100351. PubMed PMID: 34604726; PubMed Central PMCID: PMC8473556.

9 – Turine Neto P, Seda Neto J, da Fonseca EA, Porta G, Pugliese R, Benavides MAR, et al. Impact of hypoxemia on pediatric liver transplantation for hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Transplant.* 2021;25(5):e13968. Epub 20210216. doi: 10.1111/petr.13968. PubMed PMID: 33590638.

2. REVISÃO DE LITERATURA – ARTIGO DE REVISÃO

Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients with portal hypertension – an integrative review

Letícia Drumond **ALBERTO**¹, Eleonora Druve Tavares **FAGUNDES**^{1,2},
Adriana Teixeira **RODRIGUES**^{1,2}, Thaís Costa Nascentes **QUEIROZ**¹,
Gustavo Valverde de **CASTRO**² and Alexandre Rodrigues **FERREIRA**^{1,2}

¹ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Grupo de Gastroenterologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil. ² Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

HIGHLIGHTS

- Hepatopulmonary syndrome (HPS) is not an uncommon complication of cirrhosis in children and adolescents, particularly when biliary atresia is the underlying condition.
- Screening with pulse oximetry (O₂ saturation <96%), unlike in adults, has low sensitivity in the pediatric age group.
- No differences were found in post-liver transplantation mortality between children of different hypoxemia ranges, contrary to findings from adults.
- There are still many gaps to be filled regarding the condition and not all data obtained in studies with adults reflects the disease's behavior in pediatrics, especially concerning prognosis.

Received: 9 April 2024
Accepted: 23 May 2024

Declared conflict of interest of all authors: none
Disclosure of funding: none
Declaration of use of artificial intelligence: none
Corresponding author: Eleonora Druve Tavares Fagundes. E-mail: eleonoradruve@medicina.ufmg.br



ABSTRACT – Background – Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by the triad of abnormal arterial oxygenation caused by intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in the setting of advanced liver disease or portal hypertension, impacting the patient's quality of life and survival. There are still many gaps in the literature on this topic, especially in pediatrics, with practices frequently based on extrapolation of data obtained from adults. **Objective** – Provide a synthesis of the current knowledge about HPS in children. **Methods** – The research was carried out through narrative review. The databases used for the search include Medline, Embase, Elsevier, Lilacs and Scielo. The keywords used were “hepatopulmonary syndrome” AND child, children, infant, preschool, pediatric. **Results** – In cirrhotic children, the prevalence of HPS can reach up to 42.5%, and it is even more common in those whose underlying condition is biliary atresia, reaching up to 63%. Screening with pulse oximetry (O₂ saturation <96%), unlike in adults, has low sensitivity in the pediatric age group. Management involves supportive care with oxygen therapy; liver transplantation is the only definitive treatment to reverse the condition and HPS is considered an exceptional criterion for waitlist. The waitlist mortality is similar among children listed by HPS as a special criterion when compared to those listed for other reasons. The reported rates of complete resolution of hypoxemia after liver transplantation are close to 100% in children. The post-liver transplantation survival is similar or slightly lower in children with HPS when compared to those without HPS. Contrary to findings from adults, no differences were found in post-liver transplantation mortality between children of different hypoxemia ranges, although longer mechanical ventilation time and hospital stay were observed in children with PaO₂ <50 mmHg. **Conclusion** – HPS is not an uncommon complication of cirrhosis in children and adolescents, particularly when biliary atresia is the underlying condition. There are still many gaps to be filled regarding the condition, and this article demonstrates that not all data obtained in studies with adults reflects the disease's behavior in pediatrics, especially concerning prognosis.

Keywords – Hepatopulmonary syndrome; portal hypertension; liver cirrhosis; hypoxemia; liver transplantation; pediatrics.

INTRODUCTION

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a complication of portal hypertension (PH) described in patients with cirrhotic and non-cirrhotic liver diseases, as well as in patients with vascular abnormalities that limit hepatic venous outflow to the lungs, such as congenital portosystemic shunts⁽¹⁾.

The triad that characterizes the disease is abnormal arterial oxygenation caused by intrapulmonary vascular dilations (IPVD) in a patient with preexisting liver disease, PH, or congenital portosystemic shunts. The diagnostic criteria were defined in 2004 by the European Respiratory Society (ERS) and reaffirmed in 2016 by the International Liver Transplant Society (ILTS) in the Guidelines for Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. Such criteria are based on the confirmation of the presence of each of the components of the triad (TABLE 1)^(2,3).

TABLE 1. Diagnostic criteria for hepatopulmonary syndrome.

All of the criteria below must be present:

- 1 - Liver disease, portal hypertension or congenital portosystemic shunts.
- 2 - Abnormal arterial oxygenation defined as alveolar-arterial oxygen gradient (A-aO₂) ≥15 mmHg (or ≥20 mmHg if age >64 years) in arterial blood gas analysis collected in room air with the patient seated at rest at sea level.
- 3 - Intrapulmonary vascular dilations (IPVD) diagnosed using contrast enhanced transthoracic echocardiography (CE-TTE) or ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan (^{99m}Tc-MAA).

It's known that pulmonary capillaries of patients with HPS have increased diameters of around 15–100 μm, measuring up to 500 μm, while a normal capillary vessel measures 8–15 μm. This vascular dilation alters the ventilation/perfusion (V/Q) ratio and limits the diffusion of oxygen into the lungs, with the return of partially deoxygenated blood to the systemic circulation. In some cases, there are also anatomical shunts that further worsen the condition^(4,5).

Animal models for HPS have showed that these pulmonary vascular changes develop because of higher circulating levels of vasodilatory and angiogenic mediators⁽⁴⁻⁶⁾. In humans, these mechanisms were demonstrated by studies that showed genetic

polymorphisms related to angiogenesis and higher levels of exhaled nitric oxide (NO) and circulating endothelin in cirrhotic patients with HPS, as well as the normalization of NO levels following liver transplantation⁽⁷⁻¹⁰⁾.

The disease is classified according to the severity of hypoxemia as mild if arterial oxygen pressure (PaO₂) ≥80 mmHg, moderate if PaO₂ ≤79 and ≥60 mmHg, severe if PaO₂ ≤59 and ≥50 mmHg and very severe if PaO₂ <50 mmHg in room air⁽³⁾.

The natural history of HPS is better understood in the setting of chronic liver disease (CLD), with the majority of patients experiencing progressively worsening gas exchange over time, with a negative impact on quality of life and increased mortality^(11,12). Management is supportive with oxygen therapy and treatment of the underlying liver disease, however liver transplantation (LT) is the only definitive treatment that reverses hypoxemia and improves survival. Given the higher mortality risk among patients with HPS when compared to cirrhotic patients with similar severity, in some countries, allocation systems in waiting transplant lists grant special criteria for individuals with severe and very severe HPS, aiming to prioritize their transplantation⁽³⁾.

In children and adolescents, a smaller number of studies is available on this topic, and many concepts derive from extrapolation of data from studies conducted with adults. This integrative review aims to present a synthesis of current knowledge about HPS in pediatric patients in the context of CLD and PH. Studies investigating HPS in patients with congenital portosystemic shunts were not in the scope of this work.

METHODS

Medline, Embase, Elsevier, Lilacs and Scielo databases were searched to identify articles that addressed HPS in the pediatric age group, without any date or language restrictions. The keywords used for the systematic search were “hepatopulmonary syndrome” AND child, children, infant, preschool, pediatric. Case reports were excluded, and relevant articles cited in the references of the selected studies were considered. After the review, 26 original articles were included.

RESULTS AND DISCUSSION

Prevalence / incidence

The prevalence of HPS varies widely in published studies. In reports from different LT centers, the prevalence in cirrhotic adults ranged from 4 to 47%⁽⁵⁾.

In children and adolescents, prevalence rates ranged from 0.66% to 42.5% (TABLE 2). The great variability is due to the different diagnostic criteria applied and the specific subgroups of studied populations.

In the pediatric series included in this review, authors who found lower prevalence rates used diagnostic criteria that excluded patients with HPS in its initial stages, in which PaO₂ is still normal or mildly reduced. On the other hand, higher prevalences were observed in studies which applied the criteria suggested by the ERS/ILTS (TABLE 1), due to its greater sensitivity.

To date, it is not clear in available literature why some patients with liver disease develop HPS and others don't. In all age groups, there is a lack of consistent studies to identify predictive factors for this progression. In general, a higher prevalence of HPS was identified in cirrhotic children when compared to non-cirrhotic children with PH. Among the etiologies of cirrhosis, samples with a high proportion of biliary atresia (BA) observed even higher prevalences.

The prospective study conducted in India by Pandey et al. explored the relationship between BA and HPS evaluating a group of 104 children with CLD, 40% of whom diagnosed with BA. The analysis showed a higher prevalence of HPS in the group with BA when compared to those with other CLD (OR 2.31; 95%CI 1.31–4.07; *P*=0.001). Furthermore, in patients with BA, HPS developed earlier after the diagnosis of the underlying disease compared to those with other CLD (mean time 32.1 x 132 months; *P*=0.002)⁽¹³⁾.

TABLE 2. Prevalence of Hepatopulmonary syndrome in pediatric studies.

Study	Population	Diagnostic criteria	Prevalence
Noli et al. 2008 ⁽⁴⁹⁾	301 children with liver disease screened by pulse oximetry $\leq 97\%$ or cirrhosis or severe PH (n=26)	PaO ₂ <70 mmHg or A-aO ₂ ≥ 15 mmHg and IPVD (CE-TTE or ^{99m} Tc-MAA)	Overall: 0.66% Cohort selected in screening: 8%
Gupta et al. 2007 ⁽²¹⁾	211 children referred to LT	PaO ₂ <70 mmHg and IPVD (CE-TTE or ^{99m} Tc-MAA)	3.3%
Raza et al. 2023 ⁽²³⁾	3082 children listed for LT	Patients accepted by SRTR for extra PELD/MELD HPS points	4%
Mushtaq et al. 2021 ⁽²⁸⁾	203 children with PH (48 with EHPVO)	Pulse oximetry <96% or PaO ₂ <70 mmHg and IPVD (CE-TTE or ^{99m} Tc-MAA)	7%
Sari et al. 2012 ⁽²⁶⁾	40 children with PH (60% cirrhotic)	ERS/ILTS	Overall: 10% Cirrhotic: 16% Non-cirrhotic: 0%
Awad et al. 2014 ⁽²⁵⁾	120 children with CLD (65% cirrhotic)	ERS/ILTS	Overall: 11.7% Cirrhotic: 12.8% Non-cirrhotic: 9.5%
Tumgor et al. 2008 ⁽²⁴⁾	172 cirrhotic children (22% with BA)	ERS/ILTS	19%
Borkar et al. 2015 ⁽²⁷⁾	135 children with PH (25% cirrhotic /75% EHPVO)	ERS/ILTS	Overall: 20% Cirrhotic: 40% EHPVO: 13%
Hoerning et al. 2014 ⁽¹⁵⁾	45 cirrhotic children referred for LT (64% with BA)	ERS/ILTS	40%
Pandey et al. 2020 ⁽¹³⁾	104 children with CLD (40% with BA)	ERS/ILTS	Overall: 42.3% BA: 57% Successful-Kasai: 42% Unsuccessful-Kasai: 81% Other CLD: 32%
Ceza et al. 2018 ⁽¹⁴⁾	40 cirrhotic children (48% with BA)	ERS/ILTS	Cirrhotics: 42.5% BA: 63%

PH: portal hypertension; PaO₂: arterial partial oxygen pressure; A-aO₂: alveolar-arterial oxygen gradient; IPVD: intrapulmonary vascular dilations; CE-TTE: contrast enhanced transthoracic echocardiography; ^{99m}Tc-MAA: ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan; EHPVO: extrahepatic portal vein obstruction; SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; MELD: Model for end-stage liver disease; HPS: hepatopulmonary syndrome; LT: liver transplantation; CLD: chronic liver disease; BA: biliary atresia; ERS: European Respiratory Society; ILTS: International Liver Transplant Society.

Ceza et al. published a study that included 40 cirrhotic children, of which 47.5% had BA. HPS was diagnosed in 17 patients, 12 of whom were in the BA group. In bivariate analysis, the diagnosis of BA was associated with the development of HPS ($P=0.033$), however this was not confirmed in multivariate analysis⁽¹⁴⁾.

Some authors have also evaluated risk factors for HPS among children with BA. Pandey et al. analyzed patients undergoing Kasai surgery and data suggested a 10-fold higher cumulative risk of HPS in the unsuccessful-Kasai children when compared to the successful ones⁽¹³⁾. Hoerning et al. enrolled a sample of 45 cirrhotic patients, 64% of whom with BA. Among these, 51% had IPVD. The authors observed that BA children with IPVD underwent Kasai surgery later than the others (58 ± 11 days x 74 ± 30 days, $P<0.04$)⁽¹⁵⁾.

The reason for the more frequent and earlier development of HPS in BA patients might be the rapid and progressive evolution of cirrhosis in BA, a pattern that is not observed in other CLD⁽¹⁶⁾. This also explains the greater risk of HPS in children without reestablished bile flow following Kasai portoenterostomy and the higher frequency of IPVD in those undergoing Kasai surgery at a later stage, as cirrhosis tends to have a more aggressive progression in these patients⁽¹⁵⁾.

Studies by Al-Hussaini et al.⁽¹⁷⁾ and Warner et al.⁽¹⁸⁾ also had some important findings. The investigators observed that patients with HPS had a higher prevalence of polysplenia than the described in literature for the overall patients with BA (37.5–56% vs 10–15%). Al-Hussaini et al. also observed a tendency towards early development of HPS among these individuals, with lower oxygenation parameters and greater shunt fractions on scintigraphy^(17,18). More recently, Kim et al. corroborated this finding: in a study comparing children with BA with and without HPS, in multivariate analysis, the presence of polysplenia and interrupted inferior vena cava (IIVC) were independent risk factors for the development of HPS (OR: 142.66 95%CI 4.59–4433.76 $P=0.005$)⁽¹⁹⁾.

In a case series of 10 patients described by Bulut et al., polysplenia and IIVC were found exclusively in patients with HPS when compared to the control group. This investigation also draws attention

to the presence of these malformations in patients with liver diseases other than just BA, including two non-cirrhotic children⁽²⁰⁾.

The authors explain these findings by suggesting that HPS is related to a reduction in intrahepatic blood flow in patients with non-cirrhotic PH. Within polysplenia/IIVC malformation, this abnormality occurs more aggressively, justifying the higher incidence of HPS. The occurrence of HPS in patients with congenital portosystemic shunts and normal liver function suggests that the deviation of intrahepatic flow and the consequent impaired metabolism of vasodilatory mediators derived from the splanchnic circulation may contribute to the development of HPS^(17,21).

Regarding the relationship between liver dysfunction severity and the development of HPS, there are many divergences in the literature, even for adults⁽²²⁾.

In children, Gupta et al.⁽²¹⁾ and Raza et al.⁽²³⁾ found lower PELD (model for Pediatric End-stage Liver Disease) scores among HPS patients. These two authors conducted retrospective analyses of patients referred for liver transplantation and the results may be associated with the studies' methodology. Raza et al. compared patients on the LT list who received exception points for having HPS with individuals listed for other causes (severe cirrhosis) and Gupta et al. found 42% of non-cirrhotic patients in the HPS group^(21,23). Tumgor et al.⁽²⁴⁾ and Awad et al.⁽²⁵⁾ described, respectively, higher PELD scores and higher Child-Pugh C frequency among children with HPS when compared to controls. Sari et al.⁽²⁶⁾ had similar findings when comparing patients with and without IPVD. These three studies had in common the high proportion of cirrhotic patients and the HPS diagnostic work-up done for the entire sample⁽²⁴⁻²⁶⁾. Other series with pediatric patients did not find statistical differences in the severity grading of the underlying disease between groups^(13-15,19,27,28).

This discrepancy in findings may be related to the multiple pathophysiological mechanisms involved in HPS. The occurrence of HPS in cirrhotic patients or in those with extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) (conditions that have PH as a common finding) reinforces that PH favors the occurrence of this complication. However, the higher prevalence observed among cirrhotic patients suggests that liver dysfunction plays an additional role. As previously des-

cribed, the hemodynamic changes caused by PH lead to higher circulating levels of vasodilation mediators. In EHPVO, these mediators bypass the liver and reach the pulmonary vessels through the portosystemic collateral circulation. However, as they remain in circulation, they are metabolized by the functioning liver. In cirrhosis, although a greater percentage of mesenteric blood flow is taken directly to the liver, impaired function prevents their clearance, justifying the greater frequency and severity of HPS in this population⁽²⁷⁾.

Child-Pugh and PELD scores were developed to estimate the risk of death related to liver dysfunction, and their results do not directly reflect the intensity of PH. Considering the association of both mechanisms for the development of HPS, it is possible that these clinical prediction scores are not, in isolation, accurate for estimating HPS risk, explaining the discrepant results observed in the different samples tested.

Some studies also evaluated the relationship between the severity of HPS and the underlying liver disease. Borkar et al. observed greater severity of HPS among cirrhotic patients compared to those with EHPVO (moderate to severe HPS: cirrhotic 12% vs EHPVO 1% $P<0.01$)⁽²⁷⁾ and Al-Hussaini et al. found no correlation between the severity of HPS estimated by ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan (^{99m}Tc-MAA) shunt fraction and the severity of the underlying liver disease⁽¹⁷⁾.

Clinical manifestations

Patients with HPS may be asymptomatic in the initial stages of disease and as hypoxemia worsens, symptoms develop⁽¹⁾. Dyspnea, which tends to be progressive, is the most prevalent symptom. However, as a non-specific finding, it can be caused by other conditions associated with liver disease, such as ascites, fluid overload, anemia, and muscle weakness. Platypnea (worsening of dyspnea in the standing position), as well as orthodeoxia (4 mmHg drop in PaO₂ or 5% drop in pulse oximetry in the standing position), are more specific findings of HPS, although not pathognomonic. They occur due to the gravitational effect that leads to greater perfusion of the lung bases in the standing position, worsening the V/Q ratio. Fatigue, clubbing, cyanosis, spider veins, and telangiectasias are also clinical findings associated with HPS^(5,29).

In children, dyspnea (up to 70%), cyanosis (70%) and clubbing (85%) were the most frequently described clinical findings^(19,20,27).

An interesting finding in pediatric population was described by Borkar et al. who demonstrated that HPS in children with EHPVO tends to be less symptomatic than in those with cirrhosis. In a sample of 13 pediatric patients with HPS due to EHPVO, the only clinical finding was digital clubbing in 38%. None of them had cyanosis or dyspnea. Meanwhile, among 14 cirrhotic patients with HPS in the sample, 21% had dyspnea, 21% had cyanosis and 85% had digital clubbing⁽²⁷⁾.

DIAGNOSIS

Identification of gas exchange impairment

The criteria currently recommended for the diagnosis of HPS (TABLE 1) utilizes the elevation of the alveolar-arterial oxygen gradient (A-aO₂) to diagnose the oxygenation defect. This is because the test can identify the V/Q disorder early, before the development of arterial hypoxemia (defined as PaO₂ <80 mmHg). Furthermore, unlike PaO₂, the gradient is not masked by hyperventilation, a common finding in cirrhotic patients⁽²⁹⁾. In children and adolescents, the cutoff to characterize abnormal oxygenation is A-aO₂ ≥15 mmHg^(2,3).

Recently, Sneharvardhan et al. questioned the validity of this single cutoff point for the entire pediatric population and tested the use of the A-aO₂ above the normal range for age as a diagnostic criterion. Calculated by the formula $10 + (0.26 \times \text{age in years} - 0.43)$, the age-based cutoff identified a greater number of patients than the standard criteria in the study sample (44/104 versus 50/104), although without statistical significance ($P=0.405$). All additional cases identified were classified as mild HPS⁽³⁰⁾.

Another relevant aspect related to the diagnosis of HPS in children and adolescents is related to the technical difficulty and associated risks of arterial blood gas sampling in this population, such as hematomas and vasospasm. Several articles cite this limitation, and there are studies in which the diagnosis of HPS in children was done through indirect assessment of hypoxemia through pulse oximetry, without meeting the current diagnostic criteria^(18,19,28).

Considering this issue, non-invasive strategies for measuring hypoxemia in the context of HPS, such as the estimation of PaO₂ by transcutaneous oxygen tension⁽⁵¹⁾ and oxyhemoglobin dissociation curve⁽³²⁾, were tested with promising results, but their application has not been validated in cohorts with larger samples. To date, arterial blood gas analysis continues to be the recommended method for diagnosing hypoxemia in HPS⁽³⁾.

Identification of IPVD

The identification of IPVD can be done non-invasively through contrast enhanced transthoracic echocardiography (CE-TTE) with intravenous injection of agitated saline microbubbles and ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan (^{99m}Tc-MAA). The first is considered the gold standard because it is easy to perform and allows differentiation between intracardiac and intrapulmonary shunts. Lung scintigraphy has the advantage of quantifying the shunt, locating areas with a very low or zero V/Q ratio, and identifying the contribution of IPVD to hypoxemia in patients with HPS who also have chronic lung disease. Its main disadvantage is that it is a more invasive method and does not identify intracardiac shunts⁽²⁾.

The ILTS guidelines recommend considering the presence of IPVD when CE-TTE identifies intravenously injected microbubbles in the left heart 3 or more cardiac cycles after visualization in the right heart; or, on ^{99m}Tc-MAA, when, after pulmonary perfusion, cerebral radionuclide uptake is greater than 6%⁽³⁾.

Most centers that retrospectively described pedia-

tric cases, reported the utilization of both methods, alone or combined, in their diagnostic workup^(18-21,33,34). Exceptions were observed in the studies by Obbergh et al. (Belgium)⁽⁵⁵⁾, Ueno et al. (Japan)⁽³⁶⁾, and Al-Hussaini et al. (United Kingdom)⁽¹⁷⁾, in which ^{99m}Tc-MAA was the method of choice. Prospective studies by Borkar et al. (India)⁽²⁷⁾, Pandey et al. (India)⁽¹³⁾, and Mushtaq et al. (Pakistan)⁽²⁸⁾ preferentially used CE-TTE for diagnosis. These protocols are likely based on local practices and the availability of resources to perform the tests.

Prospective studies cited in TABLE 3 performed both tests in all children and allowed comparative analyses of their diagnostic accuracy in pediatric age group^(14,25,26,37). Some of the differences in their findings can be explained by methodological differences.

CE-TTE

The studies by Sari et al.⁽²⁶⁾ and Awad et al.⁽²⁵⁾ found similar accuracies for CE-TTE in diagnosing HPS (92.5% and 95%). These two studies were conducted in similar populations and used a similar methodology: CE-TTE carried out by a single operator, blind to clinical data, with injection of 10 ml of agitated saline solution into a peripheral vein. The exam was considered positive if microbubbles were present in the left cardiac chambers between three and six cardiac cycles after their visualization in the right heart chambers^(25,26).

Ceza et al.⁽¹⁴⁾ found a much lower specificity than other investigators^(25,26,37). This may be justified by the fact that the study population was composed exclu-

TABLE 3. CE-TTE versus ^{99m}Tc-MAA in the pediatric population.

Study		El- Shabrawi et al. ⁽³⁷⁾	Sari et al. ⁽²⁶⁾	Awad et al. ⁽²⁵⁾	Ceza et al. ⁽¹⁴⁾
HPS prevalence		17.5% 7/40	10% 4/40	11.7% 14/120	42.5% 17/40
CE-TTE	Sensitivity	42.8%	100%	71.4%	94.1%
	Specificity	100%	91.6%	98.1%	4.3%
	Accuracy	90%	92.5%	95%	42.5%
^{99m} Tc-MAA	Sensitivity	100%	25%	100%	35%
	Specificity	100%	100%	94.3%	87%
	Accuracy	100%	92.5%	95%	65%

CE-TTE: contrast enhanced transthoracic echocardiography; ^{99m}Tc-MAA: ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan; HPS: hepatopulmonary syndrome.

sively of cirrhotic children. The presence of IPVD without abnormal arterial blood gas analysis has been described in a significant proportion of adult cirrhotic patients⁽³⁸⁾.

Different from other studies, El-Shabrawi et al. observed a low sensitivity of CE-TTE for diagnosing HPS. This is possibly due to the cutoff defined for the test, considered altered only in cases in which microbubbles were visualized in the left chambers six or more cardiac cycles after visualization in the right chambers⁽³⁷⁾.

^{99m}Tc-MAA

All authors found good specificity for ^{99m}Tc-MAA. Regarding sensitivity, data were conflicting. While Sari et al.⁽²⁶⁾ and Ceza et al.⁽¹⁴⁾ found low sensitivity for the test, El-Shabrawi et al.⁽³⁷⁾ and Awad et al.⁽²⁵⁾ observed the opposite.

This difference in findings was accompanied by different methodologies applied to the exams. In the study by Awad et al., in which greater sensitivity was found, the contrast was injected after the patients remained in the orthostatic position for 10 minutes and the reading was acquired 20 minutes after the injection⁽²⁵⁾. Sari et al., who found lower sensitivity, injected the contrast with the patient in the supine position and performed the reading after 2 minutes⁽²⁶⁾. To determine the impact of such technical issues on the diagnostic quality of scintigraphy, specific studies are warranted. As for the cutoff point, the three studies used references based on the percentage of brain uptake in relation to lung uptake.

El-Shabrawi et al., on the other hand, found a 100% accuracy of ^{99m}Tc-MAA. However, different parameters were utilized, precluding comparative analyses with other studies. The authors calculated an index that considers radionuclide uptake in all extrapulmonary sites and not just brain uptake. Furthermore, the cutoff point with greater accuracy in the sample was defined, achieving sensitivity and specificity of 100% if extrapulmonary uptake/whole body uptake >0.278⁽³⁷⁾. Ten years after, in 2020, a prospective study corroborated El-Shabrawi's findings when comparing brain uptake versus whole body uptake in ^{99m}Tc-MAA for the diagnosis of HPS in adults. The study found a greater area under the ROC curve for whole-body capture (0.75 x 0.54; *P*=0.025),

with an accuracy of 74% for the cutoff point >0.425. The authors suggest that this may be considered the new standard for ^{99m}Tc-MAA positivity, although they emphasize its use as a complementary method to CE-TTE, due to its lower sensitivity⁽³⁹⁾.

Other tests

Chest radiographs are useful in HPS to exclude concomitant pulmonary disease but rarely show evidence of dilated vasculature. High-resolution computed tomography can identify large and dilated pulmonary vessels, but its accuracy for this diagnosis has not been adequately established. Pulmonary angiography can reveal two patterns in HPS: type 1, characterized by minimal and diffuse vascular dilations, and type 2, with large arteriovenous communications. Patients who develop type 2 are resistant to 100% oxygen administration. The invasive nature of pulmonary angiography makes it less convenient for diagnosing HPS, being the method reserved for candidates for embolization therapy^(2,3,5).

Screening

Screening for HPS is justified because it is an oligosymptomatic condition with variable clinical presentation that negatively influences patients' quality of life and survival. Considering that performing arterial blood gas analysis and/or work-up for the identification of IPVD in all patients with underlying conditions compatible with HPS, more than invasive, is not cost-effective, the ILTS guidelines recommend the use of pulse oximetry (SpO₂) for severe HPS screening in adults⁽³⁾. This recommendation is based on the study by Arguedas et al. conducted with cirrhotic adults referred for LT – in which a sensitivity of 100% was observed for SpO₂ <96% for identifying patients with PaO₂ <70 mmHg⁽⁴⁰⁾ – and on studies that showed higher mortality, with or without LT, in adults with HPS and severe hypoxemia (PaO₂ <50 mmHg⁽⁴¹⁾). This method, despite not identifying patients with HPS in early stages, is recommended by the guideline for its ability to identify the most severely ill patients, eligible for prioritization in the LT waiting list⁽³⁾.

In the pediatric age group, these findings are extrapolated, and many centers also use SpO₂ to screen children for severe HPS⁽¹⁾. However, given the greater frequency of living donor LT in pediatric patients,

with no need to wait in list for a donated organ, it is questionable whether the early diagnosis of HPS and the earlier performance of LT in these patients would be beneficial. To date, there are no studies assessing this question.

Regarding other methods proposed for HPS screening, Awad et al. suggest that the difference in SpO₂ measured in the supine and standing positions may have higher sensitivity than the isolated measurement of SpO₂ in any position in pediatric patients. The authors carried out a prospective study with 120 cirrhotic children, of which 14 met the criteria for the diagnosis of HPS. Of these, only 10 had SpO₂ ≤97% in the supine position, while all had a drop of ≥4% in SpO₂ when moving from the supine to the standing position. None of the 106 patients without HPS presented this finding⁽²⁵⁾.

The ILTS guideline cites the pediatric study by Hoerning et al. and suggest that the analysis of heparinized capillary blood gases (CBG) may be a better method compared to SpO₂ for HPS screening in cirrhotic children⁽³⁾. This study, based on a meta-analysis that showed a correlation between arterial PaO₂ and CBG PaO₂ collected from the ear lobe⁽⁴²⁾, tested CBG analysis in 45 cirrhotic children. Eighteen patients with IPVD were found on CE-TTE. Of these, 17 had A-aO₂ >15 mmHg measured by CBG. None of them would have been identified by pulse oximetry, as they all had SpO₂ >98%. The analysis showed good sensitivity (94%) of the method for detecting patients with IPVD, however with low specificity (54%), especially in the age group of 6–24 months, in which 75% of patients with normal CE-TTE had abnormal gradient⁽¹⁵⁾. The limitation of this work was the absence of PaO₂ measurement in arterial blood gas samples, which precluded the quality evaluation of CBG analysis for hypoxemia detection and HPS diagnosis, as the comparison with the gold standard method was not possible. There are no recent studies to date comparing this method with conventional blood gas analysis in the context of HPS.

Prognosis

As previously mentioned, the natural history of HPS is best described in the context of liver cirrhosis. It is believed that the hemodynamic changes presented by these patients lead to the development

of IPVD, initially, without blood gas abnormalities, a stage named by some authors as subclinical HPS. Subsequently, with the progression of IPVD, the gas exchange becomes impaired and changes in A-aO₂ are observed even with normal PaO₂. Then there is a worsening of oxygenation with concomitant onset and progressive hypoxemia^(11,38,43).

This natural evolution has been demonstrated in children in several studies. In the case series described by Warner et al., during the waiting time for LT, 81% of patients with HPS became progressively more dyspneic, and a trend toward decreasing SatO₂ on room air was observed from 91% to 88%⁽¹⁸⁾. The study by Al-Hussaini et al. repeated the ^{99m}Tc-MAA in six patients with HPS after a mean time of 9 months and observed a mean increase of 4.7% in the shunt fraction, indicative of progressive worsening of IPVD over time⁽¹⁷⁾. Barbé et al., in 1995, described a series of 26 children with HPS. During follow-up, those not transplanted developed worsening symptoms severity (dyspnea and cyanosis), a drop in PaO₂, and an increase in the shunt fraction quantified by scintigraphy⁽⁴⁴⁾.

Regarding morbidity and mortality, in adults, lower 5-year survival rates were demonstrated in patients with HPS and native liver when compared to controls matched by age, underlying disease, MELD and Child-Pugh. (23% vs 63%, *P*=0.0003)⁽¹¹⁾. In pediatric patients, there are no case-control studies comparing patients with and without HPS who did not undergo LT. Survival with the native liver can be assessed based solely on descriptions of how patients not referred for transplant evolved in small case series prior to 2010, with high mortality rates^(17,24,44), and rare cases of spontaneous resolution reported in literature, generally related to improvement of the underlying liver disease^(13,34,36).

Still, although data suggest poor outcomes for non-transplanted HPS patients, the lack of controlled prospective studies with this aim in the pediatric group precludes unbiased conclusions. It is possible that the reasons for not performing LT in referred cases were associated with the presence of comorbidities that may have contributed to mortality.

Management

Management of HPS is supportive with oxygen therapy and treatment of underlying liver disease.

The use of supplemental oxygen is indicated for patients with $SpO_2 < 89\%$ and/or $PaO_2 < 55$ mmHg⁽²⁹⁾. In addition to clinical improvement and the impact on patients' functional capacity, some authors suggest that the use of supplemental oxygen slows the increase in hematocrit resulting from hypoxemia, reducing the risk of hepatic artery thrombosis after LT⁽¹⁷⁾.

Drugs aimed at interfering in the pathophysiological processes of the disease, such as angiogenesis inhibitors and mediators involved in vascular tone control, have been extensively studied. Garlic extract (vasodilator and angiogenesis inhibitor), methylene blue (NO synthetase inhibitor) and pentoxifylline (vasodilator and angiogenesis inhibitor) have proven somewhat effective in improving oxygenation in some studies in adults^(3,29,45). In children, a trial published in 2006 evaluated the effect of garlic extract on the PaO_2 of 15 patients with HPS, observing a 10-mmHg increase in the average PaO_2 in 53.3% of cases⁽⁴⁶⁾. However, controlled trials are still required to prove these benefits.

Invasive approaches have also been tested. Reducing portal pressure through intrahepatic transjugular shunt has an uncertain effect on HPS. Coil shunt embolization has already been described in case reports as a measure to improve hypoxemia, before or after LT, especially in patients with large arteriovenous communications. Although, there is a lack of evidence for its routine recommendation. In practice, to date, no intervention has shown sustained efficacy for improving hypoxemia other than LT, regarded as the only definitive treatment that reverses HPS and improves survival in all age groups^(3,5).

Liver transplantation

The role of LT in patients with HPS has evolved over the years. The presence of an intrapulmonary shunt was initially considered a contraindication to LT given the perception that such patients had worse outcomes. In the first half of the 1990s, cases of normalization of the V/Q ratio and resolution of HPS after LT were reported and, as a result, hypoxemia became a formal indication for the procedure. At the end of that decade, case series were published documenting the benefit of transplantation for this patient profile and, in 2002, severe and very severe HPS began to configure special criteria for the indication

of LT in some countries. This strategy was proposed with the aim of balancing results between patients with and without HPS, given that the prognosis of HPS appears to be worse than predicted by PELD/MELD scores alone^(3,22).

The impact of implementing this measure was evaluated in some studies, such as that by Goldberg et al. which enrolled a large cohort of adults and revealed greater survival in the LT waiting list for patients listed due to HPS as an exception criterion when compared to chronic liver disease patients without HPS (HR 0.53)⁽⁴¹⁾. In children, a similar analysis was performed by Raza et al. and showed that there were no differences in waitlist mortality between children listed for LT due to HPS and those listed for other reasons. In this study, patients with HPS (n=124) had a cumulative incidence of death on the waiting list at 250, 500, 750, and 1000 days similar to that observed for patients without HPS (n=3776) ($P=0.69$), suggesting the effectiveness of special criteria in mitigating the risk of death from HPS while waiting for an organ donation⁽²³⁾.

Published evidence shows excellent post-transplant results in children with HPS, with survival rates similar to or slightly lower than those of patients without HPS^(15,17,23). Furthermore, as demonstrated in TABLE 4, most studies showed complete normalization of post-LT arterial oxygenation in 100% of patients^(15,17,18,33-35). Al-Hussaini et al. demonstrated that there is a correlation between the time required for HPS resolution after LT and the severity of HPS, with later resolution in patients with lower PaO_2 in room air and higher shunt fractions at ^{99m}Tc -MAA⁽¹⁷⁾.

Regarding the impact of implementing the exception criterion on post-LT mortality, a systematic review published in 2021 compared transplant patients before and after the strategy. An improvement in survival rates of adults was demonstrated, reinforcing the adequacy of the criteria for this age group, however, there was no difference between the groups among pediatric patients. In children, survival at 30 days, 1 year, and 5 years was respectively 92.9%, 85.7%, and 85.7% before the special criteria and 97.4%, 97.4%, and 97.4% after its implementation ($P=0.09$)⁽²²⁾.

This discrepancy may be related to the cutoff point defined for granting priority for LT. According to current criteria, special status is only granted to

TABLE 4. Post-transplant evolution in the pediatric population.

Study	N	MV time	O ₂ time	ICU stay	Hospital stay	Improvement of hypoxemia	Survival	Follow-up
Obbergh et al. ⁽³⁵⁾	7	58h (13–145)	-	8.7 days (3–24)	-	100% Average time: 6 months (0.5–16)	-	-
Al- Hussaini et al. ⁽¹⁷⁾	14	1 day (1–12)	9 days (1–75)	3 days (2–13)	19 days (9–71)	100% Average time: 14 days (3–80)	85.7%	2–12.5 years
Willis et al. ⁽³⁴⁾	6	-	-	-	-	100% in 2 months	100%	2.9–10.6 years
Warner et al. ⁽¹⁸⁾	16	1 day (1–23)	12 days (2–139)	3 days (2–25)	20 days (11–168)	100%	87.5%	5–20 years
Turine Neto et al. ⁽³³⁾	21	1 day (1–23)	21 days (1–437)	PaO ₂ ≥50 7 days (4–10) PaO ₂ <50 24.5 days (14.7–37)	PaO ₂ ≥50 16 days (12–21) PaO ₂ <50 31.5 days (26.2–80.2)	100%	81%	90 months
Hoerning et al. ⁽¹⁵⁾	15	4.9 days	-	-	-	100% Average time: 14 months (6–18)	80%	1 year

MV: mechanical ventilation; O₂: necessity of supplemental O₂; ICU: intensive care unit.

patients with HPS with PaO₂ <60 mmHg, and this is questionable. While studies carried out with large cohorts of adults demonstrated worse post-transplant survival for patients with HPS with PaO₂ <45–50 mmHg^(41,47), justifying their prioritization, in pediatric patients this observation was not confirmed. In children, three studies compared outcomes between HPS patients with different PaO₂ ranges, and all of them revealed similar post-transplant survival rates between groups^(23,33,48). Differences were observed in intermediate outcomes, with longer times of mechanical ventilation, ICU stay, hospital stay, longer time to wean from supplemental O₂, higher rates of reintubation, and other postoperative clinical complications in patients with more severe HPS, however, there were no differences in mortality^(33,48).

These data suggest that children probably behave differently compared to adults concerning post-transplant recovery, since the severity of previous hypoxemia is not significantly related to a greater risk of death^(23,48). Raza et al. question the existence of other

preponderant factors that may increase the risk of death among children with HPS, other than PaO₂ <60 mmHg. In their study, patients with PaO₂ 60–69 mmHg – who would not be included in the exception criteria – presented survival rates of, respectively, 82.4%, 76.5%, and 76.5%, 1, 3, and 5 years after LT. Although not statistically significant ($P=0.13$), these rates were paradoxically lower than those observed in individuals with PaO₂ <50 mmHg (93.6%, 89.4%, and 89.4%) and PaO₂ 50–59 mmHg (97.4%, 92.1% and 92.1%). Therefore, the authors suggest that children with mild and moderate HPS may be at greater risk because they are not being prioritized according to the current criteria⁽²³⁾.

The only finding suggesting the influence of PaO₂ on post-LT mortality in children was reported by Pinto et al. in a systematic review that pointed towards better survival among patients who presented a positive hyperoxia test (PaO₂ >300 mmHg collected using an inspired fraction of O₂ equal to 100% ($P=0.045$))⁽²²⁾.

The TABLE 5 shows the highlights of this narrative review.

TABLE 5. Highlights in Pediatric Hepatopulmonary Syndrome.

FACTORS RELATED TO THE INCREASED OCCURRENCE OF HPS		
	<ul style="list-style-type: none"> • More common in cirrhotic than in non-cirrhotic portal hypertension. • More common in Biliary Atresia than in other chronic liver diseases. • More common in patients with polysplenia/interrupted inferior vena cava. • There is no established relationship between the severity of liver disease measured by Child-Pugh, MELD or PELD scores and the occurrence of HPS. 	
SCREENING AND DIAGNOSIS		
	What do we know?	New perspectives
Screening	SpO ₂ <96% has low sensitivity in the pediatric age group.	CBG collected from the ear lobe may be a less invasive screening method than arterial blood gas analysis (but has low specificity, especially in children under 2 years of age). The saturation differential between the supine and standing positions ≥ 4% may be promising as a screening method.
Diagnosis of gas exchange failure	Arterial blood gas analysis is the recommended method, but it is invasive and painful. Cutoff point in pediatrics: A-aO ₂ ≥15 mmHg	Other methods such as transcutaneous oxygen tension and the oxyhemoglobin dissociation curve have not yet been validated. A- aO ₂ above that expected by age group may be more sensitive.
Diagnosis of IPVD	CE-TTE has good accuracy ^{99m} Tc-MAA has good specificity.	The relationship of lung uptake to whole body uptake may be more sensitive than the percentage of brain uptake.
PROGNOSIS		
Mortality list	Similar among children listed by HPS as a special criteria when compared to those listed for other reasons.	
Post-LT survival	Similar or slightly lower in children with HPS when compared to those without HPS.	
Influence of pre-LT PaO ₂ on post-LT evolution	No difference was observed in post-LT survival between children with HPS of different PaO ₂ ranges. Longer MV time, ICU stay and hospital stay were observed in children with PaO ₂ <50 mmHg. A longer time was observed for the resolution of hypoxemia and O ₂ weaning in patients with lower PaO ₂ and higher shunt fractions. Greater survival was observed in children with PaO ₂ above 300 mmHg when collected using an inspired fraction of O ₂ equal to 100% (type 1 HPS).	

HPS: hepatopulmonary syndrome; CBG: capillary blood gases; A- aO₂: alveolar-arterial oxygen gradient; IPVD: intrapulmonary vascular dilations; CE-TTE: contrast enhanced transthoracic echocardiography; ^{99m}Tc-MAA: ^{99m}technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan; LT: liver transplant; MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit; PELD: Pediatric End-stage Liver Disease; MELD: Model for end-stage liver disease.

CONCLUSION

HPS is not an uncommon complication of cirrhosis in children and adolescents, especially in those in whom biliary atresia is the underlying condition. Its evolution is progressive, impacting quality of life and worsening survival with the native liver. Despite several studies investigating drug therapeutic options, LT remains the only definitive treatment for this condition. There are still many gaps to be filled related to the disease, and this article demonstrates that not

all findings from adult studies reflect the behavior of HPS in pediatric patients, especially about prognosis. For further conclusions on this topic, additional research is required.

Authors' contribution

Alberto LD, Fagundes EDT, Rodrigues AT and Ferreira AR: conceptualized the study and literature search. Alberto LD, Fagundes EDT, Rodrigues AT, Ferreira AR, Queiroz TCN and Castro GV: contributed equally to drafting the article and making critical

revisions related to important intellectual content of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the article to be published.

Orcid

Letícia Drumond Alberto: 0000-0001-6383-7690.

Eleonora DT Fagundes: 0000-0002-5671-9570.

Adriana Teixeira Rodrigues: 0000-0002-1735-5073.

Thaís Costa N Queiroz: 0000-0001-9917-9749.

Gustavo V de Castro: 0000-0003-1862-6071.

Alexandre R Ferreira: 0000-0001-6749-8980.

Alberto LD, Fagundes EDT, Rodrigues AT, Queiroz TCN, Castro GV, Ferreira AR. Síndrome hepatopulmonar em pacientes pediátricos com hipertensão portal – uma revisão integrativa. *Arq Gastroenterol.* 2024;61:e24040.

RESUMO – Contexto – A síndrome hepatopulmonar (SHP) é caracterizada pela tríade de oxigenação arterial anormal causada por distúrbios vasculares intrapulmonares (DVIP) no contexto de doença hepática ou hipertensão portal, com impacto na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Há ainda muitas lacunas na literatura sobre este tema, especialmente na Pediatria, cujas práticas são frequentemente extrapoladas de dados obtidos entre pacientes adultos. **Objetivo** – Apresentar uma síntese do conhecimento atual sobre a SHP na faixa etária pediátrica. **Métodos** – Trata-se de uma revisão narrativa. As bases de dados para pesquisa foram Medline, Embase, Elsevier, Lilacs e Scielo. As palavras-chave utilizadas foram “*hepatopulmonary syndrome*” AND *child, children, infant, preschool, pediatric*. **Resultados** – Nas crianças cirróticas, a prevalência da SHP pode chegar a 42,5%, sendo ainda mais comum naquelas com atresia biliar, atingindo até 63%. A triagem com oximetria de pulso (saturação de O₂ <96%), diferentemente dos adultos, tem baixa sensibilidade na faixa etária pediátrica. O manejo envolve cuidados de suporte com oxigenoterapia; o transplante de fígado é o único tratamento definitivo para reverter o quadro e a SHP é considerada situação especial para alocação na lista de espera. A mortalidade em lista é semelhante entre as crianças com SHP elencadas como situação especial quando comparada àquelas elencadas por outros motivos. As taxas de resolução completa da hipoxemia após o transplante de fígado são próximas de 100% em crianças. A sobrevida pós-transplante de fígado é semelhante ou ligeiramente menor em crianças com SHP quando comparadas àquelas sem SHP. Ao contrário dos achados em adultos, não foi observada diferença na mortalidade pós-transplante nas crianças de diferentes faixas de gravidade da hipoxemia, embora tenha sido observado maior tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar em crianças com PaO₂<50mmHg. **Conclusão** – A SHP não é uma complicação incomum na cirrose em crianças e adolescentes, principalmente quando a atresia biliar é a condição subjacente. Ainda há muitas lacunas a serem preenchidas em relação ao quadro, e este artigo demonstra que nem todos os dados obtidos em estudos com adultos refletem o comportamento da doença na pediatria, principalmente no que diz respeito ao prognóstico.

Palavras-chave – Síndrome hepatopulmonar; hipertensão porta; cirrose hepática; hipoxemia; transplante hepático; pediatria.

REFERENCES

1. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, Sokol RJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. *J Pediatr.* 2018;196:14-21.e1.
2. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Committee ET-FP-HVDPS. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861-80.
3. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016;100:1440-52.
4. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Pulmonary Complications of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis.* 2019;23:683-711.
5. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24:1285-98.
6. Chang SW, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:798-805.
7. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2010;139:130-9.e24. 8.
8. Lam SCJ, Naimi M, Sykes J, Gupta S. A Role for Alveolar Exhaled Nitric Oxide Measurement in the Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54:278-83.
9. Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica).* 2020;17:389-94.
10. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med.* 1998;129:375-8.
11. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1122-9.
12. 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;135:1168-75.
13. Pandey S, Sood V, Khanna R, Lal BB, Sood AK, Kabra SK, et al. Natural history, risk factors, and outcome of hepatopulmonary syndrome in pediatric liver diseases. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39:66-74.
14. Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, Epifanio M, Melere MU, Ferreira CT, et al. Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:10-5.
15. Hoerning A, Raub S, Neudorf U, Müntjes C, Kathemann S, Lainka E, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr.* 2014;164:546-52.e1-2.
16. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia: Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Adv Pediatr.* 2017;64:285-305.

17. Al-Hussaini A, Taylor RM, Samyn M, Bansal S, Heaton N, Rela M, et al. Long-term outcome and management of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatr Transplant*. 2010;14:276-82.
18. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, Ong E, van Mourik ID, Gupte G, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome. *Liver Transpl*. 2018;24:1271-9.
19. Kim KY, Kim TH, Lee JM, Yi NJ, Kim HY, Moon JS, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children. *Sci Rep*. 2021;11:4134.
20. Bulut OP, Abramowsky CR, Shehata BM, Romero R. Clinico-pathologic findings in children with hepatopulmonary syndrome. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32:253-8.
21. Gupta NA, Abramowsky C, Pillen T, Redd D, Fasola C, Heffron T, et al. Pediatric hepatopulmonary syndrome is seen with polysplenia/interrupted inferior vena cava and without cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13:680-6.
22. Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, Anderson A, Cajigas H, Simonetto DA, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. *Respir Med Res*. 2021;80:100852.
23. 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;29:134-44.
24. Tunggor G, Arikani C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12:353-7.
25. Awad MI-D, El-Arabi HA, El-Sharnoubi KA, Abo Dewan KA. Diagnostic evaluation of hepatopulmonary syndrome in Egyptian children with chronic liver disease. *J Egypt Soc Parasitol*. 2014;44:97-112.
26. Sari S, Oguz D, Sucak T, Dalgic B, Atasever T. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57:175-81.
27. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int*. 2015;35:1665-72.
28. Mushtaq I, Cheema HA, Malik HS, Waheed N. Indicators Of Hepatopulmonary Syndrome In Patients With Portal Hypertension. Its Various Aetiologies, Clinical Presentations And Outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33:14-9.
29. Gandhi KD, Taweeseed PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol*. 2021;13:1699-1706.
30. Snehavardhan P, Khanna R, Lal BB, Sood V, Sood AK, Alam S. Comparison of Two Diagnostic Criteria for Hepatopulmonary Syndrome-High Prevalence in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:623-7.
31. Santamaria F, Sarnelli P, Celentano L, Farina V, Vegnente A, Mansi A, et al. Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with chronic cholestasis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:374-9.
32. Russell-Jones E, Grammatikopoulos T, Greenough A, Dhawan A, Dassios T. Non-invasive assessment of intrapulmonary shunt and ventilation to perfusion ratio in children with hepatopulmonary syndrome before and after liver transplantation. *Respir Med*. 2021;180:106372.
33. Turine Neto P, Seda Neto J, da Fonseca EA, Porta G, Pugliese R, Benavides MAR, et al. Impact of hypoxemia on pediatric liver transplantation for hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Transplant*. 2021;25:e13968.
34. Willis AD, Miloh TA, Arnon R, Iyer KR, Suchy FJ, Kerker N. Hepatopulmonary syndrome in children - is conventional liver transplantation always needed? *Clin Transplant*. 2011;25:849-55.
35. Van Obbergh LJ, Carlier M, De Kock M, Otte JB, Moulin D, Veyckemans F. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: a review of the perioperative management of seven paediatric cases. *Paediatr Anaesth*. 1998;8:59-64.
36. Ueno T, Saka R, Takama Y, Yamanaka H, Tazuke Y, Bessho K, et al. Onset ages of hepatopulmonary syndrome and pulmonary hypertension in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017;33:1053-7.
37. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1006-12.
38. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5728-41.
39. Zhao H, Tsauo J, Zhang XW, Ma HY, Weng NN, Tang GS, et al. Technetium-99m-labeled macroaggregated albumin lung perfusion scan for diagnosis of hepatopulmonary syndrome: A prospective study comparing brain uptake and whole-body uptake. *World J Gastroenterol*. 2020;26:1088-97.
40. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:749-54.
41. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology*. 2014;146:1256-65.e1.
42. Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;155:268-79.
43. Mendizabal M, Goldberg DS, Piñero F, Arufe DT, José de la Fuente M, Testa P, et al. Isolated Intrapulmonary Vascular Dilatations and the Risk of Developing Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplant Candidates. *Ann Hepatol*. 2017;16:548-54.
44. Barbé T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sartet A, Gauthier F, et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr*. 1995;126:571-9.
45. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Bakshi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2010;24:183-8.
46. Najafi Sani M, Kianifar HR, Kianee A, Khatami G. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2427-31.
47. Kadry Z, Schaefer E, Krok K, Faust A, Stine JG, Schreiberman IR et al. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO. *JHEP Rep*. 2021;3:100351.
48. Shanmugam N, Hakeem AR, Valampampil JJ, Aldouri A, Bansal M, Reddy MS, et al. Improved survival in children with HPS: Experience from two high volume liver transplant centers across continents. *Pediatr Transplant*. 2021;25:e14088.
49. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics*. 2008;121:e522-7.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário:

Este estudo visa descrever a população pediátrica brasileira com HP de origem cirrótica ou não cirrótica complicada com SHP quanto a suas características clínicas, laboratoriais e evolutivas.

3.2. Objetivos secundários:

Comparar dados dos grupos com HP de origem cirrótica e não cirrótica.

Comparar dados dos grupos com cirrose causada por atresia de vias biliares e outras doenças hepáticas crônicas.

Buscar por fatores preditivos de risco para os diferentes desfechos nesta população.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Estudo retrospectivo observacional, multicêntrico, envolvendo cinco centros de referência no cuidado de crianças com doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica no Brasil: Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital das Clínicas da USP, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital das Clínicas da UNICAMP e Hospital Infantil Menino Jesus de São Paulo.

4.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica acompanhados nos ambulatórios de hepatologia pediátrica dos centros participantes com diagnóstico de SHP confirmado através dos critérios diagnósticos definidos pela Sociedade Respiratória Europeia (gradiente AaO₂ ≥ 15 mmHg em gasometria arterial e presença de shunts intrapulmonares), cujos resultados dos testes confirmatórios puderam ser recuperados em prontuário. Idade <18 anos à confirmação do diagnóstico da SHP.

4.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes portadores de comorbidades pulmonares ou cardiovasculares associadas e pacientes com diagnóstico de SHP relatado em prontuário cujos resultados de gasometria arterial ou de testes confirmatórios para as DVIP não puderam ser recuperados em prontuário.

4.4. Avaliação clínica, laboratorial e evolutiva

O protocolo de coleta de dados foi definido pelos pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG.

Foram pesquisados nos prontuários dados sobre a doença de base como sexo, idade ao diagnóstico da HP, sinal que levou ao diagnóstico da HP, etiologia da HP, presença e calibre de varizes esofágicas, presença de

gastropatia da hipertensão portal, ocorrência de hemorragia digestiva alta, gravidade da cirrose (escores Child-Pugh e PELD/MELD) e presença de comorbidades.

Em relação ao diagnóstico da SHP foram pesquisados os sinais/sintomas que levaram à suspeita, pressão arterial de oxigênio, pressão arterial de gás carbônico, saturação de oxigênio e gradiente alvéolo-arterial na gasometria arterial, método utilizado para diagnóstico das DVIP, idade, dados antropométricos, sinais e sintomas e saturação periférica de oxigênio ao diagnóstico da SHP e exames diagnósticos complementares realizados.

Em relação à evolução dos pacientes após a confirmação da SHP foi pesquisada a indicação e o momento de início de uso de oxigênio suplementar, a indicação e o momento de realização do TH, o tempo de ventilação mecânica após o TH, a saturação de oxigênio periférica após 30, 60 e 180 dias do TH, a ocorrência de óbito e os dados clínicos dos pacientes (antropometria, sinais e sintomas, SpO₂) na última consulta realizada no serviço de referência.

Foram ainda coletados dados laboratoriais dos pacientes ao diagnóstico da doença hepática de base, 12 meses antes do diagnóstico da SHP, ao diagnóstico da SHP e na última consulta no serviço. Foram eles: bilirrubina total, bilirrubina direta, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, gama glutamiltransferase, hemoglobina, contagem de leucócitos totais, contagem de plaquetas, atividade de protrombina, razão normatizada internacional, tempo de tromboplastina parcial ativado e creatinina.

4.5. Análise estatística

Os dados foram coletados através de revisão dos prontuários feitas por representantes de cada centro após a realização de reuniões de alinhamento para padronização do procedimento. Os dados coletados foram lançados na plataforma digital REDCap para construção da base de dados. Os pesquisadores de cada centro colaborador tiveram acesso para inclusão e edição limitado aos próprios dados. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG tiveram acesso a todos os dados inseridos e foram responsáveis por sua conferência e análise.

Foram apresentadas as medidas descritivas mínimo, máximo, mediana (Q2), quartis (Q1 e Q3), média e desvio padrão (d.p.) para descrever as variáveis do tipo quantitativa e frequências absolutas (n) e relativas(%) para descrever as variáveis do tipo categórica/ordinal. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das variáveis quantitativas entre dois grupos independentes. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação de variáveis quantitativas entre 3 ou mais grupos independentes. O teste não paramétrico de Friedman foi utilizado para comparação de variáveis quantitativas medidas em diferentes momentos nos mesmos indivíduos (amostras dependentes). Os testes Qui-quadrado de Pearson e/ou Exato de Fischer foram aplicados para investigar a associação entre duas variáveis do tipo categóricas. Para análise de sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meier e o log-rank test. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 5% ($p < 0,05$). Foi feito o cálculo do tamanho do efeito para testes não paramétricos para avaliar a magnitude dos resultados encontrados independentemente do tamanho das amostras. As análises estatísticas foram realizadas pelo SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4.6. Aspectos éticos


Este projeto está aprovado no COEP/UFMG (CAAE: 44356821.7.0000.5149) e nos COEPs dos centros colaboradores de acordo com as determinações locais. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais, responsáveis e termo de assentimento quando indicado à criança e adolescentes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLE

Hepatology

Hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with portal hypertension in Brazil: A multicenter study

Leticia Drumond Alberto¹  | Eleonora Druve Tavares Fagundes^{1,2} |
 Adriana Teixeira Rodrigues^{1,2} | Thaís Costa Nascentes Queiroz¹ |
 Gustavo Valverde de Castro² | Carlos Oscar Kieling³ |
 Sandra Maria Gonçalves Vieira³ | Natália Lamounier dos Martires Guerra⁴ |
 Natascha Silva Sandy⁴ | Gilda Porta⁵ | Irene Kazue Miura⁵ |
 Maria Ângela Bellomo Brandão⁶ | Gabriel Hessel⁶ |
 Adriana Maria Alves de Tommaso⁶ | Alexandre Rodrigues Ferreira^{1,2}

¹Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Medical School of Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁴Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵Hospital Infantil Menino Jesus, São Paulo, Brazil

⁶Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

Correspondence

Leticia Drumond Alberto, Paracatu St, 1283/ apt 601, Santo Agostinho, Belo Horizonte, Minas Gerais 30180-098, Brazil.
 Email: leticia.alberto@ebserh.gov.br

Funding information

None

Abstract

Objectives: To describe the clinical and laboratory characteristics and outcomes of pediatric hepatopulmonary syndrome (HPS) secondary to portal hypertension (PH) in Brazil.

Methods: Fifty-four pediatric patients diagnosed with PH and HPS according to the European Respiratory Society criteria were included in this multicenter retrospective study. Clinical and laboratory data at the time of diagnosing the underlying disease, 12 months before diagnosing HPS, at the time of diagnosing HPS, and at the time of the last consultation were collected from the medical records.

Results: PH was cirrhotic in 87% of patients. Biliary atresia was the predominant etiology (35.2%). The median age at the time of diagnosis was 7.8 years (interquartile range [IQR]: 4.7–10.8). Partial arterial oxygen pressure (PaO₂) of asymptomatic patients (44.4%) was higher than that of symptomatic patients ($p < 0.0001$). Peripheral oxygen saturation (SpO₂) was $\geq 96\%$ in eight patients, seven of whom had PaO₂ of < 70 mmHg. The hemoglobin levels were elevated at the time of diagnosing HPS ($p = 0.009$), whereas the platelet count was decreased ($p < 0.001$). The survival rates of the 66.6% of patients who underwent liver transplantation (LT) at 2 months and 1 year post-LT were 90.3% and 84.6%, respectively. The severity of HPS did not affect the general post-LT survival ($p = 0.787$).

Conclusions: HPS remains asymptomatic during initial stages. SpO₂ may not be a reliable screening test in pediatric patients. Elevated hemoglobin levels in PH may be related to hypoxemia. The severity of hypoxemia at the time of diagnosis does not affect post-LT survival.

KEYWORDS

hypoxemia, liver cirrhosis, liver transplantation

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

1 | INTRODUCTION

Hepatopulmonary syndrome (HPS), a complication of portal hypertension (PH) observed in patients with and without cirrhosis, can be attributed to the high circulating levels of vasodilators and angiogenic factors inducing microvascular remodeling in the pulmonary territory, with consequent alteration of the ventilation/perfusion (V/Q) ratio and the onset of progressive hypoxemia. Liver transplantation (LT) remains the only definitive treatment option for HPS.¹

In 2016, the International Liver Transplantation Society (ILTS) reaffirmed the following diagnostic criteria set forth by the European Respiratory Society (ERS) in 2004: (1) V/Q disturbance of ≥ 15 mmHg (or ≥ 20 mmHg if age is >64 years) documented using the alveolar-arterial oxygen (A-aO₂) gradient in arterial blood gases (ABG) while breathing room air; (2) intrapulmonary vascular dilations (IPVD) documented using contrast enhanced transthoracic echocardiography (CE-TTE) or ^{99m}Tc-Technetium-labeled albumin macroaggregates lung perfusion scintigraphy (^{99m}Tc-MAA); (3) underlying diagnosis of liver disease, PH, or congenital portosystemic shunts.^{2,3}

Although considered rare initially, the adoption of the ERS/ILTS diagnostic criteria and the performance of routine arterial blood gas analysis in some LT services has revealed a prevalence rate of $>40\%$ in children.⁴⁻⁷ Nevertheless, most pediatric case series comprised only a few patients, resulting in gaps in knowledge regarding prognostic factors and related outcomes.¹

Thus, this study aimed to describe the clinical and laboratory characteristics of Brazilian children and adolescents with HPS associated with PH to provide insights into this condition in pediatric patients.

2 | METHODS

This retrospective observational multicenter study included patients from five reference centers for children with chronic liver disease (CLD) and PH across Brazil: Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Hospital das Clínicas of the University of São Paulo, Hospital Sírio Libanês-Hospital Menino Jesus of São Paulo, and Hospital das Clínicas of the University of Campinas.

Patients aged <18 years diagnosed with CLD or noncirrhotic PH with HPS diagnosed according to the ERS/ILTS criteria (A-aO₂ gradient ≥ 15 mmHg in ABG while breathing room air and IPVD documented by CE-TTE or ^{99m}Tc-MAA) from 1997 to 2023 at the participating centers were included in the present study.^{2,3} Patients with pulmonary or cardiovascular comorbidities and those whose confirmatory test results were unavailable were excluded. Diagnoses were made

What is Known

- The hepatopulmonary syndrome (HPS) is a portal hypertension (PH) complication that affects cirrhotic and non-cirrhotic pediatric patients. Its prevalence is higher in patients with cirrhosis.
- Predictive factors for the development of HPS remain to be established.

What is New

- Elevated hemoglobin levels in patients with PH and hypersplenism may indicate the onset of hypoxemia and HPS.
- The severity of hypoxemia at the time of diagnosing HPS did not affect the post-liver transplantation survival rates.

based on clinical suspicion or on ABG measurements obtained during pre-LT assessments, as ABG analysis is not routinely performed for all children with CLD in our centers.

Relevant demographic and clinical characteristics, examination results, blood biochemistry studies, hemogram and arterial blood gas analysis results were collected from patients' medical records at the following time-points: at the time of diagnosing the underlying disease, 12 months before diagnosing HPS, at the time of diagnosing HPS, and at the time of the last consultation at the reference service. In addition, data regarding the indications, performance, and evolution of LT were also collected. Data between the cirrhotic and noncirrhotic groups were compared as well as data from cirrhotic patients due to biliary atresia (BA) and other CLD. A paired analysis was conducted with patients' laboratory data over time.

The arterial oxygen (PaO₂) was used to classify the severity of HPS as mild (PaO₂ ≥ 80 mmHg), moderate (PaO₂ 60–79 mmHg), severe (PaO₂ 50–59 mmHg), and very severe (PaO₂ < 50 mmHg).³ The hyperoxia test was defined as the PaO₂ measured while breathing room air and subsequently measured after breathing 100% oxygen. Oxygen therapy was defined as the need for home oxygen supplementation due to hypoxemia, maintained until LT, death, or the last follow-up. The follow-up duration was defined as the interval between the diagnosis of HPS and the last consultation at the reference service, with or without LT.

2.1 | Ethics statement

This study was registered in the Brazilian National Database for research involving human subjects

(<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>, reference number: CAAE 44356821.7.0000.5149) and approved by the Institutional Review Board of UFMG and collaborating centers. Informed consent and assent forms were obtained from parents/guardians and children/adolescents, respectively.

2.2 | Statistical analysis

Research Electronic Data Capture (REDCap) digital platform was used to construct a database.

Descriptive measures are presented as median (Q2), quartiles (Q1 and Q3), mean, and standard deviation (SD) to describe quantitative variables. Descriptive measures are presented as absolute (n) and relative (%) frequencies to describe categorical/ordinal variables. Quantitative variables were compared between the two independent groups using the nonparametric Mann–Whitney U -test. Quantitative variables were compared between ≥ 3 independent groups using the Kruskal–Wallis test. Quantitative variables measured at different times in the same individuals (dependent samples) were compared using the Friedman test. Multiple comparisons between different periods were performed using the Bonferroni correction. The association between two categorical variables was assessed using Pearson's chi-square and Fisher's exact tests. Survival analysis was conducted using the Kaplan–Meier curve and log-rank test. Statistical significance was set at $<5\%$. The effect size was calculated using non-parametric tests to assess the magnitude of the observed results, regardless of the sample size. All statistical analyses were conducted using SPSS 23.0 (IBM Corp.).

3 | RESULTS

3.1 | General data and diagnosis of the underlying disease

This study included 54 patients (female patients, 57.4%). PH was associated with cirrhosis in 87% of cases. The etiologies of cirrhosis were BA, cryptogenic cirrhosis, autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis, inborn error of metabolism, secondary sclerosing cholangitis, progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), and Caroli syndrome in 35.2%, 22.2%, 7.4%, 7.4%, 5.6%, 3.7%, 3.7%, and 1.8% of patients, respectively. The noncirrhotic patients had extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) (9.3%) and congenital hepatic fibrosis (3.7%). The median age at the time of diagnosing PH was 2.5 years (1.1–7.3).

Esophageal varices were observed in 41 of the 46 patients who underwent endoscopic examination, with upper gastrointestinal bleeding episodes being reported

in 44.4% of patients. Child-Pugh classification ($n = 46$) was A, B, and C in 54.3%, 32.6%, and 13% of patients, respectively. The median pediatric end-stage liver disease (PELD) and model for end-stage liver disease (MELD) scores ($n = 35$ and $n = 10$, respectively) were 1 (–3.0 to 9.0) and 9.5 (4.3–11.3), respectively.

3.2 | HPS diagnosis

The median age at the time of diagnosing HPS was 7.8 years (4.7–10.8) and the median interval between the diagnosis of PH and that of HPS was 4 years (2.3–6.3).

Arterial blood gas analysis revealed that the mean PaO₂ was 58.2 ± 10.9 mmHg in all patients diagnosed with V/Q disorder. HPS was classified as moderate (44.5%), severe (37%), and very severe (18.5%). IPVD was confirmed through CE-TTE and ^{99m}Tc-MAA in 98.1% and 40.7% of patients, respectively. Among the 25 patients who underwent a hyperoxia test, 4 and 10 patients had a PaO₂ of >300 mmHg and ≤150 mmHg after hyperoxia, respectively.

At the time of diagnosing HPS, 44.4% of patients were asymptomatic. The remaining patients presented with dyspnea. The mean PaO₂ of the asymptomatic patients was significantly higher than that of those with dyspnea (64.9 vs. 52.9 mmHg, $p < 0.0001$). One patient (1.9%) presented with platypnea, the most specific symptom of HPS. The mean peripheral oxygen saturation (SpO₂) of patients at the time of diagnosing HPS was 88.4 ± 8.9%. Eight patients (14.8%) with a mean PaO₂ of 58.4 ± 9.8 mmHg had the SpO₂ ≥ 96%. One of those had a PaO₂ of 79.5 mmHg.

3.3 | Comparison between cirrhotic and noncirrhotic patients and between those with BA and other CLD

Comparison between the clinical and laboratory characteristics of the cirrhotic and noncirrhotic groups revealed no statistically significant differences (Table 1).

Patients with cirrhosis and BA were compared with those with other CLD. The median age in the BA group was lower at the time of diagnosing PH (0.8 vs. 5 years; $p = 0.001$; $r = 0.58$) and HPS (5.9 vs. 9.9 years; $p < 0.001$; $r = 0.51$). Other clinical characteristics were similar between the groups, including the severity of HPS ($p = 0.144$), Child-Pugh classification ($p = 0.914$), and PELD score ($p = 0.817$).

3.4 | Evolution of HPS and outcomes

The median follow-up duration was 3 years (0.9–5.5). Home oxygen supplementation was indicated for 53.7% of patients, and the median time between the

TABLE 1 Comparison between clinical and laboratory characteristics of the cirrhotic versus noncirrhotic groups.

Variables	General (n = 54)	Cirrhotic (n = 47)	Noncirrhotic (n = 7)	p value
Female gender	31 (57.4%)	26 (55.3%)	5 (71.4%)	$p = 0.685^*$
Age at PH diagnosis median (Q1–Q3) in years	2.5 (1.1–7.3) $n = 42$	3.0 (0.9–7.5) $n = 35$	1.8 (1.3–4.8)	$p = 0.956^{**}$ $r = 0.01$
Age at HPS diagnosis (median (Q1–Q3) in years)	7.8 (4.7–10.8)	7.7 (4.2–11.0)	8.0 (7.6–10.5)	$p = 0.652^{**}$ $r = 0.06$
Interval between PH-HPS diagnosis (median (Q1–Q3) in years)	4.0 (2.3–6.3) $n = 42$	3.6 (2.2–6.3) $n = 35$	4.8 (2.9–6.8)	$p = 0.161^{**}$ $r = 0.22$
PaO ₂ (mean ± SD) mmHg	58.2 ± 10.9	58.2 ± 11.1	58.3 ± 10.5	$p = 0.767^{**}$ $r = 0.04$
HPS severity				$p = 0.756^*$
Moderate HPS	24 (44.5%)	21 (44.7%)	3 (42.8%)	
Severe HPS	20 (37.0%)	18 (38.3%)	2 (28.6%)	
Very severe HPS	10 (18.5%)	8 (17.0%)	2 (28.6%)	
Asymptomatic	24 (44.4%)	20 (42.6%)	4 (57.1%)	$p = 0.687^*$
Dyspnea	30 (55.6%)	27 (57.4%)	3 (42.9%)	$p = 0.687^*$
Platypnea	1 (1.9%)	1 (2.1%)	0	$p = 1.000^*$
Tachypnea	11 (20.4%)	11 (23.4%)	0	$p = 0.322^*$
Cyanosis	21 (38.9%)	17 (36.2%)	4 (57.1%)	$p = 0.411^*$
Clubbing	35 (64.8%)	31 (66%)	4 (57.1%)	$p = 0.687^*$
Palmar erythema	23 (42.6%)	21 (44.7%)	2 (28.6%)	$p = 0.685^*$
Spider nevi	15 (27.8%)	15 (31.9%)	0	$p = 0.171^*$
Ascites	4 (7.4%)	4 (8.5%)	0	$p = 1.000^*$
Orthodeoxia	1 (1.9%)	1 (2.1%)	0	$p = 1.000^*$
Encephalopathy	2 (3.7%)	2 (4.3%)	0	$p = 1.000^*$
SpO ₂ (mean ± SD) %	88.4 ± 8.9 $n = 41$	88.5 ± 9.1 $n = 37$	87.8 ± 6.7 $n = 4$	$p = 0.567^{**}$ $r = 0.09$

Abbreviations: HPS, hepatopulmonary syndrome; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PH, portal hypertension; Q1: first quartile; Q3: third quartile; SD, standard deviation; SpO₂, peripheral oxygen saturation.

*Probability of significance of Fisher's exact test; **Probability of significance of the Mann–Whitney *U* test. *r*: effect size for the nonparametric test.

diagnosis of HPS and the start of oxygen therapy was 34 days (5.5–303.5).

Among the 44 patients (81.5%) indicated to undergo LT, 35 patients underwent LT. Five patients waited for transplantation, one died, and one was lost to follow-up after LT was indicated. Indication for LT was withdrawn in two cirrhotic patients (Child-Pugh A5) who exhibited improvement before LT. The administration of immunosuppressants treated the underlying disease in the first patient diagnosed with AIH. The PaO₂ and A-aO₂ gradient were 63.4 mmHg and 35 at the time of diagnosing HPS. The corresponding values at time of the last consultation after approximately 1 year was 102.8 mmHg and –7.8, respectively. The pre-LT consultation of another patient diagnosed with PFIC 3 and HPS (PaO₂ 60.5 mmHg/A-aO₂ gradient 35/positive CE-TTE) was postponed owing to the coronavirus pandemic. Measurements taken 1.5 years later revealed PaO₂ and A-aO₂ gradient of 92 mmHg and 2.1, respectively. Tests conducted 2.3 years later revealed

spontaneous reversal of hypoxemia (PaO₂ 82 mmHg/A-aO₂ gradient 11.4) and normal CE-TTE. Thus, therapeutic measures were not implemented.

Ten patients were not considered for LT. Two were lost to follow-up and one died before undergoing transplant evaluation. Three patients had comorbidities that contraindicated LT including severe neurological disability, pulmonary hypertension, and immunodeficiency. Two patients were not listed due to social issues. One non-cirrhotic patient with PH due to EHPVO is under evaluation for a Meso-Rex shunt procedure. Additionally, one cirrhotic patient who was recently diagnosed with HPS is still under evaluation. The frequency of LT indications was significantly higher in the cirrhotic than in the non-cirrhotic group. No significant differences were observed in other characteristics related to the evolution of the cases (Table 2).

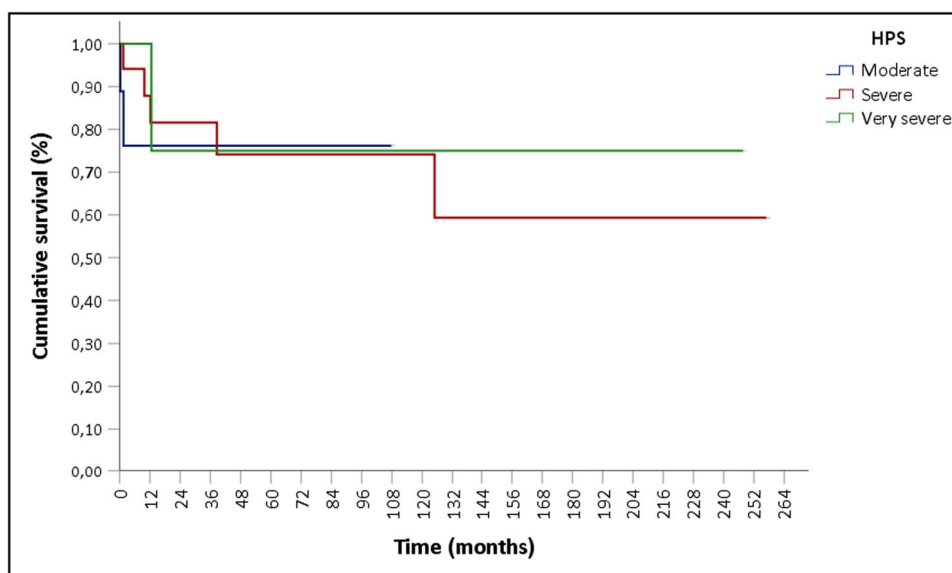
The median time between the diagnosis of HPS and LT was 6.8 months (3.5–13.3). Most transplantations were performed using living donors (85.7%). The median

TABLE 2 Comparison between the evolution of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic and noncirrhotic patients.

Features	General (n = 54)	Cirrhotic (n = 47)	Noncirrhotic (n = 7)	p value
Follow-up time after HPS diagnosis (median [Q1–Q3] in years)	3.0 (0.9–5.5)	3.2 (0.8–5.6)	3.0 (1.7–3.2)	$p = 0.671^{**}$; $r = 0.06$
Home oxygen therapy	29 (53.7%)	24 (51.1%)	5 (71.4%)	$p = 1.000^*$
Time between HPS diagnosis and oxygen therapy initiation (median [Q1–Q3] in days)	34.0 (5.5–303.5)	32.0 (5.3–471.0)	46.0 (6.0–210.0)	$p = 1.000^{**}$; $r = 0.00$
LT indicated	44 (81.5%)	41 (87.2%)	3 (42.8%)	$p = 0.017^*$
LT performed	35 (79.5%) $n = 44$	34 (82.9%) $n = 41$	1 (33.3%) $n = 3$	$p = 0.101^*$
Deaths	10 (18.5%)	10 (21.3%)	0	$p = 0.322^*$

Abbreviations: HPS, hepatopulmonary syndrome; LT, liver transplant; Q1, first quartile; Q3, third quartile.

*Probability of significance of Fisher's exact test; **Probability of significance of the Mann–Whitney *U*-test. *r*: effect size for the nonparametric test.

**FIGURE 1** Post-liver transplant survival by HPS severity classification. HPS, hepatopulmonary syndrome.

time on mechanical ventilation (MV) post-LT was 1 day.^{1–3} The mean SpO₂ 30 days post-LT was 96.6 ± 2.7%. PaO₂ ($p = 0.339$), severity of HPS ($p = 0.091$), response to the hyperoxia test ($p = 0.068$), mean hemoglobin level ($p = 0.759$), and severity of cirrhosis (PELD, $p = 0.263$; MELD, $p = 0.91$; Child-Pugh, $p = 0.112$) at the time of diagnosing HPS had no effect on the duration of MV post-LT.

The post-transplant survival rates for the overall group were 90.3% and 84.6% at 2 months and 1 year, respectively. No differences were observed between the survival rates of the groups according to the differences in the HPS severity classifications (log-rank test $\chi^2_{(2)} = 0.479$; $p = 0.787$) (Figure 1).

Ten patients in the cirrhosis group died. Eight patients died post-LT, with three deaths occurring within 60 days of surgery (10 days post-LT owing to diffuse gastric hemorrhage, 43 days post-LT owing to septic

shock, pulmonary edema, and pancreatitis, and 47 days post-LT owing to arrhythmia during perioperative retransplantation). The remaining five patients died 10 months, 1 year, 1 year, 3 years, and 11 years post-LT owing to complications unrelated to HPS. Outcomes of the 54 patients can be found in the Figure S1.

3.5 | Laboratory changes from underlying disease diagnosis to HPS diagnosis

Biochemical and liver function tests (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and bilirubin levels; prothrombin time; and activated partial thromboplastin time) did not indicate a worsening tendency compared with that at the time of diagnosing the underlying disease and HPS.

TABLE 3 Hemogram data throughout the follow-up period.

Laboratory data	Underlying disease diagnosis (1)	1 year before HPS diagnosis (2)	HPS diagnosis (3)	<i>p</i> value
Hb (mean ± SD) g/dL	11.0 ± 2.4	11.4 ± 2.0	12.8 ± 1.9	<i>p</i> = 0.009; <i>r</i> = 0.72 (1 = 2) < 3
Leucocytes (median [Q1–Q3])	9.235/μL (5.715–12.815)	4.515/μL (3.775–5.873)	4.275/μL (3.560–4.705)	<i>p</i> < 0.001; <i>r</i> = 2.01 1 > (2 = 3)
Platelets (median [Q1–Q3])	204.000/μL (123.500–443.750)	85.500/μL (68.000–120.500)	90.500/μL (69.750–125.750)	<i>p</i> < 0.001; <i>r</i> = 2.36 1 > (2 = 3)

Note: *p*, Probability of significance of the Friedman test (Z to the test statistics). *r*: Effect size for the nonparametric test.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; HPS, hepatopulmonary syndrome; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation.

Analysis of data from 26 patients with hemogram results available at three key time points during the follow-up period (at the time of diagnosing the underlying disease, 1 year before diagnosing HPS, and at the time of diagnosing HPS), revealed an increase in the mean hemoglobin (Hb) levels and a decrease in the median leukocyte and platelet counts (Table 3).

4 | DISCUSSION

HPS is a complication of PH with poor prognosis. Few studies evaluated HPS in pediatric populations, with most studies being single-center investigations with small sample sizes. This multicenter study provides a longitudinal follow-up of a significant cohort of pediatric patients with HPS and presents data from different stages of their clinical history.

Patients with cirrhosis-related PH were predominant in the sample. This finding may have been influenced by sampling bias; however, as most participating centers treated patients referred for LT, it is consistent with the findings of previous studies that revealed a higher prevalence of HPS in cirrhotic compared with non-cirrhotic patients.^{4,8,9} Furthermore, the proportion of children with BA as an underlying disease was higher, and the median age at the time of diagnosing HPS was lower in this group, reinforcing the rapid and progressive development of cirrhosis and PH among these patients.^{10,11}

At the time of diagnosing HPS, 44.4% of the patients were asymptomatic. The mean PaO₂ was higher in these patients, indicating that HPS results from the progressive evolution of pulmonary vascular alterations over time. The present study revealed that the onset of symptoms is related to the worsening of hypoxemia, reinforcing the fact that the disease is silent in its initial stages.^{12–14} Consistent with the findings of previous reports, digital clubbing, palmar erythema, and cyanosis were the most common findings on physical examination.^{14–19}

The ILTS guidelines recommend screening for HPS by assessing SpO₂ levels³ based on data demonstrating 100% sensitivity of SpO₂ < 96% for identifying adult

patients with PaO₂ < 70 mmHg.²⁰ However, the accuracy of this method is not the same in pediatric populations.^{5,9}

The present study emphasizes the limitation of pulse oximetry for HPS screening in children, given that eight (14.8%) patients with SpO₂ of ≥ 96% would have been missed. Seven of these patients had a PaO₂ of < 70 mmHg. Well-established screening strategies for HPS remain to be established.

The present study revealed no correlation between the severity of HPS and cirrhosis as assessed by the Child-Pugh, PELD, and MELD scores. Previous studies have reported divergent findings on this topic.^{4,5,7,10,17,19,21} Similarly, laboratory results have been inconsistent in literature.^{4,7,8,16} In the present study, the biochemical parameters or liver function values exhibited no consistent pattern over the follow-up period. Regarding hemogram data, some expected changes were observed, such as a decrease in platelet and leukocyte counts owing to the worsening of hypersplenism. However, in the paired analysis, mean hemoglobin levels increased between the baseline and the development of HPS. This finding contradicts expectations for patients with progressing cirrhosis and hypersplenism and may represent a compensatory response to chronic hypoxemia. The hemoglobin levels in HPS have previously been investigated as a predictive factor for increased risk of hepatic artery thrombosis post-LT.^{15,16} However, no longitudinal data have demonstrated an increase in hemoglobin levels relative to the baseline as a potential indicator of the onset of hypoxemia in patients with PH. To the best of our knowledge, this is the first study to report these findings.

Most patients who underwent LT received organs from living donors. The median interval between the diagnosis of HPS and LT was 6.8 months, a period typically required for donor and recipient preparation, as well as logistical arrangements.

The post-LT survival rates were 90.3% and 84.6% at 2 months and 1 year, respectively, in the present study. Three Brazilian studies reported an overall 1-year post-LT survival rates of 90.3%–93% in pediatric recipients.^{22–24} Some studies compared the post-LT survival of patients with and without HPS and reported similar or slightly lower values in patients with HPS.^{5,15,25}

The 1-year post-LT survival rate in the present study was slightly lower than the overall rate in Brazil, which may be attributed to the multicenter design and long follow-up period. Furthermore, some new cases did not have sufficient post-LT follow-up for inclusion in the survival analysis and were subsequently censored.

The severity of HPS was not correlated with worse outcomes in the present study. Previous studies have revealed that more severe hypoxemia was associated with higher rates of postoperative complications. However, this did not lead to higher mortality.^{25–27} This finding contrasts with the findings in adult populations, wherein more severe hypoxemia is associated with higher mortality.^{28,29}

This discrepancy between adult and pediatric populations raises concerns regarding the criteria used by organ allocation systems to prioritize HPS patients on the LT waiting list. Priority is given to those with PaO₂ < 60 mmHg owing to the higher mortality rate observed in adults with severe hypoxemia.^{3,21} Further research is required to refine these criteria, given that this correlation does not apply to pediatric patients.

The risk factors associated with mortality in patients with HPS could not be evaluated owing to the small number of events. The present study indicates the encouraging survival rates post-LT as a key factor when considering these patients for the procedure. The availability of living donor transplants and data indicating higher rates of postoperative complications in patients with more severe hypoxemia^{26,27} emphasizes that waiting for PaO₂ < 60 mmHg before considering LT is not mandatory.

A mean SpO₂ measurement of >96% on room air was observed 30 days post-LT, consistent with the findings of several pediatric studies reporting HPS resolution rates approaching 100% post-LT.^{5,15,16}

This case series also documented two cases of improvement in HPS without LT. Similar cases have been reported in the literature, with improvement in the underlying liver disease being observed in most cases.^{10,30,31} However, the patient with cirrhosis who experienced complete resolution of HPS without any concurrent improvement in the baseline liver condition represents a novel finding not previously described.

The present study is a retrospective study with limitations related to incomplete data from medical record reviews; however, it presents a multicenter case series involving leading reference centers for pediatric LT in Brazil that makes a significant contribution to the field of pediatric hepatology.

5 | CONCLUSION

This study reinforces data that demonstrates that HPS is silent during its initial stages. SpO₂ may not be a reliable screening test in pediatric population. An

increase in the hemoglobin level in a patient with PH may be related to hypoxemia, indicating the onset of this complication. Data obtained at the time of diagnosing HPS (PaO₂, hyperoxia test, Hb, and cirrhosis severity) were not correlated with the post-LT MV time. The severity of hypoxemia at the time of diagnosing HPS does not affect post-LT survival.

ACKNOWLEDGMENTS

The Article Processing Charge for the publication of this research was funded by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (ROR identifier: 00x0ma614).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

ORCID

Leticia Drumond Alberto  <https://orcid.org/0000-0001-6383-7690>

REFERENCES

- Lee WS, Wong SY, Ivy DD, Sokol RJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in children: recent advances in diagnosis and management. *J Pediatr*. 2018;196:14-21.e1.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary–Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-880.
- Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-1452.
- Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int*. 2015;35(6):1665-1672.
- Hoerning A, Raub S, Neudorf U, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr*. 2014;164(3):546-552.e2e1-2.
- Snehavardhan P, Khanna R, Lal BB, Sood V, Sood AK, Alam S. Comparison of two diagnostic criteria for hepatopulmonary syndrome-high prevalence in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):623-627.
- Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, et al. Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(1):10-15.
- Sari S, Oguz D, Sucak T, Dalgic B, Atasver T. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57(1):175-181.
- MI-D Awad, El-Arabi, El-Sharnouby HA, Abo KA, Dewan KA. Diagnostic evaluation of hepatopulmonary syndrome in Egyptian children with chronic liver disease. *J Egypt Soc Parasitol*. 2014;44(1):97-112.
- Pandey, S, Sood V, Khanna R, et al. Natural history, risk factors, and outcome of hepatopulmonary syndrome in pediatric liver diseases. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(1):66-74.
- Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary atresia: epidemiology, genetics, clinical update, and public health perspective. *Adv Pediatr*. 2017;64(1):285-305.

12. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-1129.
13. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: what we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5728-5741.
14. Mendizabal M, Goldberg DS, Piñero F, et al. Isolated intrapulmonary vascular dilatations and the risk of developing hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):548-554.
15. Al-Hussaini A, Taylor RM, Samyn M, et al. Long-term outcome and management of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):276-282.
16. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, et al. Hepatopulmonary syndrome in children: a 20-year review of presenting symptoms, clinical progression, and transplant outcome. *Liver Transpl*. 2018;24(9):1271-1279.
17. Kim KY, Kim TH, Lee JM, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children. *Sci Rep*. 2021;11(1):41348.
18. Bulut OP, Abramowsky CR, Shehata BM, Romero R. Clinicopathologic findings in children with hepatopulmonary syndrome. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32(4):253-258.
19. Mushtaq I, Cheema HA, Malik HS, Waheed N. Indicators of hepatopulmonary syndrome in patients with portal hypertension. Its various aetiologies, clinical presentations and outcome. *J Ayub Med Coll*. 2021;33(1):14-19.
20. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):749-754.e1.
21. Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: a systematic review. *Respir Med Res*. 2021;30:100852.
22. Tannuri ACA, Gibelli NEM, Ricardi LRS, et al. Living related donor liver transplantation in children. *Transplant Proc*. 2011;43(1):161-164.
23. Neto JS, Pugliese R, Fonseca EA, et al. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. *Liver Transpl*. 2012;18(5):577-584.
24. Porta G. *Três décadas de transplante hepático no Brasil*. Boletim da Sociedade Brasileira de Pediatria; 2022. <https://www.sbp.com.br/especiais/boletimabp-dezembro22/memoria/>
25. Raza MH, Kwon Y, Kobierski P, 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):134-144.
26. Turine Neto P, Seda Neto J, da Fonseca EA, et al. Impact of hypoxemia on pediatric liver transplantation for hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13968.
27. Shanmugam N, Hakeem AR, Valampampil JJ, et al. Improved survival in children with HPS: experience from two high volume liver transplant centers across continents. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14088.
28. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1256-1265.e1.
29. Kady Z, Schaefer E, Krok K, et al. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100351.
30. Willis AD, Miloh TA, Arnon R, Iyer KR, Suchy FJ, Kerkar N. Hepatopulmonary syndrome in children is conventional liver transplantation always needed? *Clin Transplant*. 2011;25(6):849-855.
31. Ueno T, Saka R, Takama Y, et al. Onset ages of hepatopulmonary syndrome and pulmonary hypertension in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(10):1053-1057.

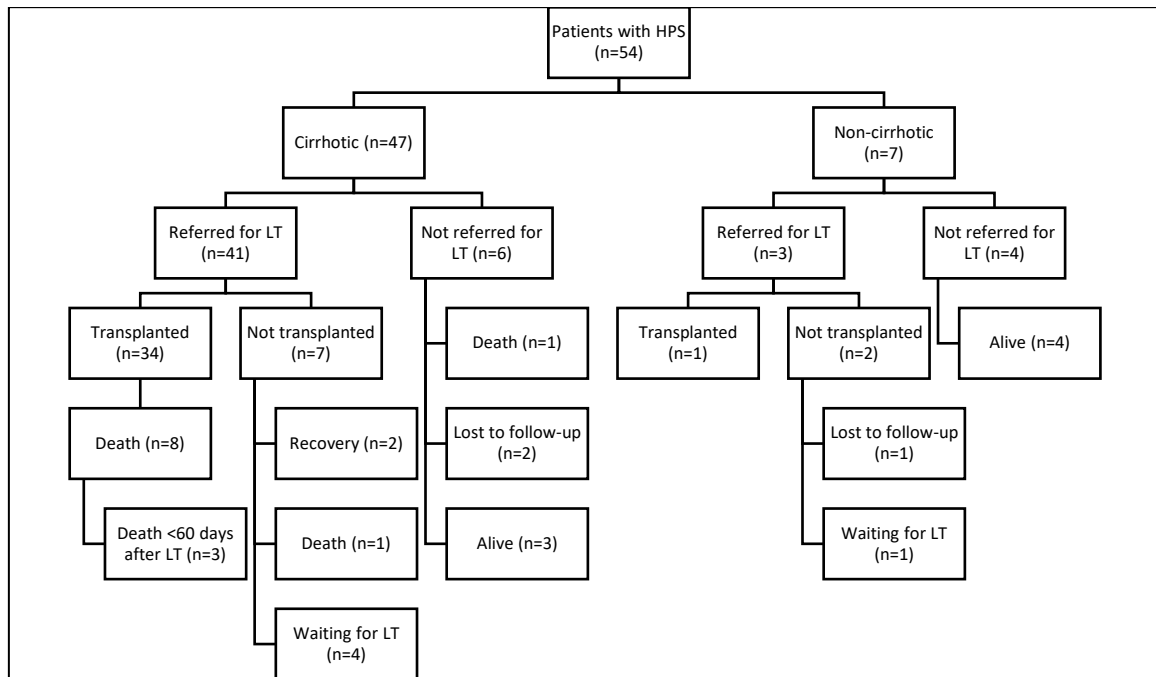
SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Alberto LD, Fagundes EDT, Rodrigues AT, et al. Hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with portal hypertension in Brazil: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2025;1-8.
doi:10.1002/jpn3.70306

Supplemental Digital Content (SDC)

Supplemental Figure 1: Outcomes of patients with hepatopulmonary syndrome.



HPS: hepatopulmonary syndrome; LT: liver transplant.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome hepatopulmonar tem se tornado cada vez mais prevalente em crianças e adolescentes em razão da utilização de critérios diagnósticos mais sensíveis e muito se avançou na compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos nas últimas décadas.

Apesar disso ainda há escassez de estudos controlados e, na literatura disponível, especialmente na faixa etária pediátrica, predominam estudos retrospectivos e casuísticas com número pequeno de pacientes. Trabalhos conduzidos com pacientes adultos têm orientado a construção das práticas clínicas neste campo, porém, nem todas as conclusões se aplicam às crianças e adolescentes, cabendo cautela aos hepatologistas pediátricos na extrapolação dos conceitos.

Até o momento, os estudos com pacientes pediátricos mostram sua maior ocorrência na população cirrótica, especialmente nos pacientes com atresia biliar e naqueles com malformações como a poliesplenia e a veia cava inferior interrompida. Entretanto, ainda não há fatores preditivos ou prognósticos bem estabelecidos. Sabemos, também, que o transplante hepático é capaz de reverter a condição e que os pacientes, embora estejam sujeitos a um maior risco de complicações pós-operatórias, têm apresentado sobrevida comparável àqueles transplantados sem SHP.

A realização de colaborações multicêntricas prospectivas com longo tempo de seguimento dos pacientes com hipertensão portal é necessária para a melhor compreensão de sua história natural.

7. ANEXOS

FICHA DO PROTOCOLO DE PESQUISA: SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PEDIATRIA

Dados gerais

- 1- NOME (INICIAIS): _____
- 2- DATA DE NASCIMENTO: ____/____/_____
- 3- SEXO: 0 – masculino | 1 – feminino
- 4- CENTRO DE REFERÊNCIA (HOSPITAL): _____
- 5- REGISTRO NO CENTRO DE REFERÊNCIA: _____

Dados da doença de base

- 6- DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NA HEPATOLOGIA DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA: ____/____/_____
- 7- DATA DO DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PORTA: ____/____/_____
- 8- SINAL QUE LEVOU AO DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PORTA
1 – Esplenomegalia | 2 – Varizes esofágicas ou gastropatia | 4 – Plaquetopenia | 8 – outro | 999 - SI
- 9- CAUSA DA HIPERTENSÃO PORTA:
0 – Cirrótica | 1 – Não cirrótica
- 10- ETIOLOGIA DA HIPERTENSÃO PORTA:
1 - Hepatite autoimune
2 - Colangite esclerosante primária
4 - Colangite autoimune
8 - Atresia de vias biliares
16 - Cirrose criptogênica
32 - Erro inato do metabolismo
64 - Trombose de veia porta
128 - Fibrose hepática congênita
256 – Outra: _____
999 – SI
- 11- VARIZES ESOFÁGICAS (REGISTRAR O MAIOR CALIBRE JÁ APRESENTADO)
0 – Fino | 1 – Médio | 2 – Grosso | 888 – NA (não tem varizes) | 999 – SI
- 12- GASTROPATIA DA HIPERTENSÃO PORTA
0 – Não | 1 – Sim | 999 – SI
- 13- EPISÓDIOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
0 – Não | 1 – Sim | 999 – SI
- 14- PRESENÇA DE COMORBIDADES (OUTRAS DOENÇAS QUE NÃO A HEPATOPATIA):
0 – Não | 1 – Sim. Qual: _____ | 999 – SI

LABORATÓRIO AO DIAGNÓSTICO DA HEPATOPATIA DE BASE	
OBS: aceitável dado de até 3 meses antes ou depois da data do diagnóstico	
AST (U/L)	limite superior da referência:
ALT (U/L)	limite superior da referência:
FA (U/L)	limite superior da referência:
GGT (U/L)	limite superior da referência:
Bilirrubina total (mg/dl)	
Bilirrubina direta (mg/dl)	
Ativ. Protrombina (%)	
RNI	
TTPa (segundos acima do controle)	
Creatinina (mg/dl)	
Hemoglobina (g/dl)	
Global leucócitos (valor absoluto)	
Plaquetas (valor absoluto)	

Dados da síndrome hepatopulmonar (SHP)

- 15- DATA DA SUSPEITA DA SHP: ____/____/____
- 16- DADO CLÍNICO QUE LEVOU À SUSPEITA:
1 – Sinal ou sintoma | 2 – Rastreamento por medida de saturação periférica de O₂ | 3 – Ambos | 999 – SI
- 17- DATA DA GASOMETRIA QUE CONFIRMOU A HIPOXEMIA: ____/____/____
- 18- PaO₂ NA GASOMETRIA: _____
- 19- PCO₂ NA GASOMETRIA: _____
- 20- SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NA GASOMETRIA: _____
- 21- GRADIENTE ALVÉOLO-ARTERIAL (A-a) DE O₂ (para o cálculo, na ausência de informações, considerar temperatura 37 graus e a elevação média da cidade acima do nível do mar): _____
- 22- DATA DA CONFIRMAÇÃO DAS VASODILATAÇÕES INTRAPULMONARES: ____/____/____
- 23- MÉTODO UTILIZADO PARA CONFIRMAR A PRESENÇA DAS VASODILATAÇÕES INTRAPULMONARES:
1 – Ecocardiograma com microbolhas | 2 – Cintilografia com macroagregados de albumina
4 – Angiografia pulmonar
- 24- DESCARTADAS CARDIOPATIAS E PNEUMOPATIAS QUE JUSTIFICASSEM O QUADRO
0 – Não | 1 – Sim | 999 – SI
- 25- PACIENTE FOI ENCAMINHADO PARA AVALIAÇÃO DO ESPECIALISTA
0 – Não | 1 – Cardiologista | 2 – Pneumologista | 3 – Ambos | 999 – SI
- 26- IDADE NO MOMENTO DA CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO: campo de preenchimento automático
- 27- TEMPO ENTRE O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE BASE E DA SHP: campo de preenchimento automático
- 28- PESO AO DIAGNÓSTICO (EM GRAMAS): _____ | 999 - SI
- 29- ESTATURA AO DIAGNÓSTICO (EM CM): _____ | 999 - SI
- 30- ESCORE CHILD-PUGH-TOURCOTTE AO DIAGNÓSTICO DA SHP
5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 888 – NA (não tem cirrose) | 999 – SI
- 31- ESCORE PELD/MELD NÃO CORRIGIDO AO DIAGNÓSTICO DA SHP: _____
- 32- SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO DA SHP:
0 – Nenhum | 1 – Dispneia | 2 – Platipneia | 3 – Ambos | 999 – SI
- 33- SINAIS AO DIAGNÓSTICO DA SHP (marque todos os presentes):
0 - Nenhum
1 - Taquipneia
2 - Cianose
4 - Ortodeoxia
8 - Baqueteamento digital
16 - Eritema palmar
32 - Aranhas vasculares
64 - Ascite
128 - Encefalopatia
256 – Outro
999 – SI

SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO (%) EM AR AMBIENTE AO DIAGNÓSTICO DA SHP:

- 34- Paciente assentado ou em ortostatismo: _____
- 35- Paciente em decúbito: _____
- 36- Posição do paciente não informada: _____
- 37- REALIZOU TESTE DA HIPERÓXIA
0 – Não | 1 – Sim
- 38- PaO₂ EM AR AMBIENTE: _____ | 999 – SI
- 39- PaO₂ APÓS OXIGÊNIO 100%: _____ | 999 – SI

40- REALIZOU ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX

0 – Não | 1 - Sim

41- RESULTADO ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX

0 – Normal | 1 – Fístula arteriovenosa | 2 – Doença parenquimatosa | 4 – Derrame pleural |
8 – Outro: _____ | 888 – NA (não fez angio TC)

42- REALIZOU ANGIOGRAFIA PULMONAR POR CATETERISMO

0 – Não | 1 - Sim

43- RESULTADO ANGIOGRAFIA PULMONAR POR CATETERISMO

0 – Normal | 1 – Fístula arteriovenosa presente | 2 – Outro | 888 – NA (não fez)

LABORATÓRIO AO DIAGNÓSTICO DA SHP

OBS: aceitável dado de até 3 meses antes ou depois da data do diagnóstico

AST (U/L)		limite superior da referência:
ALT (U/L)		limite superior da referência:
FA (U/L)		limite superior da referência:
GGT (U/L)		limite superior da referência:
Bilirrubina total (mg/dl)		
Bilirrubina direta (mg/dl)		
Ativ. Protrombina (%)		
RNI		
TTPa (segundos acima do controle)		
Creatinina (mg/dl)		
Hemoglobina (g/dl)		
Global leucócitos (valor absoluto)		
Plaquetas (valor absoluto)		

LABORATÓRIO 1 ANO ANTES DO DIAGNÓSTICO DA SHP

OBS: aceitável dado de até 3 meses antes ou depois da data solicitada

AST (U/L)		limite superior da referência:
ALT (U/L)		limite superior da referência:
FA (U/L)		limite superior da referência:
GGT (U/L)		limite superior da referência:
Bilirrubina total (mg/dl)		
Bilirrubina direta (mg/dl)		
Ativ. Protrombina (%)		
RNI		
TTPa (segundos acima do controle)		
Creatinina (mg/dl)		
Hemoglobina (g/dl)		
Global leucócitos (valor absoluto)		
Plaquetas (valor absoluto)		

Dados sobre a evolução da SHP

44- DATA DA ÚLTIMA CONSULTA NA HEPATOLOGIA: ____/____/____ | 999 - SI

45- TEMPO DE EVOLUÇÃO DA SHP (TEMPO ENTRE O DIAGNÓSTICO E A ÚLTIMA CONSULTA): campo de preenchimento automático

46- INDICADO USO DE OXIGÊNIO DOMICILIAR

0 – Não | 1 - Sim

47- DATA DE INÍCIO DO OXIGÊNIO DOMICILIAR: ____/____/____ | 888 – NA | 999 – SI

48- TEMPO ENTRE O DIAGNÓSTICO DA SHP E A INDICAÇÃO DE OXIGÊNIO DOMICILIAR: campo de preenchimento automático

49- PESO NA ÚLTIMA CONSULTA (EM GRAMAS): _____ | 999 - SI

50- ESTATURA NA ÚLTIMA CONSULTA (EM CM): _____ | 999 - SI

51- SINTOMAS NA ÚLTIMA CONSULTA:

0 – Não | 1 – Dispneia | 2 – Platipneia | 3 – Ambos | 999 – SI

52- SINAIS NA ÚLTIMA CONSULTA (marque todos os presentes):

0 - Nenhum

1 - Taquipneia

2 - Cianose

4 - Ortodeoxia

8 - Baqueteamento digital

16 - Eritema palmar

32 - Aranhas vasculares

64 - Ascite

128 - Encefalopatia

256 – Outro

999 – SI

SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO (%) EM AR AMBIENTE NA ÚLTIMA CONSULTA NA HEPATOLOGIA:

53- Paciente assentado ou em ortostatismo: _____

54- Paciente em decúbito: _____

55- Posição do paciente não informada: _____

LABORATÓRIO NA ÚLTIMA CONSULTA NA HEPATOLOGIA		
OBS: aceitável dado de até 3 meses antes ou depois da data solicitada		
AST (U/L)		limite superior da referência:
ALT (U/L)		limite superior da referência:
FA (U/L)		limite superior da referência:
GGT (U/L)		limite superior da referência:
Bilirrubina total (mg/dl)		
Bilirrubina direta (mg/dl)		
Ativ. Protrombina (%)		
RNI		
TTPa (segundos acima do controle)		
Creatinina (mg/dl)		
Hemoglobina (g/dl)		
Global leucócitos (valor absoluto)		
Plaquetas (valor absoluto)		

Transplante/Desfecho

56- INDICADO TRANSPLANTE HEPÁTICO:

0 – Não: Motivo _____ | 1 – Sim

57- REALIZOU TRANSPLANTE HEPÁTICO

0 – Não | 1- Sim, intervivos | 2 – Sim, doador cadáver

58- SE AINDA NÃO TRANSPLANTOU, SEGUE AGUARDANDO O TRANSPLANTE?

0 – Não | 1- Sim

59- DATA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO: ____/____/____ | 888 – NA | 999 - SI

60- TEMPO ENTRE O DIAGNÓSTICO DA SHP E O TRANSPLANTE HEPÁTICO: campo de preenchimento automático

61- TEMPO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA (EM DIAS) NO PÓS TRANSPLANTE: _____ | 888 – NA | 999 - SI

62- SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO 30 DIAS APÓS O TRANSPLANTE: _____ | 888 – NA | 999 - SI

63- SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO 180 DIAS APÓS O TRANSPLANTE: _____ | 888 – NA | 999 - SI

64- SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO 1 ANO APÓS O TRANSPLANTE: _____ | 888 – NA | 999 - SI

65- DESFECHO

0 – Vivo | 1 – Óbito | 999 - SI

66- DATA DO ÓBITO: ____/____/____ | 888 – NA | 999 – SI

67- CAUSA DO ÓBITO: _____

Outras informações sobre o caso que você julgue importantes / justificativas para a ausência de algum dado (campo livre):

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome hepatopulmonar em crianças e adolescentes: um estudo de prevalência, apresentação clínica e evolução

Pesquisador: ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44356821.7.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.636.230

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional, a ser realizado no serviço de hepatologia pediátrica do HC-UFMG/EBSERH para avaliar a prevalência e as características clínicas dos pacientes pediátricos com doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica e síndrome hepatopulmonar (SHP). Segundo o protocolo atual de atendimento todos os pacientes com diagnóstico doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica devem ter a saturação arterial de oxigênio avaliada em cada consulta para triagem de hipoxemia. Para aqueles com saturação 95% é habitualmente solicitada a gasometria arterial e caso se comprove a existência de hipoxemia é solicitado ecocardiograma com contraste (ecocardiograma com microbolhas) para diagnóstico de SHP e o teste de hiperoxia é realizado se o ecocardiograma com microbolhas for positivo. Nosso protocolo é atualizado, mas com este trabalho nós nos propomos a avaliar a prevalência da SHP, as características clínicas dos pacientes e a sobrevida após o diagnóstico. Os pacientes serão também avaliados quanto a idade, sexo, causa da hepatopatia, tempo de doença, a presença ou não de SHP e quanto a sinais e sintomas associados à SHP

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Avaliar a prevalência de SHP entre os pacientes pediátricos com doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica e as características clínicas e laboratoriais destes pacientes.

Objetivo Primário:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.636.230

Determinar a prevalência de SHP dentre os pacientes pediátricos com doença hepática crônica e/ou HP não cirrótica.

Objetivo Secundário:

Objetivo 2: Avaliar as características clínicas e idade, sexo, causa da hepatopatia, tempo de doença e exames laboratoriais dentre os pacientes com SHP e comparar com pacientes sem SHP.

Objetivo 3: Comparar as características clínicas e idade, sexo, causa da hepatopatia, tempo de doença e exames laboratoriais entre os pacientes com saturação < ou igual a 95% que confirmaram SHP e aqueles que não confirmaram a SHP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Todos os procedimentos que serão realizados estão dentro da rotina de atendimento aos pacientes e serão realizados apenas se houver indicação clínica para tal, incluindo as coletas de materiais para exames laboratoriais, mesmos os mais dolorosos como a gasometria arterial, o exame clínico e os exames de imagem.

Existe porém o risco de quebra de sigilo médico sobre dados do paciente, incluindo sua identidade. Para reduzir o risco, para a construção de Base de Dados não revelaremos os nomes dos pacientes que participarão do estudo, o que garante a integridade e sigilo dos mesmos.

É importante ainda frisar que o acompanhamento e o tratamento dos pacientes independem de sua participação na pesquisa.

Benefícios:

Conhecer mais sobre a SHP na faixa pediátrica com o objetivo de melhorar nossa assistência e ajudar outros pesquisadores

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa relevante para hepatologia pediátrica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2) Aprovação da Câmara Departamental da Pediatria assinada
- 3) Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas)
- 4) Instrumentos de coleta de dados e
- 5) Projeto completo
- 6) TCLE como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Foi informado sobre a metodologia, o objetivo e o armazenamento de 05 anos dos dados, salvaguardando a sua

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.636.230

consulta. Esclarece que não haverá qualquer forma de pagamento, mas disponibiliza apoio em caso de gerar algum risco à integridade física, mental ou de qualquer outra natureza ao participante. Consentimento para registro de áudio, vídeo, imagens. Dados do pesquisador e do COEP relatados.

No artigo 9 do Capítulo II da Resolução 510, trata os seguintes direitos dos participantes:

I – ser informado sobre a pesquisa;

II – desistir a qualquer momento de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo;

III – ter sua privacidade respeitada;

IV – ter garantida a confidencialidade das informações pessoais;

V – decidir se sua identidade será divulgada e quais são, dentre as informações que forneceu, as que podem ser tratadas de forma pública:

VI – ser indenizado pelos danos decorrentes da pesquisa, nos termos da Lei; e

VII – o ressarcimento das despesas diretamente decorrentes de sua participação da pesquisa.

8) TALE:apresentado como carta convite a menores de 17 anos com linguagem acessível. Pode ser necessário mais de um modelo de TALE por idade (6 a 8 anos – 9 a 12 anos – 12 a 17 anos, por exemplo, pois a compreensão é diferente por faixas etárias). . Foi informado o objetivo, o procedimento, os riscos e desconforto e os benefícios. Foi assegurado o sigilo e o direito à recusa. Campos de assinatura presente. Consentimento para registro de áudio, vídeo, imagens. Dados do pesquisador e do COEP relatados.

9) Termo de uso de imagens: Caso a imagem do participante não seja utilizada apenas pela equipe de pesquisa e tenha possibilidade de ser divulgada, é preciso pedir autorização de uso da imagem do participante para fins de divulgação no TCLE ou, ainda melhor, em documento específico, como um termo de autorização/cessão de imagens para fins científicos.

10) Não foi incluído Termo de constituição de biorepositório, caso a pesquisa envolva armazenamento de dados biológicos, conforme a Resolução 411/2011

Recomendações:

Conforme a Resolução CNS 510/16 e 466/12, se faz imprescindível o processo de assentimento para os esclarecimentos da pesquisa aos participantes, com uma linguagem acessível a cada faixa etária, antes da assinatura do termo de assentimento, de forma a resguardar a autonomia e voluntariedade do participante.

-Se houver intenção futura de divulgação científica de imagens do paciente (ex: ultrassom), deve-se anexar o Termo de Cessão de Imagem para fins científicos na Plataforma Brasil, sob forma de emenda.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.636.230

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, somos pela aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1687606.pdf	10/03/2021 13:18:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_SHP.pdf	10/03/2021 13:17:22	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	10/03/2021 13:15:58	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	10/03/2021 13:14:28	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_15_17_ANOS.pdf	10/03/2021 13:09:59	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_11_14_ANOS.pdf	10/03/2021 13:09:48	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_07_10_anos.pdf	10/03/2021 13:09:34	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/03/2021 13:09:19	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Outros	parecer_GEP_HCUFGM.pdf	10/03/2021 13:08:55	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Outros	aprovacao_camara_departamento_pe	10/03/2021	ADRIANA TEIXEIRA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.636.230

Outros	d.pdf	13:08:08	RODRIGUES	Aceito
Declaração de concordância	parecer_UFpediatria_hepatopulmonar.pdf	10/03/2021 13:07:39	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	FORMULARIO_PESQUISA_GEP_SHP.pdf	10/03/2021 13:05:03	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_PESQUISADOR.pdf	10/03/2021 13:04:23	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/03/2021 10:40:55	ADRIANA TEIXEIRA RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 07 de Abril de 2021

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

Pesquisadores responsáveis: Adriana Teixeira Rodrigues e Thais Costa Nascentes Queiroz. Telefone: 31-33079440. E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com.

Este é um convite especial para seu filho(a), (nome) participar voluntariamente de um estudo sobre síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta. Os responsáveis por este estudo são as doutoras Adriana Teixeira Rodrigues e Thais Costa Nascentes Queiroz.

A síndrome hepatopulmonar é uma alteração da capacidade do pulmão de manter uma oxigenação adequada do sangue por causa de uma vasodilatação nas artérias intrapulmonares. Essa vasodilatação é secundária a um excesso de moléculas vasodilatadoras não depuradas adequadamente pelo fígado doente. Ela pode ocorrer em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e/ou hipertensão porta. A hipertensão porta geralmente é secundária a cirrose mas, pode ocorrer em outras condições sem hepatopatia como a que ocorre na presença de trombose da veia porta. A presença da síndrome hepatopulmonar é uma condição grave, revertida apenas pelo transplante hepático.

O propósito deste estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com doença hepática crônica e hipertensão porta que desenvolveram síndrome hepatopulmonar. Estas informações nos ajudarão a compreender as características de crianças com doença hepatopatia crônica e acometimento pulmonar.

O motivo que nos leva a estudar a síndrome hepatopulmonar é a necessidade de entender melhor sua apresentação e evolução para que possamos melhorar o tratamento no futuro.

Para participar do estudo, seu filho, conforme rotina do Hospital das Clínicas, será examinado pelo médico dele. O exame médico **inclui a avaliação dos sinais e sintomas relatados e o exame físico realizado pelo seu médico. O exame físico atualmente já inclui dentre os dados vitais a avaliação da oximetria de pulso.** Após a exame médico e de acordo com a recomendação da equipe de hepatologia pediátrica podem ser solicitados exames complementares, como: exames de sangue, ultrassom, biopsia, ecocardiograma com contraste de microbolhas (o contraste com microbolhas é realizado pela infusão de soro fisiológico após o mesmo ser agitado para formar as microbolhas). Esses exames serão solicitados pela equipe assistencial de acordo com indicação clínica. Nós não pediremos exames exclusivo para o estudo e sem indicação clínica. Não vamos interferir no tratamento do seu filho.

As informações para o nosso estudo serão coletadas a partir do prontuário do seu filho e anotadas em um outro formulário com os dados do estudo aqui proposto. Seu filho receberá um Número de Identificação de Paciente (NIP). As informações recolhidas não irão conter o nome de seu filho, assim a identidade dele não será revelada. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos médicos, mas seu filho não será pessoalmente identificado em publicação resultante da informação recolhida neste estudo. Nós manteremos os registros guardados sob nossa responsabilidade por um período até 5 anos após o término da pesquisa.

Lembramos que a sua participação no projeto tem caráter voluntario e não lhe trará nenhum tipo de ônus ou remuneração. Não haverá nenhum benefício direto para o seu filho pela participação na pesquisa.

O benefício será o de poder contribuir para uma melhor compreensão da síndrome hepatopulmonar na infância e talvez para uma melhora do controle dos sintomas no futuro. O risco para o seu filho, relacionado à pesquisa diretamente, é apenas o de quebra de sigilo da identidade dele. Para reduzir esse risco nos comprometemos a reduzir o número de pessoas com acesso ao nome dele e ele será identificado na pesquisa por um número (Número de Identificação de Paciente).

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você poderá optar por não permitir que seu filho participe do estudo. Neste caso basta comunicar às pesquisadoras: Dra. Adriana Teixeira Rodrigues e Dra. Thais Costa Nascentes Queiroz pelos telefones (31) 3307-9440 ou 3307-9441 ou e-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com.

No caso de perguntas sobre este estudo ou lesão relacionada com a pesquisa, fazer contato com as pesquisadoras: Dra. Adriana Teixeira Rodrigues e Dra. Thais Costa Nascentes Queiroz, pelos telefones (31) 3307-9440 ou 3307-9441 ou e-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com.

Sentindo-se esclarecido (a) em relação à proposta e concordando em participar voluntariamente desta pesquisa, peço-lhe a gentileza de assinar e devolver o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado em duas vias, sendo que uma das vias ficará com o(a) senhor(a) e a outra será arquivada pelos pesquisadores por cinco anos, de acordo com a Resolução 466/2012.

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG deve ser contatado apenas nos casos de dúvidas sobre ética em pesquisas.


Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br.

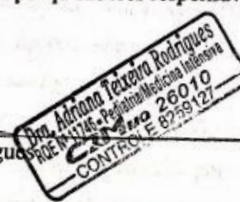
Desde já agradecemos sua colaboração.

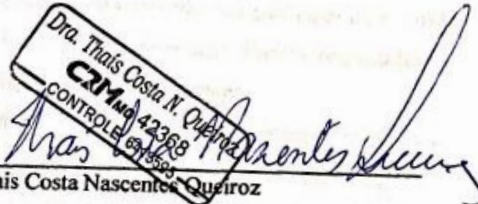
Assinatura (rúbrica) dos pesquisadores responsáveis:


Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rúbrica) dos pesquisadores responsáveis:


Adriana Teixeira Rodrigues
Tel 31- 33079440
adrianatr92@gmail.com




Thais Costa Nascentes Queiroz
Tel 31- 33079440
thaisqueiroz@gmail.com



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, portador do CPF _____, nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ e e-mail _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Concordo que os materiais e as informações obtidas relacionadas à minha pessoa poderão ser utilizados em atividades de natureza acadêmico-científica, desde que assegurada a preservação de minha identidade. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar, de modo que declaro que concordo em participar desse estudo e recebi uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome paciente:

Data:

Assinatura do _____
responsável

Nome do _____
responsável

Membro da equipe

Assinatura do membro da equipe

Pesquisador principal: Adriana Teixeira Rodrigues ou Thais Costa Nascentes Queiroz

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

TERMO DE ASSENTIMENTO (07-10 anos)

Título do Projeto: Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

Pesquisadores responsáveis: Dra. Adriana Teixeira Rodrigues e Dra. Thais Costa Nascentes Queiroz.
Telefone: 31-33079440. E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do nosso estudo intitulado Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

A síndrome hepatopulmonar é uma alteração da capacidade do pulmão de manter uma oxigenação adequada do sangue por causa de uma vasodilatação nas artérias intrapulmonares. Essa vasodilatação é secundária a um excesso de moléculas vasodilatadoras não depuradas adequadamente pelo fígado doente. Ela pode ocorrer em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e/ou hipertensão porta. A hipertensão porta geralmente é secundária a cirrose mas, pode ocorrer em outras condições sem hepatopatia como a que ocorre na presença de trombose da veia porta. A presença da síndrome hepatopulmonar é uma condição grave, revertida apenas pelo transplante hepático.



Em primeiro lugar vamos explicar o que significa assentimento

Assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança) para participar de um estudo. Pode ser que este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele, você pode assinar este documento. Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com doença crônica do fígado e/ou hipertensão porta e que desenvolveram síndrome hepatopulmonar (dificuldade de manter oxigenação do sangue adequada por causa da dilatação dos vasos intrapulmonares). As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com doença crônica do fígado e acometimento pulmonar.

O motivo deste convite é que você se enquadra nos seguintes critérios de inclusão: ser portador de doença do fígado (hepatopatia crônica) e/ou ter hipertensão pulmonar.

Durante seu tratamento médico, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição clínica (**que é o que você e seus responsáveis relatam para o seu médico e como era seu exame físico que atualmente já inclui a avaliação da oximetria de pulso**), sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Nós não vamos interferir no seu tratamento em nenhum momento. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que

fazer fora da pesquisa.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Caso hajam danos decorrentes dos riscos desta pesquisa, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelo ressarcimento e pela indenização.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Adriana ou Dra. Thais, E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com).




Agora se você tiver dúvidas sobre ética em pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.

Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Desde já agradecemos sua colaboração.

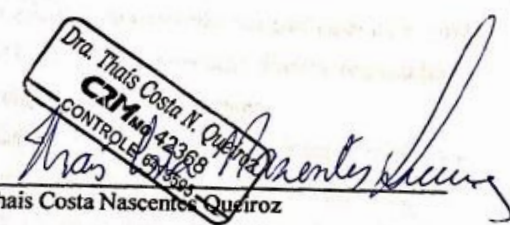
Assinatura (rúbrica) dos pesquisadores responsáveis:


Adriana Teixeira Rodrigues

Tel 31- 33079440

adrianatr92@gmail.com




Thais Costa Nascentes Queiroz

Tel 31- 33079440

thaisqueiroz@gmail.com



TERMO DE ASSENTIMENTO (11-14 anos)

Título do Projeto: Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

Pesquisadores responsáveis: Adriana Teixeira Rodrigues e Thais Costa Nascentes Queiroz. Telefone: 31-33079440. E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com

Nós, Dra Adriana e Dra. Thais, convidamos você, a participar do nosso estudo intitulado Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

A síndrome hepatopulmonar é uma alteração da capacidade do pulmão de manter uma oxigenação adequada do sangue por causa de uma vasodilatação nas artérias intrapulmonares. Essa vasodilatação é secundária a um excesso de moléculas vasodilatadoras não depuradas adequadamente pelo fígado doente. Ela pode ocorrer em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e/ou hipertensão porta. A hipertensão porta geralmente é secundária a cirrose mas pode ocorrer em outras condições sem hepatopatia como a que ocorre na presença de trombose da veia porta. A presença da síndrome hepatopulmonar é uma condição grave, revertida apenas pelo transplante hepático.

Pode ser que este documento denominado **Termo de Assentimento Livre e Esclarecido** contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente. Para esclarecer: assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (menores de 18 anos) para participar de um estudo científico.

Apenas depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele, você pode assinar este documento. Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com doença crônica do fígado e/ou hipertensão porta e que desenvolveram síndrome hepatopulmonar (dificuldade de manter oxigenação do sangue adequada por causa da dilatação dos vasos intrapulmonares). As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com doença crônica do fígado e acometimento pulmonar.

O motivo deste convite é que você se enquadra nos seguintes critérios de inclusão: ser portador de doença do fígado (hepatopatia crônica) e/ou ter hipertensão pulmonar.

Durante seu tratamento médico, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição clínica (**o que você e seus responsáveis relataram para o seu médico, seu exame físico que atualmente já inclui a avaliação da oximetria de pulso**), sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Nós não vamos interferir no seu tratamento em nenhum momento. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que fazer fora da pesquisa.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem

financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.


Caso hajam danos decorrentes dos riscos desta pesquisa, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelo ressarcimento e pela indenização.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Adriana ou Dra Thais, E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com).

Agora se você tiver dúvidas sobre ética, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Desde já agradecemos sua colaboração.

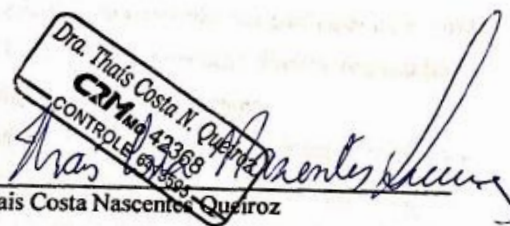
Assinatura (rúbrica) dos pesquisadores responsáveis:


Adriana Teixeira Rodrigues

Tel 31- 33079440

adrianatr92@gmail.com




Thais Costa Nascentes Queiroz

Tel 31- 33079440

thaisqueiroz@gmail.com



TERMO DE ASSENTIMENTO (15 – 17 anos)

Título do Projeto: Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

Pesquisadores responsáveis: Adriana Teixeira Rodrigues e Thais Costa Nascentes Queiroz. Telefone: 31-33079440. E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com

Nós, Dra Adriana e Dra. Thais, convidamos você, a participar do nosso estudo intitulado Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica.

A síndrome hepatopulmonar é uma alteração da capacidade do pulmão de manter uma oxigenação adequada do sangue por causa de uma vasodilatação nas artérias intrapulmonares. Essa vasodilatação é secundária a um excesso de moléculas vasodilatadoras não depuradas adequadamente pelo fígado doente. Ela pode ocorrer em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e/ou hipertensão porta. A hipertensão porta geralmente é secundária a cirrose mas pode ocorrer em outras condições sem hepatopatia como a que ocorre na presença de trombose da veia porta. A presença da síndrome hepatopulmonar é uma condição grave, revertida apenas pelo transplante hepático.

Este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido pode ter palavras que você não entenda. Se isso acontecer, por favor, peça ao responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente. Para esclarecer: assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (menores de 18 anos) para participar de um estudo científico.

Por favor, leia atentamente as informações abaixo antes de dar seu assentimento para participar ou não do estudo.

O objetivo do nosso estudo é obter informações sobre crianças e adolescentes com doença crônica do fígado e/ou hipertensão porta e que desenvolveram síndrome hepatopulmonar (dificuldade de manter oxigenação do sangue adequada por causa da dilatação dos vasos intrapulmonares). As informações coletadas nos ajudarão a compreender as características das crianças com doença crônica do fígado e acometimento pulmonar.

O motivo deste convite é que você se enquadra nos seguintes critérios de inclusão: ser portador de doença do fígado (hepatopatia crônica) e/ou ter hipertensão pulmonar.

Durante seu tratamento médico, nós faremos a coleta dos dados sobre sua condição clínica (**o que você e seus responsáveis relataram para o seu medico, seu exame físico que atualmente já inclui a avaliação da oximetria de pulso**), sobre os exames que foram solicitados e sobre o tipo de tratamento que os médicos fizeram diretamente do seu prontuário médico. Nós não vamos interferir no seu tratamento em nenhum momento. Os exames a serem realizados são os mesmo que você teria que fazer fora da pesquisa.

Lembramos a você que os exames médicos e os exames complementares são parte seu tratamento e não dependem deste estudo. Nós iremos apenas coletar os dados que o seu médico anotou no seu prontuário e manteremos os registros da pesquisa guardados sob nossa responsabilidade por um período até 5 anos após o término da mesma.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador responsável.

O pesquisador responsável irá tratar a sua identidade com sigilo e privacidade. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Caso hajam danos decorrentes dos riscos desta pesquisa, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelo ressarcimento e pela indenização.

Por fim, se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo, você deve contatar uma das pesquisadoras (Dra. Adriana ou Dra Thais, E-mail: adrianatr92@gmail.com e thaisqueiroz@gmail.com).

Agora se você tiver dúvidas sobre ética, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II 2º andar sala 2005, Campus Pampulha 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Telefax: (31) 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Assinatura dos pesquisadores:

Desde já agradecemos sua colaboração.

Assinatura (rúbrica) dos pesquisadores responsáveis:

  Adriana Teixeira Rodrigues Tel 31- 33079440 adrianatr92@gmail.com	  Thais Costa Nascentes Queiroz Tel 31- 33079440 thaisqueiroz@gmail.com
--	---

Declaração de Assentimento do participante

Eu, _____, portador do CPF _____, nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo [Síndrome hepatopulmonar em crianças com hipertensão porta: um estudo de prevalência, apresentação e evolução clínica, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Tendo o termo de consentimento do meu responsável já sido assinado, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma via deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Nome do responsável pelo menor

Nome do menor

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas quanto aos aspectos éticos deste estudo, você, ou os responsáveis por você, poderão consultar o: Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG): Avenida Antônio Carlos, 6627.