

**LETÍCIA DRUMOND ALBERTO**

**FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES: REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS,  
DIAGNÓSTICOS E RELACIONADOS AO TRATAMENTO.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE**

**2015**

**LETÍCIA DRUMOND ALBERTO**

**FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES: REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS,  
DIAGNÓSTICOS E RELACIONADOS AO TRATAMENTO.**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do Curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE**

**2015**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

### **Faculdade de Medicina**

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

### **Centro de Pós-Graduação**

Coordenador: Profa. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenador: Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

### **Departamento de Pediatria**

Chefe: Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves

### **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

### **Colegiado**

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Juliana Gurgel

Profa. Maria Cândiada Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Suelem Rosa de Oliveira

Monografia intitulada “Falência hepática aguda em crianças e adolescentes: revisão dos aspectos clínicos, diagnósticos e relacionados ao tratamento, de autoria de Letícia Drumond Alberto, apresentada para a banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

---

Profa. Eleonora Druve Tavares Fagundes

---

Profa. Thaís Costa Nascentes Queiroz

---

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Alexandre Rodrigues Ferreira pelo incentivo constante, por ter se mostrado sempre disponível e paciente, pelo amor que dedica ao ensino e pela preocupação e amizade em todos os momentos.

A todos os membros da equipe de Gastroenterologia Pediátrica pela dedicação com a qual contribuíram para minha formação.

À Ana Paula pela amizade e pela solidariedade nestes dois anos.

À Bárbara, José Ricardo e Flávia pela alegria que trouxeram ao dia-a-dia.

A meus pais, irmão, avó e tia Frances pelo amor e apoio incondicionais e pela compreensão quando me fiz ausente.

Ao Érison pelo carinho, cuidado e por me trazer paz e felicidade todos os dias.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB - Ácidos biliares  
AH - Aporte hídrico  
ALT - Alanina aminotransferase  
AST - Aspartato aminotransferase  
ATB - Antibióticos  
BbT - Bilirrubina total  
CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences  
CIVD - Coagulação intravascular disseminada  
CMV - Citomegalovírus  
DHAG - Doença hepática aloimune gestacional  
EASL - European Association for the Study of the Liver  
EBV - Epstein Barr vírus  
FA - Fosfatase alcalina  
FAN - Fator antinúcleo  
FHA - Falência hepática aguda  
GGT - Gamaglutamiltransferase  
HAI - Hepatite autoimune  
HAV - Hepatite A vírus  
HBV - Hepatite B vírus  
HIV - Vírus da imunodeficiência humana  
HSV - Herpes simples vírus  
IL - Interleucina  
LIU - Unidade de lesão hepática  
LKM1 - Antígeno microssomal fígado-rim  
MARS - Molecular adsorbent recirculation system  
máx. - Máximo  
MELD - Model for end-stage liver disease  
Na - Sódio  
NAPQI - N-acetil-p-benzoquinoneimina  
NH<sub>3</sub> - Amônia  
NTBC - Nitisinona

PAD - Pressão arterial diastólica  
PALF - Pediatric Acute Liver Failure Study  
PELD - Pediatric model for end-stage liver disease  
PIC - Pressão intracraniana  
RNI - Relação normatizada internacional  
RUCAM - Roussel Uclaf Causality Assessment Method  
SatO2 - Saturação periférica de oxigênio  
SHR - Síndrome hepatorenal  
sIL-2R - Receptor da interleucina 2 solúvel  
SMZ-TMP - Sulfametoxazol-trimetoprim  
TGF- $\beta$  - Fator de crescimento tumoral beta  
TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa  
TP - Tempo de protrombina  
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais  
UKELD - United Kingdom model for end-stage liver disease  
VVZ - Vírus varicela-zoster

## LISTA DE TABELAS

Tab. 1 - Estágios da encefalopatia hepática.....	16
Tab. 2 - Causas de FHA mais comuns por faixa etária.....	19
Tab. 3 - Medicamentos associados à FHA.....	21
Tab. 4 - Tratamento com N-acetilcisteína na intoxicação por acetaminofeno...22	
Tab. 5 - Critérios diagnósticos para Linfocitose hemofagocítica.....	33
Tab. 6 - Indicações do King's College de transplante hepático em paciente com FHA.....	48
Tab. 7 - Critérios de Clichy para indicação de transplante hepático.....	48



## RESUMO

A Falência Hepática Aguda (FHA) é uma condição rara, mas devastadora que evolui para falência de múltiplos órgãos e óbito como seu curso natural. A assistência intensiva e o transplante hepático possibilitaram a modificação da história natural e aumento da sobrevida. A FHA, geralmente, se apresenta em uma criança ou adolescente previamente hígido que inicia com sintomas inespecíficos de duração variada e com a evolução do quadro surgem outros sintomas como icterícia, vômitos, hipoglicemia e convulsões, tornando a síndrome clínica evidente. O diagnóstico etiológico é importante uma vez que algumas doenças de base possuem tratamentos específicos. Contudo, em até 50% dos casos, um diagnóstico específico não é estabelecido. A sua presença será estabelecida se há evidência bioquímica de falência hepática aguda, na ausência de doença hepática crônica, associada a coagulopatia de origem hepática não corrigível pela vitamina K (RNI > 1,5 em paciente com encefalopatia hepática ou RNI  $\geq$  2 na ausência de encefalopatia hepática). O tempo entre o início do quadro clínico e o desenvolvimento da encefalopatia deve ser menor do que 8 semanas. O reconhecimento e o encaminhamento para centro especializado deve ser o mais precoce possível. A indicação de transplante hepático deve ser avaliada periodicamente. O tratamento intensivo e multidisciplinar é essencial para sobrevida.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Objetivo .....	12
3. Métodos.....	12
4. Epidemiologia .....	13
5. Definição.....	13
6. Diagnóstico.....	14
7. Apresentação Clínica .....	16
8. Investigação Etiológica .....	17
9. Etiologias Específicas.....	20
9.1. Intoxicações por drogas e medicamentos.....	20
9.1.1. Acetaminofeno .....	21
9.2. Doenças infecciosas .....	23
9.2.1. Infecção pelos vírus Hepatite A, B, C, D e E .....	23
9.2.2. Outras infecções virais.....	24
9.2.3. Infecções não virais .....	25
9.3. Doenças Metabólicas.....	25
9.3.1. Galactosemia .....	25
9.3.2. Tirosinemia tipo I.....	26
9.3.3. Defeitos do metabolismo dos ácidos graxos.....	27
9.3.4. Mitocondriopatias.....	28
9.3.5. Doença de Wilson.....	28
9.3.6. Deficiência de alfa-1 antitripsina .....	30
9.4. Imunológicas.....	30
9.4.1. Hepatite Autoimune .....	30
9.4.2. Linfocitose Hemofagocítica.....	32
9.4.3. Hemocromatose Neonatal .....	33
9.5. Outras .....	34
10. Prevenção e abordagem das complicações .....	35
10.1. Complicações Metabólicas .....	36
10.2. Complicações Nutricionais.....	37
10.3. Complicações Infecciosas.....	37

10.4. Complicações Hematológicas .....	38
10.5. Complicações Gastrointestinais .....	39
10.6. Complicações Renais .....	40
10.7. Complicações Neurológicas.....	41
10.8. Complicações Cardiopulmonares .....	45
11. Avaliação prognóstica e indicação de transplante hepático .....	46
12. Transplante Hepático.....	48
13. Outras Terapias.....	49
13.1. N-acetilcisteína.....	49
13.2. Dispositivos extracorpóreos de suporte à função hepática .....	50
13.3. Transplante de hepatócitos .....	51
13.4. Transplante hepático auxiliar .....	51
14. Casuística do Hospital das Clínicas da UFMG .....	52
15. Bibliografia.....	53

## 1. Introdução

A Falência Hepática Aguda (FHA) em crianças e adolescentes é uma síndrome clínica rara, complexa, grave, de rápida evolução e que, frequentemente, leva ao transplante hepático de urgência. Crianças previamente híginas podem desenvolver disfunção hepática e tornar-se criticamente enfermas em poucos dias, evoluindo para falência de múltiplos órgãos e óbito. Há muitas causas possíveis, podendo ser um desfecho comum de diversas condições. Deve ser identificada rapidamente visando a abordagem precoce das causas tratáveis, o manejo das complicações e a indicação do transplante no tempo adequado. Ainda hoje, apesar dos avanços envolvendo o cuidado intensivo e as técnicas de transplante hepático, os resultados, em geral, permanecem ruins, com alta mortalidade.<sup>1,2,3</sup>

A falta de estudos adequadamente qualificados a respeito do tema na pediatria gera dificuldades na elaboração de algoritmos para o diagnóstico, na determinação de marcadores prognósticos e na definição de guias para a indicação do transplante hepático.<sup>1</sup> Um estudo retrospectivo, feito em hospitais chineses, comparou as características bioquímicas da FHA em adultos e crianças e concluiu que a experiência adquirida com os casos em adultos pode não ser adequada para extrapolação nos casos pediátricos.<sup>4</sup> Sendo assim, a baixa qualidade das evidências científicas disponíveis traz maiores responsabilidades aos clínicos assistentes, fazendo-se necessário o acompanhamento multidisciplinar destes pacientes para a construção de uma abordagem individualizada. Recomenda-se a participação do hepatologista pediátrico, do intensivista e da equipe de transplante hepático nas escolhas que envolvem a condução dos casos. A presença de etiologia tratável, a possibilidade de recuperação com o fígado nativo, o risco de deterioração sem transplante e as comorbidades associadas são algumas das questões que permeiam as decisões clínicas.<sup>1</sup>

## **2. Objetivo**

O objetivo deste estudo foi a realização de uma revisão da literatura atualmente disponível sobre falência hepática aguda em crianças e adolescentes, abordando os aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e relacionados ao tratamento.

## **3. Métodos**

Foi realizada busca em livros texto de referência em Hepatologia Pediátrica e Urgências Pediátricas, na internet em sites que sumarizam as evidências disponíveis na literatura (Uptodate, Dynamed) e em todas as bases de dados disponíveis no Portal Capes (dentre elas MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Web of Science) por artigos em português e inglês publicados nos últimos 20 anos sobre falência hepática aguda em crianças e adolescentes. Foram incluídos artigos originais, de revisão e séries de casos encontrados através das palavras-chave: acute liver failure, child. Além disso, outros artigos relacionados nas referências dos artigos pesquisados e artigos previamente conhecidos pela autora e orientador também foram incluídos.

Dos prontuários eletrônicos dos pacientes cadastrados no Ambulatório de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de FHA na faixa etária pediátrica (<18 anos) nos últimos 20 anos, foram extraídos dados para descrição da casuística do nosso serviço. Os dados coletados incluíram sexo, idade à apresentação, etiologia da FHA, desfecho (recuperação espontânea, transplante bem sucedido, óbito pós transplante ou óbito pré transplante), tempo decorrido entre a admissão e o transplante, tempo decorrido entre o transplante e o óbito, causa do óbito e histopatologia do explante.

#### **4. Epidemiologia**

Não há dados disponíveis a respeito da incidência da FHA em crianças no Brasil. Na literatura encontra-se registros sobre a ocorrência de 46 casos entre 1992 e 1999 em todo o país e 23 casos entre 1984 e 2002 somente na região norte.<sup>1</sup> Dados fornecidos no I Workshop Internacional de Colestase do Hospital das Clínicas de Porto Alegre em 2015 revelam que a FHA foi responsável por 3-10% dos transplantes pediátricos realizados em alguns dos principais centros transplantadores do país.

Nos Estados Unidos este dado também não é descrito, mas sabe-se que a FHA é responsável por 10-15% dos transplantes hepáticos pediátricos anualmente. Sua frequência estimada para todas as faixas etárias é de 17 casos por 100000 pessoas por ano.<sup>1</sup>

#### **5. Definição**

A definição original de FHA descrita por Trey e Davidson em 1970 é de uma síndrome clínica caracterizada por necrose maciça de hepatócitos com comprometimento importante e súbito da função hepática, associado à presença de encefalopatia observada até oito semanas do início do quadro, em pacientes sem história prévia de doença hepática.<sup>5</sup>

No entanto, há limitações de tal definição no contexto da FHA pediátrica, uma vez que há dificuldade de reconhecimento da encefalopatia em lactentes e crianças menores e a FHA pode ser a primeira manifestação de distúrbios metabólicos ou autoimunes associados a um certo grau de acometimento crônico do fígado, como a Doença de Wilson, Hepatite Autoimune e outros erros inatos do metabolismo.<sup>6</sup>

Desta forma, o grupo de hepatologia do King's College em Londres define a FHA em crianças como uma doença rara e multissistêmica, na qual há comprometimento importante da função hepática associado a necrose hepatocelular, com ou sem encefalopatia, em um paciente sem doença

hepática subjacente reconhecível. Esta definição, mais abrangente, traz o conceito de que a FHA é um quadro clínico que envolve múltiplos órgãos e sistemas e, em crianças, pode ocorrer mesmo na ausência de encefalopatia e revelar a presença de uma hepatopatia crônica assintomática.<sup>5,6</sup>

Diante da variabilidade na apresentação clínica e da necessidade de determinar indicadores precoces de pior prognóstico, também foram definidos subtipos da FHA caracterizados de acordo com o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o surgimento da encefalopatia. Acredita-se que esta diferenciação possa se correlacionar com as etiologias, complicações mais comuns, formas de progressão da doença e necessidade de transplante. Há diversas classificações desenvolvidas por autores distintos, envolvendo, em sua maioria, estudos com adultos, associando as apresentações subagudas a piores prognósticos. Entre os descritos pelo King's College para pediatria, a falência hepática subaguda é caracterizada por um período de tempo maior do que sete dias entre o sintoma inicial e o surgimento da encefalopatia e tem um prognóstico pior quando comparado à apresentação mais aguda.<sup>2,7</sup>

## **6. Diagnóstico**

Em adultos diagnostica-se a FHA quando observa-se o desenvolvimento de encefalopatia hepática até oito semanas após o surgimento dos primeiros sinais de disfunção hepática. Este critério apresenta pontos falhos como a dificuldade de caracterização da encefalopatia, uma vez que nos pacientes em FHA as mudanças no estado mental podem ser secundárias a outras afecções como infecções, distúrbios metabólicos e ansiedade. Além disso, o momento de surgimento dos primeiros sinais de disfunção hepática, usualmente identificado como a icterícia, é examinador dependente e pode não ser bem definido. Em pediatria, acrescenta-se a estas considerações o fato de que os guias de predição clínica para o diagnóstico da encefalopatia hepática foram desenvolvidos para aplicação em pacientes adultos, cirróticos, com hipertensão portal e não se aplicam completamente à população pediátrica em FHA.<sup>1</sup>

Em crianças, observa-se a presença de coagulopatia incorrigível como um achado importante, consistente e confiável da presença da FHA, mesmo na ausência de encefalopatia.<sup>4</sup> Com base nisto, o grupo de estudo *Pediatric Acute Liver Failure* (PALF), o primeiro a realizar estudos multicêntricos de colaboração multinacional para a identificação, caracterização e desenvolvimento de estratégias de manejo da FHA em crianças e adolescentes, desenvolveu os critérios diagnósticos atualmente mais utilizados. Tais critérios incluem a presença de evidências bioquímicas de falência hepática aguda (como aumento de transaminases e bilirrubinas) associada a coagulopatia de origem hepática (RNI > 1,5 ou TP >15 segundos em relação ao controle) sem resposta à administração parenteral de Vitamina K, em paciente com encefalopatia hepática e sem história ou sinais que sugiram hepatopatia crônica prévia. O tempo entre o início do quadro clínico e o desenvolvimento da encefalopatia deve ser menor do que 8 semanas. Em pacientes com RNI  $\geq$  2 ou TP > 20 segundos em relação ao controle, sem resposta à administração parenteral de Vitamina K, faz-se o diagnóstico de FHA independente da presença de sinais de encefalopatia hepática.<sup>1,8</sup>

Para a confirmação do quadro diante de um paciente com suspeita de FHA, sugere-se a realização de propedêutica laboratorial para diagnóstico diferencial com outras condições. Deve ser feita solicitação inicial de hemograma completo, glicemia, coagulograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas, albumina, amilase, lipase, gasometria arterial, íons (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo, magnésio), uréia, creatinina, ácido úrico, amônia (preferencialmente em sangue arterial), urocultura, hemocultura e grupo sanguíneo com fator Rh. Além disso, de acordo com a avaliação clínica, tomografia computadorizada de crânio ou ressonância nuclear magnética de encéfalo podem ser solicitadas para avaliação da alteração de estado mental.



## 7. Apresentação clínica

A FHA em crianças e adolescentes, geralmente, apresenta-se em um indivíduo previamente hígido que inicia com sintomas inespecíficos de duração variada, como desconforto abdominal, fraqueza e anorexia com ou sem febre. Este pródrômico pode apresentar períodos de remissão intercalados com nova piora e persistir por semanas antes da busca por assistência médica. Exceto nos casos de intoxicações agudas, raramente identifica-se o momento preciso de início do quadro. Na ausência de icterícia é comum que após a avaliação médica o paciente seja medicado com sintomáticos e liberado. Caso sejam solicitados exames laboratoriais ou haja sinais clínicos de disfunção hepática, a FHA pode ser reconhecida.<sup>1</sup>

**Tabela 1: Estágios da Encefalopatia Hepática<sup>1</sup>**

Estágio	Sintomas	Reflexos	Sinais neurológicos	Alterações EEG
<b>0</b>	Nenhum	Normais	Nenhum	Normal
<b>I</b>	<u>Lactente/criança</u> : choro inconsolável, desatenção às tarefas, mudança de comportamento <u>Adulto</u> : confusão mental, alterações do humor, alterações do sono, esquecimento	Normais ou exacerbados	Difícil ou impossível testar adequadamente	Difícil ou impossível testar adequadamente
<b>II</b>	<u>Lactente/criança</u> : choro inconsolável, desatenção às tarefas, mudança de comportamento <u>Adulto</u> : comportamento inapropriado, desinibição, sonolência	Normais ou exacerbados	Difícil ou impossível testar adequadamente	Difícil ou impossível testar adequadamente
<b>III</b>	<u>Lactente/criança</u> : estupor sonolência, responsividade a estímulos <u>Adulto</u> : torpor, capacidade de obedecer a comandos simples	Exacerbados	Difícil ou impossível testar adequadamente	Difícil ou impossível testar adequadamente
<b>IV</b>	<u>Lactente/criança</u> : coma responsivo a estímulos dolorosos (IVa), sem resposta à dor (IVb) <u>Adulto</u> : coma responsivo a estímulos dolorosos (IVa), sem resposta à dor (IVb)	Exacerbados, Babinski presente	Rigidez	Anormal, lentificação generalizada, ondas trifásicas
		Ausentes	Decerebrado ou decorticado	Anormal, lentificação generalizada, ondas trifásicas
		Ausentes	Decerebrado ou decorticado	Anormal, muito lentificado, atividade delta

Com a evolução do quadro surgem outros sintomas como icterícia, vômitos, hipoglicemia e convulsões, tornando a síndrome clínica evidente. A encefalopatia, quadro neuropsiquiátrico associado à disfunção hepática, está

presente em 53% dos casos à admissão e surge em outros 15% nos primeiros sete dias de internação hospitalar. É dividida em cinco estágios clínicos de gravidade (Tabela 1), inicialmente desenvolvidos para avaliação de pacientes cirróticos, mas que se mostraram importantes marcadores prognósticos também nos pacientes em FHA. Devido às manifestações clínicas mais discretas, os estágios tem definições diferentes em cada faixa etária.<sup>1,3,6</sup>

## **8. Investigação etiológica**

Etiologias específicas podem ser classificadas como infecciosas, imunológicas, metabólicas, malignas, vasculares ou relacionadas a drogas/toxinas. Em mais de 50% dos pacientes a causa específica não é identificada e a FHA é classificada como de causa indeterminada. Em recém-nascidos e lactentes as causas metabólicas são as mais frequentes, seguidas por infecções virais e pela hemocromatose neonatal. Em crianças maiores, os vírus (principalmente Hepatite A), toxicidade medicamentosa e hepatite autoimune são as causas mais comuns. A identificação da causa é importante uma vez que algumas delas possuem tratamentos específicos.<sup>1,3,6,10</sup>

A investigação adequada através da história clínica e exame físico são de grande valia na identificação da causa da FHA, sendo importante questionar o momento de início dos sintomas, contato com portadores de hepatites virais, história transfusional, história de depressão, tentativas de autoextermínio e outros comportamentos de risco. Listar todos os medicamentos presentes no domicílio, incluindo medicina alternativa, ervas, plantas e cogumelos e checar a possibilidade de ingestão acidental ou intencional. Interrogar história de uso de álcool ou drogas ilícitas (ex. ecstasy, cocaína, solventes), história familiar de doença de Wilson, hepatites virais, doenças autoimunes, morte sem causa definida na família. Em recém-nascidos deve-se investigar história materna de infecções congênitas, incluindo herpes simples, história perinatal de sepse e consanguinidade dos pais. Avaliar atraso no desenvolvimento e história de convulsões ou sangramentos.<sup>1,3</sup>

No exame físico é importante avaliar o crescimento, desenvolvimento e estado nutricional. Checar evidências de coagulopatia, icterícia, hepatomegalia, edema e classificar a encefalopatia. A presença de hálito hepático é rara. Achados como ascite, esplenomegalia, prurido, baqueteamento digital, eritema palmar, xantomas, circulação colateral e déficit no crescimento sugerem descompensação de doença crônica prévia ou quadro subclínico com apresentação aguda.<sup>1,3</sup>

A investigação laboratorial muitas vezes torna-se um desafio diante da rápida evolução do quadro, da gravidade do paciente e da necessidade de grandes volumes de sangue para a propedêutica. Desta forma, recomenda-se uma abordagem baseada nas causas mais comuns em cada faixa etária, priorizando a identificação das causas tratáveis e das causas que contraindicam o transplante hepático.<sup>1</sup>

A Tabela 2 mostra as causas mais comuns de FHA em crianças e adolescentes em cada faixa etária. Para todos os pacientes pode ser interessante a realização de ultrassonografia abdominal com Doppler hepático e avaliação da função miocárdica através de Ecocardiograma para descartar alterações vasculares e hepatite hipoxêmica secundária a insuficiência cardíaca.

Para crianças com idade menor do que dois anos sugere-se solicitar sorologias para toxoplasmose, rubéola, sífilis, Hepatites virais (A, B, C e E), citomegalovírus (CMV), Epstein Barr vírus (EBV), Herpes Simples vírus (HSV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), dosagem de alfa-1-antitripsina (alfa-1AT), ferro sérico, ferritina, fibrinogênio, colesterol total e frações, triglicérides, gasometria arterial com lactato, creatinofosfoquinase, rastreamento metabólico no sangue e na urina. Checar o resultado da triagem neonatal (teste do pezinho) e solicitar exame oftalmológico completo com lâmpada de fenda (pesquisa de coriorretinite, catarata, mancha vermelho cereja, embriotoxon posterior).<sup>5,11</sup>

Para aquelas com idade maior ou igual a dois anos, colher sorologias para Hepatites virais (A, B, C e E), CMV, EBV, HSV, HIV, auto-anticorpos

anticorpo anti-músculo liso, anti-antígeno microssomal fígado-rim (LKM1), fator antinúcleo (FAN), eletroforese de proteínas, ceruloplasmina, cobre sérico, cobre urinário em urina de 24 horas, coombs direto, reticulócitos, exame toxicológico e exame oftalmológico com lâmpada de fenda (pesquisa de anel de Kayser-Fleischer).<sup>5,11</sup>

**Tabela 2: Causas de FHA mais comuns por faixa etária**

<b>Idade</b>	<b>Doenças</b>	<b>Drogas/Toxinas</b>	<b>Cardiovascular</b>	<b>Metabólico/Autoimune</b>
	<b>infecciosas</b>			
<b>Neonatos</b>	HSV, EBV, HBV Echovirus Adenovirus Parvovirus CMV, VVZ		Cardiopatía congénita Cirurgia cardíaca Asfixia grave	Intolerância hereditária a frutose Galactosemia Tirosinemia Hemocromatose neonatal Mitocondriopatias Defeitos da síntese de AB Defeitos do ciclo da ureia Síndrome hemofagocítica
<b>Lactentes</b>	HAV, HBV, EBV Hepatites não A e não B Adenovírus Echovírus Coxsackie vírus	Acetaminofeno Valproato Sulfametoxazol- trimetoprim	Cardiopatía congénita Cirurgia cardíaca Asfixia grave Miocardite	Intolerância hereditária a frutose Defeitos de oxidação dos ácidos graxos Mitocondriopatias Defeitos da síntese de AB Síndrome hemofagocítica
<b>Crianças</b>	HAV, HBV, EBV Hepatites não A e não B Adenovírus CMV, VZV Influenza Paramixovírus	Acetaminofeno Valproato SMZ-TMP Rifampicina Outros ATB Cogumelos	Síndrome de Budd- Chiari Miocardite Cardiomiopatia	Doença de Wilson Mitocondriopatias Deficiência de alfa-1 AT Hepatite autoimune Síndrome hemofagocítica
<b>Adolescentes</b>	HAV, HBV, EBV Hepatites não A e não B Adenovírus CMV, VZV Influenza Paramixovírus	Acetaminofeno Valproato SMZ-TMP Rifampicina Outros ATB Cogumelos	Síndrome de Budd- Chiari Miocardite Cardiomiopatia	Doença de Wilson Esteatose da gravidez Hepatite autoimune Síndrome hemofagocítica

## 9. Etiologias específicas

### 9.1. Intoxicação por drogas e medicamentos

Causa comum de FHA em crianças e adultos, as drogas ou toxinas que levam à disfunção hepática grave podem ser classificadas como diretamente hepatotóxicas ou como geradoras de reações idiossincráticas.<sup>1</sup>

As substâncias hepatotóxicas como o acetaminofeno, tetracloreto de carbono e a toxina proveniente de cogumelos *Amanita spp*, provocam lesão hepática de forma previsível e dose dependente. O diagnóstico é baseado no intervalo entre a exposição e o início dos sintomas, na quantidade ingerida, na concentração sérica da substância e nos achados histopatológicos.<sup>1</sup>

As lesões idiossincráticas são imprevisíveis e, provavelmente, dose independentes. Seu diagnóstico é mais difícil e deve ser baseado em evidências circunstanciais e na histopatologia. A utilização de escalas como CIOMS/RUCAM pode ser útil para o estabelecimento de uma relação causal entre a lesão hepática e o medicamento suspeito, com resultados categorizados entre "altamente provável", "provável", "possível", "improvável" e "excluída".<sup>1,12</sup>

A incidência real deste tipo de reação é desconhecida, possivelmente girando em torno de 14 novos casos por 100000 por ano. A maioria dos medicamentos usados na prática clínica tem potencial para gerar lesão hepática e, alguns deles, como isoniazida, propiltiouracil e halotano, possuem forte associação com este tipo de reação. Uma susceptibilidade genética ou a presença de citopatias mitocondriais são explicações propostas para o desenvolvimento da toxicidade somente em determinados indivíduos. Diante de um caso suspeito, deve-se questionar a exposição a quaisquer tipos de medicações e substâncias, história de uso de drogas, depressão e tentativas de auto-extermínio.<sup>1,3,12</sup>

Histologicamente observa-se padrões de lesão hepática mais associados com determinados tipos de medicamentos, como isoniazida, propiltiouracil e halotano levando a hepatite e necrose hepatocelular, valproato

de sódio e amiodarona levando a um padrão de esteatose, oxacilina causando colestase e as sulfas levando a lesão hepática de padrão misto (colestase associada a hepatite). Se a histologia encontrada não for compatível com a droga suspeita, deve-se pesquisar outras causas para a FHA.<sup>1</sup>

A lista de medicamentos associados a lesão hepática é extensa e encontra-se em expansão. Parte deles pode ser visualizada na Tabela 3.

<b>Tabela 3: Medicamentos associados a FHA</b>	
<b>Drogas tóxicas</b>	<b>Reações idiossincráticas</b>
Acetaminofeno	Isoniazida, Rifampicina
Halotano	Anti-inflamatórios não esteroidais
	Fenitoína, Valproato, Carbamazepina
	Ecstasy
	ATB (quinolonas, penicilina, eritromicina, tetraciclina, sulfonamidas, amoxicilina+clavulanato, SMZ-TMP)
	Alopurinol
	Propiltiuracil
	Amiodarona
	Cetoconazol
	Antirretrovirais

#### 9.1.1. Acetaminofeno

O acetaminofeno (Paracetamol) é um analgésico e antitérmico muito utilizado em crianças de todo o mundo e é agente comum de overdose medicamentosa em todas as idades. Crianças e adolescentes costumam ser levados ao serviço de urgência devido a ingestão acidental, erro de administração ou overdose intencional, podendo evoluir com hepatotoxicidade, FHA e morte. Na América do Norte e no Reino Unido representa a principal causa de FHA pediátrica, com 14% dos casos e 4% de mortalidade.<sup>13</sup> No Brasil existem poucos relatos de toxicidade grave pela droga.<sup>14</sup>

O diagnóstico normalmente é baseado na concentração sérica de acetaminofeno ou na história de ingestão aguda de 100-150mg/kg da medicação em um período de 24 horas. No entanto, é crescente no mundo o número de relatos de casos de FHA associada ao uso prolongado do acetaminofeno em doses terapêuticas (15mg/kg de 4/4 horas por mais de 24 horas).<sup>1,3,13</sup> Fatores de risco para o desenvolvimento da hepatotoxicidade incluem o uso concomitante de outras drogas de metabolismo hepático, jejum prolongado e idade mais jovem.<sup>3</sup>

Em quantidades habituais, o acetaminofeno segue uma via metabólica clássica sendo submetido a sulfatação e glucuronização. Quando em excesso, a capacidade desta via é superada e ocorre desvio do metabolismo para via alternativa através da oxidação pelo citocromo P-450, com produção de um composto eletrofílico reativo chamado N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Este metabólito, após consumir os estoques de glutathiona, acumula-se e reage com proteínas no hepatócito, provocando lesão direta com necrose hepatocelular.<sup>14,15</sup> Indivíduos com polimorfismos genéticos relacionados às isoenzimas do citocromo P450 estão sob maior risco de toxicidade.<sup>12</sup>

Clinicamente os pacientes se apresentam com náuseas, vômitos e anorexia evoluindo precocemente com hipoglicemia e acidose láctica proeminentes. No segundo dia observa-se hepatomegalia e desconforto abdominal, com a icterícia e encefalopatia surgindo por volta do terceiro ao quinto dia, associadas à insuficiência renal.<sup>15</sup> Laboratorialmente observa-se aumento importante de aminotransferases sem aumento significativo da bilirrubina.<sup>3</sup>

Estudos mostram que o tratamento com N-acetilcisteína venosa na dose de 150mg/kg é eficaz na redução do dano por promover aumento nos estoques de glutathiona e, portanto, reduzir o acúmulo de NAPQI, principalmente se utilizada nas primeiras 12-24h da ingestão tóxica.<sup>15</sup> Sua eficácia é maior quando utilizada nas primeiras 10h após a ingestão, com pouco benefício se administrada após 24h. No entanto, mesmo quando há dúvidas sobre o benefício a medicação deve ser utilizada, uma vez que nenhum efeito colateral foi descrito. Há diferentes orientações a respeito de sua posologia e um regime de uso via oral por 72 horas parece ser tão efetivo quanto o uso endovenoso por 20 horas.<sup>1</sup> As principais recomendações encontram-se na Tabela 4.

	<b>Dose de Ataque</b>	<b>Dose de Manutenção</b>
<b>Endovenoso contínuo</b>	150mg/kg em 1 hora	50mg/kg em 4 horas + 100mg/kg em 16 horas
<b>Enteral</b>	140mg/kg	70mg/kg de 4/4 horas

Sabe-se que a taxa de recuperação espontânea dos pacientes com FHA associada ao acetaminofeno é de cerca de 90% e o tratamento suportivo deve

ser mantido pelo máximo de tempo possível antes da indicação de um transplante hepático. Cerca de 5% dos casos necessitam do transplante, com sobrevida estimada em 50% devido às complicações associadas. Pacientes com intoxicações mais graves, que evoluem com acidose láctica, falência renal e que tem história de ingestão concomitante de outras substâncias como, por exemplo, o álcool, tem piores prognósticos e devem ser considerados para transplante mais precocemente. O papel da ingestão de álcool na potencialização do efeito tóxico do acetaminofeno ainda é controverso, mas está provavelmente relacionado ao aumento na produção de NAPQI pela ativação da via metabólica do citocromo P-450.<sup>1,14,15</sup>

## 9.2. Doenças Infecciosas

As infecções por vírus hepatotrópicos são as causas de FHA mais facilmente identificáveis. Os pacientes se apresentam com icterícia e valores de transaminases muito aumentados. É importante salientar que a magnitude de aumento das transaminases e sua velocidade de queda não predizem melhor ou pior prognóstico. No entanto, uma queda das transaminases não acompanhada de melhora concomitante dos valores de bilirrubina e RNI sugere necrose maciça de hepatócitos e pior prognóstico.<sup>18</sup>

### 9.2.1. Infecção pelos vírus Hepatite A, B, C, D e E

A infecção pelo vírus da Hepatite A é a causa mais comum de FHA pediátrica nos países em desenvolvimento, sendo responsável por 80% dos casos.<sup>18</sup> Ocorre mais frequentemente em pacientes com doença hepática crônica subjacente e em indivíduos geneticamente susceptíveis. Recentemente autores descreveram uma inserção no gene TIM1 que codifica o receptor do HAV com a adição de seis aminoácidos e está envolvida na susceptibilidade para o desenvolvimento de FHA associada à infecção pelo HAV.<sup>1</sup> O diagnóstico é feito através da detecção do anticorpo anti-HAV IgM no soro. Em 95% dos casos o anticorpo é positivo à apresentação e nos 5% restantes torna-se positivo em dosagens subsequentes.<sup>18</sup>



A infecção pelo vírus da Hepatite B como causa de FHA é mais comum em adultos, uma vez que a principal forma de transmissão na faixa etária pediátrica é a perinatal, levando, mais frequentemente, ao estado de portador crônico. Os bebês filhos de mães HBeAg negativo, Anti-HBe reagente e HBsAg reagente estão particularmente mais sujeitos a desenvolver FHA entre três semanas e três meses de vida.<sup>18</sup> Quando ocorre, manifesta-se com quadro súbito de febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e icterícia, evoluindo com desorientação, confusão mental e coma. Os níveis de HBsAg e HBV DNA, em geral, caem rapidamente à medida que a FHA se desenvolve, com alguns pacientes HBsAg negativos já no momento do diagnóstico. Neste contexto, dosagens positivas de Anti-HBs ou Anti-HBc IgM são marcadores importantes para o diagnóstico. A mortalidade dos lactentes é alta, chegando a 67%.<sup>1</sup>

A coinfeção de pacientes com Hepatite B pelo vírus da Hepatite D pode levar à FHA.<sup>12</sup> A infecção pelo vírus da Hepatite E é uma causa reconhecida de FHA, principalmente quando associada à infecção pelo vírus da Hepatite A ou em gestantes.<sup>18</sup> Já o vírus da Hepatite C raramente está associado a casos de FHA.<sup>1</sup>

#### 9.2.2. Outras infecções virais

Outros vírus como HSV, CMV, Varicela-zóster Vírus (VVZ), EBV, vírus da Dengue, Parvovírus, Echovírus, Coxsackievírus e Adenovírus também podem causar hepatite grave com necrose maciça de hepatócitos. São causas mais comuns em pacientes imunossuprimidos e neonatos, mas também podem ocorrer em imunocompetentes, com risco de 10% de evolução para falência medular. O HSV é a principal causa viral de FHA nos bebês no primeiro mês de vida, se apresentando com rash cutâneo, febre, letargia, sucção débil, aumento das transaminases com até 90% dos casos apresentando-se na forma anictérica. Em geral tem evolução mais grave, com altas taxas de óbito. Desta forma, o tratamento empírico com Aciclovir está indicado para todos os neonatos em FHA até que o diagnóstico possa ser excluído.<sup>1,12,18</sup>

### 9.2.3. Infecções não virais

Agentes infecciosos não virais são menos comumente associados a quadros de FHA, mas devem ser considerados por serem causas potencialmente tratáveis. Etiologias já descritas incluem *Neisseria meningitides*, espiroquetas, microorganismos entéricos, sífilis congênita e Leptospirose. Em áreas endêmicas é importante ainda citar *Brucella* spp, *Coxiella burnetii*, *Plasmodium falciparum* e *Entamoeba histolytica*. Além disso, muitas vezes, quadros sépticos sistêmicos se apresentam de maneira indistinguível de uma FHA.<sup>1</sup>

### 9.3. Doenças Metabólicas

As doenças metabólicas como causas de FHA são condições, a rigor, pré-existentes, porém não diagnosticadas, que se apresentam de forma aguda em crianças supostamente hígdas. São responsáveis por 10% dos casos de FHA em pediatria.<sup>1</sup> Os pacientes podem ter graus variáveis de acometimento hepático antes do desenvolvimento da FHA, mas raramente apresentam sinais clínicos e estigmas de hepatopatia crônica. É importante um alto nível de suspeição, pois a definição de condutas específicas pode ser salvadora.<sup>18</sup>

Algumas doenças podem se manifestar em qualquer idade, enquanto outras são mais frequentes em faixas etárias específicas (Tabela 2), o que ajuda na condução da propedêutica.

#### 9.3.1. Galactosemia

Doença autossômica recessiva que se caracteriza pela deficiência celular de uma das três enzimas envolvidas na via metabólica através da qual a galactose é convertida em glicose. Sua apresentação clínica pode variar de um quadro subagudo até a FHA.<sup>1</sup>

Em geral se manifesta nos primeiros dias de vida em recém-nascidos alimentados com leite materno ou fórmulas contendo lactose. O curso fulminante apresenta distensão abdominal, vômitos, diarreia, anorexia e

hipoglicemia. Icterícia e hepatomegalia também são achados frequentes, e hemólise e eritroblastose graves podem estar presentes. Além disso, os pacientes podem apresentar tubulopatia renal, com aminoacidúria e estão mais susceptíveis a episódios de sepse por microorganismos gram negativos (notavelmente por *Escherichia coli*), devido à inibição da atividade bactericida dos leucócitos pelo excesso do açúcar. Outro achado ao exame físico que aumenta a suspeita clínica é a presença de catarata congênita.<sup>1</sup>

O diagnóstico laboratorial é sugerido pela presença de açúcares redutores na urina e confirmado, no caso da galactosemia clássica, pela dosagem da atividade enzimática da galactose-1-fosfato uridil transferase.<sup>1</sup>

A exclusão da galactose da dieta (inclusive em medicamentos) habitualmente leva à uma recuperação rápida, com melhora dos sintomas em 72 horas e início da normalização da função hepática em uma semana, mas alguns casos podem evoluir com necessidade de transplante.<sup>1,18</sup>

### 9.3.2. Tirosinemia tipo I

Erro inato do metabolismo de caráter autossômico recessivo, relacionado à deficiência da enzima fumarilacetato hidrolase, responsável pela degradação da tirosina. Cursa com alterações hepáticas, renais e neurológicas, além de raquitismo, podendo se manifestar com todas as formas de insuficiência hepática.<sup>1</sup>

Os casos de FHA ocorrem mais comumente antes dos dois anos de idade e chama a atenção presença de coagulopatia grave, sem outras alterações significativas da bioquímica hepática. O quadro pode ser desencadeado por uma infecção viral iniciando com anorexia, irritabilidade e vômitos e evoluir após algumas horas ou dias com aumento rápido do tamanho do fígado, ascite, anasarca e coagulopatia importante. As aminotransferases podem estar normais ou levemente aumentadas, cerca de duas vezes os valores de referência e a icterícia costuma ser um evento terminal. As dosagens de tirosina, metionina e fenilalanina séricas estão aumentadas e pode haver tubulopatia renal com Síndrome de Fanconi. Valores de alfa-

fetoproteína podem estar extremamente aumentados, chegando a 400000 ng/ml. Para a confirmação diagnóstica realiza-se a dosagem de succinilacetona em urina ou sangue em papel filtro.<sup>1</sup>

Histologicamente observam-se alterações inespecíficas que refletem a natureza precoce do insulto, assemelhando-se a um quadro de hepatite neonatal. Há cirrose micronodular, proliferação ductular e a formação de septos fibrosos. Os hepatócitos apresentam graus variados de esteatose e seu arranjo trabecular é substituído por formações pseudoglandulares ou pseudoacinares ao redor de canálculos que, geralmente, contém plugs biliares. Além disso, pode haver um acúmulo de ferro nos hepatócitos e nas células de Kupffer, bem como a presença de células gigantes.<sup>1</sup>

O tratamento com nitisinona (NTBC) deve ser iniciado imediatamente e infecções ou outros fatores desencadeantes devem ser agressivamente tratados. A suspensão da fenilalanina e tirosina da dieta nas primeiras 24-48 horas é, em geral, indicada e a suplementação energética com glicose endovenosa é útil na prevenção do catabolismo e na redução da ocorrência de crises neurológicas. A maioria dos pacientes se recupera em dias ou semanas, mas alguns casos evoluem mal, principalmente se não tratados com NTBC, necessitando de transplante hepático de urgência.<sup>1</sup>

### 9.3.3. Defeitos do metabolismo dos ácidos graxos

Grupo amplo de defeitos genéticos de caráter autossômico recessivo, relacionados ao metabolismo oxidativo dos ácidos graxos. Uma vez que mais de 20 tipos de mutações já foram descritos, observa-se uma grande variedade de fenótipos e manifestações clínicas, sendo comuns as apresentações com FHA, cardiomiopatia e morte na ausência de tratamento adequado.<sup>1</sup>

Os sintomas podem se desenvolver em qualquer fase da infância, dependendo do defeito metabólico e as crises geralmente são desencadeadas pelo jejum prolongado. Alterações comuns incluem hipoglicemia não cetótica, acidose metabólica, hiperamonemia e aumento de creatinofosfoquinase e ácido úrico. O tratamento é suportivo.<sup>1</sup>

#### 9.3.4. Mitocondriopatias

Conjunto variado de doenças sistêmicas secundárias a defeitos estruturais ou funcionais das mitocôndrias, que podem se manifestar com alterações em sistema nervoso central, musculatura cardíaca e esquelética, fígado, intestinos, pâncreas, rins, medula óssea e ouvido interno.<sup>1</sup>

Uma das formas mais comuns de apresentação na infância é a FHA nas primeiras semanas ou meses de vida, caracterizada por acidose láctica persistente, icterícia, aumento de ALT 2-12 vezes o valor de referência, coagulopatia, hipoglicemia não-cetótica e hiperamonemia. Os altos níveis de lactato com relação molar lactato/piruvato  $>20\text{mol/mol}$ , o aumento de beta-hidroxiacetato com relação molar beta-hidroxiacetato/acetoacetato  $>2\text{mol/mol}$  e a piora da acidose relacionada à infusão de glicose por via endovenosa são pontos chave para a suspeita diagnóstica.<sup>1</sup>

Os sintomas incluem letargia, hipotonia, vômitos, sucção débil, convulsões e déficit de crescimento. O quadro pode ser desencadeado por eventos gatilho, como infecções virais ou se iniciar ainda no período intraútero com polidramnio, cardiomiopatia hipertrófica, arritmias cardíacas, hidronefrose, crescimento intrauterino restrito, hidropsia fetal, ascite neonatal, hipoalbuminemia e aumento de alfa-fetoproteína.<sup>1</sup>

Por se tratar de doença sistêmica com manifestação neurológica grave, em grande parte dos pacientes o transplante hepático não é indicado. No entanto, há relatos de casos nos quais o mesmo foi realizado com sucesso em pacientes sem manifestações extra-hepáticas.<sup>1</sup>

#### 9.3.5. Doença de Wilson

Doença autossômica recessiva relacionada ao metabolismo do cobre que pode se apresentar como FHA em crianças maiores, principalmente em adolescentes. Os sintomas se iniciam com uma fadiga que progride com icterícia importante, coagulopatia grave, ascite, coma, falência renal e alta mortalidade na ausência do transplante.<sup>1</sup>

O diagnóstico torna-se difícil devido às condições clínicas do paciente, com contraindicação à biópsia hepática pela coagulopatia e dificuldade na coleta de urina pela insuficiência renal. O cobre urinário em amostra de 24 horas, quando possível de ser coletado, encontra-se aumentado ( $>100\text{mcg}/24\text{h}$ ). A dosagem de ceruloplasmina é baixa, assim como nos pacientes crônicos, porém este é achado inespecífico que pode estar presente na falência hepática de qualquer etiologia. Ao exame oftalmológico pode se notar os anéis de Kayser-Fleischer que confirmam o diagnóstico, mas raramente são observados em pacientes jovens.<sup>1</sup>

Outros achados laboratoriais que habitualmente contribuem para o diagnóstico são o cobre sérico livre aumentado e a presença de anemia hemolítica com coombs direto negativo e reticulocitose. Ambos são secundários à liberação rápida de grande quantidade de cobre dos hepatócitos em necrose para a corrente sanguínea, sendo a hemólise uma característica que sugere fortemente o diagnóstico. Também corroboram na suspeição clínica a presença de transaminases levemente aumentadas, cerca de 2-10 vezes o limite superior da normalidade, com  $\text{AST} > \text{ALT}$ , fosfatase alcalina baixa e uma relação  $\text{FA}/\text{BbT} < 2$ .<sup>1, 18</sup>

A biópsia transjugular é uma opção para a obtenção de amostra de tecido hepático mesmo na presença de coagulopatia. Os achados histológicos característicos são a esteatose e o elevado conteúdo de cobre na amostra. Na microscopia eletrônica observa-se alterações ultraestruturais mitocondriais.<sup>1</sup>

A história familiar positiva e a dosagem de ceruloplasmina dos pais podem ser utilizadas para sugerir o diagnóstico. Quando ambos os pais possuem dosagens próximas ao limite inferior da normalidade é possível que sejam heterozigotos para a mutação.<sup>1</sup>

A evolução clínica costuma ser grave e, mesmo quando o diagnóstico apropriado é feito, a terapia quelante de cobre, a plasmaférese ou a hemodiálise não são capazes de promover a recuperação do fígado, tornando o transplante a única opção de tratamento.<sup>1</sup> Os pacientes que evoluem com encefalopatia, em geral, apresentam curso mais agressivo da doença, com

maior mortalidade e são mais facilmente encaminhados ao transplante. Nos casos em que não há encefalopatia tal indicação pode ser mais difícil.<sup>12,18</sup>

#### 9.3.6. Deficiência de alfa-1 antitripsina

Doença genética autossômica codominante que afeta 1 a cada 1600-2000 nascidos vivos que compromete ao longo da vida as funções hepática e pulmonar. Pode ser observada no lactente nos primeiros 1-2 meses de vida fazendo parte do diagnóstico diferencial das causas de colestase neonatal.<sup>1</sup>

Um número menor de pacientes, cerca de 10%, apresenta hepatoesplenomegalia, ascite e disfunção hepática já na primeira infância e um número ainda menor se apresenta com FHA.<sup>1</sup>

O diagnóstico é feito através da dosagem da alfa-1 antitripsina sérica e confirmado através da determinação do fenótipo por eletroforese. Não há tratamento específico e o transplante hepático está indicado.<sup>1</sup>

#### 9.4. Imunológicas

A contribuição do sistema imune na patogênese da FHA não está bem caracterizada, mas aparentemente, ocorre independente da etiologia. Acredita-se que o equilíbrio entre os fatores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) e anti-inflamatórios (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) desempenhe papel importante na evolução dos pacientes em FHA, com evidências sugerindo que um desbalanço entre os mesmos contribua para a morbidade e mortalidade.<sup>19</sup>

Algumas etiologias, classicamente relacionadas ao sistema imune, são descritas a seguir.

##### 9.4.1. Hepatite autoimune

A Hepatite autoimune (HAI) é uma hepatopatia crônica e progressiva que acomete pacientes de todas as idades, com uma maior incidência entre adolescentes do sexo feminino. Cerca de 30-40% das crianças podem se apresentar de maneira aguda, mas apenas uma minoria evolui com um curso

fulminante com encefalopatia e necessidade de transplante de urgência.<sup>20</sup> É classificada em tipos 1 e 2 dependendo do autoanticorpo presente no sangue, sendo a apresentação fulminante mais comum no tipo 2, com 25% dos casos, contra 3% dos casos no tipo 1.

Os marcadores para o seu diagnóstico são a presença de autoanticorpos sanguíneos (FAN, anticorpo anti-músculo liso, anticorpo anti-LKM1), hipergamaglobulinemia e hepatite de interface à histopatologia. No contexto da FHA a HAI provavelmente é etiologia subestimada, uma vez que a coagulopatia importante contraindica a biópsia hepática e os autoanticorpos podem estar negativos à apresentação inicial.<sup>20</sup> Além disso, a positividade isolada para o FAN é comum na população e insuficiente para o diagnóstico da HAI.<sup>3</sup>

Dado clínico que pode corroborar com a suspeita diagnóstica veio de estudo publicado em 2015, feito com crianças na Itália, que mostrou que os pacientes com FHA de etiologia autoimune apresentavam valores de ALT mais baixos quando comparados aos casos de causa indeterminada (média de 1140mg/dl x 3086mg/dl respectivamente), possivelmente por se tratar de agudização de quadro crônico já instalado no fígado.<sup>20</sup>

Seu reconhecimento torna-se importante por representar uma causa possivelmente tratável de FHA. Em adultos a identificação precoce e o tratamento com corticóides mostrou-se eficaz em evitar o transplante em até um terço dos pacientes. Por outro lado, naqueles sem o diagnóstico confirmado, o tratamento empírico com corticóides poderia aumentar o risco de complicações infecciosas.<sup>20</sup> O maior estudo disponível foi realizado no Reino Unido e incluiu 32 pacientes adultos com HAI em apresentação aguda grave com RNI $\geq$ 1,5 sem evidência histológica de cirrose. Destes, 23 foram tratados com corticóide ( $\leq$ 40mg/dia), dos quais 48% necessitaram de transplante hepático. Entre os pacientes que não receberam corticóide a taxa de necessidade de transplante foi de 100%. Os pacientes não tratados apresentavam MELD mais alto à admissão e não houve diferença significativa na ocorrência de episódios de sepse entre os grupos. Desta forma, baseado



nos dados atualmente disponíveis, apesar da baixa qualidade das evidências, a EASL recomenda que todos os pacientes com HAI em apresentação fulminante sejam avaliados para um tratamento de prova com corticóides em dose alta ( $\geq 1\text{mg/kg/dia}$ ) preferencialmente por via endovenosa. Deve-se estar atento para o risco de complicações infecciosas e nestes casos o uso de antibióticos e antifúngicos profiláticos pode estar justificado.<sup>21</sup>

Em crianças há poucos estudos e alguns centros relatam não ter observado benefício do tratamento com corticóide quando a HAI se apresentou na forma fulminante.<sup>18</sup>

O tempo ideal para se indicar o transplante hepático não é conhecido e, até o momento, foi demonstrado que a ausência de melhora na bilirrubina sérica, ou nos escores prognósticos MELD-Na ou UKELD após sete dias nos casos com apresentação icterica está correlacionada com prognóstico ruim e o transplante precoce deve ser avaliado.<sup>21</sup> Entre os pacientes que respondem ao tratamento com corticóide, alguns podem tolerar sua suspensão sem recorrência da doença, principalmente na faixa etária pediátrica.<sup>3</sup>

#### 9.4.2. Linfocitose hemofagocítica

A linfocitose hemofagocítica é um distúrbio da regulação imune que se caracteriza pela infiltração de histiócitos hemofagocíticos em múltiplos órgãos (medula óssea, baço, fígado, linfonodos, pulmões e cérebro), resultando em bicitopenia ou pancitopenia, disfunção hepática e falência de sistemas. Constitui uma causa rara de FHA em crianças, ocorre mais frequentemente nos primeiros cinco anos de vida e o tratamento é feito através de quimioterapia com etoposide, dexametasona e ciclosporina A associados, quando necessário, a hidrocortisona e metotrexate intratecais e com avaliação da indicação de transplante de medula óssea subsequente.<sup>3,22</sup>

O diagnóstico é baseado em critérios específicos como mostra a Tabela 5. Por se tratar de condição rara, muitas vezes não é reconhecida e o paciente pode ser submetido ao transplante hepático desnecessariamente. Torna-se então importante a conscientização a respeito do quadro para que o mesmo

seja incluído como diagnóstico diferencial de todos os pacientes pediátricos em FHA.<sup>19,22</sup>

---

**Tabela 5: Critérios diagnósticos para Linfocitose Hemofagocítica<sup>19</sup>**

---

A. Diagnóstico molecular compatível: mutações patológicas dos genes *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, ou *BIRC4*

Ou

B. 5 dos 8 critérios abaixo:

1. Febre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
  2. Esplenomegalia
  3. Citopenias (acometendo pelo menos 2 das 3 linhagens de células do sangue periférico)  
Hemoglobina  $< 9\text{ g/dL}$  (em lactentes  $< 4$  semanas: hemoglobina  $< 10\text{ g/dL}$ )  
Plaquetas  $< 100 \times 10^3/\text{mL}$   
Neutrófilos  $< 1 \times 10^3/\text{mL}$
  4. Hipertrigliceridemia (em jejum  $\geq 265\text{ mg/dL}$ ) e/ou hipofibrinogenemia ( $\leq 150\text{ mg/dL}$ )
  5. Hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado
  6. Atividade de células NK baixa ou ausente
  7. Ferritina  $\geq 500\text{ ng/mL}$
  8. Receptor de IL-2 solúvel (sIL-2R)  $\geq 2400\text{ U/mL}$
- 

#### 9.4.3. Hemocromatose Neonatal

Trata-se da apresentação fenotípica de uma hepatopatia neonatal grave causada, em 95% dos casos, pela Doença Hepática Aloimune Gestacional (DHAG). Esta é uma condição na qual ocorre transferência para a circulação fetal, através da placenta, de anticorpos maternos contra antígenos do fígado fetal, o que resulta em ativação do sistema complemento e destruição de hepatócitos. Nos casos típicos há lesão subaguda intraútero, com FHA ou cirrose ao nascimento. Devido à disfunção do fígado a homeostase do ferro altera-se e ocorre siderose em tecidos do sistema não-reticuloendotelial como fígado, coração e pâncreas.<sup>23</sup>

Deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os casos de FHA no período neonatal, uma vez que a hepatopatia já está presente ao nascimento e a falência hepática ocorre nos primeiros dias de vida.<sup>12,18</sup> Clinicamente o recém-nascido se manifesta com icterícia, coagulopatia, aumento moderado de ALT, aumento de ferritina e índice de saturação de transferrina. Há diferentes formas de evolução, podendo variar desde o óbito fetal até a recuperação espontânea.<sup>12</sup>

No diagnóstico laboratorial, a elevação de ferritina é marcador sensível porém pouco específico, e possui maior valor a observação de hipersaturação de transferrina com hipotransferrinemia relativa. A ressonância magnética do

fígado ou pâncreas não costuma ser adequada para demonstrar depósito de ferro nestes órgãos e a documentação da presença de ferro em glândulas salivares através de biópsia de mucosa oral é utilizada para o diagnóstico da hemocromatose neonatal.<sup>12,18</sup>

Até recentemente era considerada uma condição devastadora para a qual não havia tratamento adequado, porém nos últimos anos, graças à descoberta de sua patogênese, novas opções de tratamento foram desenvolvidas com bons resultados, reduzindo a necessidade de transplante hepático. Devido às altas taxas de recorrência da DHAG nos bebês subsequentes de uma mãe sensibilizada (90%), o tratamento pré-natal é feito com a administração de imunoglobulina endovenosa em altas doses para a gestante em intervalos predeterminados iniciando na 14<sup>a</sup> semana de gestação. Esta conduta reduziu drasticamente o número de crianças afetadas, com eficácia próxima de 100%. O tratamento pós-natal, antes baseado em coquetéis anti-oxidantes e quelantes de ferro, foi substituído pela exsanguineotransfusão com troca de duas volemias para remoção dos anticorpos maternos e administração de imunoglobulina endovenosa 1g/kg para bloquear sua ação. As taxas de resposta aumentaram de 17% para 79%. Nos casos de falha deste tratamento, o transplante hepático é a última opção disponível e pode ser feito com sucesso nas primeiras semanas de vida. O fator limitante, na maioria das vezes, é o longo tempo de espera para a doação de órgão compatível com o pequeno porte do receptor.<sup>23</sup>

#### 9.5. Outras

Lesão hepatocelular isquêmica aguda ou hepatite hipoxêmica pode ocorrer em pacientes criticamente enfermos com disfunções primárias nos sistemas cardíaco, circulatório ou respiratório, secundários, por exemplo, a quadros sépticos graves. Nestes casos o tratamento se baseia no controle da doença de base e no suporte cardiorrespiratório, não havendo intervenções específicas para o controle da falência hepática. O prognóstico depende tanto da causa da isquemia hepática quanto da extensão e gravidade da lesão.<sup>7</sup>

Outras causas de FHA incluem, ainda, infiltração neoplásica, síndrome de Budd-Chiari aguda e insolação.<sup>7</sup>

## **10. Prevenção e abordagem das complicações**

As causas mais comuns de mortalidade nos pacientes em FHA são edema cerebral e sepse. Desta forma, a prevenção e tratamento das complicações decorrentes da insuficiência hepática são de grande importância para minimizar a morbidade, permitir a recuperação dos hepatócitos e dar suporte à criança até a disponibilização de um órgão para transplante.<sup>5,6</sup>

O manejo inicial é semelhante, independente da idade, e de acordo com os princípios de suporte avançado de vida em pediatria. Destaca-se como ponto chave a orientação de evitar a prescrição de medicamentos que não tenham benefício comprovado. Indica-se o uso de equipamentos de proteção individual pelos profissionais envolvidos, com medidas de isolamento entérico e identificação dos fluidos como potencialmente infectados.<sup>5,6</sup>

O acompanhamento laboratorial deve incluir a realização de hemograma completo, íons, função renal, glicemia, amônia, coagulograma, bilirrubinas e hemoculturas no mínimo a cada 24 horas, com possibilidade de serem realizados com intervalo menor dependendo das condições do paciente. A dosagem de amônia deve ser preferencialmente feita em sangue arterial, mas sabe-se que na prática isto nem sempre é possível. Desta forma, em pacientes com encefalopatia graus I e II pode-se realizar a monitorização em amostras venosas, tomando o cuidado de armazená-las em gelo e transportá-las ao laboratório imediatamente após a coleta. Crianças em estágios mais avançados da encefalopatia necessitarão de intubação orotraqueal e suporte ventilatório e, no caso de punção de um cateter arterial, poderão obter amostras arteriais para a dosagem de amônia. É importante ressaltar que tal catéter não deve ser inserido somente com este objetivo.<sup>9</sup>

### 10.1. Complicações Metabólicas

Os distúrbios metabólicos mais frequentemente presentes nos pacientes em FHA são a hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia e os distúrbios ácido-básicos.

A hipoglicemia é causada pelo comprometimento da gliconeogênese hepática e consequente depleção dos estoques de glicogênio. Deve ser tratada com glicose em infusão contínua endovenosa, preferencialmente em catéter venoso central para permitir o uso de soluções mais concentradas. Podem ser necessárias taxas de infusão de glicose de 10-15 mg/kg/min para a manutenção da normoglicemia. O objetivo deve ser manter glicemias entre 90-110 mg/dl.<sup>6,9</sup>

A hiponatremia é, na maioria das vezes, dilucional e não relacionada a um déficit real no sódio corporal. Sendo assim, a reposição de sódio não é habitualmente recomendada e os fluidos hipotônicos devem ser evitados.<sup>5</sup>

A hipocalcemia também tem origem dilucional devido à sobrecarga de volume, ascite ou disfunção renal presentes nos pacientes em FHA e deve ser monitorizada e corrigida.<sup>5,6,9</sup>

O fósforo sérico deve ser dosado frequentemente uma vez que a hipofosfatemia pode ser muito grave, com necessidade de reposição.<sup>5,6</sup> Seu mecanismo fisiopatológico não é completamente conhecido e acredita-se que possa resultar do aumento do consumo de fósforo devido às atividades celulares regenerativas do fígado. A hiperfosfatemia também pode ocorrer, habitualmente associada a insuficiência renal, e é considerada sinal de mau prognóstico.<sup>19</sup>

Os distúrbios ácido-básicos podem ser causados por uma infinidade de mecanismos, como alcalose respiratória secundária a hiperventilação, acidose respiratória secundária à insuficiência respiratória, alcalose metabólica por hipocalcemia e acidose metabólica por necrose hepática, choque e aumento do metabolismo anaeróbio como resultado de erros inatos do metabolismo.<sup>9</sup>

O manejo hídrico também deve ser cuidadoso e, como regra geral, o aporte de fluidos inicial pelas vias oral e endovenosa, incluindo a diluição de medicamentos e hemoderivados, deve ser restrito a 85-95% do volume de manutenção indicado para o peso do paciente. Pacientes em FHA são sensíveis a volume e podem desenvolver congestão pulmonar e edema periférico caso recebam aporte excessivo. Em caso de choque, a ressuscitação volêmica e o suporte pressórico devem ser realizados normalmente até a estabilização hemodinâmica.<sup>9</sup>

### 10.2. Complicações Nutricionais

O suporte nutricional é importante para evitar o estado catabólico. A via enteral é preferencial, com necessidade de sonda gástrica ou jejunal de acordo com as alterações do estado mental e risco de aspiração. O aporte protéico deve ser limitado a 0,5-1g/kg/dia.<sup>6,9</sup>

A nutrição parenteral somente deve ser prescrita caso a alimentação enteral esteja contraindicada. Os seguintes parâmetros são sugeridos: aporte hídrico venoso total 85-95% (incluindo hemoderivados e medicamentos); aporte proteico, em geral, de até 1g/kg/dia, podendo ser reduzido até 0,5g/kg/dia em pacientes com níveis elevados de amônia no sangue; oligoelementos reduzidos ou suspensos, devido ao metabolismo hepático do cobre e manganês, além da eliminação deficiente de cromo, molibdênio e selênio no caso de insuficiência renal.<sup>9</sup>

### 10.3. Complicações Infeciosas

Pacientes em FHA estão susceptíveis a infecções bacterianas e quadros sépticos devido a disfunção imunológica sistêmica. Os sintomas podem ser sutis como taquicardia, sangramentos gastrointestinais, oligúria ou mudanças no estado mental. Febre pode ou não estar presente.<sup>9</sup> Apesar do uso rotineiro por vários centros, não há dados claros a respeito do benefício da profilaxia antimicrobiana e a melhor evidência disponível indica a monitorização através da coleta regular de culturas (sangue, urina e escarro) e a prescrição de antibióticos somente na suspeita de infecções.<sup>5</sup>

Desta forma, a qualquer sinal de deterioração clínica, novas culturas devem ser colhidas e a cobertura antibiótica de amplo espectro (gram positivos e gram negativos) deve ser iniciada. Uma vez que o líquido ascítico também é sítio potencial de infecções, a paracentese propedêutica sempre deve ser realizada para pesquisa de peritonite bacteriana espontânea nos pacientes sem foco infeccioso definido.<sup>5,9</sup> Os dados da literatura revelam que os gram negativos são os agentes mais frequentemente responsáveis pelas complicações, oriundos, provavelmente da translocação intestinal ou do ambiente hospitalar. As infecções fúngicas também tem relevância neste cenário e o aumento de sua incidência pode estar relacionado ao uso de antimicrobianos de amplo espectro.<sup>24</sup> Portanto, nos casos de infecção grave não controlada deve-se lembrar da possibilidade de sepse fúngica e sugere-se iniciar tratamento com Anfotericina B em doses usuais caso a função renal esteja preservada. A *Candida sp.* é o agente mais frequentemente envolvido.<sup>11</sup>

Em lactentes com FHA e falência de múltiplos órgãos, devido ao risco de infecção por Herpes simples, deve ser iniciado tratamento empírico com aciclovir até que o diagnóstico possa ser excluído.<sup>5</sup>

#### 10.4. Complicações Hematológicas

Os pacientes em FHA apresentam-se com coagulopatia devido à redução na síntese hepática dos fatores envolvidos na cascata de coagulação. Entretanto, é importante ressaltar que, ao contrário do esperado pelo senso comum, na ausência de outros fatores contribuintes, tais pacientes não se encontram em risco significativamente aumentado de sangramento. Este fato explica-se pela redução simultânea e balanceada na produção hepática de fatores pró-coagulantes, como os fatores V e VII e anticoagulantes, como as proteínas C e S.<sup>9</sup> Desta forma, os pacientes encontram-se em um certo grau de coagulação intravascular e podem progredir para quadros graves e fulminantes de CIVD durante descompensações infecciosas ou hemorrágicas.<sup>12</sup>

Sendo assim, o tempo de protrombina e o RNI, que refletem a função de síntese hepática dos fatores de coagulação, são considerados bons

marcadores para a avaliação da gravidade da FHA, mas não devem ser utilizados como indicadores do risco de sangramento dos pacientes.<sup>9</sup>

O manejo deve incluir a administração de dose única de vitamina K à admissão e, uma vez confirmada a ausência de resposta no coagulograma, não há necessidade de doses diárias. Não estão indicadas medidas como transfusão de plasma ou fator V recombinante visando a correção do coagulograma. As mesmas somente estão recomendadas nos casos de sangramento ativo ou antes de procedimentos invasivos. A transfusão de concentrado de hemácias deve ser feita nos casos de depleção de volume secundária a hemorragias.<sup>5,6,9</sup>

A falência medular é uma complicação relativamente comum e potencialmente fatal da FHA associada a infecções virais Hepatite não A e não B. Acredita-se que seja secundária à infecção viral nas células da medula óssea. Na presença de citopenias recomenda-se uma avaliação especializada com o hematologista para discussão do risco-benefício relacionado às intervenções e tratamentos disponíveis.<sup>5</sup>

#### 10.5. Complicações Gastrointestinais

A ascite pode estar presente em alguns pacientes em FHA, precipitada por fatores como volume excessivo de fluidos administrados, hipoalbuminemia e infecções subjacentes. A primeira linha de tratamento é a restrição hídrica. Diuréticos devem ser reservados para casos em que haja comprometimento respiratório ou sobrecarga volêmica generalizada, devido ao risco de favorecer o desenvolvimento de uma síndrome hepatorenal.<sup>9</sup> Quando indicado recomenda-se o uso associado de espironolactona e furosemida por via oral, na proporção de 2,5 mg/kg/dia de espironolactona para cada 1mg/kg/dia de furosemida.

A ocorrência de sangramentos gastrointestinais é rara, devido à redução balanceada na produção dos fatores pró e anticoagulantes. A utilidade do uso profilático dos inibidores da acidez gástrica é difícil de ser avaliada, mas os mesmos geralmente são prescritos à admissão dos pacientes.<sup>9</sup> Alguns autores



recomendam o uso de sucralfato como protetor gástrico de escolha, em detrimento dos inibidores H<sub>2</sub>.<sup>6</sup>

As causas mais comuns de sangramento são as úlceras secundárias ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou as ulcerações duodenais idiopáticas. Infecções podem precipitar sangramentos nesta população e, portanto, a coleta de hemoculturas e o início de antibióticos devem ser considerados em pacientes com sangramentos. A administração de plaquetas, concentrado de hemácias e plasma é necessária quando o sangramento traz repercussões hemodinâmicas significativas.<sup>9</sup>

A pancreatite clínica e bioquímica está associada à disfunção de múltiplos órgãos em crianças criticamente enfermas. Caso esteja presente, o manejo glicêmico e hídrico torna-se ainda mais desafiador.<sup>9</sup>

#### 10.6. Complicações Renais

É importante que a equipe assistente permaneça atenta quanto aos sinais de piora da função renal, uma vez que os pacientes em FHA estão sob maior risco de desenvolver deterioração da mesma. O quadro grave, com risco de hipotensão, choque séptico e hemorragias, associado ao uso de diuréticos e antibióticos nefrotóxicos e necessidade de restrição hídrica, pode precipitar azotemia pré-renal, necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal.<sup>5,9</sup>

Hipovolemia e hipotensão devem ser evitados e, se presentes, rapidamente tratados. A inserção de um catéter vesical de demora pode ser realizada para permitir melhor controle do débito urinário e balanço hídrico acurado.<sup>5</sup>

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma temida complicação potencial dos pacientes em FHA, embora seja mais comum nos hepatopatas crônicos com cirrose estabelecida. É o resultado da ação de sistemas vasoconstritores (renina-angiotensina-aldosterona e arginina vasopressina) na circulação renal em resposta à hipovolemia relativa que se instala na circulação arterial sistêmica. O diagnóstico é suspeitado quando há evidências de piora da função renal na ausência de sangramentos, sepse ou uso de drogas nefrotóxicas.

Diferentemente da azotemia pré-renal, o sódio urinário tende a ser baixo e não há melhora após a expansão volêmica. A síndrome pode progredir rapidamente no decorrer de 2 semanas (SHR tipo I) ou mais lentamente (SHR tipo II). Dada a rápida deterioração clínica dos paciente em FHA, a evolução para SHR tipo II é improvável. O tratamento com terlipressina, um análogo da vasopressina, ou noradrenalina, associados ou não à infusão de albumina, pode melhorar a função circulatória pois causa vasoconstrição da circulação esplâncnica dilatada, conseqüentemente melhorando o estado de hipovolemia relativa, suprimindo os sistemas vasoconstritores e melhorando a perfusão dos rins.<sup>6,9</sup>

A terapia de substituição renal pode ser necessária e não deve ser adiada em caso de falência, com preferência para os métodos de substituição contínua, que permitem maior estabilidade metabólica e hemodinâmica. Além das indicações habituais, na FHA pode-se considerar a terapia de substituição renal como forma de controle da hiperamonemia. A melhora da função hepática, seja espontânea ou através do transplante, pode reverter o quadro, com retorno ao funcionamento renal prévio.<sup>6,7</sup>

Pacientes com evidência de insuficiência renal e FHA já à admissão devem ser investigados quanto à presença de medicamentos ou toxinas como causas precipitantes.<sup>9</sup>

#### 10.7. Complicações Neurológicas

A morbidade neurológica é um dos principais determinantes da evolução desfavorável dos pacientes em FHA. Desta forma é de suma importância o reconhecimento e abordagem precoces das complicações como a encefalopatia hepática e o edema cerebral.<sup>6,9</sup>

A encefalopatia hepática é diagnosticada em avaliações seriadas do comportamento, cognição, exame neurológico e, ocasionalmente, com o eletroencefalograma, para caracterização do paciente em um dos cinco estágios descritos na Tabela 1. Nem sempre os sintomas são clinicamente aparentes em lactentes e crianças pequenas e distinguir as alterações do estado mental secundárias ao quadro hepático das causadas por outras

condições como sepse, hipotensão, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoglicemia e ansiedade pode não ser simples. O papel dos outros métodos de avaliação da função neurológica, como potencial visual evocado, doppler transcraniano e espectroscopia infravermelha cerebral ainda é incerto e novos estudos são necessários para permitir a detecção mais precoce das lesões neurológicas e determinar se tais intervenções melhoram os desfechos.<sup>9</sup>

O manejo da encefalopatia não foi estudado em crianças e as opções indicadas são extrapolações da experiência clínica com pacientes adultos. O tratamento inicial inclui redução dos estímulos excessivos, elevação da cabeceira a 30 graus, restrição da ingestão protéica a um máximo de 1g/kg/dia, tratamento de condições associadas como sepse e, se possível, a suspensão de medicações sedativas que possam interferir no estado mental do paciente. Para os casos de encefalopatia progressiva, sugere-se terapia medicamentosa com lactulose na dose inicial de 0,4 a 0,5 g/kg a cada seis horas por via enteral com ajustes de dose objetivando a obtenção de duas a três evacuações de fezes macias por dia. Este tratamento é empírico e, na literatura, há somente evidências fracas que demonstram seu benefício. A descontaminação intestinal com rifaximina, neomicina, vancomicina ou metronidazol pode ser utilizada como segunda linha de tratamento, no entanto, a ototoxicidade e nefrotoxicidade são riscos potenciais associados ao uso da neomicina.<sup>9</sup> Devido à gravidade do quadro a indicação de intubação orotraqueal é mais precoce do que a recomendada para os hepatopatas crônicos descompensados, devendo ser feita em todos os pacientes em FHA com encefalopatia graus III e IV.<sup>25</sup>

Crianças em FHA podem também apresentar crises convulsivas de caráter generalizado, focal ou imperceptíveis exceto pela alteração eletroencefalográfica. Na maioria dos casos o tratamento deve ser iniciado com fenitoína e, nos casos de refratariedade à droga, outras opções incluem midazolam, fenobarbital ou topiramato. A escolha do medicamento dependerá do estado mental do paciente, sua estabilidade clínica, disponibilidade de monitorização eletroencefalográfica para facilitar a titulação das doses e da experiência da instituição.<sup>9</sup>

A despeito do tratamento, alguns pacientes evoluem com aumento importante da pressão intracraniana secundário ao desenvolvimento de edema cerebral, o que pode ter consequências extremamente graves. Trata-se de condição ameaçadora à vida devido à evolução para lesão cerebral isquêmica e hipoxêmica, herniação e morte encefálica. Ocorre mais frequentemente nos pacientes em graus avançados de encefalopatia (III ou IV) e pode ter rápida progressão. Sua detecção precoce é difícil devido à baixa sensibilidade dos métodos de avaliação mais comumente utilizados.<sup>9</sup>

No acompanhamento destes pacientes a monitorização direta da pressão intracraniana (PIC) é o método mais sensível e específico, sendo superior às opções não invasivas como a tomografia computadorizada de crânio e a ultrassonografia transcraniana. Sua utilização requer intervenção neurocirúrgica com a colocação de um catéter intracraniano que se conecta a um aparelho de monitorização contínua, constituindo ferramenta valiosa para o acompanhamento da resposta ao tratamento do edema cerebral. Os riscos relatados incluem sangramento discreto em 10 a 20% dos casos. Em pediatria, seu uso permanece controverso devido à falta de evidências que o associem a um aumento na sobrevida, sendo pouco utilizado na maioria dos centros.<sup>9</sup>

A patogênese da encefalopatia hepática e do edema cerebral na FHA é apenas parcialmente conhecida. Há evidências de que mediadores inflamatórios locais e sistêmicos além de neurotoxinas como a amônia, estejam envolvidos. Acredita-se que os mediadores inflamatórios possam desencadear ou agravar a encefalopatia induzindo alterações no fluxo sanguíneo cerebral e na permeabilidade do endotélio cerebral às neurotoxinas. Em relação à amônia, sua conversão habitual em uréia está comprometida devido à disfunção hepática e seus níveis circulantes tornam-se aumentados. Observa-se uma relação clara entre a presença da hiperamonemia e o desenvolvimento de alterações do estado mental, embora valores específicos não se correlacionem com estágios da encefalopatia. Sabe-se também que o risco de hipertensão intracraniana aumenta na presença de dosagens sustentadas em torno de 255 a 340 mcg/dL.<sup>7,9</sup>

O mecanismo proposto envolve a absorção de amônia pelos astrócitos, células que normalmente garantem uma composição constante do fluido extracelular cerebral. A grande quantidade de amônia leva a alterações na síntese e liberação de neurotransmissores, induz estresse oxidativo, convulsões e outras lesões teciduais. Sua via de degradação se dá através da enzima glutamina sintetase, abundante nos astrócitos, com a formação de glutamina. Esta, por sua vez, possui alto poder osmótico e gera um gradiente que promove a entrada de água nas células, culminando com o surgimento de edema cerebral e aumento da PIC. Diferentemente do que ocorre nos pacientes com quadros crônicos, que raramente evoluem com edema cerebral, na FHA a velocidade com a qual a hiperamonemia se desenvolve é tamanha que os mecanismos de regulação osmótica usuais tornam-se ineficazes. Os demais mecanismos compensatórios que se desenvolvem em circunstâncias normais demandam alto gasto energético e condições metabólicas ideais para se fazerem presentes, o que não ocorre nos pacientes em FHA. Mudanças no estado inflamatório, sepse, administração de fluidos ou hemocomponentes também podem colaborar para o processo, alterando o funcionamento da barreira hematoencefálica e resultando em um aumento súbito e imprevisto da PIC.<sup>6,7</sup>

O manejo do edema cerebral envolve suporte intensivo e meticuloso, com uso racional de fluidos, ventilação adequada e controle térmico rigoroso para permitir melhor controle do fluxo capilar cerebral. Sugere-se manter os seguintes parâmetros: temperatura corporal central 35-36°C, SatO<sub>2</sub>>95%, AH 85-95% da manutenção, PAD>40mmHg, elevação da cabeceira a 20-30° e sedação adequada preferencialmente com medicações de meia vida curta. Manter normoglicemia e normocapnia. Iniciar antibiótico de amplo espectro na evidência de infecções para minimizar o desenvolvimento de complicações bacterianas.<sup>25</sup>

As medidas específicas para redução do edema cerebral incluem solução salina hipertônica a 3% para manter o sódio sérico entre 145 e 150 mEq/L e manitol 20% na dose de 0,5 a 1 g/kg endovenoso com o objetivo de

criar um gradiente osmótico favorável para extrair água livre das células cerebrais e induzir diurese osmótica.<sup>9</sup>

A hipotermia foi utilizada em adultos em FHA com algum sucesso, provavelmente promovendo a redução do gradiente hidrostático transcapilar, a redução da captação de amônia pelas células nervosas e o reestabelecimento da autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral, mas não foi estudada em crianças.<sup>6,7,9</sup> A droga L-ornitina-L-aspartato aumenta a conversão de amônia em glutamina no músculo e foi levantada como possível adjuvante no tratamento. Entretanto, em um grande estudo randomizado e controlado não foi observada redução dos níveis de amônia circulantes, da gravidade da encefalopatia ou das taxas de sobrevida de pacientes adultos em FHA.<sup>7</sup>

#### 10.8. Complicações Cardiopulmonares

Disfunção circulatória e hipotensão são comuns nos pacientes em FHA e, normalmente, tem origem multifatorial. O perfil hemodinâmico é caracterizado por hipercinesia com sobrecarga cardíaca, habitualmente sem disfunção miocárdica e recomenda-se a realização do ecocardiograma para avaliação da pressão pulmonar, pré-carga e contratilidade.<sup>6,7</sup>

O quadro inicial pode cursar com um volume sanguíneo efetivo reduzido pela ingestão oral insuficiente e perda através dos vômitos, associado a uma baixa resistência vascular periférica devido à presença de substâncias vasodilatadoras circulantes, caracterizando um choque hipovolêmico. A ressucitação hídrica deve ser feita com monitorização adicional, uma vez que a administração excessiva de fluidos pode precipitar quadros de congestão e deve ser evitada. Em caso de vasoplegia com hipotensão e instabilidade hemodinâmica refratários à expansão volêmica pode ser necessário suporte inotrópico com o uso de agentes alfa-adrenérgicos como a norepinefrina para manter a perfusão adequada dos órgãos vitais. Como a insuficiência adrenal também pode ocorrer nos pacientes em FHA, a dose de estresse de hidrocortisona pode trazer benefícios aos pacientes instáveis.<sup>6,7,9</sup>

Acredita-se que o edema pulmonar seja uma complicação subestimada nestes pacientes, e que possa estar relacionada ao desenvolvimento de um mecanismo neurogênico central associado à sobrecarga volêmica. Os pacientes com esta complicação, devem ser submetidos a restrição hídrica e uso de diuréticos. Tais intervenções devem ser cautelosas tendo em vista o risco de redução da perfusão dos demais órgãos e precipitação de falência renal.<sup>6,9</sup>

Observa-se também, nestes pacientes, um descontrole dos mecanismos regulatórios da relação ventilação-perfusão, com perda da capacidade de vasoconstrição pulmonar em resposta à hipoxemia devido à presença de substâncias vasodilatadoras circulantes, o que pode resultar em hipoxemia refratária grave, com necessidade de ventilação mecânica.<sup>6</sup>

### **11. Avaliação prognóstica e indicação de transplante hepático**

A determinação de um ponto de corte entre as chances de recuperação espontânea da função hepática e a falência irreversível é tarefa difícil e vários marcadores prognósticos já foram propostos.<sup>12</sup> No entanto, os guias de predição atualmente disponíveis falham por não conseguir refletir a relação dinâmica e complexa existente entre os múltiplos fatores envolvidos e os dados na literatura a respeito do papel dos testes de função hepática, dosagens dos fatores de coagulação e outros exames bioquímicos no prognóstico da FHA permanecem escassos. Os métodos padrão utilizados em adultos como os critérios do King's College (Tabela 6) e os critérios de Clichy (Tabela 7) não possuem boa acurácia para aplicação em crianças, principalmente devido ao baixo valor preditivo negativo.<sup>2,5,6</sup>

A indocianina verde é um corante hidrossolúvel utilizado para avaliação da função e perfusão hepática desde 1961. É extraída do plasma quase que exclusivamente pelo fígado e secretada nos ductos biliares sem metabolização ou recirculação enterohepática. Desta forma, se injetado na corrente sanguínea, sua taxa de clareamento plasmático pode ser mensurada e

oferecer uma estimativa da viabilidade dos hepatócitos. Quando utilizada para avaliação prognóstica de crianças em FHA um estudo na Espanha publicado em 2013 demonstrou sensibilidade de 92,3% e especificidade de 97,1% com o ponto de corte 5,9%/minuto. Além disso, comparada à avaliação pelos critérios do King's College e critérios de Clichy apresentou maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia diagnóstica.<sup>26</sup>

Um guia de predição prognóstica baseado em unidades de lesão hepática (LIU) foi derivado e validado para a estratificação da gravidade da FHA pediátrica de acordo com o risco de mortalidade. Este escore utiliza três parâmetros bioquímicos (bilirrubina total, RNI/tempo de protrombina e amônia) e apresentou o maior valor preditivo positivo quando foram considerados para o cálculo os valores mais altos atingidos durante a internação. A acurácia para predição de morte ou necessidade de transplante em quatro semanas foi de 86,3%. Os pontos de corte definidos foram  $LIU < 270$  (baixo risco) e  $LIU \geq 370$  (alto risco).<sup>2,27</sup>

$$LIU = 3.507 \times BbT_{\text{máx.}} \text{ (mg/dl)} + 45.51 \times RNI_{\text{máx.}} + 0.254 \times NH_3_{\text{máx.}}$$

O mesmo escore também foi validado utilizando os parâmetros apresentados pelos pacientes à admissão, porém apresentou acurácia mais baixa de 79,3%. Desta forma, um novo escore (aLIU) foi derivado para dados à admissão, com acurácia de 83,7% para predição de morte ou necessidade de transplante em quatro semanas.<sup>2,27</sup>

$$aLIU = 8.4 \times BbT \text{ à admissão (mg/dl)} + 50 \times RNI \text{ à admissão}$$

Neste modelo, resultados abaixo de 310 estão associados com um baixo risco de morte ou necessidade de transplante hepático, enquanto valores maiores ou iguais a 310 se associam a altos riscos.<sup>2,27</sup>

O escore pediátrico para doença hepática terminal (PELD), a dosagem do receptor alfa de interleucina solúvel 2 e o eletroencefalograma foram submetidos a testes preliminares e necessitam de novas avaliações de suas capacidades preditivas no cenário da FHA.<sup>2</sup> É importante que os novos parâmetros sejam criados e validados em grandes estudos prospectivos.



---

**Tabela 6: Indicações do King's College de transplante hepático em pacientes com FHA**

---

PACIENTES COM INTOXICAÇÃO POR ACETAMINOFENO

**PH < 7,30 ou presença de todos os critérios a seguir:**

INR > 6,5

Creatinina > 3,4 mg/dL

Encefalopatia graus III e IV

PACIENTES COM OUTRAS CAUSAS DE FHA

**INR > 6,5 ou 3 dos 5 critérios a seguir:**

Idade < 10 anos ou maior que 40 anos

Causa: hepatite medicamentosa ou indeterminada

Icterícia > 7 dias antes do aparecimento da encefalopatia

INR > 3,5

Bilirrubina > 17,5 mg/dL

---

---

**Tabela 7: Critérios de Clichy para indicação de transplante hepático**

---

Encefalopatia hepática graus III ou IV associada a:

Fator V: < 30% em maiores de 30 anos

<20% em menores de 30 anos

---

Até o momento, nenhum dos modelos disponíveis é adequado para guiar objetivamente as decisões a respeito da necessidade de transplante dos pacientes pediátricos em FHA. Desta forma, a melhor opção parece ser uma avaliação contínua e global feita por uma equipe experiente que leve em conta a etiologia do quadro e a condição clínica dinâmica do paciente.<sup>9</sup>

## 12. Transplante Hepático

O transplante hepático é, atualmente, a única opção disponível para o tratamento da FHA irreversível uma vez que os tratamentos não etiologia específicos são considerados suportivos e não demonstraram efeito nas taxas de melhora espontânea. De acordo com o estudo PALF, o edema cerebral é a principal causas de óbito dos pacientes, com recuperação sem transplante sendo observada em somente 25% dos casos que evoluem com encefalopatia graus III e IV.<sup>28</sup> Uma seleção cuidadosa dos casos candidatos é essencial para minimizar os riscos de se indicar o procedimento desnecessariamente.<sup>12</sup>

Os resultados pós transplante na FHA pediátrica são piores quando comparados às crianças hepatopatas crônicas ou aos adultos com FHA, mas tem apresentado melhora, provavelmente, devido à maior ocorrência de

transplantes intervivos. Esta opção torna-se extremamente válida por reduzir o tempo de espera pelo órgão diante de uma doença de evolução rápida e devastadora, mas está relacionada a dilemas éticos associados aos riscos, ainda que pequenos, impostos ao doador.<sup>9,28</sup>

Em 11-20% dos pacientes pode haver contraindicações à realização de um transplante, em geral, relacionadas à doença de base (não passível de cura com o transplante) ou à gravidade do quadro clínico (risco aumentado de desfechos negativos).<sup>6</sup> Contraindicações absolutas são midríase fixa, sepse não controlada, doença mitocondrial ou metabólica sistêmica, insuficiência respiratória grave. Contraindicações relativas são necessidade de suporte inotrópico progressivo, infecção em tratamento, pressão de perfusão cerebral abaixo de 40mmHg por mais de duas horas e uma história de complicações neurológicas graves ou progressivas.<sup>12</sup>

Entre os pacientes pediátricos transplantados por FHA os resultados descritos revelam sobrevida de 74% em 1 ano e 69% em 4 anos.<sup>9</sup>

### **13. Outras Terapias**

#### **13.1. N-acetilcisteína (NAC)**

A NAC reestabelece os estoques mitocondriais e citossólicos de glutathiona e é considerada o tratamento de escolha para a intoxicação por acetaminofeno. Após um pequeno estudo não controlado que sugeriu o benefício de seu uso com melhora hemodinâmica em pacientes adultos com FHA independente da etiologia, a NAC endovenosa passou a ser incorporada ao tratamento geral da FHA em alguns centros na Europa e América do Norte.<sup>29</sup>

Em pediatria, um estudo retrospectivo publicado em 2007 com 170 crianças em FHA no Hospital do King's College corroborou a hipótese de que seu uso pudesse ser benéfico em crianças, com efeitos colaterais mínimos.<sup>30</sup> Já em 2013, foi publicado artigo com os resultados de um estudo randomizado, placebo controlado e duplo-cego realizado com 184 pacientes pediátricos

participantes do estudo PALF que avaliou o uso endovenoso contínuo de NAC por 7 dias em crianças com FHA não causada por intoxicação pelo acetaminofeno. Observou-se que não houve diferenças entre os grupos quanto à sobrevida em 1 ano e na análise de subgrupos foi evidenciada uma menor sobrevida com o fígado nativo nas crianças que receberam NAC, principalmente entre os menores de 2 anos com encefalopatia graus 0 ou I.<sup>29</sup>

Sendo assim, não há evidências suficientes na literatura atual para recomendar o uso de NAC para crianças em FHA não relacionada ao paracetamol e novos estudos de boa qualidade metodológica são necessários para avaliar seus possíveis benefícios.<sup>29,30</sup>

### 13.2. Dispositivos extracorpóreos de suporte à função hepática

Nos últimos 40 anos dispositivos extracorpóreos de suporte à função hepática vem sendo desenvolvidos para pacientes em FHA com o objetivo de promover a remoção de toxinas circulantes produzidas ou não metabolizadas pelo fígado doente, estabilizando o paciente até a disponibilização de um órgão para transplante ou a regeneração espontânea.<sup>6</sup>

A hemoadsorção com coluna de carvão, hemodiálise sequencial, exsanguineotransfusão e a plasmáfereze convencional já foram testadas e consideradas mal sucedidas no que diz respeito à melhora da sobrevida ou do estado neurológico.<sup>6</sup>

A hemodiafiltração venovenosa contínua se mostrou eficaz com melhora neurológica e estabilização hemodinâmica em algumas crianças e as técnicas mais modernas incluem dispositivos bioartificiais que utilizam hepatócitos ou sistemas não biológicos baseados em diálise com albumina. O mais estudado deles, o *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS), utiliza albumina como adsorvente para remover do sangue as toxinas hepáticas que a ela se ligam, como a bilirrubina, amônia, ácidos graxos livres, citocinas e aminoácidos aromáticos. O mecanismo de funcionamento se baseia no fato de que a maior parte das toxinas hepáticas se liga à albumina e, portanto, não pode ser removida do sangue através da diálise simples ou hemofiltração. Desta forma,

quando dialisadas com uma solução rica em albumina, as toxinas atravessam a membrana de filtração e são removidas do sangue. Há estudos controlados, metanálises e séries de casos com adultos que observaram melhora bioquímica durante seu uso, porém ainda não foi demonstrado aumento da sobrevida. Em crianças também há descrição de bons resultados, porém os dados são escassos e permanecem limitados a relatos de casos e pequenas séries. Estudo publicado em 2014, realizado com 4 crianças em FHA secundária a Doença de Wilson observou que o método MARS foi capaz de remover o cobre do sangue, reduzindo seus níveis em 28%, associado a redução da bilirrubinemia e dos valores de creatinina, funcionando como ponte para o transplante hepático.<sup>6,7,31,32,33</sup>

Apesar dos resultados promissores, todos os métodos citados ainda permanecem restritos a estudos, sem liberação para uso na prática clínica.

### 13.3. Transplante de hepatócitos

Diante da disponibilidade limitada de órgãos para a realização de transplantes hepáticos, outras possibilidades terapêuticas estão em desenvolvimento para o tratamento dos quadros mais avançados. Estudos clínicos recentes sugerem que o transplante de hepatócitos possa ser útil como ponte até a realização do transplante do órgão. O procedimento envolve a infusão intraportal ou intraperitoneal de hepatócitos humanos isolados, na tentativa de oferecer suporte metabólico ao paciente em falência aguda e já foi utilizado com sucesso em neonatos e crianças com erros inatos do metabolismo. A experiência em FHA é limitada com um pequeno número de pacientes adultos e permanece em nível experimental. A massa de células infundida representa apenas 5% da massa teórica total do fígado, o que seria insuficiente para pacientes com necrose hepática maciça.<sup>6,7</sup>

### 13.4. Transplante hepático auxiliar

Abordagem alternativa que consiste no implante de um enxerto adjacente ao fígado do paciente ou no leito hepático após a retirada de uma porção do órgão nativo. Esta técnica seria utilizada como uma ponte para

oferecer o tempo necessário para a regeneração do órgão nativo, mas há dúvidas a respeito do manejo da imunossupressão quanto ao momento ideal para suspensão e involução do enxerto.<sup>9</sup>

#### **14. Casuística do Hospital das Clínicas da UFMG**

Pesquisa realizada no sistema de prontuários eletrônicos do Ambulatório de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UFMG identificou 30 casos de FHA em pacientes na faixa etária pediátrica nos últimos 20 anos. O caso mais antigo ocorreu em 1996 e o mais recente em 2015. Os pacientes apresentavam mediana de idade de 11 anos (média 10,2 anos com DP 4,2) e 60% eram do sexo feminino.

Dos 30 pacientes 22 (73,3%) foram submetidos ao transplante hepático, com uma taxa de sucesso de 40,9% e óbito pós transplante de 59,1%. Entre os pacientes que faleceram após a cirurgia, a mediana de tempo entre o transplante e o óbito foi de 3 dias (média 5,2 dias com DP 5,2) e as causas citadas foram complicações pós-operatórias (23%) e morte encefálica (23%). Em outros 53,8% dos pacientes falecidos pós transplante não há dados a respeito da causa do óbito. Dois (6,7%) dos pacientes apresentaram recuperação espontânea da função hepática e permanecem com o fígado nativo. Seis pacientes (20%) faleceram antes de serem transplantados. A taxa de sobrevida total foi de 36,7% (11 pacientes em 30).

Com relação à histopatologia dos explantes, observa-se necrose maciça/submaciça em 72,7% dos casos (16 pacientes), hepatite necrosante com esteatose em 4,5% (1 paciente) e sinais de cirrose/fibrose associados a necrose em 31,8% (7 pacientes). Em outros 22,7% (5 casos) não há dados histológicos sobre o explante.

As etiologias foram classificadas como indeterminadas em 26 casos (86,7%) provavelmente por preenchimento inadequado do prontuário ou, nos casos dos pacientes falecidos, pela não cobrança dos resultados dos exames colhidos, uma vez que não foi mantido o acompanhamento dos casos após o

óbito. Entre os 4 casos com etiologia identificada descreve-se uma Hepatite A, uma Doença de Wilson e duas intoxicações medicamentosas (uma por acetaminofeno em tentativa de auto-extermínio e uma por isoniazida em profilaxia para contato de tuberculose).

## 15. Bibliografia

- 1) Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. 4<sup>a</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2014.
- 2) Sturm E, Lexmond WS, Verkade HJ. Pediatric acute liver failure: variations in referral timing are associated with disease subtypes. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 174:169-75.
- 3) Acute liver failure in children: Etiology and evaluation. Literature review current through: Jul 2015. This topic last updated: Nov 07, 2014. Acessível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 4) Zhao P, Wang C, Liu W. Can Experience from Adults Regarding Acute Liver Failure Fit Children? *Indian Journal of Pediatrics*. 2014; 81(5):501-3.
- 5) Mouzaki M, Ng VL. Acute Liver Failure In Children. Elsevier Inc. 2010; 11(3): 198-206.
- 6) Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35:430-7.
- 7) Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369:2525-34.
- 8) Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute Liver Failure in Children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *The Journal of Pediatrics*. 2006; 148:652-8.

- 9) Acute liver failure in children: Management. Literature review current through: Jul 2015. This topic last updated: Jul 31, 2014. Acessível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 10) Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH, and the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 159:813-8.
- 11) Silva ACS, Ferreira AR, Norton RC, Mota JAC. Urgências e Emergências em Pediatria. 1ª ed. Belo Horizonte: COOPMED; 2015.
- 12) Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36:278-283.
- 13) Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Archives of Disease in Childhood*. 2015; 100:77-80.
- 14) Paraná R. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do paracetamol. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*. 2011; 30(S1):10-3.
- 15) Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 47:395-405.
- 16) Filho AA, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. 1ª ed. Belo Horizonte: Folium; 2001.
- 17) Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*, 21ª edição. Ohio: Hudson; 2014.
- 18) Dhawan A. Etiology and prognosis of Acute Liver Failure in children. *Liver Transplantation*. 2008; 14(10):S80-S84.
- 19) DiPaola F, Grimley M, Bucuvalas J. Pediatric Acute Liver Failure and Immune Dysregulation. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 164(2):407-9.

- 20) Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, Alessio G, Sonzogni A, Zen Y, et al. Fulminant Hepatic Failure of Autoimmune Aetiology in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 60(2):159-64.
- 21) EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015; 63:971-1004.
- 22) Ryu JM, Kim KM, Oh SH, Koh KN, Im HJ, Park CJ. Differential clinical characteristics of acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Pediatrics International*. 2013; 55:748-52.
- 23) Lopriore E, Mearin ML, Oepkes D, Devlieger R, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: management, outcome, and prevention. *Prenatal Diagnosis*. 2013; 33:1221-5.
- 24) Mekala S, Jagadisan B, Parija SC, Lakshminarayanan S. Surveillance for Infectious Complications in Pediatric Acute Liver Failure - A Prospective Study. *Indian Journal of Pediatrics*. 2015; 82(3):260-6.
- 25) Larsen FS, Wendon J. Prevention and Management of Brain Edema in Patients with Acute Liver Failure; Liver Transplantation. 2008; 14:S90-S96.
- 26) Quintero J, Miserachs M, Ortega J, Bueno J, Dopazo C, Bilbao I, et al. Indocyanine green plasma disappearance rate: a new tool for the classification of paediatric patients with acute liver failure. *Liver International*. 2014; 34:689–94.
- 27) Lu BR, Gralla J, Liu E, Dobyms EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. Evaluation of a Scoring System for Assessing Prognosis in Pediatric Acute Liver Failure; *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 6(10):1140-5.
- 28) Oh SH, Kim KM, Kim DY, Kim Y, Song SM, Lee YJ, et al. Improved Outcomes in Liver Transplantation in Children With Acute Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 58:68-73.



- 29) Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in Pediatric Patients with Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: A Placebo-Controlled Clinical Trial. *Hepatology*. 2013; 57(4):1542-9.
- 30) Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and Efficacy of N-Acetylcysteine in Children With Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *Liver Transplantation*. 2008; 14:25-30.
- 31) Lexmond WS, Van Dael CML, Scheenstra R, Goorhuis F, Sieders E, Verkade HJ, et al. Experience With Molecular Adsorbent Recirculating System Treatment in 20 Children Listed for High-Urgency Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2015; 21:369-80.
- 32) Novelli G, Rossi M, Morabito V, Pugliese F, Ruberto F, Perrella SM, et al. Pediatric Acute Liver Failure With Molecular Adsorbent Recirculating System Treatment. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40:1921-4.
- 33) Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, Lachaux A, Brunet AS, Boillot O, et al. Effect of Molecular Adsorbents Recirculating System Treatment in Children With Acute Liver Failure Caused by Wilson Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 58:160-4.