

**Insuficiência Hepática Aguda
em Idade Pediátrica:
Clínica, Abordagem Diagnóstica,
Terapêutica e Prognóstico**

Ana Lúcia Claro Parente

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos

abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Lúcia Claro Parente, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39563, do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12/04/2023

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Covilhã, por terem sido casa durante todo este percurso.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos, pela orientação nesta dissertação, pela partilha de conhecimento, e pela disponibilidade e apoio constante durante este projeto.

Aos meus pais, os meus pilares, a quem devo tudo, por acreditarem em mim e no meu potencial, e por lutarem comigo e por mim, sempre.

Aos meus avós, por serem os meus segundos pais e por me incentivarem a perseguir o meu sonho. E à minha restante família, por estarem presentes.

Ao Afonso, por ser o meu porto de abrigo e por me encorajar e ajudar a ser uma pessoa melhor todos os dias. E à família do Afonso, por me acolherem como parte da família.

Às minhas amigas de sempre, Andreia, Carina, Mariana e Raquel, por estarem lá em todos os momentos, bons e maus, independentemente da distância, e por perdoarem a minha falta de tempo constante.

Às meninas do *Habemus*, por partilharem comigo este sonho e por tornarem estes 6 anos nos melhores anos da minha vida.

Obrigada por tanto.

Espero deixar-vos orgulhosos.

Resumo

Apesar de rara na infância, a Insuficiência Hepática Aguda (IHA) apresenta elevadas taxas de mortalidade e morbidade, especialmente se não for identificada e tratada precocemente. Esta síndrome clínica resulta de lesão hepática aguda e grave num paciente sem doença hepática prévia e, na infância, quando passíveis de ser determinadas, as suas principais causas incluem: ingestão de toxinas e os

de fármacos ou drogas, infeções, alterações genéticas e metabólicas, doenças imuno-mediadas e isquemia. Como ainda não existem opções terapêuticas capazes de reverter a necrose hepatocelular que está na sua origem, o tratamento baseia-se em cuidados de suporte e terapêutica dirigida à causa (quando determinada) que são suficientes e permitem recuperação hepática espontânea em alguns casos; noutros, cerca de 50%, a sobrevivência exige transplante hepático. Apesar de continuar a apresentar uma elevada taxa de mortalidade, a introdução de novas técnicas de transplante hepático e as descobertas recentes na área da imunossupressão permitiram uma melhoria neste parâmetro, esperando-se que no futuro o maior conhecimento sobre os imunomoduladores envolvidos e a patofisiologia subjacente possibilitem melhores desfechos clínicos. Os principais objetivos desta monografia são a atualização das definições, algoritmos de abordagem, opções terapêuticas disponíveis e avanços prognósticos da IHA Pediátrica.

Palavras-chave

Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica; Insuficiência Hepática Aguda Neonatal; Patofisiologia; Diagnóstico; Terapêutica; Prognóstico

Abstract

Although rare, Pediatric Acute Liver Failure (PALF) presents high mortality and morbidity rates, especially if not identified and treated early. This clinical syndrome results from acute and severe liver injury in a patient with no previous liver disease and, in childhood, when determinable, its main causes include ingestion of toxins and drug overdose, infections, genetic and metabolic alterations, immune-mediated diseases and ischemia. As there are still no therapeutic options capable of reversing the hepatocellular necrosis which is at its origin, treatment is based on supportive care and therapy directed at the cause (when determined) which are sufficient and allow spontaneous hepatic recovery in some cases; in others, around 50%, survival requires liver transplantation. Although the mortality rate remains high, the introduction of technical variant grafts and recent discoveries in immunosuppression have allowed an improvement in this parameter, and it is hoped that in the future the greater knowledge of the immunomodulators involved and underlying pathophysiology will enable better clinical outcomes. The main objectives of this monograph are to update definitions, algorithms of approach, available therapeutic options, and prognostic advances in PALF.

Keywords

“Pediatric Acute Liver Failure”; “Neonatal Acute Liver Failure”; “Pathophysiology”; “Diagnosis”; “Therapeutics”; “Prognosis”

Índice

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	v
Resumo + Palavras-Chave	vii
Abstract + Keywords	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Anatomofisiologia Hepática	5
3.1. Anatomia Hepática	5
3.2. Fisiologia Hepática	8
4. Clínica da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica	11
4.1. Sinais Clínicos e Sintomas	11
4.2. Critérios de Diagnóstico	11
5. Marcha Diagnóstica na Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica	13
5.1. Avaliação da função e do grau de lesão hepática	13
5.2. Avaliação do impacto multissistêmico	13
5.3. Identificação de complicações da doença	13
5.4. Determinação etiológica	17
6. Tratamento da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica	27
6.1. Monitorização e Tratamento de suporte	27
6.2. Tratamento das complicações	28
6.3. Tratamento de acordo com a etiologia	34
6.4. Transplante hepático	36
6.5. Sistemas de Suporte Hepático Extracorporal	38
7. Prognóstico da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica	43
7.1 Prognóstico Pré-Transplante Hepático	43
7.2 Prognóstico Pós-Transplante Hepático/Resolução Espontânea	46
8. Conclusão	47
9. Bibliografia	49

Lista de Figuras

Figura 1 – Face hepática diafragmática (vista anterior)	5
Figura 2 – Face hepática visceral (vista postero-inferior)	5
Figura 3 – Comparação entre os modelos de organização e função hepática	8
Figura 4 – Abordagem sumária à IHA Pediátrica.....	47

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de Inclusão do PALFSG.....	12
Tabela 2 – Evidência clínica da presença de EH por grau e faixa etária.....	14
Tabela 3 – Alterações da hemostasia na IHA.....	16
Tabela 4 – Etiologias categorizadas por faixa etária e MCDT's a considerar.....	18
Tabela 5 – Particularidades de algumas DHM: genes e mecanismo.....	23
Tabela 6 – Etiologias categorizadas pelo mecanismo de lesão hepática e MCDT's a considerar.....	25
Tabela 7 – Monitorização nos doentes com PALSG baseada no grau de encefalopatia.....	27
Tabela 8 – Abordagem terapêutica das complicações da IHA	34
Tabela 9 – Tratamento etiológico dirigido da IHA - principais etiologias	35
Tabela 10 – Sistemas de Suporte Hepático Extracorporal	39
Tabela 11 – Modelos de Prognóstico desenvolvidos no contexto da IHA em adultos e/ou crianças.....	45

Lista de Acrónimos

ALT	Alanina Aminotransferase
ANA	Anticorpo anti-nuclear
APAP	Acetaminofeno/Paracetamol
ASMA	Anticorpo anti-músculo liso
AST	Aspartato Aminotransferase
CMV	Citomegalovírus
CRRT	Terapia de substituição renal contínua
DHGA	Doença hepática gestacional aloimune
DHM	Doenças hereditárias metabólicas
DVO	Doença Hepática Venó-oclusiva
EASL	Sociedade Europeia do Estudo do Fígado
EBV	Vírus Epstein–Barr
EH	Encefalopatia hepática
FA	Fosfatase Alcalina
GCS	Escala de Coma de Glasgow
GGT	Gamaglutamiltransferase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HHV	Herpesvírus humano
IHA	Insuficiência Hepática Aguda
INR	Razão Normalizada Internacional
IST	Índice de Saturação da Transferrina
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LHF	Linfocitose hemafagocítica
LKM	Fração microssomal de fígado e rim
LRA	Lesão Renal Aguda
MCDT	Métodos Complementares de diagnóstico e terapêutica
MO	Medula Óssea
PALF	Pediatric Acute Liver Failure
PALFSG	Grupo de Estudo da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PIC	Pressão intracraniana
SDRA	Síndrome de dificuldade respiratória aguda
SHCE	Síndrome do coração esquerdo hipoplásico

TGA	Ensaio de geração de trombina
TH	Transplante Hepático
TIPS	Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular
TP	Tempo de Protrombina
VET	Testes viscoelásticos
VHA	Vírus da Hepatite A
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VHS	Vírus Herpes Simplex
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

1. Introdução

A IHA é uma síndrome clínica, que se caracteriza pelo desenvolvimento de lesão hepática aguda e grave - com encefalopatia hepática (EH) e alteração da função de síntese hepática - em pacientes sem doença hepática prévia. Na população pediátrica (0-18 anos) é rara, mas a sua letalidade e complexidade diagnóstica, terapêutica e prognóstica, justificam a necessidade urgente de otimizar e standardizar a sua abordagem. (1,2)

Para além de ter repercussão laboratorial expressiva, o desenvolvimento de IHA conduz a um quadro clínico imprevisível e rapidamente progressivo caracterizado por sintomas de disfunção hepática que, quase sempre, culminam em complicações multissistémicas e risco de morte. (3)

Uma das principais dificuldades que a IHA Pediátrica representa, quando comparada com a IHA em adultos, é a confirmação diagnóstica, uma vez que a identificação da EH é extremamente difícil em pediatria, especialmente em recém-nascidos e crianças mais pequenas. Da mesma forma, a diversidade que caracteriza a população pediátrica - em que se incluem múltiplas faixas etárias com características muito variadas e distintas - dificulta a determinação da etiologia subjacente à lesão hepatocelular (4), que quando passível de ser determinada, se inclui normalmente num destes subtipos: ingestão de toxinas e *overdose* de fármacos ou drogas, infeções, alterações genéticas e metabólicas, doenças imuno-mediadas e isquemia. (3)

A capacidade de identificar precocemente a doença, a otimização do seu diagnóstico etiológico, a monitorização apertada das alterações clínicas e laboratoriais que lhe são subjacentes e, sobretudo, a instituição emergente de uma abordagem terapêutica integrada, multidisciplinar e direcionada, são peças chave para a obtenção de desfechos clínicos desejados. (3) Não obstante, face à grande lacuna que persiste no esclarecimento etiológico da IHA Pediátrica e nas opções disponíveis para o seu tratamento, o transplante hepático (TH) continua a ser o único tratamento curativo. (5) Nesta monografia serão discutidos os avanços diagnósticos – clínicos e etiológicos – e terapêuticos da IHA Pediátrica, assim como a evolução das técnicas de TH e a necessidade de desenvolver modelos prognósticos capazes de prever a necessidade absoluta do mesmo para a sobrevivência dos pacientes.

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia, foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica sobre a IHA, tendo como população alvo a população pediátrica (0 aos 18 anos). A base de dados utilizada para o efeito foi a *PubMED* e as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram as seguintes: "Pediatric Acute liver failure" OR "neonatal acute liver failure" AND (pathophysiology OR diagnosis OR therapeutics OR treatment OR prognosis").

Da pesquisa inicial resultou um total de 128 artigos científicos, posteriormente submetidos a seleção. Foram incluídos: ensaios clínicos, artigos de revisão, meta-análises e artigos randomizados controlados, redigidos exclusivamente em português ou inglês; e foram excluídos: estudos pré-clínicos (modelos, incluindo animais) e descrição de casos isolados ou de pequenas amostras. Atribuiu-se particular relevância aos artigos publicados nos últimos 10 anos, não excluindo, contudo, outros menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para o trabalho.

Desta seleção, resultaram **69 referências bibliográficas** cuja informação foi complementada com recurso a outras publicações recomendadas pelo orientador e a livros específicos da área.

3. Anatomofisiologia Hepática

3.1. Anatomia Hepática

O fígado, ilustrado nas suas duas faces – diafragmática e visceral - nas **Figuras 1 e 2**, é a maior glândula e o maior órgão sólido do corpo, pesando cerca de 1500 g e representando aproximadamente 2-2,5% do peso corporal, no adulto. Situa-se no quadrante superior direito, profundamente às costelas VII a XI desse mesmo lado, e ocupa a maior parte do hipocôndrio direito e do epigastro superior, estendendo-se até ao hipocôndrio esquerdo. (6)

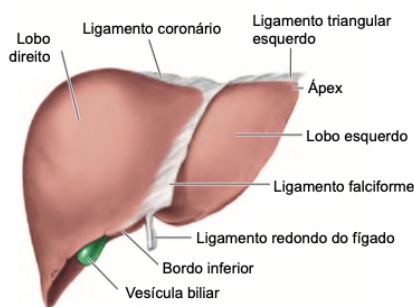


Figura 1 - Face hepática diafragmática (vista anterior). Modificado de (6)

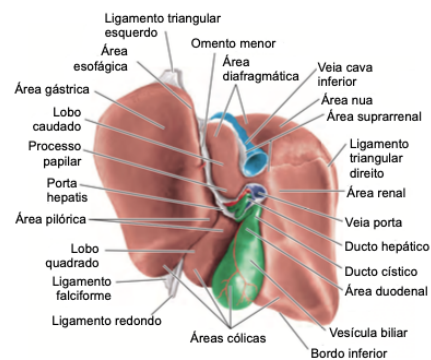


Figura 2 - Face hepática visceral (vista postero-inferior). Modificado de (6)

Externamente, o fígado encontra-se dividido em dois lobos anatómicos – o lobo hepático direito e o lobo hepático esquerdo - e dois lobos acessórios - o lobo quadrado e o lobo caudado - pelas reflexões do peritônio, as fissuras formadas em relação a essas reflexões e os vasos que servem ao fígado e à vesícula biliar (situada na face hepática visceral, na fossa da vesícula biliar). (6)

De uma perspectiva funcional, e apesar do parênquima hepático parecer contínuo, o fígado divide-se em partes independentes: a parte direita e a parte esquerda do fígado (não correspondentes à divisão anatómica). Cada uma destas partes, denominadas segmentos, recebe o seu próprio ramo primário da artéria hepática e veia porta, e é drenada pelo seu próprio ducto hepático; de notar que o lobo caudado é independente desta divisão e apresenta vascularização própria, recebendo vasos de ambos os feixes. Adicionalmente, o fígado pode ainda ser subdividido em quatro divisões e depois em oito segmentos hepáticos cirurgicamente ressecáveis, que são irrigados de forma independente por um ramo secundário ou terciário da tríade portal, respetivamente. (6)

3.1.1. Vasos Sanguíneos e Inervação do Fígado

No que toca à vasculatura, o fígado apresenta um padrão vascular único, sendo a sua irrigação assegurada por dois grandes vasos:

- i) a artéria hepática (responsável por 20-25% da irrigação), que transporta sangue com níveis sistémicos de oxigénio e pressão. Garante o suprimento sanguíneo dos sinusoides hepáticos (em conjunto com a veia porta), das estruturas biliares (através do plexo vascular peribiliar), do interstício do espaço porta, da cápsula hepática e dos *vasa vasorum* dos principais vasos hepáticos. (6,7)
- ii) a veia porta (responsável por 75-80% da irrigação) que transporta sangue com menos pressão e com uma concentração de oxigénio inferior à do sangue arterial. Para além de participar no suprimento de sangue aos hepatócitos, é responsável por conduzir praticamente todos os nutrientes absorvidos pelo sistema digestivo (exceto os lípidos) para os sinusóides hepáticos; assim como os produtos tóxicos produzidos neste e as hormonas e fatores de crescimento produzidos a nível visceral. (6,7)

A drenagem venosa do fígado é levada a cabo pelas veias hepáticas e centrais (que depois drenam para a veia cava inferior). A sua inervação é feita pelo plexo hepático, formado por fibras simpáticas provenientes do plexo celíaco e fibras parassimpáticas oriundas dos troncos vagais anterior e posterior. (6)

3.1.2. Drenagem Linfática do Fígado

O fígado é também um órgão importante no que à produção de linfa diz respeito, sendo responsável por cerca de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ da linfa que chega ao ducto torácico; esta é formada principalmente nos espaços perissinusoidais que drenam para os linfáticos profundos nas tríades portais intralobulares adjacentes. Posteriormente, os linfáticos profundos drenam nos linfonodos mediastinais posteriores. Já os linfáticos superficiais, provenientes da cápsula fibrosa do fígado, drenam nos linfonodos hepáticos dispersos ao longo dos vasos e ductos hepáticos situados no omento menor. (6)

3.1.4. Histologia Hepática – Composição e características celulares:

O fígado é constituído por dois tipos celulares principais:

- i) Hepatócitos – principais células parenquimatosas do tecido hepático. São células grandes poligonais (medem entre 20-30 μm em cada dimensão), apresentam núcleos grandes e esféricos, podem ser binucleadas e a maioria é tetraploide – contém quatro

vezes mais DNA que as células normais. O seu tempo de sobrevivência médio é de cerca de 5 meses e apresentam uma capacidade de regeneração assinalável. (8)

- ii) Colangiócitos – são as células que revestem os canais do sistema biliar, responsáveis por drenar o parênquima hepático. São células epiteliais (cubóides nos ductos e colunares nos ductos), caracterizadas por um citoplasma escasso em organelas e pela existência de zónulas de oclusão entre si. Apresentam uma lâmina basal completa e a sua membrana apical projeta-se para o lúmen dos canais biliares através de múltiplas microvilosidades; projetam, também para o lúmen, um cílio primário único cuja função é identificar stress mecânico, osmolar e/ou químico. (7,8)

Para auxiliar o funcionamento destas células, existem outras com função de suporte. De entre as quais se destacam: as células endoteliais fenestradas, as células mesoteliais da cápsula de Glisson, as células de Kupffer, as células estreladas hepáticas e os macrófagos residentes no fígado. (7)

3.1.3. Histologia Hepática – Organização Funcional:

De um ponto de vista funcional, o fígado pode ser visto como uma unidade funcional composta por três elementos fundamentais: o lóbulo hepático clássico, o lóbulo porta e o ácino hepático – ilustrados e comparados na **Figura 3 - A**. (8)

O lóbulo hepático clássico é formado por placas de pilhas anastomosadas de hepatócitos, com uma célula de espessura (duas células de espessura nas crianças até aos seis anos) intercaladas por um sistema anastomosado de capilares sinusóides – onde circula uma mistura de sangue portal e arterial. (8) Cada lóbulo hepático assume a forma de um hexágono com 2,0 mm x 0,7 mm, que no centro apresenta uma vénula hepática terminal para a qual drenam os capilares sinusóides e que é responsável pela drenagem venosa da estrutura. Em cada vértice desta estrutura hexagonal, está um espaço porta – composto por estroma de tecido conjuntivo frouxo em que está inserida a tríade portal, da qual fazem parte: um ramo terminal da veia porta, um ramo terminal da artéria hepática e um ramo do ducto biliar interlobular. (7,8)

Por sua vez, o lóbulo porta enfatiza as funções exócrinas do fígado. As suas margens externas correspondem a linhas imaginárias traçadas entre as três veias centrais que estão mais próximas do ducto biliar interlobular (parte de uma tríade porta) que define o seu eixo morfológico; assim, apresenta uma estrutura aproximadamente triangular que inclui as porções dos três lóbulos clássicos que secretam bÍlis para esse ducto axial. (8)

Já o ácino hepático - constituído pelas subunidades microcirculatórias (as menores unidades biliar-sangue, histologicamente indefiníveis (7)) – corresponde à menor unidade funcional do parênquima hepático e apresenta o formato de um losango cujo eixo mais curto é definido pelos ramos terminais da tríade portal; o eixo mais longo é uma linha traçada entre as duas veias centrais mais próximas do eixo curto correspondente. (8) Cada ácino divide-se em três zonas elípticas concêntricas, com características metabólicas e funcionais diferentes - ilustradas na **Figura 3 - B** -, que circundam o eixo curto: 1) zona 1, mais próxima do espaço porta e, portanto, mais oxigenada; 2) zona 2, a zona intermediária; 3) e zona 3, a zona mais distante do espaço porta que, por isso, recebe sangue menos oxigenado. (8)

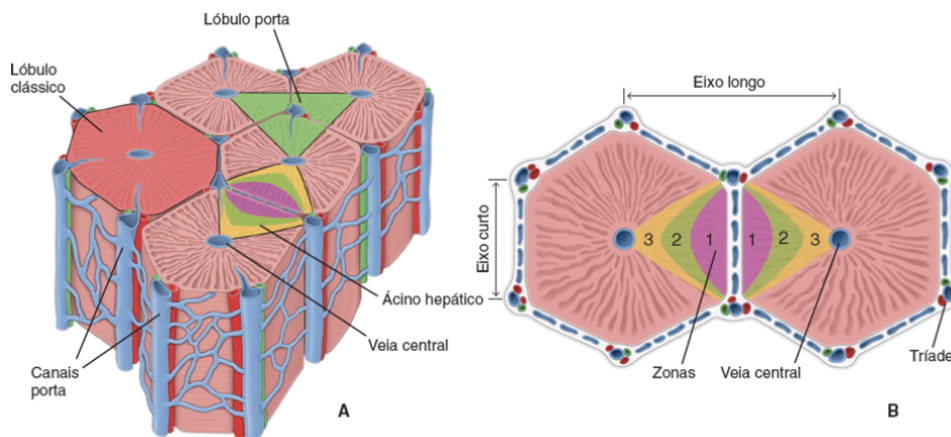


Figura 3 - Comparação entre os modelos de organização e função hepática. A – Contornos de um lóbulo hepático clássico, de um lóbulo porta e de um ácino hepático; B – Zonas 1,2 e 3 do ácino hepático. Retirado de (8).

3.2. Fisiologia Hepática

O fígado é um órgão vital, com funções únicas e indispensáveis à sobrevivência, de entre as quais se destacam as funções de síntese e desintoxicação.

3.2.1. Síntese de proteínas plasmáticas

O fígado é responsável pela produção de grande parte das proteínas plasmáticas circulantes. São proteínas produzidas pelo fígado: a albumina, as lipoproteínas (especialmente as VLDLs, mas também uma pequena quantidade de LDLs e HDLs), as glicoproteínas – em que se incluem proteínas envolvidas no transporte do ferro como a haptoglobina, a transferrina ou a hemopexina, os fatores de coagulação (todos, exceto o fator VIII), e as α -globulinas e as β -globulinas não imunes. (8)

3.2.2. Armazenamento de vitaminas e ferro

O fígado serve de armazém para um vasto conjunto de vitaminas, em que se incluem a Vitamina A (retinol), a Vitamina D (colecalfiferol) e a Vitamina K (importante na síntese dos fatores de coagulação); podendo envolver-se também no processo de modificação bioquímica de algumas destas vitaminas. Da mesma forma, o fígado tem a capacidade de armazenar ferro no citoplasma dos hepatócitos, na forma de ferritina ou convertido em grânulos de hemossiderina. (8)

3.2.3. Metabolização de fármacos, toxinas e xenobióticos

Os hepatócitos, através de reações de fase I (oxidação) e fase II (conjugação), conseguem converter substâncias não hidrofílicas – em que se incluem muitos fármacos, xenobióticos e toxinas internas e externas – em formas solúveis passíveis de serem eliminadas pela bÍlis. (8) Um bom exemplo desta função, é a capacidade dos hepatócitos de transformar a amónia em ureia para que esta seja eliminada. (9)

3.2.4. Metabolismo dos lípidos, proteínas e hidratos de carbono

O fígado está envolvido no metabolismo de grande parte dos nutrientes. É responsável pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato, que armazena (na forma de glicogénio) se as necessidades enérgicas assim determinarem; e que liberta posteriormente na corrente sanguínea depois do processo da glicogenólise, durante o jejum. No metabolismo dos lípidos, atua, consumindo os ácidos gordos derivados do plasma, através da utilização da energia da β -oxidação. É também sua a função de produção dos corpos cetónicos, usados como combustível por outros órgãos; e intervém no metabolismo do colesterol (síntese e captação a partir do sangue) e na síntese e conversão de aminoácidos não essenciais. (8)

3.2.5. Produção e excreção de bÍlis

Utilizando diversos substratos fornecidos pelo sangue e provenientes do trato gastrointestinal, pâncreas e baço, o fígado é responsável pela produção e secreção da bÍlis, que contém produtos residuais degradados e conjugados (como é o caso da bilirrubina e dos sais biliares). A função da bÍlis é permitir o retorno ao intestino destes produtos, para serem eliminados definitivamente e/ou para se ligarem a metabólitos intestinais com o objetivo de facilitar a eliminação dos mesmos. (8)

4. Clínica da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica

4.1. Sinais Clínicos e Sintomas

A IHA é uma síndrome clínica, que se caracteriza pelo desenvolvimento de lesão hepática aguda e grave num paciente sem doença hepática prévia. (1) É rara na infância, mas pode afetar crianças de todas as faixas etárias; ainda que a maioria dos casos se desenvolva antes dos três anos de idade. (2)

Associa-se a elevadas taxas de mortalidade e morbidade, apresentando uma clínica dinâmica e imprevisível, sendo que o intervalo entre os primeiros sintomas e a deterioração clínica significativa - cujo desfecho mais provável, sem TH, é a morte - pode ser de apenas alguns dias ou até horas. (3) Neste sentido, e segundo as diretrizes da Sociedade Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), a IHA Pediátrica pode ser classificada como hiperaguda (1 semana), aguda (8-28 dias) ou subaguda (5-12 semanas), considerando a sua duração desde o início dos sintomas. (10)

Os sintomas e sinais clínicos que caracterizam a IHA Pediátrica resultam do impacto da falência das funções metabólicas, de síntese e de desintoxicação do fígado no organismo; incluem: alterações metabólicas (de entre as quais se destaca a hipoglicemia), alterações hidroeletrólíticas e ácido-base, icterícia, coagulopatia/hemorragia, alterações renais e cardiovasculares, desenvolvimento de infeções graves (e eventual sépsis) e, em casos mais graves, EH - a sua principal complicação. Não obstante, estas alterações são normalmente precedidas por manifestações inespecíficas - incluindo cansaço, mal-estar geral, náuseas, vômitos e febre. (3)

4.2. Critérios de Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico da IHA Pediátrica baseava-se na definição da IHA na idade adulta e incluía a presença obrigatória de EH. (11)

Atualmente, as diretrizes sugerem a utilização dos critérios de inclusão do Grupo de Estudo da IHA Pediátrica (PALFSG) – estabelecidos pela dificuldade em fazer a determinação de EH em crianças – no diagnóstico desta patologia. Estes critérios têm o objetivo de identificar precocemente situações em que a lesão hepática é de tal ordem grave que exista risco de evoluir para deterioração clínica significativa. (3,4)

Tabela 1 - Critérios de Inclusão do PALFSG. Baseado em (3,12).

<p style="text-align: center;">Critérios de Inclusão do PALFSG para crianças com IHA</p> <p style="text-align: center;">(Presença obrigatória dos 3 componentes)</p> <ul style="list-style-type: none">- Início agudo de doença hepática sem evidência de doença hepática prévia.- Evidência bioquímica de lesão hepática grave.- Coagulopatia que a administração de Vitamina K não resolve:<ul style="list-style-type: none">• TP \geq 15 ou INR \geq 1,5, em pacientes com EH• TP \geq 20 ou INR \geq 2, em pacientes com ou sem EH

Abreviaturas: EH, Encefalopatia hepática; INR, Razão Normalizada Internacional; TP, Tempo de Protrombina.

Apesar de, segundo estes critérios, a presença de doença hepática prévia excluir o diagnóstico de IHA Pediátrica, nas crianças é comum que situações de falência hepática aguda correspondam a descompensação de patologia prévia ainda não diagnosticada, pelo que é relevante estar atento a sinais sugestivos desta: hepatomegalia, ascite, telangiectasias, trombocitopenia, varizes em locais de shunts portossistêmicos, etc. (6)

5. Marcha Diagnóstica na Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica

As atuais diretrizes sugerem que todos os pacientes que cumpram os critérios de inclusão do PALFSG devem ser sujeitos a uma abordagem diagnóstica que inclui quatro passos simultâneos: 1) avaliação da função e do grau de lesão hepática; 2) avaliação do impacto multissistêmico; 3) identificação de complicações da doença; e 4) determinação etiológica. (12)

5.1. Avaliação da função e do grau de lesão hepática

Com o objetivo de avaliar a extensão da lesão do fígado, dever-se-á proceder ao doseamento das enzimas hepáticas (AST/ALT e GGT) e da Ferritina. Da mesma forma, para perceber a gravidade do impacto funcional da lesão, deverá efetuar-se a determinação periódica dos seguintes parâmetros: Bilirrubina (total e fracionada); TP/INR; e Proteínas totais e albumina. (3)

5.2. Avaliação do impacto multissistêmico

De maneira a avaliar a repercussão da lesão hepática no organismo, é importante realizar: Hemograma completo; Função renal (creatinina e ureia) e eletrólitos; Função pancreática (amílase e lipase séricas); Gasometria; Perfil metabólico; e Glicémia. (3)

5.3. Identificação de complicações da doença

A lesão hepática aguda pode resultar em diversas complicações cujas abordagens diagnósticas e terapêuticas se encontram sumarizadas na **Tabela 8** - seção 6.2. Estas complicações apresentam um amplo espectro de gravidade, incluindo desde alterações metabólicas (hiper/hipoglicemia) e hidro eletrolíticas (hiper/hiponatremia; hiperfosfatemia) a situações clínicas mais preocupantes, por vezes difíceis de diagnosticar e de resolver. (3)

5.3.1. Encefalopatia Hepática (Hiperamonemia)

De entre as principais complicações da IHA, a EH é a mais temida e a sua presença exige abordagem diferenciada, pelo que deverá ser clinicamente avaliada em todas as crianças com IHA. Estar atento à presença de sintomas neurológicos e a alterações do exame neurológico (**Tabela 2**) é crucial, mas nem sempre suficiente, sendo comum confundir as

alterações da encefalopatia com alterações decorrentes de descompensação metabólica, eletrolítica e cardiovascular, que também caracterizam a patofisiologia da doença. (11,13)

Tabela 2 - Evidência clínica da presença de EH por grau e faixa etária. Baseado em (2,9,11)

Grau	Faixa etária	Sintomas	Sinais Clínicos	Reflexos	Alt. ECG
I	Bebés/ Crianças	Inconsoláveis; irritáveis; “diferentes do seu normal”, segundo os pais.	EO neurológico difícil ou impossível de avaliar.	N/↑	Normal ou Lentidão difusa no ritmo θ , Presença de ondas trifásicas.
	Adolescentes	Confusão; alterações do ciclo do sono e do humor; alterações de memória.	Tremor; apraxia; alterações da caligrafia. GCS 14–15.	N	
II	Bebés/ Crianças	Inconsoláveis; irritáveis; “diferentes do seu normal”, segundo os pais.	EO neurológico difícil ou impossível de avaliar.	N/↑	Presença de ondas trifásicas anormais, lentidão generalizada. <25% desenvolvem edema cerebral.
	Adolescentes	Letargia/ apatia; desorientação; comportamento inadequado; falta de inibição.	Disartria; ataxia; tremor; alterações da caligrafia. GCS 12–14.	↑	
III	Bebés/ Crianças	Estuporoso ou sonolento; combativo; obedece comandos.	EO neurológico difícil ou impossível de avaliar.	↑	Presença de ondas trifásicas anormais, lentidão generalizada. 25-35% desenvolvem edema cerebral.
	Adolescentes	Sonolência ou semi-estupor; confusão, desorientação; incapacidade para realizar tarefas simples.	Ataxia; marcha anormal; coordenação mão-olho anormal; rigidez. GCS 8–12.	↑/ Babinski +	
IV	Bebés/ Crianças	Comatoso, despertável com estímulos dolorosos (IVa) ou sem resposta (IVb).	Postura descerebrada/ decorticada; sinais de aumento da PIC; alterações pupilares. GCS 3–7.	Ausentes	Totalmente anormal, muito lento com presença de atividade δ . >75% desenvolvem edema cerebral.
	Adolescentes	Comatoso, desperta com estímulos dolorosos (IVa) ou sem resposta (IVb).		Ausentes	

Abreviaturas: N, Normal; ↑, Hiperreflexia; GCS, Escala de Coma de Glasgow; ECG, Eletrocardiograma; EO, Exame objetivo; PIC, Pressão Intracraniana.

Apesar do seu mecanismo fisiológico continuar por esclarecer, assume-se que a amónia tem um papel essencial, pelo que a determinação desta pode também ajudar na identificação da EH. (14) O método mais utilizado para o fazer é a determinação venosa, considerando-se que níveis de amónia inferiores a $75 \mu\text{mol/L}$ raramente resultam em hipertensão craniana, enquanto níveis acima dos $100 \mu\text{mol/L}$ à admissão representam elevado risco para o desenvolvimento da encefalopatia. (15) Valores de amónia superiores a $200 \mu\text{mol/L}$ estão fortemente relacionados com herniação cerebral. (16)

5.3.2. Edema Cerebral

O aumento da pressão intracraniana, que o edema cerebral condiciona, é uma complicação ameaçadora de vida decorrente da IHA, apresentando-se na sequência da EH de grau III ou IV. Pode manifestar-se com: respostas pupilares anormais, hipertensão paroxística, hiperreflexia e Babinski positivo. (3)

A colocação cirúrgica de um monitor de pressão intracraniana (PIC) é o teste de diagnóstico com maior sensibilidade, no entanto apresenta um risco de complicações hemorrágicas significativo (17); outras opções diagnósticas incluem: a tomografia computadorizada cranioencefálica (apagamento das fissuras sylvianas, sulcos e cisternas basilares, perda da diferenciação da substância branca e cinzenta); e a Ultrassonografia do nervo ótico (aumento do diâmetro da bainha do nervo). (3)

5.3.3. Coagulopatia/Hemorragia

A avaliação do TP e do INR é obrigatória na abordagem de uma criança com suspeita de IHA, já que o seu aumento é critério de diagnóstico da doença, como discutido na secção 4.2. (3) No entanto, o aumento do TP/INR é muitas vezes mal interpretado como representativo de uma tendência hemorrágica, que raramente se evidencia e que, quando ocorre, é geralmente silenciosa (18); sendo que o mais comum é mesmo que a coagulopatia na IHA se manifeste através de estados de hipercoagulabilidade, como é o caso da trombose portal. (19)

Isto acontece porque a hemostasia na IHA não depende só da redução dos fatores pró-coagulantes; é complexa e reequilibrada, estando também condicionada pela diminuição dos fatores anticoagulantes, pela existência de sistemas fibrinolíticos deficientes, plaquetas defeituosas e trombocitopenia (**Tabela 3**). (18)

Tabela 3 - Alterações da hemostasia na IHA. Baseado em (18)

Fatores	Contribuem para a anticoagulação	Contribuem para a coagulação
<i>Fatores de coagulação</i>	Redução dos fatores pró-coagulantes.	Redução dos fatores anticoagulantes; Aumento do fator VIII.
<i>Via fibrinolítica</i>	Aumento do tPA; Redução do TAFI; Anti-plasma reduzido.	Aumento do PAI-1 (mais do que tPA); Redução do plasminogénio.
<i>Fibrinogénio</i>	Disfibrinogenemia.	N/A
<i>Plaquetas</i>	Disfunção plaquetária; Trombocitopenia.	Aumento do vWF ; Redução do ADAMTS13.
<i>Micropartículas</i>	N/A	Aumento das micropartículas.

Abreviaturas: IHA, insuficiência hepática aguda; N/A, não aplicável; TAFI, inibidor da fibrinólise ativável pela trombina; tPA, plasminogénio tecidual ativador; PAI-1, ativador do plasminogénio inibidor-1; vWF, fator von Willebrand.

Assim, a avaliação da coagulopatia com base apenas no TP/INR não é fiável e, atualmente, quer a EASL quer a Sociedade de Cuidados Intensivos (SCCM) recomendam a utilização de técnicas tromboviscosas - como os testes viscoelásticos (VET) e o ensaio de geração de trombina (TGA) - para avaliar o risco de sangramento e o risco trombótico em doentes críticos com IHA. (18)

Os VET - que incluem a tromboelastografia (TEG) e a tromboelastometria rotacional (ROTEM) - permitem a avaliação funcional em tempo real das propriedades viscoelásticas da coagulação. São ferramentas úteis no leito por apresentarem resultados em minutos, mas o facto de não considerarem a ativação da proteína C e de serem insensíveis ao fator de *von Willebrand* em pacientes cirróticos é uma contrariedade. (20)

Por sua vez, o TGA avalia a coagulopatia de forma global, refletindo de forma mais precisa a interação entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes na IHA. Não obstante, é um teste mais demorado e atualmente está indisponível fora do contexto de investigação. (21)

5.3.4. Lesão Renal Aguda

No contexto da IHA Pediátrica, pode desenvolver-se lesão renal aguda (LRA) na sequência da exposição a fármacos nefrotóxicos, ou por hipotensão sistémica secundária a sépsis ou hemorragia. Neste sentido, os doentes elegíveis pelos critérios de inclusão do PALFSG deverão ser avaliados segundo os critérios RIFLE e sujeitos à determinação do *clearance* da creatinina e à avaliação da diurese (baixas se LRA). (3)

5.3.5. Infecções/Sépsis

Pela disfunção do sistema imunitário que a falência hepática condiciona, a IHA associa-se também ao aumento da suscetibilidade a infecções víricas e bacterianas. (11) Assim, e perante sintomas que evidenciem infecção com deterioração clínica e possível sépsis (como febre alta, taquicardia, hemorragias intestinais ou pulmonares, oligúria ou alterações do estado de consciência), deve proceder-se à colheita de sangue, urina, fezes e secreções faríngeas, para a realização de culturas bacterianas. Da mesma forma, testes serológicos, de anticorpos ou PCR, devem ser realizados para aferir possíveis infecções virais. (3,22)

5.3.6. Disfunção Cardiovascular

O desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica independente de complicações infecciosas nas crianças com IHA é comum, pensando-se estar relacionado com o aumento de citocinas séricas e o seu contributo para a vasodilatação sistémica e para a disfunção cardíaca. Com o objetivo de monitorizar alterações neste âmbito, a avaliação periódica de sinais vitais é de grande importância e poderá haver utilidade na realização de um Eletrocardiograma e/ou Ecocardiograma. (3)

5.4. Determinação etiológica

Apesar de não ser possível determiná-las em quase metade dos casos (3,5), o desenvolvimento de IHA na infância pode surgir na sequência de múltiplas etiologias, que são passíveis de categorizar segundo a idade do paciente, ou segundo o mecanismo responsável pela lesão hepática. Esta categorização permite dirigir a realização de testes diagnósticos às etiologias mais prováveis, agilizando o processo de diagnóstico diferencial e contribuindo conseqüentemente para uma melhor e mais rápida resposta terapêutica. (23,24)

5.4.1. Categorização etiológica segundo a idade

De uma forma geral, podemos considerar que as causas metabólicas são mais prevalentes nas crianças mais pequenas; enquanto nos adolescentes, é mais comum que a IHA surja na sequência de *overdose* por paracetamol. (25) Na **Tabela 4** encontram-se descritas de forma pormenorizada as etiologias mais comuns de IHA e os exames complementares diagnóstico a considerar como primeira linha, tendo em conta a idade dos pacientes.

Tabela 4 - Etiologias categorizadas por faixa etária e MCDT's a considerar. Baseado em (9,12,26,27)

Faixa Etária	Principais etiologias de IHA Pediátrica	MCDT's a considerar
Bebês (0-1 ano)	Hemocromatose neonatal; Galactosemia; Tirosinemia; Intolerância à frutose; Infecção neonatal pelo VHB; Infecções TORCH; Infecção neonatal pelo VHS; Infecção por Adenovírus; Sépsis; Defeitos mitocondriais; Distúrbios do metabolismo de Ácidos Gordos; Defeitos do ciclo da ureia; Doença de Niemann-Pick tipo C; LHF congênita; Intoxicação pelo paracetamol; SHCE; Miocardite; Insuficiência cardíaca de baixo débito; Choque hemodinâmico.	Doseamento sérico de ferro, ferritina e transferrina; Biópsia da mucosa oral; Teste do pezinho (rastreamento entre 3 ^o -6 ^o dias de vida); Teste de açúcares redutores na urina; Doseamento da galactose total; Teste de Beutler; Determinação dos níveis de galactitol ou galactose-1- fosfato; Doseamento de lactato e piruvato; Doseamento da succinilacetona urinária; Serologia do VHB (materna); Serologias/PCR para detecção vírica; Hemoculturas; Perfil de acilcarnitinas; Perfil de aminoácidos; Teste de ácidos orgânicos urinários; Doseamento de Triglicéridos; Doseamento dos recetores de IL-2; Doseamento sérico do paracetamol; Eco-doppler abdominal; Testes moleculares.
Crianças (1-12 anos)	Intoxicação por paracetamol; Intoxicação por antiepilético; Infecção por VHS, CMV e Adenovírus; Resposta imune a infecções virais; Sépsis; Hepatite autoimune; Doença de Wilson; Galactosemia; Tirosinemia; Intolerância à frutose; Distúrbios do metabolismo de Ácidos Gordos; Defeitos do ciclo da ureia; Síndrome de ativação macrófágica (secundária a LHF); Síndrome de Budd-Chiari; Choque hemodinâmico; Leucemia.	Doseamento sérico do paracetamol; Serologias/PCR para detecção vírica; Hemoculturas; Doseamento sérico da ceruplasmina; Doseamento do cobre urinário 24h; Doseamento de Triglicéridos; Doseamento dos recetores de IL-2; Doseamento sérico de ANA, ASMA, anti-LKM e IgGs; Teste de açúcares redutores na urina; Doseamento da galactose total; Teste de Beutler; Determinação dos níveis de galactitol ou galactose-1-fosfato; Perfil de acilcarnitinas; Perfil de aminoácidos; Eco-doppler abdominal; Testes moleculares.

Adolescentes (12-18 anos)	<i>Overdose</i> intencional de paracetamol; Ingestão de drogas; Infecção por VHS, CMV, EBV e Adenovírus; Sepsis; Doença de Wilson; LHF secundária; Hepatite autoimune; Distúrbios do metabolismo de Ácidos Gordos; Esteatose hepática da gravidez; Cardiomiopatia; Falha da circulação de Fontan; Leucemia; Insolação; Envenenamento por cogumelos; Utilização de ervas medicinais.	Doseamento sérico do paracetamol e de outros fármacos e drogas, conforme sugestão da história clínica; Serologias/PCR para detecção vírica; Teste EBV VCA IgM; Hemoculturas; Doseamento de Triglicéridos; Doseamento dos recetores de IL-2; Doseamento sérico de ANA, ASMA, anti-LKM e IgGs; Perfil de acilcarnitinas; Doseamento sérico de Beta hCG (sexo feminino) Eco-doppler abdominal.
-------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abreviaturas: ANA, Anticorpo antinuclear; ASMA, Anticorpo anti-músculo liso; Anti-LKM, Anticorpo anti-fração microssomal de fígado e rim; CMV, Citomegalovírus; DHM, Doenças Hereditárias Metabólicas; EBV, Vírus Epstein-Barr; hCG, Gonadotrofina coriônica humana; IL-2, Interleucina 2; LHF, Linfocitose hemafagocítica; PCR, Polymerase chain reaction; SHCE, Síndrome do coração esquerdo hipoplásico; VHB, Vírus da Hepatite B; VHS, Vírus Herpes Simplex.

5.4.2. Categorização etiológica segundo o mecanismo de lesão hepática

Da mesma forma, e com base na colheita de uma história clínica completa e na realização de um exame objetivo cuidado, é possível categorizar as etiologias da IHA Pediátrica, considerando os diferentes mecanismos que podem levar a lesão hepática. Todas estas causas e os principais MCDT's a considerar no seu esclarecimento encontram-se sumarizados na **Tabela 6**.

i) Causas relacionadas com drogas/toxinas:

Apesar de ser um medicamento prescrito de forma universal a muitas crianças e adolescentes, o paracetamol pode induzir hepatotoxicidade. A utilização de quantidades supraterapêuticas de paracetamol (administração única intencional > 100 mg/kg ou administração crónica de quantidades > 100 mg/kg/d ou >15 mg/kg a cada 4h, durante 1 dia), resulta na acumulação de um metabólito nocivo dentro dos hepatócitos, chamado N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI), que conduz à depleção de glutathione celular, provocando stress oxidativo mitocondrial e consequente disfunção mitocondrial com depleção das reservas de ATP e morte celular. (9,28)

Outros fármacos, com potencial de provocar hepatotoxicidade, mas de forma dose-independente, podem resultar em IHA; são exemplos destes, os anti-epiléticos (sobretudo o valproato de sódio em crianças com doença mitocondrial não diagnosticada), os

anestésicos, os antibióticos, a isoniazida, o propiltiuracilo, os agentes quimioterápicos e as drogas recreativas. (29–31) Também a ingestão acidental de cogumelos selvagens (como o *Amanita phalloides*) e a utilização de suplementos alimentares e produtos de ervanária, já foram documentados como causa de IHA na idade pediátrica – como é o caso das seguintes: *Larrea tridentata*, *Mentha Pulegium L.*, *Petroselinum Crispum*, *Piper Methysticum Forst. Fil*, *Plantago ovata*, *Pulmonaria Officinalis L.*, *Rhamnus purshiana*, *Ricinus communis*, *Rumex Crispus L.*, *Serenoa Repens*, *Symphytum Officinale L.*, *Tussilago Farfara L.*, *Uncaria tomentosa*, *Valeriana officinallis*, *Dai saiko-to Jin Bu Huan*, *Paeonia spp.*, *Sho-saiko-to*, etc. (32–34)

ii) Causas Infeciosas

Apesar das hepatites virais apresentarem normalmente um curso benigno durante a infância, já foram documentados vários casos de IHA Pediátrica diretamente relacionados com a infecção por: parvovírus, adenovírus, enterovírus, vírus da hepatite A (VHA), vírus da hepatite B (VHB) e vírus herpes simplex (VHS) - sobretudo comum no período neonatal. (24) Para além destes, também o vírus da hepatite C (VHC), o citomegalovírus (CMV), o vírus Epstein–Barr (EBV), o herpesvírus humano do tipo 6 (HHV6) e o vírus da imunodeficiência humana (VIH), já foram associados ao desenvolvimento de IHA; permanecendo, no entanto, por esclarecer, se como sua causa ou consequência. (35)

De notar ainda que existe uma associação entre o desenvolvimento de IHA na infância com as infeções de causa não viral, nomeadamente com a infecção por bactérias gram-negativas e gram-positivas. Da mesma forma, infeções fúngicas ou parasitas, já foram relacionados com o desenvolvimento desta patologia. (11)

iii) Causas Imunológicas

Em qualquer paciente pediátrico com IHA, fora do período neonatal, a Hepatite autoimune deve ser uma das etiologias consideradas, sendo especialmente comum nas adolescentes do sexo feminino. (3) O seu diagnóstico baseia-se nos seguintes critérios: elevação das imunoglobulinas, marcadores autoimunes positivos (ANA; ASMA; Anti-LKM), presença de características histológicas de inflamação hepática, ausência de infecção viral e presença de resposta terapêutica aos corticóides e agentes anti-inflamatórios. (36)

Apesar de rara, também a Linfocitose hemafagocítica (LHF) é causa imune de IHA; manifesta-se como uma síndrome sistémica, mais comum nos primeiros cinco anos de vida, caracterizada por: febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hipofibrogenemia. Pode ser congénita (autossómica recessiva) ou

adquirida, surgindo, neste caso, como consequência de uma resposta hepática hiperinflamatória inapropriada a infecção viral aguda (sobretudo a EBV), que conduz a infiltração e sobreativação de linfócitos T citotóxicos e macrófagos com atividade hemofagocítica. (37,38)

Outra causa importante de IHA, com mecanismo é imune, é a doença hepática gestacional aloimune (DHGA). A DHGA é a causa mais comum de Hemocromatose Neonatal e, conseqüentemente, a causa mais comum de IHA Neonatal – IHA em recém-nascidos (0-28 dias de idade). Resulta da produção materna de Imunoglobulinas G (IgG) que, depois de atravessarem a placenta, se ligam aos antígenos dos hepatócitos fetais e provocam a ativação da cascata complementar e a necrose hepática (39); como resultado, há diminuição da produção de hepcidina e, conseqüentemente, diminui a produção de transferrina e aumenta o transporte de ferro placentário para o fígado e a captação de ferro pelos tecidos extra-hepáticos (40,41), conduzindo a siderose fetal extra-hepática - que afeta sobretudo o pâncreas, as glândulas salivares, a tiroide e o miocárdio. (42) O diagnóstico é feito com base na determinação da siderose extra-hepática, através de biópsia da mucosa oral (glândula salivar menor), hepática, cutânea e/ou muscular, e/ou mediante a realização de ressonância magnética noutros órgãos com esta mesma finalidade; estes MCDT's deverão ser considerados sempre que existir história de aborto prévio inexplicado, ou de um irmão com doença hepática inexplicada após o nascimento e perante recém-nascidos prematuros e/ou com restrição de crescimento intrauterino que apresentem: icterícia, edema ou hidropsia, ascite e oligohidrâmnios. A DHGA é mais comum logo após o nascimento, apesar de poder desenvolver-se até aos três meses de vida. (26,42-44)

iv) Causas Genéticas/Metabólica

As doenças metabólicas são também uma etiologia comum de IHA na idade pediátrica, assumindo particular relevância em recém-nascidos. (9) No período neonatal é, portanto, imperativa a pesquisa ativa das doenças hereditárias metabólicas (DHM) – um conjunto de distúrbios genéticos com hereditariedade maioritariamente autossômica recessiva que resultam da atividade deficiente de uma única enzima numa via metabólica. (26) Algumas destas doenças, independentemente das suas características específicas e MCDT's dirigidos, podem ser detetadas precocemente – antes mesmo de se manifestarem clinicamente – através da realização do teste de rastreio do recém-nascido (teste do pézinho), por espectrometria de massa em tandem, entre o 3º e 6º dias de vida; outras, exigem MCDT's dirigidos, uma vez que não são pesquisadas neste teste. (26,42,45)

De entre as muitas DHM, destacam-se como doenças potencialmente causadoras de IHA em recém-nascidos a galactosemia, a tirosinemia tipo 1 (hepatorrenal) e a intolerância hereditária à frutose. (42,46) Uma particularidade que lhes é comum e que pode ajudar na sua suspeita, é o facto de existir um intervalo de tempo sem doença entre o nascimento e o desenvolvimento do quadro clínico, contrariamente ao que sucede na IHA Neonatal por sépsis bacteriana e/ou viral – que é o diagnóstico diferencial mais importante – em que a patologia se manifesta pouco depois do nascimento. (46)

A galactosemia é uma doença que afeta o metabolismo dos hidratos de carbono, sendo provocada pelo défice de galactose 1-fosfato uridiltransferase. A sua apresentação clínica característica, que se desencadeia muito precocemente na sequência da ingestão de leite – a fonte nutricional dos recém-nascidos –, inclui: icterícia, hepatomegalia, coagulopatia, ascite, vômitos, restrição de crescimento, anorexia, cataratas e predisposição para o desenvolvimento de sépsis por *Escherichia coli*. (47–49) O facto de apresentar uma incidência estimada considerável (1,33 / 100 000 casos, na Europa) e de os seus efeitos nefastos serem preveníveis pela exclusão da galactose da dieta dos recém-nascidos afetados, tornam o seu diagnóstico precoce extremamente importante, pelo que é indispensável rever a sua ausência no painel de DHM rastreadas no teste do pézinho. (27,45,50) Até que tal aconteça, perante a suspeita diagnóstica de galactosemia, está indicada a pesquisa rápida de açúcares redutores na urina – até 8-12h após a exclusão da galactose da dieta – cuja positividade sustenta a necessidade de confirmação diagnóstica, através da realização de testes diagnósticos específicos, que podem incluir: o doseamento da galactose total - rastreio neonatal dirigido; a determinação da atividade da enzima GALT – teste de Beutler; a determinação dos níveis de galactitol ou galactose-1-fosfato – por espectrometria de massa em tandem; e/ou a pesquisa de mutações do gene GALT – testes moleculares. (27)

A intolerância hereditária à frutose, também ausente da pesquisa realizada através do teste do pézinho, é causada pela presença de variantes patológicas do gene ALDOB, que condicionam a deficiência na enzima aldolase B e, conseqüentemente, resultam na acumulação do metabólito tóxico fructose-1-fosfato e na depleção das moléculas de fosfato, indispensáveis para a formação de ATP. (42,45,51,52) Quando esta mutação está presente, a exposição à frutose conduz a um quadro clínico agudo e grave caracterizado pelo aparecimento de colestase, náuseas, vômitos, dor e distensão abdominal, ascite e hepatomegalia. (26) É mais comum em bebés mais velhos, após a introdução de fruta e sumo na dieta, mas poderá também aparecer no período neonatal, na sequência da utilização de medicamentos ou fórmulas que contenham frutose. O seu diagnóstico pode ser feito através de testes moleculares do gene ALDOB, ou através da medição da atividade hepática da enzima Aldolase B. (42)

A tirosinemia tipo 1 tem origem num defeito da enzima fumarilacetoacetato hidrolase (FAH), que leva à acumulação de tirosina, acetoacetato de succinilo e succinilacetona no sangue do bebé. Pode apresentar-se como IHA, ou como doença hepática crónica – associando-se neste caso a cirrose, esplenomegalia, varizes esofágicas e risco de progressão para carcinoma hepatocelular antes dos dois anos de idade. Quando aguda, os seus principais sinais clínicos incluem: icterícia, hepatomegalia, coagulopatia, ascite, distensão abdominal, hemorragia digestiva aguda, dificuldades de crescimento, hipoglicemia, nefromegalia, desenvolvimento de síndrome de Fanconi renal e de raquitismo hipofosfatémico (resistente à vitamina D), neuropatia periférica e crises neurológicas (disfunção autonómica, dor, fraqueza, convulsões), para além de um cheiro característico a repolho cozido. (26,47,53) É uma das DHM incluídas no teste de rastreio do recém-nascido, podendo também ser identificada a partir da determinação urinária da enzima succinilacetona – que estará aumentada. (42,45)

Outras DHM menos comuns, mas ainda assim assinaláveis incluem os defeitos do ciclo da ureia e as hepatopatias mitocondriais, que podem manifestar-se através de: distúrbios da oxidação dos ácidos gordos (p.e. deficiência de carnitina-palmitoil transferase II); síndromes de depleção do DNA mitocondrial (p.e. deficiência de desoxiguanosina quinase; mutações MPV17); e outros defeitos da cadeia respiratória (p.e. síndrome GRACILE). (40) Na **Tabela 5**, encontram-se sumarizados o mecanismo de doença e os genes envolvidos na patofisiologia de algumas das mais importantes DHM, no contexto do desenvolvimento de IHA.

Tabela 5 - Particularidades de algumas DHM: genes e mecanismo. Baseado em (26,42,54)

	Mecanismo de doença	Genes envolvidos
<i>Galactosemia</i>	Aumento de galactose no sangue.	GALT; GALK1; GALE
<i>Tirosinemia tipo 1</i>	Acumulação de tirosina, acetoacetato de succinilo e succinilacetona no sangue.	FAH
<i>Intolerância hereditária à frutose</i>	Acumulação do metabólito fructose-1-fosfato no sangue e depleção das moléculas de fosfato hepáticas.	ALDOB
<i>Deficiência de CPTII</i>	Acumulação de acilcarnitinas nas mitocôndrias e no sangue.	CPTII
<i>Deficiência DGUOK</i>	Depleção de DNA mitocondrial.	DGUOK
<i>Mutações MPV17</i>	Depleção de DNA mitocondrial.	MPV17
<i>Síndrome GRACILE</i>	Formação deficiente do complexo III da cadeia respiratória.	BCS1L

Abreviaturas: CPTII, Carnitina-palmitoil transferase II; DGUOK, Desoxiguanosina quinase.

No caso das crianças mais velhas (acima dos cinco anos), a Doença de *Wilson* é a doença metabólica que mais recorrentemente está na origem de IHA. Esta caracteriza-se pelo seu impacto no metabolismo do cobre e é também uma doença autossómica recessiva que tem origem numa mutação no gene *ATP7B*. Deve ser equacionada perante a presença de coombs-negativo, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, coagulopatia, disfunção renal, colestase significativa com baixa concentração de FA, baixa concentração de ceruloplasmina sérica e elevação do cobre urinário e sérico (cujo doseamento é o *gold standard* diagnóstico); ao exame objetivo, caracteriza-se pela presença de anéis de *Kayser-Fleischer* em cerca de metade dos casos. (55,56)

v) Causas Isquémicas

A isquemia hepática é uma possível causa óbvia de IHA, uma vez que o défice parcial ou total de fluxo sanguíneo hepático leva à necrose dos hepatócitos. As causas mais prováveis de isquemia hepática incluem o choque hemodinâmico (cardiogénico, séptico ou distributivo), assim como todas as condições que perturbem a drenagem venosa do fígado, nomeadamente a circulação de Fontan e as doenças veno-oclusivas - como a Síndrome de Budd-Chiari. (57)

vi) Causas Oncológicas

As neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas), para além de se manifestarem através dos seus sintomas típicos - febre elevada, hepatoesplenomegalia, aumento da FA e LDH e alterações nas contagens celulares do sangue periférico -, podem também manifestar-se através de IHA; sendo que, perante a sua suspeita, a biópsia de medula óssea deverá ser considerada. Da mesma forma, a infiltração hepática de um neuroblastoma ou de outro tumor sólido, pode manifestar-se através de falência hepática de início agudo e deve ser excluída, uma vez que contraindica a realização de TH. (3)

Tabela 6 - Etiologias categorizadas pelo mecanismo de lesão hepática e os MCDT's a considerar.
Baseado em (9,12,26,27)

Mecanismo	Principais etiologias de IHA Pediátrica	Principais MCDT's a considerar
Fármacos	Dose dependentes: Paracetamol e Halotano. Não dose-dependentes: Cetoconazol, Alopurinol, Propiltiuracilo, Amiodarona, Troglitazona, Diclofenac, Sulindaco, Ácido mefenâmico, Tolcapona, Ácido valpróico, sinvastatina, Isoniazida, Dantrolene, Fialuridina, Estaduvina, Amoxiciclina e Ácido clavulânico, Ervas medicinais.	Doseamento sérico do paracetamol. *Neste âmbito, a recolha de uma história clínica completa assume superior importância. É importante questionar ativamente sobre a administração de fármacos e a exposição a outras substâncias estranhas.
Toxinas	Envenenamento por cogumelos selvagens; Utilização de suplementos alimentares e produtos de ervanária.	*Neste âmbito, a recolha de uma história clínica completa assume superior importância. É importante questionar ativamente sobre a administração de fármacos e a exposição a outras substâncias estranhas.
Infeção viral	VHS; Hepatite (A, B, B+D ou E); Adenovírus; EBV; CMV; Echovirus; Vírus varicela-zóster; Morbillivirus; Vírus da Febre amarela; Vírus Ébola; Vírus Lassa; Vírus da Dengue; Vírus de Marburg; Togavírus.	Serologias específicas.
Infeção não viral	Salmonelose; Tuberculose; Malária; Bartonella, Leptospirose; Infeções Intra-abdominais por bactérias gram-negativas.	Hemoculturas.
Imune	Hepatite Autoimune; LHF; Hemocromatose neonatal.	Doseamento de ANA, ASMA, anti-LKM, IgGs. Doseamento de Triglicéridos; Doseamento dos recetores de IL-2; Biópsia da mucosa oral.
Isquémia	Síndrome de Budd-Chiari; Falência Circulatória Aguda; Insuficiência Cardíaca Aguda; Miocardite; Insuficiência respiratória; Choque hemodinâmico; Disritmias; <i>Bypass</i> cardiopulmonar; Falha da circulação de Fontan.	Ecocardiograma; Eco-doppler abdominal.
Genético/ Metabólico	Galactosemia; Tirosinemia; Intolerância à frutose hereditária; Defeitos mitocondriais; Distúrbios do metabolismo de Ácidos Gordos; Defeitos do ciclo da ureia; Doença de Niemann-Pick tipo C; Doença de Wilson; Deficiência de α 1-antitripsina; Defeitos na síntese de ácidos biliares.	Teste do pezinho (3 ^o -6 ^o dias de vida); Teste de açúcares redutores na urina positivo; Doseamento da galactose total; Teste de Beutler; Determinação dos níveis de galactitol ou galactose-1-fosfato;

		<p>Doseamento da succinilacetona urinária; Doseamento de lactato e piruvato; Doseamento de Triglicéridos; Doseamento dos recetores de IL-2; Perfil de acilcarnitinas; Perfil de aminoácidos; Teste de ácidos orgânicos na urina; Doseamento da ceruplasmina; Doseamento do cobre urinário 24h. Testes moleculares – incluindo Espectrometria de Massa.</p>
Infiltrativo	Leucemia; Linfoma.	<p>Exames de imagem; Biópsia MO.</p>
Idiopático	Causa desconhecida, provavelmente mediada por linfócitos T citotóxicos.	

Abreviaturas: ANA, Anticorpo antinuclear; ASMA, Anticorpo anti-músculo liso; Anti-LKM, Anticorpo anti-fração microssomal de fígado e rim; CMV, Citomegalovírus; EBV, Vírus Epstein-Barr; IL-2, Interleucina 2; LHF, Linfocitose hemafagocítica; MO, Medula Óssea; VHB, Vírus da Hepatite B; VHS, Vírus Herpes Simplex.

Adicionalmente a todos estes MCDT's enunciados, a biópsia hepática deverá ser considerada na abordagem diagnóstica da IHA, apresentando especial importância nas crianças cuja etiologia subjacente à doença não é passível de identificar. Atualmente, e segundo estudos realizados recentemente, a biópsia hepática é uma técnica segura – especialmente quando realizada através de abordagem transjugular. Não obstante, a sua realização nem sempre foi consensual entre a comunidade científica, uma vez que era considerada uma técnica invasiva e potencialmente de risco nestes doentes que apresentam anormalidades nas provas de coagulação e, portanto, eventual maior propensão para o desenvolvimento de distúrbios hemorrágicos. Os resultados das biópsias hepáticas realizadas em pacientes com IHA de causa indeterminada têm mostrado que existe uma grande abundância hepática de linfócitos T citotóxicos (CD8) nestes pacientes, sugerindo que a desregulação imune pode estar na origem da doença e permitindo a exploração de novas opções terapêuticas a implementar nestes casos. (58–61)

6. Tratamento da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica

A IHA é uma das mais desafiantes emergências médicas pediátricas. Pelo seu caráter imprevisível, pelo impacto multissistêmico que tem e pela forma como rapidamente progride para deterioração clínica significativa, exige a monitorização apertada das alterações clínicas e laboratoriais que lhe são subjacentes, bem como a instituição emergente de uma abordagem terapêutica integrada, multidisciplinar e direcionada (3,62), que conte com a colaboração de várias equipas hospitalares: gastroenterologia/hepatologia, cuidados intensivos, neurologia e neurocirurgia, nefrologia, endocrinologia e cirurgia (preferencialmente com experiência em TH). (3)

6.1. Monitorização e Tratamento de Suporte

Imediatamente após a definição do diagnóstico e ao mesmo tempo que se inicia a marcha diagnóstica e se procura encontrar a etiologia subjacente à IHA, os doentes deverão receber tratamento de suporte e ser monitorizados em intervalos regulares. (3,12) Uma forma de determinar o tipo e os intervalos de monitorização adequados é considerar o grau de EH (**Tabela 7**) que, sendo a possível complicação mais ameaçadora da IHA, permite identificar as situações mais complexas, que têm maior risco de descompensação e de desfechos indesejados. (3)

Tabela 7 - Monitorização nos doentes com PALSG baseada no grau de encefalopatia. Baseado em (12)

Grau de EH	Intervalos					
	1h	2h	4h	6h	8h	12h
0 - I		EN		Sinais Vitais	Glicémia	Glicémia; CBC; BMP; Mg; Amónia; Marcadores hepáticos.
II	EN		Sinais Vitais		Glicémia; CBC; BMP; Mg; Amónia	Marcadores hepáticos.
III - IV	Sinais Vitais		Glicémia		CBC; BMP; Mg; Amónia	Marcadores hepáticos.

Abreviaturas: EN, Exame Neurológico; CBC, Hemograma completo; BMP, Painel metabólico básico; Mg, Magnésio.

Para facilitar esta abordagem e desde que disponível, é aconselhada a referenciação a centros hospitalares de referência em TH (5) e os doentes deverão ser internados na unidade de cuidados intensivos destes centros sempre que apresentem: insuficiência respiratória ativa ou iminente; choque hemodinâmico com necessidade de suporte vasopressor; alterações do estado mental com ou sem hiperamonemia; coagulopatia com necessidades transfusionais; e LRA com necessidade de diálise ou de terapia de substituição renal contínua (CRRT). (9)

Tendo em conta que o conhecimento científico ainda não permitiu a descoberta de terapêutica capaz de reverter a lesão hepática ou de potenciar a regeneração dos hepatócitos, o objetivo deste internamento em unidades de cuidados intensivos é: providenciar suporte multiorgânico, dando ao fígado lesado o tempo necessário para se regenerar espontaneamente; e/ou (caso a recuperação espontânea não seja possível) otimizar a condição clínica dos pacientes para que estes possam ser elegíveis para TH. Neste sentido, é também prioritário identificar desde logo situações em que o TH está contraindicado. (3,9)

6.2. Tratamento das complicações

Até que o esclarecimento etiológico da IHA e, conseqüentemente, o seu tratamento dirigido (secção 6.3) seja possível, uma estratégia terapêutica mais generalizada deve ser adotada e a prioridade deverá ser o reconhecimento, vigilância e tratamento das complicações multissistémicas que a IHA acarreta. De notar que a grande maioria destas terapêuticas se baseia no conhecimento extrapolado das diretrizes da Sociedade Americana para o Estudo do Fígado (AASL) nos adultos, uma vez que os estudos clínicos sobre a IHA Pediátrica ainda não apresentam a robustez exigida. (3,9)

6.2.1. Alterações metabólicas, hidroeletrolíticas e ácido-base

Face ao seu papel na patofisiologia da IHA, as alterações metabólicas, hidroeletrolíticas e ácido-base, deverão ser umas das principais preocupações na gestão destes doentes, sendo um dos objetivos mais importantes a manutenção da euvolemia, da euglicemia e do equilíbrio ácido-base. (9)

Neste sentido, a obtenção de acessos parenterais (incluindo um acesso venoso central) deverá ser feita o mais rapidamente possível; e perante situações de instabilidade hemodinâmica, a prioridade deverá ser a ressuscitação volémica, sendo recomendada a utilização de fluidos com dextrose 10% em NaCl 0,45%, suplementados com 15 mEq/L de

cloreto de potássio (pelo risco de hipocaliemia que a administração de fluidos, a ascite ou a espoliação renal podem condicionar). Fluidos com concentrações pré-determinadas de eletrólitos, como o Lactato de Ringer, deverão ser evitados. (3,62)

Na ausência de instabilidade ou depois desta ser ultrapassada, a administração endovenosa destes fluidos deverá ser restringida a 80-90% pelo risco de hiper-hidratação que poderá precipitar edemas periféricos, ascite, edema pulmonar e, em último caso, edema cerebral. (3,9)

Com o objetivo de manter os valores de glicose entre 90-120 mg/dL, evitando situações de hipoglicemia, poderá ser necessário recorrer à infusão contínua de glicose com elevada taxa de infusão de glicose (10-50 mg/min/kg). (3) Para evitar a hiponatremia e/ou manter os valores séricos de sódio elevados na EH grave, a utilização de bólus ou de infusão contínua de solução salina hipertônica (com concentrações de Na⁺ de 150 mEq/L) deverá ser considerada. (9) Os níveis de fósforo devem igualmente ser monitorizados e mantidos acima de 3 mg/dL, exigindo suplementação sempre que houver baixos níveis séricos.(3,62)

6.2.2. Défices nutricionais

Uma vez que o gasto calórico diário está aumentado na IHA e que estas crianças se encontram em risco de catabolismo, devem receber suporte nutricional desde o início do diagnóstico. Se o seu estado mental o permitir e as suas vias aéreas se encontrarem permeáveis, é recomendado fazê-lo através da via entérica; e se a via entérica não for viável e/ou segura, recomenda-se a opção pela nutrição parentérica. Neste sentido, devem ser providenciados 2 a 3 g/kg/dia de proteína a estas crianças, que deverão ser reduzidos a 1g/kg/dia, se estiver presente hiperamonemia. (2,63)

6.2.3. Encefalopatia Hepática e Edema Cerebral

O principal objetivo na abordagem da EH é prevenir o edema cerebral e o aumento da PIC - que deverá manter-se <20 mmHg - assegurando concomitantemente a manutenção de uma adequada perfusão cerebral. (2,62)

Sendo a amónia tão importante na sua patofisiologia, fármacos com efeito na redução dos níveis séricos de amónia deverão ser prescritos precocemente. Estes fármacos incluem a rifaximina, um antibiótico oral não absorvível que diminui a produção de amónia pelas bactérias intestinais; e a lactulose que, através da diminuição do pH intestinal, provoca a redução da circulação entero-hepática de amónia e, conseqüentemente, limita a sua absorção pelo sistema portal. (9) De entre estes, a lactulose apresenta alguma vantagem

pelo seu mecanismo e tempo de ação mais rápido; no entanto, a evidência científica mostra que nenhum dos dois tem impacto nos desfechos clínicos. (3)

Para além disto, e em situações mais graves, para manter os níveis séricos de amónia abaixo de 100 mmol/L poderá ser necessário recorrer à hemodiálise de alto fluxo. (9) Associadamente ao tratamento farmacológico, os pacientes deverão permanecer em quartos sossegados com estimulação cerebral mínima e medidas básicas de cuidados neurocríticos, como a elevação da cabeceira da cama a 20-30º e o posicionamento do pescoço na linha média, deverão ser instituídas. (9,62)

Se mesmo assim se desenvolver edema cerebral e aumento da PIC, a administração por via parenteral de agentes osmóticos poderá estar indicada. Neste sentido, a primeira linha será a utilização do manitol, um agente hiperosmolar cujo principal efeito consiste no aumento da osmolaridade sérica e consequente saída de fluido do parênquima cerebral; deverá ser usado na dose de 0,25 a 1 g/Kg, nunca de forma profilática e sempre que não se verifique a presença de hipovolemia, falência renal e/ou hiperosmolaridade sérica (>320 mOsm/L). Outra opção que tem vindo a ser estudada na IHA em adultos e que não apresenta os efeitos colaterais hemodinâmicos do manitol (vasoconstrição, diminuição da perfusão cerebral e PIC), é a utilização de sais hipertónicos; no entanto, a utilidade destes na IHA Pediátrica carece de estudos confirmatórios e os seus efeitos adversos (hemorragias, trombose venosa, acidose metabólica hiperclorémica e agravamento da coagulopatia da IHA) põem em causa o seu benefício em crianças. (62)

Perante o desenvolvimento de edema cerebral e de aumento da PIC, a intubação estará também indicada, de maneira a proteger as vias aéreas e manter a normocapnia. (9)

A sedação e a analgesia deverão igualmente ser consideradas, uma vez que muitos dos procedimentos terapêuticos e diagnósticos da IHA são dolorosos e que a agitação motora pode agravar a PIC. Apesar de não existirem estudos que indiquem fármacos *standard* a utilizar nestas circunstâncias, os agentes de ação curta (como o fentanil e o remifentanil) são preferíveis e as benzodiazepinas estão contraindicados, pelo risco de piorarem a EH através da sua ação GABAérgica e por serem predominantemente metabolizadas pelo fígado; por sua vez, e porque tem uma ação curta, o propofol que também apresenta ação GABAérgica, pode ser utilizado desde que com doses limitadas e na ausência de doenças mitocondriais. Em algumas situações, pode ainda recorrer-se ao bloqueio neuromuscular, através da administração de atracúrio ou de cisatracúrico cuja metabolização não é dependente do fígado. (9,62)

A utilização da hipotermia terapêutica (32° C – 35° C) utilizada na abordagem da doença em adultos poderia ser também considerada, uma vez que reduz o metabolismo energético cerebral, a inflamação sistêmica e neuronal, bem como os níveis séricos de amônia, enquanto melhora o fluxo sanguíneo e a hemodinâmica cerebral. (62) No entanto, os seus efeitos adversos (coagulopatia, disritmias cardíacas, aumento do risco de infecção, distúrbios eletrolíticos, hiperglicemia e, teoricamente, diminuição da regeneração hepática) e a ausência de estudos da sua eficácia em crianças, parecem indicar que a manutenção da normotermia (36° C – 37° C) oferece maior ratio risco/benefício, pelo que deverá ser priorizada. (9,62)

6.2.4. Edema Generalizado/Ascite

O controlo do desenvolvimento de edema generalizado e ascite poderá ser feito através da restrição de fluidos ou mediante administração de diuréticos (como a furosemida ou a espironolactona), a usar com cuidado pelo risco de síndrome hepatorenal que a diurese excessiva acarreta. (5) Se as medidas não forem eficientes e se a criança desenvolver uma ascite de grande volume, a paracentese do líquido ascítico é a opção terapêutica preferencial (64); esta técnica é considerada segura se cada drenagem realizada não exceder os 100-150 ml/kg de líquido drenado e deve ser acompanhada pela infusão lenta de albumina (na dose de 0,5-1 g de albumina/kg ou 1 g de albumina/100 ml de líquido drenado) para evitar disfunção circulatória pós-paracentese. (65)

6.2.5. Coagulopatia/Hemorragia

Como discutido anteriormente, o desenvolvimento de coagulopatia não corrigível pela administração de Vitamina K é uma característica da patofisiologia da IHA. (2)

Apesar disto, a administração de Vitamina K faz parte da abordagem da insuficiência hepática e deve iniciar-se precocemente, por via subcutânea, em dose ajustada ao peso e idade do paciente (desde 1 mg para lactentes a 10 mg nos adolescentes mais velhos). A sua administração por via oral não é indicada, e as vias IM e IV podem resultar em efeitos colaterais potencialmente graves, apesar de raros. (3) Se mesmo após a administração da Vitamina K, a coagulopatia persistir, esta deverá ser descontinuada. (9)

A utilização de hemoderivados deverá ser reservada para situações de hemorragia ativa e/ou necessidade de procedimentos cirúrgicos. (2) De entre estes, o plasma fresco congelado seria a opção ideal em termos de eficácia, no entanto acarreta risco de sobrecarga hídrica pelo que será preferível utilizar para o efeito complexo de protrombina, concentrado de fibrinogênio, crioprecipitado ou antifibrinolíticos (como o ácido aminocapróico e o ácido

tranexâmico). (9) Para a realização de procedimentos invasivos em doentes com insuficiência renal e, sobretudo, perante hemorragias com risco de morte, poderá igualmente considerar-se a administração de fator VII recombinante, sempre com a devida atenção ao eventual desenvolvimento de fenómenos de trombose venosa já documentados na sequência da sua utilização. (9,62)

Se a coagulopatia estiver descontrolada, poderá recorrer-se à plasmaferese terapêutica para corrigir rapidamente as anormalidades nos fatores de coagulação e manter a hemóstase, minimizando a proteína exógena e a sobrecarga de fluidos. (9)

Nos pacientes com contagem plaquetária <10.000, a transfusão de plaquetas está também indicada. O mesmo é válido em pacientes com contagem plaquetária <50.000 que apresentem hemorragia ativa; perante contagem plaquetária > 50.000, normalmente não há indicação para realizar transfusão. (62)

6.2.6. Infecções/Sépsis

As complicações decorrentes de infeção incluem-se entre as principais causas de morbidade nas crianças diagnosticadas com IHA. (2) No sentido de contrariar esta realidade, e mesmo antes dos resultados das serologias e hemoculturas realizadas serem conhecidos, está indicado iniciar a administração empírica de: 1) aciclovir, em todos os lactentes com diagnóstico de IHA e em qualquer criança, independentemente da idade, com suspeita de doença por VHS; e 2) antibióticos e antifúngicos de amplo espectro perante sinais de deterioração clínica que levantem suspeitas de sépsis bacteriana e/ou na presença de EH de grau III/IV. (2)

A utilização de antibióticos de forma profilática não é recomendada, nem consta nas diretrizes de tratamento da IHA em adultos e crianças. Apesar disso, alguns hospitais recorrem à administração profilática de antibioterapia nos pacientes que esperam vaga para TH. (62)

6.2.7. Lesão Renal Aguda

O desenvolvimento de LRA nas crianças com IHA é comum e pode determinar a necessidade de CRRT se a oligúria persistir, mesmo após a introdução de diuréticos e a utilização de vasopressores. (9)

Como alternativa ao CRRT, poderá também optar-se pela realização de hemodiálise intermitente. No entanto, o CRRT é preferível, uma vez que não implica o deslocamento rápido de fluidos que pode condicionar sobrecarga hídrica e consequente lesão de órgão-

alvo. (66) Simultaneamente, a utilização de agentes nefrotóxicos (como os anti-inflamatórios não esteroides, os meios de contraste e os aminoglicosídeos) e o uso agressivo de diuréticos, devem ser evitados. (9)

6.2.8. Disfunção Cardiovascular

A instabilidade hemodinâmica é uma característica comum da clínica da IHA em crianças. Perante estas situações de instabilidade hemodinâmica, a prioridade na abordagem deverá passar por garantir a manutenção de um volume intravascular adequado, através de ressuscitação volêmica com fluidos isotônicos, como anteriormente descrito. Depois de atingido este objetivo, e se a instabilidade se mantiver, estará recomendada a utilização de agentes α -adrenérgicos com ação vasoconstritora, como a noradrenalina e a vasopressina (em doses ajustadas à idade dos pacientes). (67,68) Da mesma forma, e face à possibilidade da IHA pediátrica condicionar o desenvolvimento de insuficiência adrenal, a administração de hidrocortisona deverá também ser considerada. (9)

Se nenhuma destas opções terapêuticas apresentar resposta favorável e o choque hemodinâmico se mantiver, poderá optar-se por recorrer à utilização da técnica de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), segundo recomendam as atuais diretrizes de tratamento da sépsis em pediatria. (69–72)

6.2.9. Insuficiência Respiratória Aguda

Quase metade das crianças com IHA irão precisar de suporte ventilatório mecânico. Este poderá ser justificado pela necessidade de proteção da via aérea na sequência do desenvolvimento de EH ou pelo aparecimento de disfunção respiratória desenvolvida no contexto de sépsis, sobrecarga de volume, hemorragia pulmonar ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). (62)

Apesar de, atualmente, não estarem em curso estudos cujo objetivo seja determinar a melhor abordagem de suporte ventilatório mecânico em crianças com IHA, a escolha da estratégia a utilizar deverá considerar as recomendações da *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* no contexto de SDRA: ventilação com baixos volumes correntes (5–8mL/kg de peso corporal) e níveis moderadamente elevados de pressão expiratória titulada, para manter a oxigenação normal e a resposta hemodinâmica; não obstante, esta escolha deverá também implicar a ponderação do rácio risco/benefício entre a possibilidade de lesão pulmonar induzida pelo ventilador no contexto da SDRA pediátrica e a necessidade de neuroproteção face ao aumento da PIC. (73)

No contexto do controlo do aumento da PIC, as atuais diretrizes recomendam a manutenção da normocapnia e a evicção da hipoxemia, sendo a hiperventilação transitória uma estratégia a considerar no controlo dos sintomas súbitos desta complicação. (62,73)

Tabela 8 - Abordagem terapêutica das complicações da IHA. Baseado em (5)

Complicação	Diagnóstico	Abordagem terapêutica
Alt. metabólicas, hidroeletrólíticas e ácido-base	Bioquímica; Doseamento de Eletrólitos.	Manutenção da euvolemia, da euglicemia e do equilíbrio ácido-base.
Défices Nutricionais		Nutrição entérica; ou parentérica, se necessário.
Encefalopatia Hepática	Avaliação Clínica; TC Cranioencefálica; Doseamento da Amónia.	Lactulose ou rifaximina; considerar CRRT.
Edema Cerebral	Avaliação Clínica; TC Cranioencefálica.	Hiperventilação mecânica; Manitol ou fluidos hipertónicos.
Edema Generalizado/ Ascite	Avaliação Clínica; Ultrassonografia abdominal.	Furosemda ou Espirolactona.
Coagulopatia/Hemorragias	Painel de coagulação; Doseamento de fatores.	Vitamina K; PFC ou crioprecipitado se hemorragia ativa/necessidade de procedimentos invasivos.
Infeções/Sépsis	Hemoculturas e serologias.	ATB ou Antivirais específicos quando aplicáveis.
Lesão Renal Aguda	Bioquímica; Função Renal (Creatinina e Ureia); Monitorização da diurese.	Monitorização de Fluidos; CRRT.
Disfunção cardiovascular	Avaliação Clínica; Sinais Vitais; Ecocardiograma.	Suporte Vasopressor.
Insuficiência Respiratória	Avaliação Clínica; Sinais Vitais; Rx de tórax.	Ventilação Mecânica.

Abreviaturas: TC, Tomografia computadorizada; ATB, Antibióticos; CRRT, Terapia de substituição renal contínua; PFC, Plasma Fresco Congelado.

6.3. Tratamento de acordo com a etiologia

Depois de se fazer a determinação da etiologia subjacente à IHA (se esta for possível), o tratamento de suporte em curso deverá ser complementado com tratamento etiológico dirigido. Na **Tabela 9**, encontram-se sumarizadas as abordagens terapêuticas dirigidas que devem ser adotadas perante as etiologias de IHA mais comuns (em que essas opções terapêuticas dirigidas estão disponíveis), discutidas no capítulo anterior.

Tabela 9 - Tratamento etiológico dirigido na IHA - principais etiologias. Baseado em (3,26,27,42,50,62)

Etiologia de IHA		Diagnóstico	Tratamento dirigido
Fármacos (++ Paracetamol)		Suspeita/Hx de ingestão de paracetamol. Níveis séricos de paracetamol > 10 mg/dL (4h após a ingestão).	NAC.
Toxinas (++ Amanita phalloides)		Suspeita/Hx de ingestão de Amanita phalloides. Sintomas GI (vômitos e diarreia).	Silibinina.
Inf. Não viral		Hemoculturas.	Antibioterapia dirigida.
Inf. Viral	Hepatite B	↑ aminotransferases superior ao ↑ bilirrubinas; AgHBs +; PCR VHB +;	Entecavir/Tenofovir/Lamivudine
	VHS 1,2	PCR VHS +.	Aciclovir IV
Imune	Hepatite AI	↑ níveis de IgG; características histológicas: infiltrado inflamatório portal enriquecido com plasmócitos, hepatite de interface, perivenulite central e folículos linfóides).	Metilprednisolona IV. Considerar TH o mais precocemente possível.
	LHF	RM de fígado/cérebro/pâncreas com achados característicos; ↑ TG séricos; ↑ ferritina sérica; ↓ fibrinogênio; citopenias; ↑ receptores de IL-2; ↓/ausência de atividade das células NK; testes genéticos.	Quimioterapia. Corticosteróides. Considerar transplante MO e exsanguíneo-transfusão.
	Hemocromatose Neonatal/DHGA	Evidência de siderose extra-hepática em RM e/ou biópsia da mucosa oral (glândula salivar menor), hepática, cutânea e/ou muscular; Transaminases N/↑; INR ↑↑; Hiperbilirrubinemia; ↑↑ α-fetoproteína para a idade gestacional; ↑ IST; ↓ transferrina; ↑ ferritina (800-700 ng/mL).	IVIG (1 g/kg) – 2 doses. Em futuras gravidezes, deverá administrar-se à mãe IVIG 1 g/kg semanalmente, a partir das 18 semanas de gestação.
Isquemia	Síndrome de Budd-Chiari	Evidência imagiológica no eco-doppler abdominal de trombose venosa.	TIPS Considerar TH o mais precocemente possível.
	DVO	↑ peso; bilirrubina >2 mg/dL; evidência clínica de hepatomegalia e ascite.	
Genético/ Metabólico	Doença de Wilson	↓ ceruloplasmina sérica; ↑ cobre urinário 24h; ↑ cobre hepático; rácio FA/bilirrubina >4; hemólise; presença de anéis de Kayser-Fleischer (≈ 50%).	Quelantes de cobre. Plasmaférese.
	Galactosemia	↑↑ lactatos (acidose láctica grave); rácio lactato / piruvato > 2; teste rápido de pesquisa de açúcares redutores na urina positivo; ↑ galactose total; ↓ atividade da enzima GALT (teste de Beutler); ↑ galactitol e/ou ↑ galactose-1-fosfato (espectrometria de massa em tandem); mutações do gene GALT (testes moleculares).	Eliminar da dieta alimentos que contenham lactose e galactose. Rastreo de complicações recorrente.
	Tirosinemia tipo 1	Transaminases N/↑; INR ↑; ↑ α-fetoproteína para a idade gestacional; ↑ enzima succinilacetona urinária; detecção no teste do pezinho.	Eliminar da dieta alimentos que contenham tirosina e fenilalanina. Administração de NTBC, carnitina e vitamina D por via oral.

Intolerância hereditária à frutose	↓ glicemia; ↓ fosfato; acidose láctica; ↑ ácido úrico; ↑ magnésio; ↑ alanina; ↓ da atividade hepática da enzima Aldolase B; mutações no gene ALDOB (testes moleculares).	Eliminar da dieta alimentos que contenham frutose e sacarose.
Deficiência de CPTII	Hipoglicemia hipocetótica; acidose láctica; ↓ carnitina livre, ↑ acilcarnitinas; ↑ lipídios de cadeia longa; medição da atividade enzimática CPTII em fibroblastos de pele; biopsia muscular; detecção no teste do pézinho.	Administração de glicose a uma taxa de infusão de 5 a 10 mg/kg/ min. Prevenção do catabolismo.
Deficiência DGUOK	Hipoglicemia hipocetótica; acidose láctica; ↓ cópias de ADN mitocondrial no fígado/músculo; ↑ rácio tirosina/fenilalanina; mutações no gene DGUOK (testes moleculares).	Tratamento de suporte. Controlo das manifestações hepáticas e tratamento das complicações.
Mutações MPV17	Hipoglicemia hipocetótica; acidose láctica; mutações no gene MPV17 (testes moleculares).	
Síndrome GRACILE	Hipoglicemia hipocetótica; acidose láctica; mutações no gene BCS1L (testes moleculares).	
Infiltrativo (Leucemias/Linfomas)		Tratamento dirigido das neoplasias hematológicas.

Abreviaturas: AI, Autoimune; AG, Ácidos gordos; CPTII, Carnitina-palmitoil transferase tipo 2; DGUOK, Desoxiguanosina quinase; DHGA, Doença Hepática Gestacional Aloimune; DVO, Doença Hepática Venooclusiva; GI, Gastrointestinais; Hx, História; INR, Razão Normalizada Internacional; IST, Índice de Saturação da Transferrina; IVIG, Imunoglobulina IV; LHF, Linfocitose hemafagocítica; MO, Medula óssea; NAC, N-acetilcisteína; NTBC, 2(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione; TIPS, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; TH, Transplante Hepático.

6.4. Transplante hepático

O fígado é o único órgão do corpo humano capaz de recuperar completamente de uma lesão aguda. Assim, a sua recuperação espontânea é o desfecho mais desejável perante o diagnóstico de IHA numa criança, uma vez que permite a preservação do fígado nativo, evitando complicações e efeitos secundários. (14)

No entanto, vários estudos sugerem que a probabilidade de recuperação espontânea do fígado na IHA não vai para além dos 55-60% (mesmo que diagnosticada precocemente e depois de sujeita a tratamento dirigido e de suporte otimizado) e que, sem intervenção adicional, 40%-45% das crianças com IHA têm como destino a morte. (9) Assim era antes do aparecimento do TH como opção terapêutica na IHA Pediátrica: existiam apenas dois desfechos clínicos possíveis - a regeneração do fígado nativo do paciente e a morte deste. (3)

O TH é, portanto, a única opção terapêutica de carácter curativo na IHA e, desde que surgiu, revolucionou a abordagem clínica às crianças diagnosticadas com a doença, permitindo uma melhoria significativa nos índices de mortalidade e morbidade da mesma. (5)

Infelizmente, nem todas as crianças com IHA são elegíveis para o procedimento e o processo de determinação do seu grau de prioridade para a definição da alocação dos fígados disponíveis para transplante apresenta-se como um verdadeiro desafio. (5) Este processo deverá acontecer em simultâneo com a marcha diagnóstica, esclarecimento etiológico e tratamento de suporte (que inclui o controlo de complicações e a eventual utilização dos sistemas de suporte hepático extracorporal – secção 6.5), não devendo ultrapassar as 24h-48h que se seguem ao aparecimento dos primeiros sintomas de doença hepática. (74)

6.4.1. Determinação da prioridade e critérios de elegibilidade do TH

Para facilitar a determinação da necessidade de TH dos pacientes com IHA, poderão ser utilizados critérios pré-definidos, desenvolvidos tendo por base Modelos de Prognóstico (**Tabela 11** – secção 7.1). (9)

No que toca à elegibilidade, o TH está contraindicado se existir lesão neurológica irreversível, perante infiltração hepática maligna e nos pacientes cuja causa subjacente à IHA é uma doença mitocondrial. (3,5,9) Também critério que justifica a eventual exclusão da lista para TH de uma criança com IHA, é a apresentação, por parte desta, de sinais de recuperação. (5)

6.4.2. Evolução das técnicas de TH

Apesar da importância do TH como opção terapêutica na IHA Pediátrica ser inegável, a escassez de órgãos disponíveis para transplante e as incompatibilidades recorrentes entre dadores e recetores, tornam este procedimento muitas vezes impossível de concretizar; no sentido de contornar o problema, as técnicas cirúrgicas disponíveis para a realização do procedimento evoluíram ao longo do tempo e permitiram aumentar o número de dadores (ainda que de forma insuficiente para as necessidades atuais). (9)

Atualmente, uma criança com IHA que necessite de TH para sobreviver pode receber: (1) de um dador já falecido, o órgão inteiro ou apenas o lobo esquerdo (ficando o lobo direito para um outro recetor compatível adulto) – transplante ortotópico, o mais utilizado; ou (2) de um dador vivo, parente ou não, geralmente apenas o lobo esquerdo. (9)

Outra opção existente (menos recorrente), é a técnica de transplante de fígado auxiliar. Nesta técnica, o fígado do dador é anexado ao fígado nativo do recetor que se encontra lesado, assumindo as suas funções e dando-lhe tempo para regenerar sem que isso comprometa o organismo. Quando o fígado nativo apresentar sinais de recuperação completa, suspendem-se os imunossuppressores – cuja administração é obrigatória após o

TH - de maneira a permitir a involução do “fígado auxiliar” por rejeição lenta. O maior desafio desta técnica é determinar o momento em que o fígado nativo está recuperado. (9,75)

Também possível, é o transplante de hepatócitos maduros normais (que assumem a função do fígado nativo durante um determinado período) diretamente através da veia porta para o fígado do recetor – transplante alogénico de hepatócitos. Esta técnica apresenta benefício sobretudo quando doenças metabólicas são subjacentes à IHA, mas apesar da sua segurança e eficácia a curto prazo terem sido comprovadas, a sua utilização não resolve o problema da escassez de doadores e da possível rejeição ao transplante e o seu efeito pouco duradouro prejudica a generalização do seu uso. (9)

No caso dos recém-nascidos, é ainda de assinalar a possibilidade de realizar TH mesmo que não exista compatibilidade ABO entre o recetor e o dador devido à ausência de sensibilização do grupo sanguíneo nesta faixa etária. (42)

6.4.3. Desfechos do TH

Apesar do TH ter melhorado significativamente os desfechos da IHA Pediátrica, a sua eficácia é menor na IHA do que na doença crónica. Também de registar, é o facto do TH apresentar melhores resultados (em termos de sobrevivência dos pacientes pós-transplante e de mortalidade na lista de espera) quando realizado em centros hospitalares com maior experiência na realização de transplantes e em pacientes que possuem seguros de saúde privados. (76)

Para além disto, verificou-se uma melhoria na mortalidade em lista de espera depois do aparecimento das diferentes variantes técnicas de enxerto (5); e a mortalidade pós-TH melhorou significativamente depois da implementação do uso de imunossuppressores neste período. (9)

6.5. Sistemas de Suporte Hepático Extracorporal

Apesar da importância do TH, e como referido acima, nem todas as crianças são elegíveis para a sua realização; para além disto, aqueles que são elegíveis (e que dele necessitam de forma super urgente) estão em média 3 a 4 dias na lista de espera para o procedimento devido à escassez de doadores discutida anteriormente. (14)

Nestes casos, quando o TH não pode ser realizado ou enquanto se espera pela sua realização, há espaço para o desenvolvimento das, já descritas, complexas complicações

decorrentes da IHA; estas resultam, em grande parte, da quantidade significativa de toxinas não metabolizadas e vasodilatadores (solúveis em água e ligados a proteínas) circulantes que caracterizam a patofisiologia da doença. (77) Assim, e para além do tratamento específico das particularidades que cada uma destas complicações acarreta (secção 6.2), a purificação do sangue (ou seja, a remoção de toxinas do sangue) poderá ser a chave para a sobrevivência das crianças diagnosticadas com IHA até que o fígado se regenere ou, se tal não for possível, até que se realize o TH. (9)

Neste sentido, foram criados Sistemas de Suporte Hepático Extracorporeal cujo objetivo é compensar a IHA e prevenir o desenvolvimento de EH, através da: eliminação e controlo dos picos nos níveis de amónia; remoção das toxinas ligadas a proteínas; manutenção da estabilidade hemodinâmica pela redução dos vasodilatadores e ácidos biliares circulantes; manutenção do equilíbrio hídrico e hemostático entre fatores procoagulantes e anticoagulantes; e facilitação da nutrição e da administração de produtos sanguíneos ideais. (9)

Estes sistemas foram projetados com base na tecnologia usada para remover toxinas ligadas a proteínas e existem várias modalidades: Não celulares/biológicos e Celulares/Biológicos. (9) Os sistemas Celulares/Biológicos usam células de origem biológica (humana ou não humana) para desintoxicar o plasma ou o sangue; os sistemas Não celulares/biológicos recorrem a séries de filtros para atingir esse mesmo fim. (62) As suas características e principais desvantagens, encontram-se resumidas na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Sistemas de Suporte Hepático Extracorporeal. Baseado em (9,14)

Sistema	Características Principais	Desvantagens	
Não celular/biológico	CRRT isolada	O mais utilizado na IHA Pediátrica. Reduz os níveis de amónia (objetivo: < 100 µmol/L) sem mudanças rápidas de fluido, aumentando o <i>clearance</i> urinário; promove a manutenção do equilíbrio ácido-base e eletrolítico; e permite a administração de hemoderivados e a nutrição sem provocar sobrecarga hídrica. Está indicado se: Na+ < 130 mEq/L; ↑ lactato e/ou acidose metabólica (resistente à fluidoterapia otimizada); EH grau III/IV; amónia > 200 µmol/L; disfunção renal (oligo-anúria, hipercaliemia, sobrecarga hídrica).	Não remove as toxinas ligadas à albumina, ácidos biliares ou bilirrubina; exige AC contínua (com heparina, citrato ou prostaciclina) para prevenir a formação de coágulos no circuito; o cateter de diálise utilizado pode aumentar o risco de hemorragia, trombose e infeções; e pode necessitar de sedação (para manter a criança imóvel).
	TPE isolada	Através da separação e eliminação do plasma do paciente do sangue total e da sua substituição por PFC, auxilia na coagulopatia e SIRS e permite a manutenção da neutralidade de fluidos e proteínas; assumindo tanto a função de desintoxicação como a função de síntese proteica do fígado. Muito eficaz na	O seu efeito é de curta duração por ser uma técnica intermitente; o PFC utilizado contém citrato, que se acumula na circulação e pode causar hipocalcemia; e pode levar à remoção de Ac monoclonais, imunoglobulinas e fatores de crescimento hepáticos benéficos ao processo de regeneração. Sem

		prevenção da hemorragia ameaçadora de vida.	efeitos benéficos documentados nas complicações neurológicas.
	CRRT + TPE	Permite a remoção de toxinas ligadas à albumina e de toxinas solúveis em água, com controlo do risco de coagulopatia.	A remoção da amónia e das toxinas solúveis em água é contínua, no entanto a remoção de toxinas ligadas a proteínas é intermitente e, portanto, de curta duração; e o risco de acumulação de citrato é elevado (apesar de ser inferior ao da TPE isolada).
	MARS	Combina a hemodiálise com diálise de albumina, permitindo assim a remoção das toxinas solúveis em água e das toxinas que circulam ligadas à albumina. O seu mecanismo permite que a solução de albumina.	Não tem efeito sobre a coagulação; pode levar ao aparecimento de trombocitopenia e diminuição dos níveis de fibrinogénio; e a capacidade da albumina usada no dispositivo de adsorver toxinas diminui com o tempo.
	CRRT + TPE + MARS	Facilita o controlo da coagulopatia, da EH, da hiperamonemia, da LRA e da sobrecarga hídrica.	A CRRT e a TPE são realizadas em simultâneo e, só depois, os pacientes são submetidos ao MARS; pelo que esta opção (Sistema de Suporte Hepático Híbrido) exige mudanças frequentes no circuito.
	SPAD	Semelhante ao MARS: combina hemodiálise e diálise de albumina, mas a albumina neste a albumina é descartada após cada utilização.	Pode provocar trombocitopenia como efeito colateral; é um procedimento extremamente caro nos adolescentes por implicar elevadas quantidades de albumina nestes.
	FPSA	Semelhante ao MARS. Apresenta resultados favoráveis na redução dos níveis de bilirrubina, creatinina e amónia em adultos.	Ainda não foi testado em crianças.
	Albumin exchange and replenishment system	Sistema de filtro duplo que permite a remoção da albumina danificada (que é substituída por infusão de albumina humana fresca) e a eliminação de citocinas pró e anti-inflamatórias e das DAMPs and PAMPs subjacentes ao estado pró-inflamatório da IHA.	Ainda não foi testado em crianças.
Celular/biológico	Extracorporeal-assisted device	Hepatócitos obtidos de uma linha celular cancerígena revestem os cartuchos de diálise de fibra oca do dispositivo; e permitem a produção de albumina e a metabolização de tóxicos ao contactar com o sangue que flui pelos cartuchos.	Não apresenta resultados na desintoxicação da amónia.
	SRBAL	Hepatócitos saudáveis (“esferóides”) são colocados num biorreator, assumindo as funções de desintoxicação e a síntese de proteínas; que são potenciadas pela ação de um dialisador de fibra oca.	Ainda não foi testado em humanos (apenas em suínos; com bons resultados na capacidade de produção de albumina, metabolização de toxinas e redução da PIC).

Abreviaturas: AC, Anticoagulação; CRRT, Terapia de substituição renal contínua; FPSA, Fractionated plasma separation adsorption; IHA, Insuficiência Hepática Aguda; MARS, Molecular adsorbent recirculating system; PIC, Pressão intracraniana; PFC, Plasma fresco congelado; SIRS, Síndrome da resposta inflamatória sistémica; SPAD, Single pass albumin dialysis; SRBAL, Spheroid reservoir bioartificial liver; TPE, Plasmaferese.

Infelizmente, os resultados dos estudos realizados a estes sistemas (maioritariamente em adultos e extrapolados depois para a realidade pediátrica) não conseguiram provar que a sua utilização apresenta clara vantagem nas taxas de sobrevivência da IHA, apesar de terem demonstrado capacidade de conduzir a melhorias clínicas e bioquímicas de assinalar. (14,78) Assim, não podem ser rotineiramente recomendados e, por enquanto, a sua utilização deverá cingir-se ao contexto dos ensaios clínicos. (9)

7. Prognóstico da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica

7.1. Prognóstico Pré-Transplante Hepático

De entre os muitos desafios que a IHA Pediátrica representa para a comunidade médica e científica, a capacidade de determinar o seu prognóstico – identificando a imprescindibilidade do TH à sobrevivência dos pacientes - é, neste momento, um dos maiores. (79)

7.1.1. Parâmetros clínicos e bioquímicos a considerar no prognóstico pré-TH

Idade - Por causa da dificuldade na avaliação da EH – que facilmente passa despercebida - e porque são mais suscetíveis à falência multiorgânica, as crianças mais pequenas (< 3 anos) tendem a ter piores prognósticos sem TH. (5)

Etiologia - A taxa de sobrevivência da IHA Pediátrica sem TH é muito elevada na IHA subjacente a *overdose* por paracetamol (94%); apresentando valores significativamente menores quando a doença se desenvolve na sequência de: toxicidade a outros fármacos (41%), doenças metabólicas (44%) ou causa indeterminada (43%). Na IHA subjacente a doença de *Wilson* ou hepatite viral (outras que não a A e a E), a sobrevivência sem TH é extremamente rara. (9)

Bioquímica – Valores de INR > 6 (TP > 55 seg.), ALT < 2384 IU/L e fator V < 25% do normal à admissão, são preditivos de um pior desfecho da doença; associando-se a maior mortalidade sem TH. (9)

Desenvolvimento de complicações sistémicas - A sépsis, a hemorragia, a disfunção cardíaca, a LRA e a EH grau III/IV são as complicações da IHA Pediátrica que mais recorrentemente conduzem à morte. (2,9)

7.1.2. Desenvolvimento de Modelos Prognósticos:

Nos últimos anos, uma grande parte da pesquisa que envolve a IHA têm-se centrado no desenvolvimento de Modelos Prognósticos que, considerando estes e outros parâmetros indicativos de pior prognóstico nas suas variáveis, permitam otimizar as decisões diagnósticas e terapêuticas, nomeadamente a decisão de avançar ou não para a realização de TH. (4,79)

O objetivo de um Modelo Prognóstico é estimar a probabilidade de desfechos negativos, permitindo estratificar os pacientes segundo o seu risco clínico. Neste sentido, o seu desenvolvimento requer que tenha relevância clínica clara (4), como acontece no caso da IHA - em que a estratificação otimizada de risco dos pacientes diagnosticados com a doença permitirá evitar a realização desnecessária de TH naqueles cujo fígado lesado teria capacidade de regenerar espontaneamente; protegendo-os, desta forma, da imunossupressão de longo-prazo (exigida pós-TH) e poupando os recursos (que são escassos) para que sejam utilizados nos pacientes cujo fígado não tem esta capacidade de regeneração. (5)

Na IHA dos adultos, o desenvolvimento destes modelos é mais fácil do que na IHA Pediátrica, uma vez que a amostra de pacientes é superior, que as etiologias que lhe são subjacentes apresentam menos variedade e que a sua definição é mais precisa. Assim, existem já vários Modelos Prognósticos desenvolvidos e testados em adultos; nesta faixa etária, os dois mais utilizados são os Critérios Kings College APAP e Não-APAP (Reino Unido) e os Critérios Clichy-Villejuif (Norte da Europa) (**Tabela 11**) - ambos com pouca utilidade na IHA Pediátrica pelo facto de considerarem a presença de EH como variável. (2,4)

No contexto da IHA Pediátrica, estes e outros critérios foram também testados. De entre eles, o *Liver Injury Units* é aquele que apresenta resultados mais auspiciosos em crianças; mas, a sua utilização na prática clínica está limitada pelo facto dos valores dos picos laboratoriais (de bilirrubina, INR e amónia), implicados no seu cálculo, serem pouco utilizados no dia-a-dia clínico e porque não considera o fator idade. (5) Já o *Pediatric End-Stage Liver Disease*, desenvolvido com o objetivo de predizer a mortalidade pré-TH especificamente nos pacientes pediátricos, apesar de aparentemente válido na doença hepática crónica, não é confiável na IHA. (62,74,79)

Tabela 11 - Modelos de Prognóstico desenvolvidos no contexto da IHA em adultos e/ou crianças.
Baseado em (9)

Score	Definição	Considerações
PELD	= 4,80 [Ln bilirrubina sérica (mg/dL)] + 18,57 [Ln INR] - 6,87 [Ln albumina (g/dL)] + 4,36 (se idade inferior a 1 ano) + 6,67 (se défice de crescimento). *Calculadora: https://unos.org/resources/allocation-calculators/	É usado em crianças com menos de 12 anos; não considera a falência de órgãos extra-hepáticos ou comorbilidades; e a sua validade pode ser afetada pela utilização dos sistemas de suporte hepático extracorporeal (que podem provocar a redução do INR e da bilirrubina)
MELD	= 3,78 [Loge bilirrubina sérica (mg/dL)] + 11,20 [Loge INR] + 9,57 [Loge creatinina sérica (mg/dL)] + 6,43 *Calculadora: https://unos.org/resources/allocation-calculators/	É usado em crianças com mais de 12 anos e adultos; e não considera o envolvimento miocárdico. *A necessidade de diálise garante pontos máximos no MELD.
Status 1A	EH no período de 8 semanas após os primeiros sintomas de doença hepática (se ausência de doença hepática preexistente) e Necessidade de ventilação mecânica ou Necessidade de CRRT ou INR>2 (com necessidade de transfusões plasmáticas múltiplas).	Depende da precisão clínica na avaliação da EH. *São condições que qualificam para o Status 1A: ausência de função primária do enxerto após TH (dentro de 7 dias); trombose da artéria hepática; doença de Wilson descompensada aguda; e hepatite autoimune.
CrITÉRIOS Kings College (APAP)	pH arterial < 7,3 ou EH Grau III/IV e Creatinina sérica > 3,4 mg/dL e INR>6,5, à apresentação inicial. São critérios adjuvantes para a determinação do prognóstico: lactato > 3,5 mmol/L (após ressuscitação volémica inferior a 4 h) ou lactato > 3 mmol/L (após ressuscitação volémica completa de 12 h); fósforo > 3,75 mg/dL, em 48-96 h.	Não considera a co-ingestão de outros fármacos, nem doenças hepáticas preexistentes.
CrITÉRIOS Kings College (não-APAP)	INR>6,5 ou 3/5 dos seguintes: Idade inferior a 11 anos ou superior a 40 anos; IHA de causa indeterminada; bilirrubina sérica > 17,5 mg/dL; INR > 3,5; período superior a 7 dias desde o desenvolvimento de icterícia até ao desenvolvimento de EH.	Presença de toxicidade farmacológica, independentemente da sua causa.
CrITÉRIOS Clichy-Villejuif	EH e Fator V < 20% normal (se idade inferior a 30 anos) /Fator V <30% (se idade superior a 30 anos)	Projetado para a hepatite viral.
Liver injury units	= (3,507 x pico total de bilirrubina) + (45,51 x pico de INR) + (0,254 x pico de amónia)	A sua utilização está limitada pelo facto de os picos de valores laboratoriais serem pouco utilizados no dia-a-dia e porque não considera a idade dos pacientes.

Abreviaturas: APAP, Acetaminofeno/Paracetamol; CRRT, Terapia de substituição renal contínua; EH, Encefalopatia Hepática; INR, Razão Normalizada Internacional; Ln, Logaritmo natural; MELD, Model For End-Stage Liver Disease; PELD, Pediatric End-Stage Liver Disease; TH, Transplante Hepático.

Em suma, ainda não existem Modelos Prognósticos ótimos para utilizar na IHA Pediátrica, sendo, portanto, urgente continuar a pesquisa desenvolvida nesta área e procurar a criação de modelos orientados para as várias etiologias conhecidas da IHA e adaptados às múltiplas faixas etárias da infância. (4)

7.2. Prognóstico Pós-Transplante Hepático/Resolução Espontânea

Os dados sobre a sobrevivência a longo prazo após TH na sequência de IHA Pediátrica são escassos, mas parecem apontar para uma taxa de sobrevivência (aproximadamente 75,9% a 6 meses) inferior à de outras patologias hepáticas também tratadas com recurso ao transplante. (79)

No que tem que ver com as sequelas, durante o primeiro ano após a recuperação (por TH ou por regeneração hepática espontânea), as crianças que sobrevivem à IHA parecem experimentar uma qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) inferior e uma fadiga cognitiva superior quando comparadas com crianças saudáveis da mesma faixa etária. Para além disto, parece que estas crianças ficam também mais suscetíveis ao desenvolvimento de défices de função motora e executiva, pelo que serão necessários mais estudos para compreender quais os fatores de risco para estas alterações e qual a melhor forma de contorná-las. (80)

8. Conclusão

A IHA é uma síndrome clínica rara, mas as suas elevadas taxas de mortalidade e morbidade justificam a urgência de otimizar a sua abordagem diagnóstica e terapêutica. Na **Figura 4**, está sumarizada a abordagem clínica, discutida nesta monografia, a adotar perante crianças e adolescentes (0-18 anos) que cumpram os critérios de inclusão do PALFSG e, portanto, os critérios diagnósticos da IHA Pediátrica.

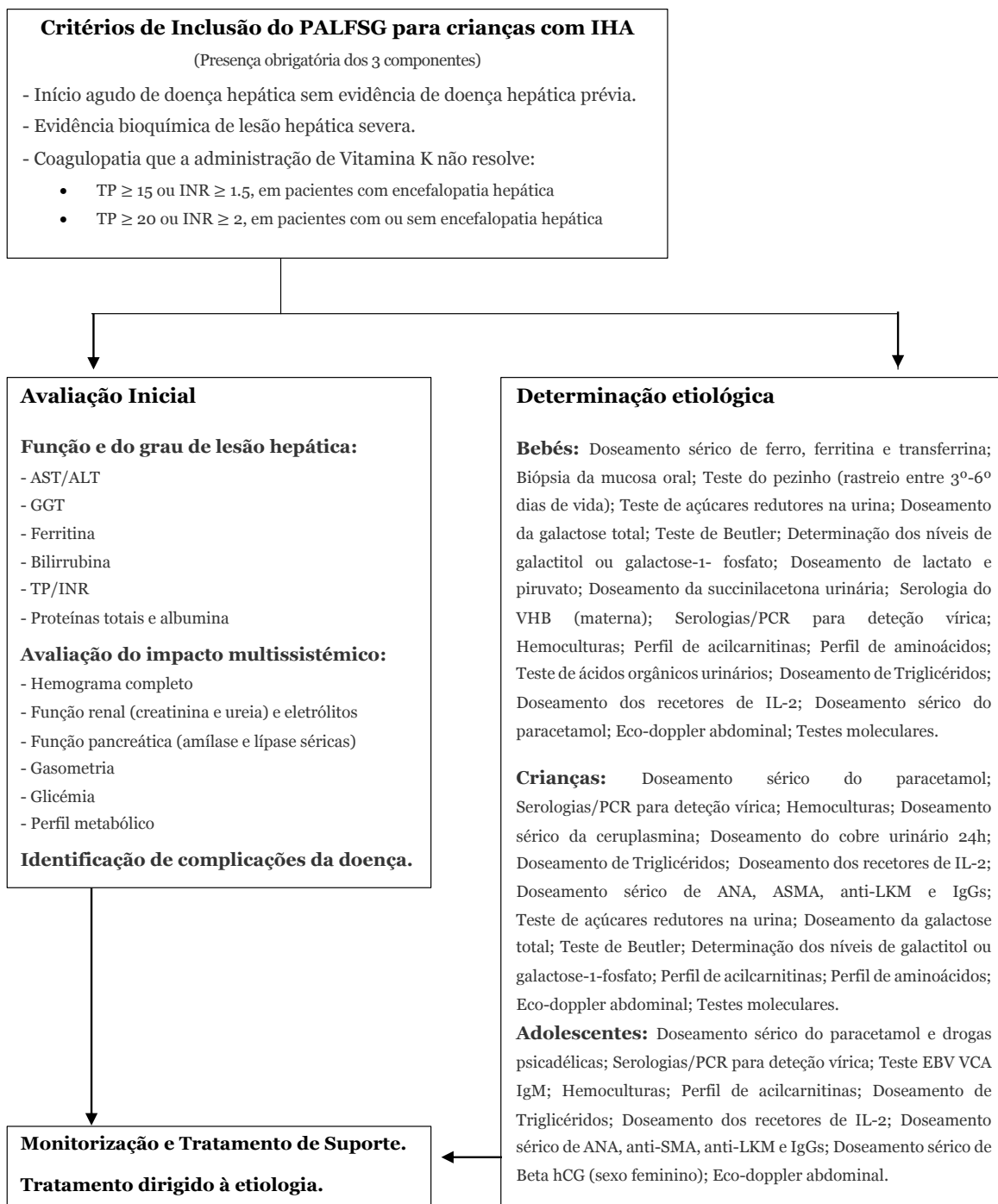


Figura 4 - Abordagem sumária à IHA Pediátrica. Adaptado de (12)

Ainda que nos últimos anos se tenha verificado um grande avanço neste sentido, e que hoje a compreensão dos processos fisiopatológicos que estão na sua origem e o conhecimento sobre as principais etiologias que lhe são subjacentes seja muito maior, muitas perguntas ainda precisam de uma resposta.

Assim, os estudos na área da IHA Pediátrica continuam a ser de extrema importância. De entre as principais áreas de estudo a explorar no futuro, destaca-se a necessidade de compreender os mecanismos que são subjacentes à IHA de causa indeterminada, para que seja possível identificar opções terapêuticas válidas nesta situação que substituam a inevitabilidade do TH. Nesta sequência, e também de grande importância, é a criação de Modelos de Prognóstico variados - adaptados às múltiplas etiologias da IHA Pediátrica – que permitam a determinação da necessidade de TH numa fase precoce da doença, de maneira a evitar a realização do procedimento em pacientes capazes de sobreviver sem a sua realização.

9. Bibliografia

1. Newland CD. Acute liver failure. *Pediatr Ann.* 2016 Dec 1;45(12):e433–8.
2. Larson-Nath C, Vitola B. Pediatric Acute Liver Failure. *Crit Care Clin.* 2022 Apr 1;38(2):301–15.
3. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138–58.
4. Jain V, Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transplantation.* 2016 Oct 1;22(10):1418–30.
5. Ascher Bartlett JM, Yanni G, Kwon Y, Emamaullee J. Pediatric acute liver failure: Reexamining key clinical features, current management, and research prospects. *Liver Transplantation.* 2022 May 27.
6. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy.* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
7. Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Shafritz DA, Thorgeirsson SS, et al. *The Liver: Biology and Pathobiology.* 6th ed. Wiley-Blackwell; 2020.
8. Ross MH, Pawlina W. *Ross | Histologia - Texto e Atlas - Correlações com Biologia Celular e Molecular.* 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
9. Sabapathy DG, Desai MS. Acute Liver Failure in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022 Jun;69(3):465–95.
10. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May 1;66(5):1047–81.
11. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov 1;22(4):773–805.
12. Mishra S, Pallavi P. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr.* 2022;307:2022.
13. Ng VL, Li R, Loomes KM, Leonis MA, Rudnick DA, Belle SH, et al. Outcomes of children with and without hepatic encephalopathy from the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Sep 1;63(3):357–64.
14. Zoica BS, Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. *Pediatric Nephrology.* 2021 May 1;36(5):1119–28.
15. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007 Dec;46(6):1844–52.

16. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29(3):648–53.
17. Kamat P, Kunde S, Vos M, Vats A, Gupta N, Heffron T, et al. Invasive intracranial pressure monitoring is a useful adjunct in the management of severe hepatic encephalopathy associated with pediatric acute liver failure. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(1).
18. Kim A, Niu B, Woreta T, Chen PH. Clinical Considerations of Coagulopathy in Acute Liver Failure. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Dec 12;8(4):407.
19. Barton CA. Treatment of Coagulopathy Related to Hepatic Insufficiency. *Crit Care Med*. 2016 Oct 1;44(10):1927–33.
20. Lisman T, Bernal W. Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev*. 2017 Oct 1;31(4):245–51.
21. Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, Intagliata NM. Viscoelastic Testing in Liver Disease. *Ann Hepatol*. 2018 Mar 1;17(2):205–13.
22. Meng Q, Li N, Yuan L, Gao X. Analysis of common causes of liver damage among children 12 years and younger in Weifang. *J Int Med Res*. 2021;49(4).
23. 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. *J Pediatr*. 2006;148(5).
24. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013 Dec 26;369(26):2525–34.
25. Narkewicz MR, Horslen SP, Hardison RM, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, Alonso EM, et al. A Learning Collaborative Approach Increases Specificity of Diagnosis of Acute Liver Failure in Pediatric Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Nov 1;16(11):1801-1810.e3.
26. Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, et al. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal. *Healthcare (Basel)*. 2022 Oct 1;10(10).
27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde do Brasil - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Triagem Neonatal para Galactosemia. Relatório de Recomendação. 2018, Maio. Disponível em: <http://conitec.gov.br>.
28. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*. 2018 Jul 1;17:274–83.
29. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264–73.

30. Dipaola F, Molleston JP, Gu J, Cirulli ET, Chalasani N, Barnhart H, et al. Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):152–9.
31. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Aug;53(2):182–9.
32. Bonacini M, Shetler K, Yu I, Osorio RC, Osorio RW. Features of Patients With Severe Hepatitis Due to Mushroom Poisoning and Factors Associated With Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May 1;15(5):776–9.
33. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2005 Nov;43(5):901–10.
34. Nunes DR da CMA, Monteiro CS de J, Dos Santos JL. Herb-Induced Liver Injury—A Challenging Diagnosis. *Healthcare* 2022, Vol 10, Page 278. 2022 Jan 31;10(2):278.
35. Schwarz KB, Dell Olio D, Lobritto SJ, James Lopez M, Rodriguez-Baez N, Yazigi NA, et al. Analysis of viral testing in nonacetaminophen pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Nov 8;59(5):616–23.
36. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011 Jul;55(1):171–82.
37. Amir AZ, Ling SC, Naqvi A, Weitzman S, Fecteau A, Grant D, et al. Liver transplantation for children with acute liver failure associated with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Liver Transpl.* 2016 Sep 1;22(9):1245–53.
38. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2020 Apr 16;135(16):1332–43.
39. Karadağ N, Güneş AO, Karatekin G. Acute liver failure in newborns. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2021;56(2):108–14.
40. Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, Yu S, Melin-Aldana H, et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1351–5.
41. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2061–8.
42. Larson-Nath C, Vitola BE. Neonatal Acute Liver Failure. *Clin Perinatol.* 2020 Mar 1;47(1):25–39.
43. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Dec;3(4):313–20.
44. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transplantation.* 2016 May 1;22(5):677–85.

45. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Rastreio Neonatal: Relatório 2021. 2022, Novembro. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/8444>
46. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J. Inherited metabolic diseases: A clinical approach. *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. 2010;1–620.
47. Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy: Metabolism Defects of Galactose, Fructose, and Tyrosine. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr 1;65(2):337–52.
48. Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab*. 2013;59(9–10):1139–46.
49. Isselbacher KJ, Anderson EP, Kurahashi K, Kalckar HM. Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science*. 1956;123(3198):635–6.
50. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 23;2017(12).
51. Pronicka E, Adamowicz M, Kowalik A, Płoski R, Radomska B, Rogaszewska M, et al. Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. *Pediatr Res*. 2007 Jul;62(1):101–5.
52. Gaughan S, Ayres L, Peter R Baker I. Hereditary Fructose Intolerance. *GeneReviews®*. 2021 Feb 18.
53. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr*. 2011;159(5):813–818.e1.
54. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia - Past, present and future. *Gene*. 2016 Sep 1;589(2):133–41.
55. Korman JD, Vollenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt F v., Squires RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008 Oct 1;48(4):1167–74.
56. Vandriel SM, Ayoub MD, Ricciuto A, Hansen BE, Ling SC, Ng VL, et al. Pediatric Wilson Disease Presenting as Acute Liver Failure: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Sep 1;71(3):e90–6.
57. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 May 1;33(3):158–63.
58. Chapin CA, Mohammad S, Bass LM, Taylor SA, Kelly S, Alonso EM. Liver Biopsy Can Be Safely Performed in Pediatric Acute Liver Failure to Aid in Diagnosis and Management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Oct 1;67(4):441–5.

59. James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3).
60. Chapin CA, Burn T, Meijome T, Loomes KM, Melin-Aldana H, Kreiger PA, et al. Indeterminate pediatric acute liver failure is uniquely characterized by a CD103+ CD8+ T-cell infiltrate. *Hepatology*. 2018 Sep 1;68(3):1087–100.
61. Chapin CA, Taylor SA, Malladi P, Neighbors K, Melin-Aldana H, Kreiger PA, et al. Transcriptional Analysis of Liver Tissue Identifies Distinct Phenotypes of Indeterminate Pediatric Acute Liver Failure. *Hepatology Commun*. 2021 Aug 1;5(8):1373–84.
62. Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 May 1;64(5):660–70.
63. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019 Apr 1;38(2):485–521.
64. Bavdekar A, Thakur N. Ascites in Children. *Indian J Pediatr*. 2016 Nov 1;83(11):1334–40.
65. Kramer RE, Sokol RJ, Yerushalmi B, Liu E, MacKenzie T, Hoffenberg EJ, et al. Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(3):245–9.
66. Deep A, Stewart CE, Dhawan A, Douiri A. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on Outcome in Pediatric Acute Liver Failure. *Crit Care Med*. 2016 Oct 1;44(10):1910–9.
67. Weiss E, Paugam-Burtz C, Jaber S. Shock Etiologies and Fluid Management in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(5):538–45.
68. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int*. 2018 Apr 1;38(4):570–80.
69. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–93.
70. Jean S, Chardot C, Oualha M, Capito C, Bustarret O, Pouard P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Can Save Lives in Children With Heart or Lung Failure After Liver Transplantation. *Artif Organs*. 2017 Sep 1;41(9):862–5.
71. Peng JC, Ding J, He ZY, Deng YX, Xing SP, Zhao XY, et al. The efficacy of extracorporeal membrane oxygenation in liver transplantation from non-heart-beating donors: A systemic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(9).

72. Scott JP, Hong JC, Thompson NE, Woods RK, Hoffman GM. Central ECMO for circulatory failure following pediatric liver transplantation. *Perfusion*. 2018 Nov 1;33(8):704–6.
73. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun 1;16(5 Suppl 1):S23–40.
74. Squires JE, Rudnick DA, Hardison RM, Horslen S, Ng VL, Alonso EM, et al. Liver Transplant Listing in Pediatric Acute Liver Failure: Practices and Participant Characteristics. *Hepatology*. 2018 Dec 1;68(6):2338–47.
75. Belghiti J, Sommacale D, Dondéro F, Zinzindohoué F, Sauvanet A, Durand F. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *HPB (Oxford)*. 2004;6(2):83–7.
76. Firl DJ, Sasaki K, McVey J, Hupertz V, Radhakrishnan K, Fujiki M, et al. Improved Survival Following Living Donor Liver Transplantation for Pediatric Acute Liver Failure: Analysis of 20 Years of US National Registry Data. *Liver Transplantation*. 2019 Aug 1;25(8):1241–50.
77. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Apr;17(2):165–9.
78. Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Aug 22;16(4).
79. Smith SK, Rosenthal P. Pediatric liver failure: We came, we saw, but have we conquered? *F1000Res*. 2017;6.
80. Sorensen LG, Neighbors K, Hardison RM, Loomes KM, Varni JW, Ng VL, et al. Health Related Quality of Life and Neurocognitive Outcomes in the First Year after Pediatric Acute Liver Failure. *Journal of Pediatrics*. 2018 May 1;196:129-138.e3.