

Pediatria ATUALIZE SE

BOLETIM DA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO



HEPATOLOGIA NA PEDIATRIA

Doença hepática gordurosa não alcoólica • Página 4

Lesão hepática induzida por drogas • Página 6

Insuficiência hepática aguda • Página 10

SPSP educa

PORTAL DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Faça sua inscrição para
os cursos da SPSP

Acesse as aulas gravadas dos
eventos da SPSP



www.spspeduca.org.br

EXPEDIENTE

Diretoria da Sociedade
de Pediatria de São Paulo
Triênio 2025-2028

Diretoria Executiva

Presidente
Sulim Abramovici
1º Vice-presidente
Renata Dejtiar Waksman
2º Vice-presidente
Claudio Barsanti
Secretária-geral
Maria Fernanda B. de Almeida
1ª Secretária
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck
2º Secretário
Mario Roberto Hirschheimer
1º Tesoureiro
Paulo Tadeu Falanghe
2ª Tesoureira
Ana Cristina Ribeiro Zollner

Diretoria de Publicações

Diretora
Cléa R. Leone
Coordenadores do *Pediatra
Atualize-se*
Antonio Carlos Pastorino
Mário Cícero Falcão

Departamento Científico
colaborador: Hepatologia

Informações Técnicas

Produção editorial
Sociedade de Pediatria
de São Paulo
Jornalista responsável
Paloma Ferraz (MTB 46219)
Revisão
Lucia Fontes
Projeto gráfico e diagramação
Lucia Fontes

Foto de capa
Gerada por IA no Adobe Firefly

Periodicidade: bimestral
Versão eletrônica: www.spsp.org.br

Contato comercial
Karina Aparecida Ribeiro Dias:
karina.dias@apm.org.br
Malu Ferreira:
malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção
Paloma Ferraz:
paloma@spsp.org.br

ISSN 2448-4466

DOENÇAS HEPÁTICAS: JORNADA ENTRE
SILÊNCIO, SOBRECARGA E TOXICIDADE

As doenças hepáticas constituem um espectro amplo de condições que desafiam a prática clínica pela sua diversidade etiológica e evolução insidiosa até graves repercussões sistêmicas. Dentre essas, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a lesão hepática induzida por drogas (DILI) e a insuficiência hepática merecem destaque. A prevalência crescente, o impacto silencioso de algumas delas e o caráter irreversível de outras, podem acarretar mudanças na saúde pública.

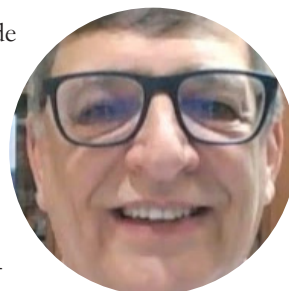
Os autores desta edição do *Pediatra Atualize-se* nos apresentam, com muita clareza, alguns temas importantes para todos os pediatras, em especial aqueles que se deparam com pacientes crônicos que utilizam várias medicações, casos em que o fígado pode ter papel importante tanto na depuração como na evolução para lesões hepáticas.

A DHGNA, hoje considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, afeta uma parcela considerável da população e, sendo assintomática, pode ter uma evolução mais tormentosa. A crescente epidemia de obesidade, diabetes e sedentarismo sustenta esse cenário, exigindo uma mudança na abordagem preventiva e terapêutica.

A DILI, por sua vez, é uma entidade muitas vezes negligenciada, mas representa uma das principais causas de retirada de medicamentos do mercado. Em pacientes crônicos, com uso cada vez maior de novos medicamentos isolados ou em associação, seu diagnóstico é essencialmente clínico e de exclusão. Muitas vezes, confunde-se com reações adversas de hipersensibilidade, nas quais também os antibióticos, anti-inflamatórios e anticonvulsivantes estão entre os principais agentes implicados.

A insuficiência hepática é apresentada, no último artigo, de maneira clara e completa. Representa o estágio final de várias doenças hepáticas, sendo destacado o papel da intoxicação pelo paracetamol, tão utilizado na prática pediátrica. As formas crônicas com evolução para cirrose e suas complicações – ascite, encefalopatia, hipertensão portal e a evolução para o transplante hepático – também são abordadas.

Aprendo muito revendo esses textos tão atenciosamente preparados pelos Departamentos Científicos de nossa SPSP. Espero que o mesmo aconteça com todos os pediatras que nos leem e prestigiam.



ANTÔNIO CARLOS PASTORINO
EDITOR

ÍNDICE

Doença hepática gordurosa não alcoólica 4
por Adriana Maria Alves De Tommaso

Lesão hepática induzida por drogas 6
por Regina Sawamura

Insuficiência hepática aguda 10
por Nancy T. Barbagallo Cordovani

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Adriana Maria Alves De Tommaso

Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela FCM/UNICAMP. Médica Assistente do Serviço de Transplante Hepático Pediátrico do Gastrocentro/UNICAMP. Membro do Departamento Científico de Hepatologia da SBP. Presidente do Departamento de Hepatologia da SPS.

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) abrange o espectro de fígado gorduroso não alcoólico (do inglês NAFLD: *non-alcoholic fatty liver disease*), esteato-hepatite não alcoólica (do inglês NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*) e cirrose relacionada com NASH. NASH é o subtipo inflamatório da DHGNA e é caracterizado por esteatose, lesão de hepatócito e inflamação com ou sem fibrose.¹

Em 2020, foi proposto o termo MAFLD (disfunção metabólica associada à doença hepática gordurosa), por entender que essa sigla reflete melhor o processo da doença e amplia o conceito, além das semelhanças histopatológicas com a doença hepática relacionada ao álcool. A mudança de nome de NAFLD para MAFLD objetiva permitir um diagnóstico fácil para a comunidade médica em geral, incluindo médicos de atenção primária.²

Em 2023, Rinella e colaboradores trazem uma nova nomenclatura: doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (do inglês MASLD), devido a preocupações sobre a mistura de etiologias, o uso contínuo do termo “gordo”, considerado estigmatizante por muitos, a restrição da população àqueles com dois fatores de risco metabólicos e permissão para um uso mais liberal de álcool, impactando assim nossa compreensão da história natural.³

A etiologia é multifatorial e relacionada a uma interação de fatores hormonais, nutricionais, genéticos e ambientais. A associação entre a dieta e a DHGNA está bem estabelecida (alto consumo de alimentos calóricos, ingestão de alimentos ricos em frutose, com alto índice glicêmico e com alta relação ômega 6/ômega 3.⁴ Recentemente, estudos sobre o papel da disbiose como fator de risco para o desenvolvimento da DHGNA tem sido uma área de grande interesse.⁵

Apresentação clínica e diagnóstico

A DHGNA é, frequentemente, assintomática. Quando os sintomas estão presentes, dor no quadrante superior direito foi considerada como possível resultante de distensão da cápsula hepática devido à deposição de gordura, levando à hepatomegalia e/ou elevação da alanina aminotransferase (ALT).⁶ É considerada, por alguns, como uma manifestação de doença hepática na síndrome metabólica, embora não esteja incluída na definição atual da síndrome. As crianças apresentam taxas mais altas de dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, diabetes e distúrbios ven-

triculares cardíacos. Podem apresentar acantose *nigricans* como manifestação de resistência à insulina.⁶

A imagem também é ferramenta de triagem para DHGNA. A ultrassonografia tem sido utilizada de rotina, porém tem baixo desempenho na detecção de esteatose em crianças devido à baixa sensibilidade e especificidade, particularmente em graus mais baixos de esteatose. Além disso, o ultrassom é impreciso para quantificação de esteatose em crianças com DHGNA.⁷

Biomarcadores não invasivos e técnicas de imagem tornaram-se ferramentas importantes no acompanhamento de crianças, uma vez que a história natural é lentamente progressiva e há riscos associados à anestesia e biópsia hepática. Vários biomarcadores séricos para esteato-hepatite foram estudados, no entanto, nenhum é validado e usado rotineiramente na prática clínica pediátrica neste momento.⁶ Dado o número de limitações para biomarcadores não invasivos séricos e de imagem para DHGNA, a biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.

Triagem

A recomendação da NASPGHAN⁶ para a triagem de DHGNA é apresentada no Quadro 1 (página 5).

Recomendações quanto ao acompanhamento pós-triagem inicial para DHGNA⁶

1. Quando o teste de triagem inicial for normal, considere repetir ALT a cada 2-3 anos se os fatores de risco permanecerem inalterados (Força - 2, Evidência - C);
2. Considere repetir a triagem mais precocemente se houver aumento em número ou gravidade dos fatores de risco clínicos de DHGNA. Por exemplo: ganho excessivo de peso ou desenvolvimento de outros problemas médicos que aumentem o risco de DHGNA, como diabetes tipo 2 ou apnéia obstrutiva do sono (Força - 2, Evidência - C).

Tratamento

Modificações no estilo de vida para melhorar a dieta e aumentar a atividade física são recomendadas como tratamento de primeira linha para todas as crianças com esteatose hepática não alcoólica, com estudos destacando a importância da intervenção dietética supervisionada na redução do ganho de peso, principalmente em crianças com sobrepeso ou obesidade.⁶

Em relação a tratamentos medicamentosos, um estudo (TONIC - *Treatment of NAFLD in Children*) comparou os efeitos da metformina, vitamina E e placebo em pacientes pediátricos com esteato-hepatite não alcoólica ao longo de 96 semanas. Observou-se que o grupo da metformina superou o da vitamina E em alguns aspectos, mas nenhum dos dois foi superior ao placebo. A metformina, especificamente, tem sido investigada como tratamento para doença hepática gordurosa, porém estudos variados não mostraram sua capacidade de melhorar a DHGNA isoladamente. Entretanto, há indicações de que possa ser benéfica em pacientes com resistência à insulina pré-diabética ou diabetes, independentemente do peso. Esses resultados ainda não são consenso na literatura, mas sugerem um possível benefício em um subgrupo específico de pacientes.⁸

Recomendações⁶

Modificações no estilo de vida para melhorar a dieta e aumentar a atividade física são recomendadas como tratamento de primeira linha para todas as crianças com NAFLD.

- Evitar bebidas açucaradas como estratégia para diminuir a adiposidade.
- Aumentar a atividade física de intensidade moderada a alta e limitar o tempo de tela a menos de duas horas por dia.
- Nenhuma medicação ou suplemento atualmente disponível é recomendado.
- Monitorar dislipidemia, pressão arterial e glicemia.
- Além do aconselhamento padrão para adolescentes, os profissionais de saúde devem aconselhar este grupo etário sobre os potenciais efeitos da progressão da fibrose aumentada com consumo excessivo de álcool.
- Aconselhar as famílias sobre os riscos da exposição ao fumo e os adolescentes devem ser aconselhados a não fumar e a não usar cigarros eletrônicos.
- Realizar biópsia hepática para avaliar a progressão da doença (particularmente fibrose) e guiar o tratamento. Considerar de dois a três anos após a primeira biópsia hepática, especialmente em pacientes com novos fatores de risco ou em curso, como diabetes mellitus tipo 2, NASH ou fibrose no momento do diagnóstico.

- Vacinar para hepatite A e B.
- Atenção a medicamentos potencialmente hepatotóxicos: os níveis basais de enzimas hepáticas devem ser obtidos nessas crianças antes de iniciar qualquer medicamento conhecido por ser hepatotóxico. O monitoramento deve ser guiado pela gravidade basal da doença hepática e pelo potencial relativo de hepatotoxicidade do medicamento. Se necessário, uma biópsia hepática inicial pode avaliar a gravidade da doença hepática antes de iniciar o medicamento potencialmente hepatotóxico.

Referências

1. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S5-16.
 2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73:202-9.
 3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78:1966-86.
 4. Rupasinghe K, Hind J, Hegarty R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children. *JPGN*. 2023;77:583-91.
 5. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;157:1109-22.
 6. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:319-34.
 7. Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(suppl 4):S164-92.
 8. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Group. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:319-34.
- Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Mensagem final da autora

O excesso de peso afeta milhões de pessoas pelo mundo e suas complicações podem aparecer durante a infância e adolescência. Portanto, a triagem de grupos de risco e a orientação dos pais ou responsáveis, bem como das crianças e adolescentes, é de extrema importância. A prevenção é possível, se houver um esforço conjunto de todos. Mudanças no estilo de vida podem fazer uma grande diferença na saúde e bem-estar das próximas gerações.

Quadro 1 - Recomendações da NASPGHAN para a triagem de DHGNA

População	Idade	Exames
Crianças obesas (IMC \geq percentil 95)	9 a 11 anos*	Dosagem de ALT
Crianças com sobrepeso (IMC \geq 85 e < percentil 94) e fatores de risco como: adiposidade central, resistência à insulina, pré-diabetes ou diabetes, dislipidemia, apneia do sono ou história familiar de DHGNA/esteato-hepatite	9 a 11 anos	Ultrassonografia de rotina não é recomendada como teste de triagem para DHGNA em crianças devido à sua baixa sensibilidade e especificidade
Irmãos e pais de crianças com DHGNA se tiverem fatores de risco conhecidos (obesidade, etnia hispânica, resistência à insulina, pré-diabetes, diabetes, dislipidemia)	Sem idade determinada	

*A triagem em pacientes mais jovens com fatores de risco, como obesidade grave, história familiar de DHGNA ou esteato-hepatite ou hipopituitarismo, pode ser considerada.

Fonte: Vos MB, et al.⁶

LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS

Regina Sawamura

Professora doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.
Vice-presidente do Departamento Científico de Hepatologia da SPS.

A lesão hepática induzida por drogas (DILI - *drug-induced liver injury*) é um evento clínico raro, subdiagnosticado, que causa hepatopatia aguda ou crônica na criança. Atualmente, mais de mil medicamentos conhecidos podem desencadear DILI. Cerca de 10% de todas as DILIs ocorrem na criança¹.

Existem dois tipos principais de DILI: intrínseca e idiossincrática. A DILI intrínseca é dose-dependente e previsível, o próprio medicamento causa diretamente a lesão hepática. O medicamento que mais exemplifica o mecanismo intrínseco da DILI é o acetaminofeno/paracetamol, amplamente disponível no mercado. A DILI idiossincrática (DILIi) é imprevisível, menos dependente da dose administrada e seu desenvolvimento está vinculado à suscetibilidade individual. Vários agentes farmacológicos fazem parte dessa categoria, incluindo antibióticos (51%), agentes antiepilépticos (21%), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), etc.^{1,2} Os mecanismos de lesão da DILIi podem ser observadas na Tabela 1.

Apresentação clínica

A DILI pode apresentar uma variedade de fenótipos e mimetizar outras doenças hepáticas. Pode ser assintomática, mas quando presente, a clínica pode ser de colestase aguda, pode mimetizar hepatite viral aguda, apresentar sinais de insuficiência hepática aguda, outros manifestam com sinais de cirrose se o medicamento agressor for usado cronicamente. Sinais de hipersensibilidade, como febre, linfadenopatia, erupção cutânea ou síndrome de Stevens-Johnson são sugestivos de DILIi e têm sido citados como preditores de melhor desfecho nas crianças. Na população pediátrica, os sintomas de apresentação mais comuns são icterícia (57%), febre (37%) e erupção cutânea (25%).¹

Diagnóstico

Para o diagnóstico de DILI é necessário que haja uma exposição conhecida a drogas, ervas e suplementos dietéticos. Informações sobre a hepatotoxicidade das drogas

Tabela 1 – Mecanismo proposto de DILI idiossincrática

Lesão hepática	Mecanismo	Drogas
Esteatose hepática aguda	Lesão mitocondrial aguda Inibição da beta-oxidação de ácidos graxos	Ácido valproico
Necrose hepática aguda	Metabólito reativo +/- ativação imune	Isoniazida, aspirina
Hepatite autoimune like	Anticorpo antidroga Produção de autoanticorpo	Nitrofurantoina, minociclina, atomoxetina
Hepatite colestática	Lesão imunomediada	Fenitoina, ibuprofeno, amoxicilina-clavulanato
Fibrose	Ativação de células estreladas, lesão celular endotelial crônica	Metotrexato
Hepatite imunoalérgica	Hipersensibilidade a drogas	Sulfametoxazol-trimetoprima, carbamazepina, fenitoina
Síndrome do desaparecimento do ducto biliar	Lesão de colangiócitos imunomediada	Amoxicilina-clavulanato, ibuprofeno, sulfonamidas

Fonte: Modificado de Maris BR, et al.¹

Figura 1 – Algoritmo para diagnóstico e conduta na suspeita de lesão hepática induzida por drogas

Suspeita de DILI: Alteração de testes função hepática +
Exposição conhecida a drogas, ervas ou suplementos dietéticos

1. Calcular padrão de lesão (Escore R)

$$\text{Escore R} = \frac{\text{ALT/LSN}}{\text{FA/LSN}}$$

2. Identificar droga suspeita

Hepatocelular (R ≥ 5)	Misto (R = 2-5)	Colestática (R ≤ 2)
Acetaminofem, NSAIDS Isoniazida, macrolídeos, fluoroquinolonas Fenitoína, carbamazepina, valproato Amiodarona Antidepressivo tricíclico	Azatioprina Sulfasalazina Fenitoína Carbamazepina Alopurinol Amiodarona Metotrexate	Amoxicilina/clavulanato TMP/SMX, fluoroquinolona Esteróide anabólico/andrógeno Clorpromazina Azatioprina Fenitoína, carbamazepina Contraceptivo oral

ALT - alanine aminotransferase, FA - fosfatase alcalina, LSN - limite superior da normalidade

3. Excluir causas alternativas

Hepatocelular (R ≥ 5)	Colestática (R ≤ 2)
Infecções virais (VHA, VHB, VHC, herpes simples, EBV, CMV, adenovírus) Hepatite isquêmica Hepatite autoimune Hemocromatose	Malformação do trato biliar Doença pancreático-biliar Colangite esclerosante primária Doença hepática metabólica

4. Calcular o escore de RUCAM (avaliação da causalidade)³



RUCAM = Roussel Uclaf Causality Assessment Method

5. Suspender medicamento suspeito e ministrar terapias específicas

6. Considerar biópsia hepática (ver indicações no texto)

podem ser obtidas em vários websites. Sugerimos [Livertox](#) (*Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*) para se conhecer o potencial do medicamento para induzir lesão hepática.² Ver Figura.

Na maioria dos casos, é um diagnóstico clínico de exclusão baseado em histórico médico detalhado, padrão e evolução dos exames bioquímicos hepáticos antes e após a descontinuação do medicamento e exclusão de outras causas de doença hepática.

Os exames laboratoriais iniciais para DILI incluem aminotransferases séricas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT]) e fosfatase alcalina (FA), gamaglutamil transferase (gama GT), bilirrubina total e direta, níveis séricos de albumina e razão normalizada internacional (INR). DILI clinicamente significativa é comumente definida como qualquer uma das seguintes alterações:^{4,5}

- AST ou ALT sérica > 5x limite superior da normalidade (LSN) ou FA > 2x LSN (ou linha de base pré-tratamento se a linha de base for anormal) em duas ocasiões distintas, com pelo menos 24 horas de intervalo;
- Bilirrubina total > 2,5mg/dl juntamente com níveis séricos elevados de AST, ALT ou FA; ou
- INR > 1,5 com AST, ALT ou ALP séricos elevados.

Os pacientes com suspeita de DILI que apresentem apenas uma elevação leve dos valores dos testes hepáticos (ALT < 5x LSN ou FA < 2x LSN) são considerados como não apresentando lesão hepática clinicamente significativa e apresentando apenas adaptação hepática. A adaptação hepática pode se desenvolver com a dose diária recomendada do medicamento e está associada à resolução espontânea.²

É importante caracterizar o padrão laboratorial da lesão hepática da DILI, que pode ser predominantemente hepatocelular, predominantemente colestática ou mista. O padrão de DILI em adultos é avaliado pelo cálculo da razão R na apresentação, onde razão R = ALT/LSN (alanina aminotransferase/limite superior da normalidade) dividido por fosfatase alcalina/LSN.⁶

Escore R = (ALT:LSN) / (FA:LSN), sendo:

Padrão de lesão	Valor do escore R
Hepatocelular	≥ 5
Mista	2 a 5
Colestática	≤ 2

O uso da gama GT no lugar da FA para calcular a razão R em crianças tem sido proposto, uma vez que esta população apresenta níveis mais elevados de FA derivada do osso e que podem distorcer os resultados. No entanto, a utilidade da gama GT na substituição da FA é limitada. No início do quadro, 82% das crianças apresentam o padrão de lesão hepatocelular, 10% misto e somente 8% colestático.²

Devido à falta de um biomarcador específico para DILI,

estabelecer um diagnóstico preciso é uma tarefa difícil. Algumas ferramentas diagnósticas foram propostas, sendo o Método de Avaliação de Causalidade Roussel-Uclaf (RUCAM) amplamente aceito. Ele possui diferentes critérios, dependendo do valor de R, e inclui a relação temporal entre a ingestão e o início da doença, o curso da doença após a interrupção do medicamento, a presença/ausência de outros fatores de risco para doença hepática, a exclusão de outras causas, o uso simultâneo de outros medicamentos, dados da literatura sobre o medicamento presumivelmente responsável e a resposta à reintrodução. Não se deve confiar apenas no RUCAM para o diagnóstico, pois seu uso em Pediatria foi extrapolado do atendimento a adultos. Para calcular o escore de RUCAM [consultar a referência](#).

Estabelecer o diagnóstico de DILI pode ser um verdadeiro desafio, pois nem os sinais e sintomas e nem os exames laboratoriais são específicos. É importante enfatizar que a DILI continua sendo um diagnóstico de exclusão.

Relação de causalidade (RUCAM)	Escore
Relação excluída	≤ 0
Relação improvável	1 a 2
Relação possível	3 a 5
Relação provável	6 a 8
Relação altamente provável	≥ 8

Hepatite autoimune

A hepatite autoimune induzida por DILI (DILI-HAI) é comum e, em adultos, representa 9% de todas as DILI. Está associada a estatinas e agentes biológicos, como o anti-TNF (infiximabe). No diagnóstico podem se detectar anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos de músculo liso (SMA) e hipergamaglobulinemia IgG, que podem estar presentes em 44%, 32% e 12%, respectivamente. Uma ultrassonografia abdominal é aconselhável em todos os pacientes, independentemente do padrão de lesão, pois auxilia na exclusão de outras etiologias. Em casos raros, danos isquêmicos ao trato biliar, resultando em colangite esclerosante ou dilatação dos ductos biliares, podem se apresentar secundários à lesão tóxica e, nesses casos, uma colangiografia ressonância pode ser necessária.

A biópsia hepática pode auxiliar no diagnóstico de DILI e na exclusão de outras etiologias. Pode ser indicada quando o diagnóstico não é claro, quando houver progressão da doença hepática, se houver falha na resposta com a suspensão da droga, quando a suspensão do medicamento não for possível ou quando a reexposição ao medicamento é necessária. A lesão hepática induzida por drogas pode apresentar uma ampla gama de achados histológicos, como fibrose, necrose, esteatose microvesicular, perda do ducto biliar e colestase colangiolar. O padrão histológico pode até se correlacionar com o desfecho clínico; escassez ductal e fibrose indicam maior probabilidade de lesão sustentada em seis meses.²

Tratamento

A base para o tratamento da DILI é a descontinuação precoce do medicamento e evitar sua reexposição. O momento da descontinuação não é especificado na maioria dos estudos. Algumas diretrizes sugerem a descontinuação imediata do medicamento em qualquer um dos seguintes casos:

1. ALT ou AST $> 8 \times$ LSN
2. ALT ou AST $> 5 \times$ LSN por 2 semanas
3. ALT ou AST $> 3 \times$ LSN com bilirrubina total $> 2 \times$ LSN ou INR $> 1,5$
4. ALT ou AST $> 3 \times$ LSN com sintomas progressivos inespecíficos

Existem tratamentos específicos (antídotos) para alguns medicamentos, como N-acetilcisteína para toxicidade por acetaminofeno e L-carnitina em lesão hepática grave associada à terapia com valproato. O ácido ursodesoxicólico protege hepatócitos e colangiócitos, modificando o pool de sais biliares citotóxicos e aumentando o fluxo biliar; tem sido usado para tratar DILI colestática, mas sua eficácia permanece incerta. Da mesma forma, podem-se prescrever corticosteroides em alguns casos de hepatite autoimune induzida por DILI em adultos que não melhoram com a descontinuação do medicamento; entretanto não existem estudos prospectivos para seu uso em crianças. Nos casos que apresentam sinais de insuficiência hepática, considerar encaminhamento precoce para centros especializados.²

Prognóstico

A retirada oportuna do medicamento ofensivo é fundamental e geralmente ocorre resolução do dano hepático em

torno de três a quatro meses. Uma minoria de pacientes (15-17%) pode apresentar alterações persistentes nos testes hepáticos por mais de seis meses, podendo evoluir para lesão hepática grave ou doença hepática terminal. A lesão hepática induzida por drogas crônica consiste na persistência de alterações nos testes hepáticos seis meses após a descontinuação do medicamento.²

Referências

1. Maris BR, Alina Grama A, Pop TL. Drug-induced liver injury-pharmacological spectrum among children. *Int J Mol Sci*. 2025;26.
2. Monge-Urrea F, Montijo-Barrios E. Drug-Induced Liver Injury in Pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75:391-95.
3. Danan G, Teschke R. Roussel UCLAF causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-8.
4. Mao Y, Ma S, Liu C, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatol Int*. 2024;18:384-419.
5. Fontana RJ, Liou J, Reuben A, et al. aasld practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023;77:1036-65.
6. DiPaola F, Molleston JP. Drug-induced liver injury in children. *Current Hepatology Reports*. 2018;17:283-91.

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Mensagem final da autora

A DILI é causa importante de morbidade em crianças e deve ser suspeitada na presença de elevação aguda das enzimas hepáticas sem outra causa aparente. Seu diagnóstico requer um processo metódico de avaliação e uma investigação completa do histórico medicamentoso desempenha um papel fundamental. Os medicamentos mais prováveis de desencadear a lesão em crianças são os antibióticos e antiepilépticos. A base fundamental do tratamento da DILI continua sendo a suspensão imediata do medicamento suspeito.



INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

Nancy T. Barbagallo Cordovani

Professora e médica assistente aposentada da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, do Departamento de Pediatria e Puericultura, do Setor de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica e do Programa de Transplante de Órgãos da Santa Casa de São Paulo. Membro do Departamento Científico de Gastroenterologia e secretária do Departamento Científico de Hepatologia da SPSP.

Insuficiência hepática aguda (IHA) é uma grave disfunção sintética do fígado, rapidamente progressiva, com elevada morbidade e mortalidade, porém potencialmente reversível, que acomete indivíduos sem doença hepática pré-existente. Caracteriza-se por necrose hepatocelular maciça e comprometimento multissistêmico.

Desde 1616, vem sendo descrita por diversos autores sob diferentes denominações. Em 1970, Trey e Davidson, utilizando o termo insuficiência hepática fulminante, propuseram critérios diagnósticos que incluíam pacientes com insuficiência hepática sem sinais de hepatopatia prévia, que desenvolveram encefalopatia dentro de oito semanas após o início da icterícia.¹ Em 1993, O'Grady classificou a insuficiência hepática conforme o intervalo de tempo entre o início da icterícia e o surgimento da encefalopatia em: hiperaguda (até 7 dias), aguda (8 a 28 dias) e subaguda (5 a 12 semanas).²

Inicialmente, aplicavam-se para os pacientes pediátricos os mesmos critérios diagnósticos utilizados em adultos. No entanto, em crianças, principalmente nos primeiros anos de vida, a encefalopatia pode ser de difícil identificação clínica ou só se manifestar tardiamente.³ Em 1996, foi proposta a primeira definição pediátrica para insuficiência hepática aguda: “Uma rara alteração multissistêmica, na qual um grave comprometimento da função hepática, **com ou sem encefalopatia**, ocorre associado à necrose hepatocelular, num paciente sem doença hepática crônica conhecida”.⁴

Em 2006, o *Pediatric Acute Liver Failure Study Group* (PALFSG) estabeleceu critérios para identificar crianças com insuficiência hepática aguda e a presença de deterioração clínica que pudesse resultar em transplante de fígado ou risco de morte: início agudo de doença hepática sem evidência de doença hepática crônica; evidência bioquímica de grave comprometimento hepático; presença de coagulopatia não corrigível com administração de vitamina K, TP (tempo de protrombina) igual ou maior a 15 segundos ou INR (*International Normalized Ratio*) > 1,5 na presença de qualquer grau de encefalopatia ou TP igual ou maior a 20 segundos ou INR > 2 na ausência de encefalopatia clínica.⁵ É importante ressaltar que essas alterações descritas podem ocorrer em apresentação aguda de uma doença crônica não diagnosticada anteriormente, como doença de Wilson e hepatites autoimunes, entre outras.

Portanto, atualmente, em crianças, a presença de encefalopatia não é considerada obrigatória para o

diagnóstico de insuficiência hepática aguda.

O objetivo deste texto é alertar o pediatra para o diagnóstico de insuficiência hepática aguda em crianças e na pesquisa da etiologia, visando um suporte clínico inicial e encaminhamento precoce a um centro de referência para um possível transplante de fígado.

Etiologia

A etiologia varia nas diferentes faixas etárias e localizações geográficas, não somente em decorrência de fatores demográficos, mas também sócio econômicos, ambientais e genéticos. Infecções, fármacos, drogas lícitas e ilícitas, toxinas, ervas, neoplasias, doenças genéticas, metabólicas, autoimunes, neurológicas, imunológicas, cardiovasculares, hemodinâmicas, entre outras, podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de insuficiência hepática aguda (Tabela 1, página 11). Entretanto, apesar da investigação, a etiologia não é determinada em cerca de 30 a 50% dos casos.⁶

Infecções virais, bacterianas ou fúngicas podem levar à falência hepática aguda, isoladamente ou na forma de coinfeções.⁷ Infecções por vírus não hepatotrópicos, que habitualmente são oligossintomáticas ou assintomáticas, podem causar IHA. Historicamente, infecções por vírus hepatotrópicos, principalmente o vírus da hepatite A, são as principais causas de IHA em países em desenvolvimento.⁶ No Brasil, a hepatite A foi a causa mais frequente de insuficiência hepática aguda em crianças e adolescentes antes de 2014, quando houve a introdução da vacinação com vírus A inativado no calendário vacinal da rede pública. Em nossa casuística, foi responsável por 43% dos casos de IHA,⁸ chegando a 61% em outros países da América Latina.⁹ Apesar da rede pública brasileira disponibilizar apenas uma dose da vacina de Hepatite A para crianças no segundo ano de vida, e da cobertura vacinal ser insuficiente, houve redução na incidência de hepatite A de 3,29 para 0,80/100 mil entre 2014 e 2018.¹⁰

O vírus da hepatite B é importante causa de hepatite fulminante nos países ou regiões onde é endêmico, principalmente em adultos, notadamente quando há coinfeção ou superinfecção pelo vírus D (Delta). A IHA pode ocorrer nas primeiras 12 semanas de vida em crianças que adquiriram a infecção de mães contaminadas com vírus mutante pré-core, que não produz antígeno ‘e’ (HbeAg). Em locais onde a vacinação para hepatite B está disponível, houve redução

acentuada nessa casuística. O início da vacinação no berçário e aplicação de imunoglobulina para recém-nascidos de mães com hepatite B são medidas primordiais de profilaxia.

O vírus da hepatite E pode causar insuficiência hepática aguda em crianças, isoladamente ou em associação com outros vírus hepatotrópicos, principalmente o vírus A. A hepatite E assume maior gravidade em gestantes, com mortalidade de 11,9 a 13,5%, ultrapassando 20% quando ocorre no terceiro trimestre da gravidez. Em não grávidas, é fatal em 0,55 a 1,27%.¹¹⁻¹² O vírus E pode ser encontrado em moluscos, roedores, suínos, bovinos, animais silvestres e de caça. A transmissão ocorre de forma esporádica ou em epidemias relacionadas a catástrofes, contaminação de alimentos e reservatórios de água, consumo de carnes, vísceras, embutidos e frutos do mar contaminados, por exposição ocupacional (veterinários e manipuladores de animais) e, mais raramente, por contato interpessoal. Infecções pelos vírus C e D raramente foram associadas à hepatite fulminante na faixa etária pediátrica.

Vários erros inatos do metabolismo podem causar IHA, tanto em recém-nascidos e crianças menores de um ano, como em crianças maiores e adolescentes. Ressaltamos que a doença de Wilson (DW), um erro inato do metabolismo do cobre, pode cursar silenciosamente e ter sua primeira manifestação clínica na forma de insuficiência hepática aguda, em pacientes que, muitas vezes, já apresentavam cirrose hepática não diagnosticada anteriormente. A doença de Wilson já foi diagnosticada em crianças menores de um ano de idade, entretanto, a forma de apresentação como insuficiência hepática aguda é mais frequente em crianças maiores e adolescentes. Portanto, preconiza-se que seja in-

vestigada em todas as crianças maiores de um ano de idade com quadro de insuficiência hepática aguda.¹³

A lesão hepática induzida por drogas ("DILI" - *drug-induced liver injury*) pode ocorrer em qualquer idade, porém, predomina em pacientes maiores de um ano de idade e adolescentes. Estima-se sua incidência em 14 a 19 casos por 100.000 pessoas, 30% das quais apresentam icterícia. É a causa mais frequente de IHA em vários países. Quanto à toxicidade, a DILI é classificada em:¹⁴

- **Direta:** causada por drogas hepatotóxicas, é comum, previsível, dose dependente, reprodutível em modelos animais, com período de latência curto (dias) após *overdose* acidental ou intencional. Exemplos: altas doses de paracetamol (acetaminofeno), niacina, aspirina, cocaína, amiodarona IV, metotrexato IV, quimioterápicos para neoplasias, *Amanita phalloides*, etc.
- **Idiossincrásica:** rara, causada por drogas com pouca ou nenhuma toxicidade, imprevisível, não relacionada à dose, não reprodutível em modelos animais. Causa lesão hepatocelular, colestática ou mista, com período de latência variável de dias a anos. Exemplos: amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas, isoniazida, nitrofurantoína, monociclina, fluoroquinolonas, antibióticos macrolídeos, etc.
- **Indireta:** frequência indeterminada, não dose relacionada, parcialmente previsível, usualmente não reprodutível em modelos animais, período de latência longo (meses). Causa hepatite aguda ou crônica, hepatite imunomediada, esteatose hepática. Exemplos: antineoplásicos, glicocorticoides, anticorpos monoclonais (contra fator de necrose tumoral, CD20, proteínas *checkpoint*) e inibidores de proteínase.

Tabela 1 – Causas de insuficiência hepática aguda em crianças e adolescentes

Etiologia	Até 1 ano de idade	Após 1 ano de idade
Infecções	Hepatite B, coxsackie B, herpes simples, echovírus, adenovírus, vírus Epstein-Barr, eritrovírus B19 (parvovírus B19), varicela (vírus varicela-zoster – VVZ), enterovírus, herpesvírus humano 6 (HHV-6), SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hepatites A, B, C, D e E, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, adenovírus, eritrovírus B19 (parvovírus B19), varicela (VVZ), sarampo (paramixovírus), rubéola (togavírus), febre amarela, dengue, malária, leptospirose, septicemia, filovírus (Ebola), treponema, <i>Bacillus cereus</i> , febre de Lassa, SARS-CoV-2 (COVID-19), etc.
Doenças metabólicas e imunológicas	Galactosemia, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, mitocondriopatias, defeitos da oxidação de ácidos graxos, hemocromatose neonatal/doença hepática aloimune gestacional (NH/GALD), Niemann-Pick tipo C, síndrome hemofagocítica, disfunção das células NK, etc.	Doença de Wilson, defeitos da oxidação de ácidos graxos, defeitos mitocondriais, doença de Alpers, Niemann-Pick tipo C, síndrome hemofagocítica, hepatites autoimunes tipos 1 e 2, disfunção das células NK, leucemia, etc.
DILI - lesão hepática induzida por drogas	Acetaminofeno (paracetamol), amoxicilina, etc.	Acetaminofeno, amoxicilina, carbamazepina, valproato de sódio, isoniazida, halotano, ácido acetilsalicílico, fósforo, toxicidade por vitamina A, tetraciclina, inibidores da MAO, ecstasy e outras drogas ilícitas, ervas, <i>Amanita phalloides</i> (cogumelo venenoso), toxina do <i>Bacillus cereus</i> , etc.
Cardio vasculares e outras	Hipoplasia do coração esquerdo, asfixia, miocardite, etc.	Síndrome de Budd-Chiari, cirurgia cardíaca, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, choque, neoplasias, síndrome de hiper-aquecimento, síndrome de Reye, etc.

Fonte: Adaptada de Squires JE, McKiernan P, Squires RH.⁶

Portanto, inúmeras drogas que podem desencadear IHA pertencem ao arsenal terapêutico utilizado por crianças e adolescentes. Eventualmente, a lesão hepática pode ser causada pelo excipiente utilizado na formulação do medicamento.

A intoxicação por acetaminofeno (paracetamol) é a principal causa de IHA no Ocidente. Em adultos e adolescentes, geralmente ocorre por ingestão aguda e intencional de altas doses, para tentativa de suicídio. Em crianças, visando alívio dos sintomas, pode haver ingestão inadvertida de hiperdosagem, relacionada ao uso concomitante de mais de um medicamento que contém acetaminofeno em sua composição. Jejum prolongado, desnutrição e alcoolismo são fatores que aumentam o risco de lesão hepática, mesmo em doses terapêuticas.

Ervas consideradas “medicinais” são causas importantes de insuficiência hepática aguda, principalmente em países da Ásia e África. Muitas possuem alcaloides pirrolizidínicos em sua composição, que são substâncias hepatotóxicas. Cerca de 50% dos pacientes necessitam de transplante hepático por IHA associada a ervas.¹⁵ As mais conhecidas e utilizadas são: ginseng, sena, chá verde (*Camellia sinensis*), germander, Jin Bu Huan, valeriana, chaparral, confrei, crotalária, heliotropium, senecio, etc. Geralmente, são consumidas na forma de chás e infusões; entretanto, podem ser ingeridas inadvertidamente como parte da composição de “suplementos alimentares”. A hepatotoxicidade relacionada ao consumo de ervas e suplementos alimentares, geralmente considerados seguros pelos usuários, vem se tornando um crescente problema de saúde pública mundial. Muitos componentes nem sempre são mencionados na composição dos produtos e não há regulamentação efetiva na sua comercialização. *Centella asiatica*, *Carthamus tinctorius*, e Herbalife® foram os principais responsáveis por insuficiência hepática aguda e mortalidade na América Latina, consumidos principalmente por mulheres jovens, visando perda de peso. Apesar de ser

mais frequente entre adolescentes e adultos, a hepatotoxicidade por ervas pode atingir também a faixa etária pediátrica, ingeridas geralmente na forma de chás caseiros, muitas vezes elaborados com ervas cultivadas no ambiente familiar.

O consumo de drogas ilícitas, como ecstasy, solventes orgânicos e cocaína, está associado a lesões hepáticas graves, muitas vezes fatais. Em alguns países, o ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine - MDMA), um derivado da anfetamina, é a segunda causa de droga não paracetamol levando a IHA e a primeira causa em adultos jovens. Ocasionalmente, sociabilidade e elimina a sensação de cansaço. As complicações e morte podem ocorrer tanto em usuários habituais como ocasionais, em curto período de tempo, muitas vezes dentro das primeiras 24 horas após seu consumo.¹⁶

Quadro clínico

Previamente considerado hígido, o paciente passa a apresentar, inicialmente, sintomas e sinais inespecíficos, como adinamia, febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, hipoglicemia, seguidos pelo aparecimento de icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal. Alterações no ritmo do sono, no humor, no comportamento, letargia, confusão mental, alucinações, períodos de irritabilidade, agressividade e agitação alternados com sonolência, entre outros, são indicativos de encefalopatia. A identificação clínica da encefalopatia é difícil na fase inicial, especialmente em crianças pequenas, pois irritabilidade e modificações no ritmo de sono podem ser as primeiras manifestações. As alterações de comportamento muitas vezes são sutis e só identificadas pela mãe e/ou familiares.

Ao exame físico, habitualmente há icterícia importante. Pode haver hepatomegalia e/ou esplenomegalia, edema, ascite e sinais de encefalopatia. Eventualmente, pode ocorrer o desenvolvimento agudo de hipertensão portal e hemorragia digestiva. Entretanto, a presença de circulação colateral em parede abdominal, teleangiectasias (aranhas

Tabela 2 – Graus de encefalopatia hepática

Grau	Sinais clínicos em lactentes e pré-escolares	Sinais clínicos em escolares e adolescentes	Sinais neurológicos	Eletoencefalograma
0	Nenhum	Nenhum	Normais	Normal
1	Inversão do ritmo de sono, choro inconsolável, desatenção, alteração do comportamento	Inversão do ritmo do sono, alteração do humor, confusão mental, esquecimento	Alteração da caligrafia, tremor, apraxia, dificuldade ou impossibilidade de realizar teste, reflexos normais ou aumentados	Normal ou ondas lentas, ritmo teta, ondas trifásicas
2	Inversão do ritmo de sono, choro inconsolável, desatenção, alteração do comportamento	Comportamento inadequado, letargia	Dificuldade ou impossibilidade de realizar teste, reflexos normais ou aumentados, disartria, ataxia	Alentecimento generalizado, ondas trifásicas
3	Sonolência, estupor, agressividade	Resposta a comandos simples, estupor	Dificuldade ou impossibilidade de realizar teste, reflexos aumentados, reflexo de Babinski presente, rigidez	Alentecimento generalizado, ondas trifásicas
4	Coma, resposta a estímulos dolorosos: sim = 4A e não = 4B	Coma, resposta a estímulos dolorosos: sim = 4A e não = 4B	Descerebração ou decorticação, reflexos ausentes	Ondas delta

Fonte: Adaptado de Squires JE et al (2022).¹⁷

vasculares ou *spiders*), eritema palmar, baqueteamento de dedos, xantomas, prurido, etc. em paciente sem antecedentes conhecidos de hepatopatia, sugere doença hepática prévia, não diagnosticada, cuja primeira manifestação foi na forma de insuficiência hepática. Essa apresentação é mais frequente em hepatites autoimunes e doenças metabólicas, particularmente na doença de Wilson.

O paciente pode evoluir com distúrbios hidroeletrólitos, metabólicos, hipoglicemia, hiperamonemia, infecções, alterações cardiovasculares, encefalopatia, edema cerebral, etc. É importante identificar a presença e o grau de encefalopatia e edema cerebral. Resumidamente, a apresentação clínica da encefalopatia hepática em crianças é classificada em:

- **Grau I:** alteração do humor e/ou do ritmo de sono, discreta sonolência, irritabilidade;
- **Grau II:** piora da sonolência, confusão intermitente, comportamento inapropriado (*flapping* raramente ocorre em crianças);
- **Grau III:** confusão, fala incoerente, exacerbação da sonolência, mas pode ser despertado;
- **Grau IV A:** coma, mas responde a estímulos;
- **Grau IV B:** coma, não responde a estímulos.

Edema cerebral ocorre em cerca de 80% dos casos, predominando nas formas agudas e hiperagudas e naqueles com encefalopatia grau III e IV. Hipertensão arterial, bradicardia, hipertonia muscular, postura anormal e reflexos pupilares diminuídos são manifestações clínicas de hipertensão intracraniana. Entretanto, podem ser tardias e as imagens radiológicas nem sempre detectam precocemente o edema cerebral.

Segue uma classificação mais detalhada da encefalopatia, por faixa etária (Tabela 2, página 12).

Diagnóstico

O diagnóstico etiológico de IHA pode ser desafiador. É fundamental uma anamnese detalhada, contemplando informações epidemiológicas, antecedentes familiares e pessoais, além de um exame físico minucioso. Importante estabelecer a cronologia do início dos sintomas e sinais, verificar contato com pessoas doentes, viagens recentes, utilização de hemoderivados, histórico de comportamento de risco, utilização de drogas ilícitas, álcool, alterações psiquiátricas, tentativas de suicídio, etc. Verificar histórico familiar de consanguinidade, doenças genéticas, como a doença de Wilson e outras, de doenças autoimunes, hepatites, óbitos de causa indeterminada, infecções congênitas, seps e óbito neonatal, etc. Verificar a carteira de vacinação e averiguar a localização da habitação, condições ambientais e de higiene, se há criação ou contato com suínos ou outros animais e se há ingestão de suas carnes e embutidos. O vírus E já foi identificado em alimentos industrializados. Relacionar todos os medicamentos, ervas e suplementos dietéticos existentes no domicílio e se houve ingestão deles. Os dados obtidos, faixa etária, evolução, entre outros, devem subsidiar a solicitação de exames para investigação diagnóstica e acompanhamento (Tabela 3).

Na doença de Wilson costuma haver elevação importante de bilirrubinas e níveis normais ou pouco elevados de fosfatase alcalina. Nas hepatites autoimunes, habitualmente há aumento da fração gamaglobulina na eletroforese de proteínas.

A redução rápida do tamanho do fígado à palpação é um sinal de mau prognóstico, refletindo lesão hepática grave. São considerados sinais de alerta e indicativos de falência hepática: alargamento do RNI, redução no fator V, elevação progressiva de bilirrubinas totais e aparecimento de en-

Tabela 3 – Exames para investigação diagnóstica e acompanhamento em IHA

Exames gerais	
Bioquímicos	Bilirrubina total e frações, aminotransferases (AST e ALT), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, eletroforese de proteínas/albumina, alfa-feto proteína, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, amônia, lactato, piruvato, glicemia, gasometria venosa ou arterial, lactato, etc.
Hematológicos	Hemograma completo com contagem de plaquetas, tipagem sanguínea e fator RH, tempo de protrombina/relação normalizada internacional (TP/RNI), fator V da coagulação, fibrinogênio, etc.
Culturas	Sangue, urina, cateteres, secreção traqueal, etc.
Imagem	Radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal com Doppler de vasos hepáticos, ecocardiograma com Doppler, etc.
Neurológicos	Eletroencefalograma, tomografia/ressonância magnética de crânio, etc.
Outros	Eletrocardiograma, β hcg para mulheres em idade fértil, etc.
Exames específicos	
<p>Pesquisa de hepatites virais A, B, C, E, citomegalovírus, herpes simples, lues, eritrovírus (parvovírus B19), rubéola, HIV, HTLV, leptospirose, enterovírus, adenovírus, influenza, Sars-Cov-2, capsídeo para o vírus Epstein-Barr, etc.</p> <p>Dosagem de cobre sérico, ceruloplasmina, cobre em urina de 24 horas, pesquisa do anel de Kayser-Fleischer em exame oftalmológico com lâmpada de fenda, pesquisa de autoanticorpos (anti músculo liso/actina, anti LKM1 – fração microssomal do fígado e rim tipo 1, anti mitocôndria, anti núcleo), dosagem sérica de alfa 1 antitripsina, nível sérico de paracetamol, pesquisa de outros metabólitos tóxicos em urina e sangue, perfil de ácidos orgânicos, substâncias redutoras na urina, acilcarnitina, estudos genéticos, etc.</p>	

Fonte: Adaptado de Cordovani NTB e Tommaso AMA.¹⁸

cefalopatia hepática. Com a extensão das áreas de necrose hepática, há redução ou incapacidade de conjugação das bilirrubinas, podendo haver, numa fase avançada, predomínio de bilirrubina não conjugada (fração indireta). O diagnóstico é estabelecido por uma combinação de dados clínicos, laboratoriais, de imagem e estudos genéticos. Biópsia hepática não é indicada de rotina, pois apresenta risco de sangramento e nem sempre auxilia na condução do caso. Eventualmente, pode ser realizada por via transjugular em pacientes com IHA sem etiologia definida.

Tratamento

O paciente com IHA deve ser tratado em unidade de terapia intensiva por equipe multidisciplinar. O tratamento visa a correção de alterações metabólicas, distúrbios hidroeletrólitos e complicações, profilaxia e tratamento de infecções, encefalopatia, prevenção de edema cerebral, suporte nutricional, etc. Nem sempre a etiologia é identificada e/ou passível de tratamento. Existem tratamentos específicos para várias doenças que causam IHA. Na intoxicação por acetaminofeno, há acúmulo do metabólito NAPQI – N-acetil-p-benzoquinonaimina, que é nefro e hepatotóxico. O tratamento é realizado com N-acetilcisteína intravenosa, que estimula a produção da glutatona hepática, levando a um aumento na conjugação do NAPQI. Na intoxicação por cogumelos venenosos, causada pela toxina *Amanita phalloides*, penicilina cristalina e silimarina são utilizadas no tratamento, além de medidas gerais de lavagem gástrica, hidratação, etc. Na doença de Wilson, erro inato do metabolismo de cobre, a dieta deve ser restrita em cobre e o paciente precisa ser avaliado quanto à indicação do uso de quelantes de cobre nessa fase de agudização (penicilamina, trientine ou tetratiomolibdato). Na tirosinemia, deve haver dieta isenta de tirosina e utilização de NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona). Considerando-se a especificidade e complexidade do manejo desses pacientes, os detalhes do tratamento merecem abordagem em novo capítulo ou publicação.

A indicação de transplante hepático em pacientes com IHA baseia-se em dois critérios: critérios de O'Grady (Tabela 4) e de Clichy

Os critérios de Clichy, do *Hôpital Beaujon*, Clichy, França, são também utilizados na indicação de transplante hepático. Na presença de encefalopatia, indica-se o transplante em pacientes com idade inferior a 30 anos, quando o fator V for menor que 20% e em pacientes com idade superior a 30 anos, quando o fator V for menor que 30%.

Mensagem final da autora

Considerando a gravidade, complexidade e rapidez de evolução dos quadros de insuficiência hepática aguda, os pacientes devem ser encaminhados precocemente para um serviço de saúde que disponha de equipe de transplante de fígado. Devem permanecer em Unidade de Terapia Intensiva sob cuidados de equipe multiprofissional.

Referências

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98.
2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
3. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C, et al. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:128-34.
4. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis*. 1996;16:349-55.
5. Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis*. 2008;28:153-66.
6. Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure: An Update. *Clin Liver Dis*. 2018;22:773-805.
7. Kumar A, Yachha SK, Poddar U, et al. Does co-infection with multiple viruses adversely influence the course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in children? *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1533-7.
8. Cordovani NT, et al. Insuficiência hepática aguda (Hepatite Fulminante) em crianças e adolescentes 2002; Anais do VI Congresso Português de Transplantação, I Congresso Luso-Brasileiro; ABTO e Sociedade Portuguesa de Transplantação. Lisboa, Portugal.
9. Mendizabal M, Dip M, Demirdjian E, et al. Changing etiologies and prognostic factors in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl*. 2020;26:268-75.
10. Brito WL, Souto FJ. Vacinação universal contra hepatite A no Brasil: análise da cobertura vacinal e da incidência cinco anos após a implantação do programa. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200073.
11. O'Grady J G. Acute liver failure. *Postgrad Med J*. 2005;81:148-54.
12. Alonso EM, Superina RA, Whittington PF. Fulminant hepatitis and acute liver failure. In: Kelly DA editor. *Doenças hepáticas e do sistema biliar em crianças*. Santos Livraria Editora; 2001. p. 77-94.
13. Delle Cave V, Di Dato F, Iorio R. Wilson's disease with acute hepatic onset: how to diagnose and treat it. *Children*. 2024;11:68.
14. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:1396.
15. Estes JD, Stolpmann D, Olyaei A, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg*. 2003;138:852-8.
16. Carlis L, Gasperi A, Slim AQ, et al. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transplant Proc*. 2001;33:2743-4.
17. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, 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;74:138-58.
18. Cordovani NT, Tommaso AM. Insuficiência hepática aguda. In: Morais MB, coordinator. *Gastroenterologia e Hepatologia na Prática Pediátrica*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2012. p.167-182. A lesão

Disclaimer: Parágrafos não referenciados correspondem à opinião e/ou prática clínica do autor.

Tabela 4 – Critérios de O'Grady para indicação de transplante hepático

Critérios de O' Grady	SEM uso de paracetamol (acetaminofeno)	COM uso de paracetamol (acetaminofeno)
CRITÉRIO I: Único	INR > 6,5 (TP > 100 seg), independente do grau de encefalopatia	pH < 7,30 independente do grau de encefalopatia
CRITÉRIO II: Devem ser preenchidos três itens	1. Bilirrubina total acima de 17,5mg/dL	1. INR > 6,5 (TP > 100 seg) e
	2. Intervalo de tempo entre o aparecimento da icterícia e da encefalopatia maior que sete dias	2. Creatinina sérica > 3,4mg/dL (300mmol/L)
	3. INR > 3,5 (TP > 50 seg)	3. Encefalopatia grau III ou IV
	4. Idade menor que 10 anos ou acima de 40 anos	
	5. Etiologia: não A, B, C, D, E, ou induzida por drogas ou halotano	

Fonte: Adaptado de O'Grady JG.¹¹



1º CONGRESSO MUNDIAL,
5º BRASILEIRO e 5º PAULISTA de

Urgências e Emergências Pediátricas

25 a 28 de março de 2026

Centro de Convenções Frei Caneca • São Paulo

27 de junho de 2025 vence o segundo prazo de inscrições com desconto!



Trabalhos científicos: novidades!

Nesta edição do Congresso temos novidades incríveis em relação aos trabalhos científicos:

Os 10 melhores terão apresentação oral na grade do Congresso e serão publicados na Revista Emergencias Pediátricas da SEUP e SLEPE, em inglês e espanhol;

O autor principal do melhor trabalho científico submetido ganhará um mês de estágio como observador no Children's National Hospital of Washington-DC nos Estados Unidos.

Trabalhos científicos – Prazo para envio: 12 de janeiro de 2026

Acesse o site oficial do evento e confira a programação!

emergenciaspediatricas2026.com.br

Realização:

Sociedade de Pediatria de São Paulo e Sociedade Brasileira de Pediatria

Coorganização Científica:

Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas
e Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

Secretaria executiva:

Ekiye de Eventos

41 3022-1247

ekipe@ekipedeeventos.com.br