

**JOSÉ COLLETI JUNIOR**

**Modelos prognósticos e fatores de risco em crianças com insuficiência  
hepática aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor  
em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri

**São Paulo**

**2021**

**JOSÉ COLLETI JUNIOR**

**Modelos prognósticos e fatores de risco em crianças com insuficiência  
hepática aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor  
em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Colleti Junior, José  
Modelos prognósticos e fatores de risco em  
crianças com insuficiência hepática aguda / José  
Colleti Junior. -- São Paulo, 2021.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pediatria.  
Orientadora: Ana Cristina Aoun Tannuri.

Descritores: 1.Insuficiência hepática aguda  
2.Prognóstico 3.Fatores de risco 4.Transplante de  
fígado 5.Pediatria 6.Cuidados críticos

USP/FM/DBD-094/2021

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**Este estudo foi desenvolvido no Serviço de Cirurgia Pediátrica e Transplante Hepático do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

**O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20 de abril de 2017, sob número 2.025.425 (anexo 1).**

**Não houve financiamento para o estudo.**

### **Aviso aos náufragos**

Esta página, por exemplo,  
não nasceu para ser lida.  
Nasceu para ser pálida,  
um mero plágio da Ilíada,  
alguma coisa que cala,  
folha que volta pro galho,  
muito depois de caída.

Nasceu para ser praia,  
quem sabe Andrômeda, Antártida  
Himalaia, sílaba sentida,  
nasceu para ser última  
a que não nasceu ainda.

Palavras trazidas de longe  
pelas águas do Nilo,  
um dia, esta página, papiro,  
vai ter que ser traduzida,  
para o símbolo, para o sânscrito,  
para todos os dialetos da Índia,  
vai ter que dizer bom-dia  
ao que só se diz ao pé do ouvido,  
vai ter que ser a brusca pedra  
onde alguém deixou cair o vidro.  
Não é assim que é a vida?

(Paulo Leminski)

**Dedicatória**

Dedico esta tese a minha mãe Vanda e meu pai José;  
Minha esposa Elaine e nosso filho Calvin;  
E aos pacientes que ajudaram a produzir o fruto desta tese.

## **Agradecimentos**

Agradeço minha orientadora Prof. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri pelo apoio incondicional durante a trajetória da construção da tese. Agradeço sua atitude e retidão na orientação que servirão de exemplo para a vida.

Agradeço o Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho que abriu as portas do Instituto da Criança e Adolescente para a realização de um sonho.

Agradeço o grande cirurgião pediátrico e amigo Prof. Dr. Uenis Tannuri pelo incentivo e motivação nos momentos mais adversos.

Agradeço aos pacientes que emprestaram seus dados de prontuário para o estudo.

Agradeço ainda ao Instituto de Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo pela oportunidade de desenvolver esse estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.



## SUMÁRIO

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE GRÁFICOS**

**LISTA DE PLANILHAS**

**LISTA DE SIGLAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>8.</b>	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>46</b>
<b>9.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Causas de insuficiência hepática aguda por idade e etiologia.....	1
Figura 2. Fórmulas para cálculo do MELD/PELD.....	12
Figura 3. Fluxograma da seleção de artigos da literatura sobre modelos prognósticos em IHA.....	16

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios do King's College para TH em IHA.....	11
Tabela 2. Critérios do Clichy para TH em IHA.....	12
Tabela 3. Estudos sobre modelos prognósticos na IHA selecionados na revisão sistemática.....	17
Tabela 4. Dados pesquisados nos prontuários dos pacientes.....	25
Tabela 5. Etiologia da IHA e desfecho dos pacientes.....	29
Tabela 6. Características demográficas e desfecho das crianças diagnosticadas com IHA.....	29
Tabela 7. Fatores associados com o desfecho das crianças com IHA.....	31
Tabela 8. Correlação entre os exames laboratoriais das crianças com IHA.....	32
Tabela 9. Análise univariada dos fatores associados com o desfecho das crianças com IHA.....	33
Tabela 10. Descrição das variáveis e modelos construídos para a condição clínica das crianças diagnosticadas com IHA.....	35
Tabela 11. Equações para determinar a probabilidade de não melhora da condição clínica das crianças com IHA.....	36

### LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva ROC para RNI e desfecho dos pacientes com IHA.....	28
Gráfico 2. Curva ROC para RNI.....	36
Gráfico 3. Curva ROC do modelo 1: RNI e TGP.....	37
Gráfico 4. Curva ROC do modelo 2: RNI e bilirrubina total.....	37

### LISTA DE PLANILHAS

Planilha 1. Planilha para cálculo automático da probabilidade de não melhora do paciente com IHA de acordo com o modelo prognóstico 1 (INR/TGP).....	38
--	----

**LISTA DE SIGLAS**

<b>AUC</b>	Área sob a curva
<b>BT</b>	Bilirrubina total
<b>BD</b>	Bilirrubina direta
<b>HVA</b>	Hepatite por vírus A
<b>HVB</b>	Hepatite por vírus B
<b>HVC</b>	Hepatite por vírus C
<b>IHA</b>	Insuficiência hepática aguda
<b>IOT</b>	Intubação orotraqueal
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PALFSG</b>	Pediatric acute liver failure study group
<b>PIC</b>	Pressão intracraniana
<b>RNI</b>	Razão normalizada internacional
<b>ROC</b>	Característica do operador receptor
<b>TGO</b>	Transaminase oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase pirúvica
<b>TH</b>	Transplante hepático
<b>TRIPOD</b>	Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis
<b>UTIP</b>	Unidade de terapia intensiva pediátrica
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo

## RESUMO

Colleti Junior J. *Modelos prognósticos e fatores de risco em crianças com insuficiência hepática aguda* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**INTRODUÇÃO:** A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome rara e grave. Define-se IHA na evidência de lesão hepática atual; ausência de doença hepática crônica conhecida; coagulopatia não corrigível pela administração de vitamina K; RNI > 1,5 na presença de qualquer grau de encefalopatia ou RNI > 2 na ausência de encefalopatia clínica. A avaliação prognóstica precoce e precisa de pacientes com IHA é difícil, mas criticamente importante, pois o tratamento padrão para os pacientes que não melhoram é o transplante hepático (TH). Muitos modelos prognósticos diferentes foram desenvolvidos para auxiliar na decisão de transplantar um paciente com IHA ou não; no entanto, nenhum deles é preciso o suficiente para prever o resultado. Nossa hipótese é que existem fatores prognósticos específicos de pacientes brasileiros com IHA que podem ajudar na tomada de decisão. O objetivo deste estudo foi buscar fatores de risco e modelos prognósticos que subsidiem a decisão clínica de indicação de TH para pacientes com IHA.

**MÉTODOS:** Estudo retroprospectivo em duas fases para analisar fatores e modelos prognósticos em pacientes com IHA. Fase 1 (piloto) retrospectiva incluiu 80 pacientes do ano 2004 até 2017. Fase 2 retroprospectiva incluiu 120 pacientes do ano 2000 até 2019. Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de IHA no Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da FMUSP desde o ano 2000 até 2019. Critérios de exclusão: pacientes com condições hepáticas crônicas, acima de 18 anos de idade e com dados incompletos de prontuário. Realizamos uma análise univariada dos dados laboratoriais (amônia, bilirrubinas, TGO, TGP, glicemia, lactato, albumina, ureia, creatinina, RNI, encefalopatia) associados ao desfecho dos pacientes com IHA. Baseado nos resultados da análise univariada, foram construídos modelos prognósticos através de análise logística multivariada.

**RESULTADOS:** Os fatores de risco foram analisados por análise univariada de 120 pacientes e foram estatisticamente significativos para a presença de encefalopatia ( $p=0,001$ ), RNI ( $p=0,001$ ), TGP ( $p=0,029$ ) e bilirrubina total (BT) ( $P=0,011$ ). Modelos prognósticos foram construídos por meio de regressão logística multivariada, que resultou em 2 modelos: modelo 1 (RNI/TGP) e modelo 2 (RNI/BT). Ambos os modelos apresentaram alta sensibilidade (97,9%/96,9%), bom valor preditivo

positivo (89,5%/90,4%) e acurácia (88,4%/88,5%), respectivamente. A característica de operação do receptor foi calculada para ambos os modelos e a área sob a curva foi de 0,87 para o modelo 1 e 0,88 para o modelo 2. O teste de Hosmer-Lemeshow não rejeitou a hipótese nula - que o modelo 1 é bom. CONCLUSÃO: Definimos fatores de risco e construímos um modelo prognóstico baseado nos valores de RNI e TGP para crianças com IHA lastreado em dados clínicos de pacientes do ICr-USP. Este modelo poderá ser uma ferramenta auxiliar na tomada de decisão para o TH e deverá ser validada prospectivamente.

Descritores: Insuficiência hepática aguda; Prognóstico; Fatores de risco; Transplante de fígado; Pediatria; Cuidados críticos.

## ABSTRACT

Colleti Junior J. *Prognostic models and risk factors in pediatric acute liver failure* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**INTRODUCTION:** Acute liver failure (ALF) is a rare and severe syndrome. ALF is defined in the evidence of liver damage; absence of known chronic liver disease; coagulopathy that cannot be corrected by vitamin K administration;  $\text{INR} > 1.5$  in the presence of any degree of encephalopathy or  $\text{INR} > 2$  in the absence of clinical encephalopathy. Early and accurate prognostic assessment of patients with ALF is difficult, but critically important, as the standard treatment for patients who do not improve is liver transplantation (LT). Many different prognostic models have been developed to assist in the decision to transplant a patient with ALF or not; however, none of them are accurate enough to predict the outcome. We hypothesize is that there are specific prognostic factors for Brazilian patients with ALF that can help in decision-making. This study aimed to search for risk factors and prognostic models that support the clinical decision to indicate LT for patients with ALF. **METHODS:** It was a two-phase retrospective study to analyze prognostic factors and models in patients with ALF. Phase 1 (pilot), retrospective, included 80 patients from 2004 to 2017. Phase 2, retrospective, included 120 patients from 2000 to 2019. Inclusion criteria: patients diagnosed with ALF at the Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas of FMUSP from 2000 to 2019. Exclusion criteria: patients with chronic liver conditions, over 18 years of age, and with incomplete medical record data. We performed a univariate analysis of laboratory data (ammonia, bilirubin, ASL, ALT, glucose, lactate, albumin, urea, creatinine, INR, encephalopathy) associated with the outcome of patients with ALF. Based on the results of the univariate analysis, prognostic models were constructed through multivariate logistic analysis. **RESULTS:** The risk factors were analyzed by univariate analysis of 120 patients and were statistically significant for the presence of encephalopathy ( $p = 0.001$ ), RNI ( $p = 0.001$ ), ALT ( $p = 0.029$ ) and total bilirubin ( $P = 0.011$ ). Prognostic models were built using multivariate logistic regression, which resulted in 2 models: model 1 (INR/ALT) and model 2 (total INR/Total Bilirubin). Both models showed high sensitivity (97.9%/ 96.9%), good positive predictive value (89.5%/90.4%) and accuracy (88.4%/88.5%), respectively. The receiver-operating characteristic was calculated for both models and the area under the curve was 0.87 for

model 1 and 0.88 for model 2. The Hosmer-Lemeshow test did not reject the null hypothesis for model 1 - that it is good. CONCLUSION: We defined risk factors and built a prognostic model based on the values of INR and ALT for children with ALF based on clinical data from ICr-USP patients. This model can be an auxiliary tool in decision-making for LT and should be validated prospectively.

Descriptors: Acute liver failure; Prognostic; Risk factors; Liver transplantation; Pediatrics; Critical care.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Definição

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome clínica complexa e rapidamente progressiva, que é o caminho final comum para muitas condições díspares, algumas conhecidas e outras ainda por serem identificadas.(1) A definição de IHA de acordo com o *Pediatric Acute Liver Failure Study Group* (PALFSG) é “evidência de lesão hepática; ausência de doença hepática crônica conhecida; coagulopatia não corrigível pela administração de vitamina K; RNI > 1,5 na presença de qualquer grau de encefalopatia ou RNI > 2 na ausência de encefalopatia clínica”.(2) A frequência estimada de IHA em todas as faixas etárias nos Estados Unidos (no Brasil, os dados são insuficientes) é de aproximadamente 17 casos por 100.000 habitantes por ano, mas a frequência em crianças é desconhecida. O transplante hepático (TH) permanece como único tratamento definitivo, com a IHA representando de 10% a 15% de todos os TH pediátricos.(3)

### 1.2. Epidemiologia

A etiologia na IHA varia significativamente de acordo com a idade e a localização geográfica. Causas identificáveis incluem infecção, metabólicas, induzidas por toxinas/drogas, vascular/isquêmica, infiltrativa/malignidade e desregulação imunológica.(4) Nos países desenvolvidos, o diagnóstico específico não é estabelecido em mais de 50% das IHA pediátricas e essas crianças são categorizadas como indeterminadas.(5) Nos países em desenvolvimento, as etiologias são semelhantes, mas dominadas por etiologias infecciosas, sendo o vírus da hepatite A (VHA) o mais comum.(6) Na Figura 1 estão relacionadas a etiologias por idade.

*Figura 1.* Causas de insuficiência hepática aguda por idade e etiologia.



	Doenças infecciosas	Drogas/Toxinas	Cardiovascular	Metabólico/Autoimune
< 1 Ano	Herpes Simples* Echovirus Adenovirus EVB Hepatite B Parvovirus Varicela Enterovirus* HHV-6	Acetaminofeno	Hipoplasia coração esquerdo Asfixia Miocardite	Galactosemia Tirosinemia Hemocromatose neonatal Intolerância à frutose Defeitos de ácidos graxos* Defeitos mitocondriais Síndrome hemofagocítica Neimann-Pick tipo C Disfunção das células NK*
Crianças	Hepatite A, B, C, D, E Leptospirose EBV*	Ácido valproico Isoniazida Halotano Acetaminofeno* AAS Toxicidade por vitamina A Fósforo	Cirurgia cardíaca Cardiomiopatia Síndrome de Budd-Chiari Miocardite	Defeito oxidação ácidos graxos* Leucemina Doença autoimune* Síndrome hemofagocítica Disfunção das células NK Doença de Wilson Defeitos mitocondriais
Adolescentes	Hepatites A*, B, C, D, E Febre Amarela Dengue Febre de Lassa	Envenenamento por cogumelos Acetaminofeno* Inibidores MAO Toxina <i>Bacillus cereus</i> Tetraciclina Ecstasy	Síndrome de Budd-Chiari ICC Choque Síndrome Golpe de Calor	Doença de Wilson* Doença autoimune* Protoporfíria Defeito oxidação ácidos graxos Esteatose na gravidez

\*Mais comuns  
EBV, Virus Epstein-Barr; NK, Natural Killer  
Adaptado de Squires RH. *Acute Liver Failure in Children*. 2008;1(212):153-66

Nota: Adaptado de Squires RH. *Acute Liver Failure in Children*. 2008;1(212):153-66.(1)

### *Acetaminofeno*

O acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol (paracetamol)) está entre as principais causas de IHA, dependendo da região.(2)(6) Apresenta baixo índice terapêutico e, em certos indivíduos ou cenários clínicos, a administração crônica de dosagens terapêuticas de paracetamol pode resultar em efeitos hepatotóxicos significativos.(7) Embora uma biópsia hepática não seja geralmente indicada no cenário de superdosagem conhecida de paracetamol, a necrose hepática centrolobular é o achado marcante e deve levar em consideração a toxicidade do paracetamol, mesmo sem uma história clara de exposição. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade grave incluem o uso concomitante de outros medicamentos que alteram o metabolismo hepático, tratamento médico tardio, idade mais jovem e períodos prolongados de jejum.(8)

### *Intoxicações medicamentosas (não-acetaminofeno)*

Lesão hepática causada por drogas, ervas ou toxinas diferentes do paracetamol foi identificada em menos de 3% dos casos no registro do PALFSG, a grande maioria ocorrendo em crianças com mais de 10 anos de idade.(2) O diagnóstico de lesão hepática hepatotóxica é baseado no intervalo entre a ingestão do medicamento e o início dos

sintomas, na hepatotoxicidade conhecida do agente agressor, no nível sérico do medicamento (se disponível) e nos achados da biópsia hepática.(9) A ingestão do cogumelo Amanita é claramente indutor de IHA.(10) Os medicamentos que causam hepatite (por exemplo, isoniazida, propiltiouracil e halotano) têm o maior potencial para causar IHA pediátrica. Ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina são os agressores mais comuns em crianças.(2) Terapias médicas complementares ou “alternativas” também podem estar implicadas na IHA.(11)

#### *Doenças infecciosas*

Um pródromo inespecífico que consiste em febre, náusea, vômito e desconforto abdominal precederá muitos casos de IHA em crianças, independentemente da etiologia. Como a capacidade de identificar agentes infecciosos específicos por meio de sorologia, cultura e reação em cadeia da polimerase (PCR) nem sempre podem ser utilizadas, os vírus da hepatite comuns nem sempre são identificados na IHA, a menos que sejam endêmicos da região ou em associação com um surto na comunidade.

#### *Vírus da hepatite*

A infecção aguda pelo VHA é responsável por até 80% das IHA pediátricas nos países em desenvolvimento.(12) Menos de 1% das crianças com HVA sintomáticas desenvolvem IHA. A infecção aguda pelo vírus da hepatite B (VHB) resultando em IHA é variável dependendo da região do mundo.(2)(6) A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) raramente foi identificada como causa de IHA.(13)

A infecção pelo vírus da hepatite E (VHE) é documentada pela associação com epidemias de doenças transmitidas pela água não causadas pelo VHA ou pela presença de anticorpos anti-VHE no soro. A maior parte da experiência com o VHE vem do subcontinente indiano, onde 38% dos casos pediátricos de IHA foram causados pelo VHE sozinho ou em combinação com o VHA.(14)

#### *Infecção por outros vírus*

Os vírus da família herpes são altamente citopáticos e podem causar necrose hepática grave, geralmente na ausência de inflamação significativa. Vírus herpes simplex, herpesvírus humano 6, vírus varicela-zoster, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr podem causar IHA em hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes.(1)

Outros vírus associados com IHA incluem adenovírus, dengue e membros da família de enterovírus, como echovírus e coxsackie A e B.(15)

Uma das causas infecciosas da IHA é a doença hemorrágica aguda causada pelo vírus da febre amarela, um flavivírus transmitido por mosquitos. Apesar da disponibilidade de uma vacina eficaz, ela continua a representar uma importante ameaça à saúde humana.(16)

#### *Hepatite infecciosa não-viral*

Agentes infecciosos diferentes de vírus apenas raramente foram registrados como causadores de IHA e incluem infecção por *Neisseria meningitides*, choque séptico e abscessos intra-abdominais e sepse portal por organismos entéricos. Em áreas endêmicas, *Brucella spp.* (brucelose), infecções por *Coxiella burnetii* (febre Q), *Plasmodium falciparum* e *Entamoeba histolytica*, dentre outros, são potenciais agentes da IHA.(2)

#### *Desregulação imunológica*

##### Marcador autoimune positivo

A importância dos autoanticorpos na IHA pediátrica não é clara, pois podem ser encontrados em pacientes com outras causas conhecidas de insuficiência hepática, como doença de Wilson e insuficiência hepática induzida por medicamentos.(2) Os corticosteroides podem interromper a lesão hepática em muitos pacientes.(17)

#### *Doença metabólica hereditária*

As doenças metabólicas são responsáveis por pouco mais de 10% das IHA pediátricas.(1) A doença de Wilson é a condição metabólica mais comum associada à IHA pediátrica em crianças com mais de 5 anos de idade.(2)

Em lactentes mais velhos e crianças pequenas até 5 anos de idade, podem ser identificadas doenças mitocondriais, tirosinemia, intolerância hereditária à frutose e defeitos do ciclo da ureia.(2) A intolerância hereditária à frutose ocorre apenas após a introdução de frutose e/ou sacarose. Os defeitos do ciclo da ureia geralmente se manifestam com hiperamonemia, alterações do estado mental e convulsões, mas sem disfunção de síntese no fígado.

#### *Outras causas raras*

A leucemia pode se apresentar como insuficiência hepática.(2) Choque cardiovascular associado com hipotensão sistêmica, como visto em pacientes com trauma, sepse, hemorragia, cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca também pode desenvolver insuficiência hepática. A doença celíaca pode se apresentar como IHA, sendo potencialmente tratável após a instituição de uma dieta sem glúten.(18)

#### *IHA indeterminada*

Um diagnóstico específico não é identificado em aproximadamente 50% das crianças com IHA pediátrica.(2)

### 1.3. Apresentação clínica

A IHA se apresenta clinicamente em criança previamente saudável e com sintomas inespecíficos, duração variada, sendo que o início é raramente definido, exceto nos casos de intoxicações agudas.(4) As primeiras manifestações surgem quando a função hepática começa a se deteriorar. Ocorre redução da capacidade de eliminar drogas, toxinas e bilirrubinas, diminuição na síntese de fatores de coagulação, alteração na homeostase da glicose e aumento na produção de lactato.(19) Os pacientes podem apresentar icterícia (manifestação clínica mais comum), vômitos, sinais de hipoglicemia, encefalopatia e evoluir com edema cerebral, falência de órgãos e óbito.(1) A encefalopatia hepática pode se manifestar como alteração do comportamento e do humor. Podem ocorrer agressividade, letargia e distúrbios do sono. A alteração de comportamento pode ser sutil, como uma maneira diferente de lidar com um brinquedo ou reação estranha diante de experiências corriqueiras, tais como, reação de medo, pavor ou agressividade inexplicada diante de um evento do dia a dia ou aparecimento de enurese, encoprese sem a criança perceber.(1)

A história clínica progressiva é muito importante. História de alteração do desenvolvimento neuropsicomotor em lactentes pode sugerir doença prévia, devendo o diagnóstico de IHA ser avaliado com cautela, já que algumas doenças metabólicas com acometimento hepático podem cursar com disfunção hepática grave. Sinais ao exame clínico de hepatopatia crônica, como eritema palmar, aranhas vasculares, circulação colateral e presença de hepatoesplenomegalia podem auxiliar para o diagnóstico diferencial entre uma doença hepática crônica preexistente agudizada e uma IHA.(5)

#### 1.4. Patogênese

O fígado é notavelmente resiliente, apesar de seu envolvimento com a exposição de "primeira passagem" a xenobióticos, proteínas estranhas, endotoxinas e outras substâncias potencialmente hepatotóxicas. A iniciação, potenciação, resolução e recuperação da lesão hepática é eficiente, complexa e redundante. Como e por que os pacientes na mesma categoria diagnóstica, como hepatite autoimune, podem ter uma miríade de apresentações, variando de elevações assintomáticas de aminotransferases séricas a insuficiência hepática fatal, ainda não foi determinado. No cerne da maioria dos modelos de lesão hepática está uma resposta inflamatória ou imunológica aberrante ou exuberante.

##### *Imunologia hepática*

O fígado possui um sistema imunológico único e integrado.(20) Além dos hepatócitos, estima-se que 20–40% da massa celular do fígado consiste em células endoteliais, células de Kupffer ou macrófagos hepáticos, linfócitos, células biliares e células estreladas.

As respostas imunes adaptativas envolvem células B e T. Muito poucas células B residem no fígado normal e, portanto, pouco se sabe sobre seu papel, exceto em condições patológicas, como infecções por hepatite por vírus B (HVB) e hepatite por vírus C (HVC).(20)

##### *Lesão induzida por drogas e toxinas*

A lesão hepática induzida por medicamentos causa aproximadamente 15% das IHA pediátricas, com a toxicidade do paracetamol sendo responsável por 80% dos casos induzidos por medicamentos.(9) A lesão mitocondrial é um mecanismo cada vez mais reconhecido pelo qual as drogas podem causar IHA.(21)

Amatoxinas são encontradas em nove espécies de cogumelos e um único cogumelo pode ser fatal. A RNA polimerase II é inibida, resultando na interrupção global da síntese de proteínas e morte celular.(22) Outras hepatotoxinas à base de ervas que foram associadas à insuficiência hepática incluem kava, óleo de Margosa, suco de Noni, *Atractylis gummifera* e extrato de chá verde.

*Lesão vascular*

A IHA pode resultar da redução ou ausência do fluxo sanguíneo arterial para o fígado. O insulto pode ocorrer como consequência de choque hemorrágico, trauma, sepse, coarctação da aorta, defeitos cardíacos congênitos associados a baixo débito cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva e TH. Uma miríade de processos é iniciada após a isquemia hepática, que inclui a liberação de citocinas pró e antiinflamatórias e quimiocinas, ativação do complemento, junto com a ativação da resposta imune inata e adaptativa. A IHA associada à obstrução aguda do fluxo hepático é rara, mas foi descrita em pacientes posteriormente diagnosticados com um distúrbio de coagulação que leva a um estado de hipercoagulação em pacientes com síndrome de Behçet ou síndrome idiopática de Budd – Chiari.(1)

*Lesão imunológica/inflamatória*

Não se sabe até que ponto a desregulação imune hepática em geral ou lesão hepática imunomediada em particular, junto com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, estão envolvida na patogênese da IHA pediátrica.(23) A lesão das células hepáticas associada à hepatite viral não é causada por lesão direta do vírus, mas sim por “danos colaterais” associados a uma resposta imune vigorosa.

*Histologia hepática*

A necrose das células hepáticas é característica da IHA, resultante de infecções virais, lesões mais tóxicas e isquêmicas e algumas doenças metabólicas. O estabelecimento de um diagnóstico patológico por biópsia hepática não é considerado crítico no tratamento do paciente, em grande parte por causa dos riscos associados e, às vezes, do impacto decepcionante que a histologia apresenta no estabelecimento do diagnóstico etiológico.

A maioria das amostras de fígado de crianças com IHA mostra necrose confluenta ou multilobular maciça. Em muitas amostras, é difícil identificar quaisquer hepatócitos viáveis remanescentes.(24)

O quadro histológico pode ser dominado por um infiltrado inflamatório misto consistindo principalmente de linfócitos com uma dispersão de células plasmáticas, neutrófilos e eosinófilos em conjunto com necrose hepática. Marcadores autoimunes

séricos podem estar presentes, mas geralmente não estão, e a causa subjacente da lesão hepática geralmente não é determinada.(25)

### 1.5. Manejo clínico

A estreita colaboração entre gastroenterologia/hepatologia, terapia intensiva, neurologia, neurocirurgia, nefrologia, especialistas em doenças metabólicas, bem como cirurgiões, proporcionará à criança a melhor oportunidade de sobreviver. Após a caracterização inicial da apresentação clínica do paciente, o manejo adequado do paciente deve ser conduzido ao longo de vários caminhos paralelos: (a) monitorar e dar suporte para o paciente, (b) identificar e tratar complicações, (c) realizar um diagnóstico adequado à idade e estratégia de priorização para o TH e (d) tratar o paciente para maximizar a saúde e a sobrevivência.(5) A admissão em um ambiente de enfermagem altamente qualificado, que, na maioria dos casos, será uma unidade de terapia intensiva é essencial e permite o acompanhamento frequente do estado mental. Um monitor de sinais vitais multiparamétrico não deve substituir uma avaliação cuidadosa e frequente à beira do leito por uma enfermeira ou médico experiente. Os médicos devem examinar cuidadosamente a criança várias vezes durante o dia e à noite para avaliar as evidências de alteração do estado mental ou encefalopatia hepática (EH), aumento do esforço respiratório, alteração da frequência cardíaca ou alterações na pressão arterial que podem ser sinais de infecção, início ou aumento do edema cerebral ou desequilíbrio hidroeletrólítico.

O monitoramento laboratorial deve incluir hemograma completo, eletrólitos, testes de função renal, glicose, cálcio, fósforo, amônia, perfil de coagulação, bilirrubina total e direta e hemoculturas. Estudos laboratoriais de diagnóstico devem ser priorizados. A colocação de cateteres arteriais e centrais deve ser reservada para pacientes que mostram sinais de deterioração clínica para EH em estágio II tardio ou III. Na ausência da necessidade de reposição de volume, o total de fluidos intravenosos deve inicialmente ser restrito a 85 e 95% dos fluidos de manutenção para evitar a superidratação, mas ainda fornecer glicose e fósforo suficientes para atingir os valores séricos normais. O ajuste nas taxas de fluidos é baseado nas condições clínicas, mas a restrição relativa de fluidos deve ser um princípio subjacente. Suporte nutricional, incluindo proteína, deve ser fornecido se o paciente puder comer com segurança ou com suporte nutricional intravenoso. Pode ser necessária alguma restrição de proteína, mas não deve ser eliminada.

O prognóstico preciso na IHA garantiria que apenas os pacientes com probabilidade de morrer fossem listados para TH de emergência. O prognóstico também é fundamental na alocação adequada de sistemas extracorpóreos de suporte hepático e TH. No entanto, determinar o prognóstico continua sendo um desafio.(3)

A IHA é uma condição clínica de rápida evolução. Não há estudos com poder suficiente para elaborar algoritmos de diagnóstico, avaliar marcadores de gravidade e trajetória da doença ou orientar decisões sobre TH.(26) O clínico deve construir uma abordagem diagnóstica individualizada e a melhor estratégia de tratamento. O gerenciamento requer uma equipe multidisciplinar envolvendo o hepatologista, especialista em terapia intensiva e cirurgião.(26)

#### 1.6. Transplante hepático

O TH pode salvar vidas quando uma condição sem terapia específica é irreversível ou o paciente não responde ao tratamento. Ao mesmo tempo, o TH também é irreversível e tem sérias consequências tanto na alocação de órgãos quanto no receptor e na família. A alta frequência de TH quando o diagnóstico é incerto, somada às crianças retiradas da lista de transplante por melhora clínica antes da disponibilização do órgão, levanta a possibilidade de que o TH possa ter sido realizado em situações em que poderia ter ocorrido recuperação espontânea. Os resultados em longo prazo após o TH para IHA pediátrica são menos favoráveis do que quando o transplante é realizado para doenças hepáticas crônicas, como atresia biliar.(27) Isso provavelmente se deve a vários fatores, incluindo a gravidade da doença no momento do transplante e a possibilidade de o transplante ter sido realizado em circunstâncias em que a morte era inevitável, independentemente da intervenção. Um sistema de modelagem mais confiável é necessário para distinguir o paciente que morreria daquele que sobreviveria sem o TH e para reconhecer quando seria inútil prosseguir com o transplante.

Na era pré-transplante, considerando-se uma definição adulta para IHA, a sobrevida espontânea ocorreu em 28% dos pacientes em geral, e apenas 4% daqueles com coma em estágio IV.(28) Mais recentemente, com melhorias no manejo de crianças criticamente doentes, juntamente com uma definição mais branda de IHA pediátrica, os resultados melhoraram.(2)(1)(29) Os achados do PALFS revelaram que o desfecho de 21 dias variou de acordo com o diagnóstico, idade e grau de encefalopatia.(2)(29) A



sobrevivência espontânea ou sobrevivência com fígado nativo foi maior entre aqueles com IHA causada por acetaminofeno (94%). A sobrevida espontânea ocorreu com menos frequência para aqueles com IHA causada por doença metabólica (44%) ou outras drogas que não o acetaminofeno (41%) e em IHA indeterminada (45%). Como era de se esperar, aqueles com maior pontuação de coma tiveram menor sobrevida espontânea. Inesperadamente, 21% dos pacientes com pontuação de coma baixa morreram ou receberam um TH. Portanto, muitos com evidência clínica mínima ou nenhuma de encefalopatia não sobrevivem com seu fígado nativo. Para crianças com diagnóstico estabelecido, a porcentagem daquelas que receberam TH variou entre 20 e 33%. No entanto, o TH ocorreu em 46% dos pacientes com diagnóstico indeterminado. Portanto, crianças que não têm um diagnóstico específico têm maior probabilidade de receber um TH. Apenas 2% das crianças com IHA induzida por acetaminofeno receberam um TH nesta coorte. As principais causas de morte para todos os que não recebem um transplante de fígado incluem falência de múltiplos órgãos e sistemas, edema e hérnia cerebral e sepse.(2)

*Programa de transplante hepático no Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-FMUSP)*

O advento do transplante de fígado proporcionou uma opção de tratamento para várias doenças hepáticas pediátricas terminais. Em setembro de 1989, realizou-se o primeiro TH pediátrico em uma criança com atresia biliar no ICr-HCFMUSP, após um extenso programa de ciências básicas e treinamento animal. Graças ao esforço institucional e à dedicação de uma equipe multidisciplinar composta por médicos, enfermeiras, administradores hospitalares, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos, foi possível criar e manter um programa brasileiro de transplante hepático pediátrico que é comparável aos dos melhores centros do mundo. De 1989 até o janeiro de 2021, O programa de TH do ICr-HCFMUSP realizou 861 TH em crianças com diferentes doenças hepáticas terminais, incluindo os casos mais graves de IHA, que é a segunda maior causa de TH, atrás apenas dos pacientes com atresia de vias biliares, sendo o maior centro de TH de pacientes com IHA do Brasil.(30)

### 1.7. Modelos prognósticos

O TH é o único tratamento definitivo na grande maioria dos casos de IHA.(3) Têm sido relatados como sinais preditivos de má evolução e necessidade de TH: bilirrubina >17,5 mg/dl, tempo de protrombina > 50 segundos ou RNI > 4, fator V < que 25%, leucocitose (>18.000), hipoglicemia, vômitos incoercíveis, labilidade hidroeletrólítica, aminotransferases >3.000UI/L e/ou diminuição rápida das aminotransferases.(31) Os critérios recomendados para transplante em pacientes com quadro de IHA grave devem ser avaliados de acordo com os modelos. Os mais utilizados são: Critérios do King's College (Tabela 1), Critérios de Clichy (Tabela 2), MELD/PELD (Figura 2) - (ou RNI > 4 em menores de 10 anos), seguindo as diretrizes portaria do Ministério da Saúde nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 que aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes.(32)

*Tabela 1. Critérios do King's College para TH em IHA.*

IHA associada ao paracetamol	IHA de outras causas
pH < 7,3 ou	RNI > 6,5 ou
RNI > 6,5, creatinina > 3.4 mg/dl e EH graus III-IV	Três das seguintes variáveis:
	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. Idade menor que 10 anos ou maior que 40 anos;</li> <li>II. Causas: halotano, hepatite de outra etiologia que não o vírus A ou B, reações farmacológicas idiossincrásicas;</li> <li>III. Duração de icterícia por mais de sete dias antes do início da encefalopatia;</li> <li>IV. Tempo de protrombina &gt; 50 segundos, RNI &gt; 3,5;</li> <li>V. Concentração sérica de bilirrubina &gt; 17,5 mg/dl</li> </ol>

IHA: insuficiência hepática aguda; RNI: razão internacional normalizada; EH: encefalopatia hepática

Nota: Adaptado de Castaldo ET et al. HPB (Oxford). 2006;8(1):29-34.(3)

Tabela 2. Critérios do Clichy para TH em IHA.

Pacientes com encefalopatia graus 3 ou 4 e uma das condições abaixo:
--

a) Fator V < 30% em maiores de 30 anos de idade
---

b) Fator V < 20% em menores de 30 anos de idade
---

Nota: Adaptado de Renner EL et al. Journal of Hepatology 46 (2007) 553–582.(26)

Figura 2. Fórmulas para cálculo do MELD/PELD.

## FÓRMULA PARA CÁLCULO DO MELD

MELD = 0,957 x Loge (creatinina mg/dl)  
 + 0,378 x Loge (bilirrubina mg/dl)  
 + 1,120 x Loge (INR)  
 + 0,643  
 x 10 e arredondar para valor inteiro

- a) caso os valores de laboratório sejam menores que 1,0, arredondar para 1,0;
- b) a creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0, considerar 4,0;
- c) no caso de necessidade de realização de diálise duas ou mais vezes na última semana, o valor da creatinina será considerado como 4,0.

## FÓRMULA PARA CÁLCULO DO PELD

PELD = 0,480 x Loge (bilirrubina mg/dl)  
 + 1,857 x Loge (INR)  
 - 0,687 x Loge (albumina mg/dl)  
 + 0,436 se o paciente tiver até 24 meses de vida  
 + 0,667 se o paciente tiver déficit de crescimento menor - 2 x 10

- a) caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0;
- b) cálculo do valor do déficit de crescimento baseado no gênero, peso e altura.
- c) ajustamento do PELD para harmonização com o MELD: multiplicar por 3 e arredondar para valor inteiro.

Nota: Loge é o logaritmo de base *e* (2,718)

A criação de registros multicêntricos de dados de IHA levou a um entendimento melhor do gerenciamento de IHA no mundo desenvolvido.(2) O banco de dados do PALFSG, patrocinado pelo *National Institutes of Health*, iniciado em 1999, inclui dados de 24 centros participantes dos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido.(2) Na era pré-transplante, o King's College Hospital, em Londres, relatou recuperação espontânea em apenas 28% dos pacientes com IHA, embora com dados limitados, enquanto a maioria (72%) morreu.(33) Após o TH, o banco de dados do PALFSG evidenciou uma recuperação espontânea muito maior, de 56% (1999-2004).(2) Mais recentemente, o Sistema de Informação em Saúde Pediátrica, dos Estados Unidos, relatou um aumento na sobrevida espontânea para 73,4%. Apesar desses resultados encorajadores, faltam critérios prognósticos ideais para decidir quem morrerá sem TH. O banco de dados do

PALFSG destacou que 10% de todos os pacientes listados para TH de emergência foram retirados por morte ou recuperação espontânea em 20% e 80% dos pacientes, respectivamente.(2) O aumento da disponibilidade de TH de doador vivo poderia complicar ainda mais a história natural da IHA, usando transplantes desnecessários onde a recuperação espontânea do fígado poderia ter ocorrido.(26)

Um modelo prognóstico em medicina é construído para produzir indicadores que permitam estimar o risco de eventos futuros em pacientes/grupos individuais e estratificar esses pacientes.(34) Antes de derivar um modelo preditivo, sua relevância clínica deve ser clara e deve ter como objetivo auxiliar os clínicos na tomada de decisões.(35) O prognóstico na IHA é essencial para diferenciar com precisão os pacientes com probabilidade de sobreviver ou morrer, para que o TH de emergência possa ser alocado adequadamente.(36) A população ideal de derivação de modelos deve ser grande e representativa da coorte.(34) As medidas de resultado devem ser claramente definidas. Idealmente, o prognóstico do IHA deve compreender dois resultados: sobrevivência e morte. No entanto, a intervenção com TH distorce os dados, porque o verdadeiro desfecho para pacientes submetidos a TH é desconhecido.(34) As variáveis em um modelo devem ser fáceis de medir e usar, idealmente objetivas e não muito extensas.(34) Variáveis para modelos adultos com IHA geralmente são derivadas de análises univariadas e/ou multivariadas em coortes históricas de pacientes. Para testar se as variáveis/modelos exibem confiabilidade preditiva aceitável, os resultados reais observados e previstos precisam ser plotados e comparados, em um processo chamado “calibração”.(35)(34) Posteriormente, em um processo chamado “discriminação”, o modelo pode ser quantificado para distinguir entre pacientes que experimentam ou não o evento. Para determinar o poder discriminatório, a sensibilidade e a especificidade do modelo em diferentes configurações de limiares devem ser calculadas e plotadas em uma curva ROC (característica do operador receptor).(37) A curva ROC resume como o modelo é bom em discriminar os resultados. Uma curva ROC de "1,0" seria ideal, representando 100% de discriminação; no entanto, na prática, a  $ROC > 0,8$  é considerada aceitável.(37) Na IHA, é essencial um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade, pois a sensibilidade reduzida (baixo valor preditivo positivo) pode levar à falha na lista de um paciente para TH que teria morrido posteriormente, mas a especificidade reduzida (baixo valor preditivo negativo) carrega um risco de TH desnecessário em um paciente que provavelmente se recuperaria espontaneamente.(26) Uma vez que um modelo demonstra

boa calibração e discriminação, ele deve ser testado fora do conjunto de dados de derivação em um processo chamado “validação”.(34) A validação pode ocorrer internamente, em um conjunto de dados diferente, retrospectivamente ou prospectivamente (validação temporal). mas a validação externa (ou seja, centro diferente) é preferida, a fim de testar a transportabilidade do modelo, embora nem sempre exequível.(34)

#### 1.8. JUSTIFICATIVA

O conhecimento de modelos prognósticos, fatores prognósticos, escores de gravidade relacionados à IHA podem auxiliar a equipe médica a definir se o paciente apresenta maior chance de ir à óbito (ou seja, necessita de TH) ou de regeneração hepática, alocando-se corretamente o paciente para lista de TH ou evitando-se um TH desnecessário com todas as complicações envolvidas durante e após a cirurgia. Não se conhece até o momento um modelo prognóstico construído com dados de pacientes do Brasil ou da América Latina. Os modelos existentes atualmente foram elaborados com dados de pacientes de países desenvolvidos, de alto poder econômico, do hemisfério norte.

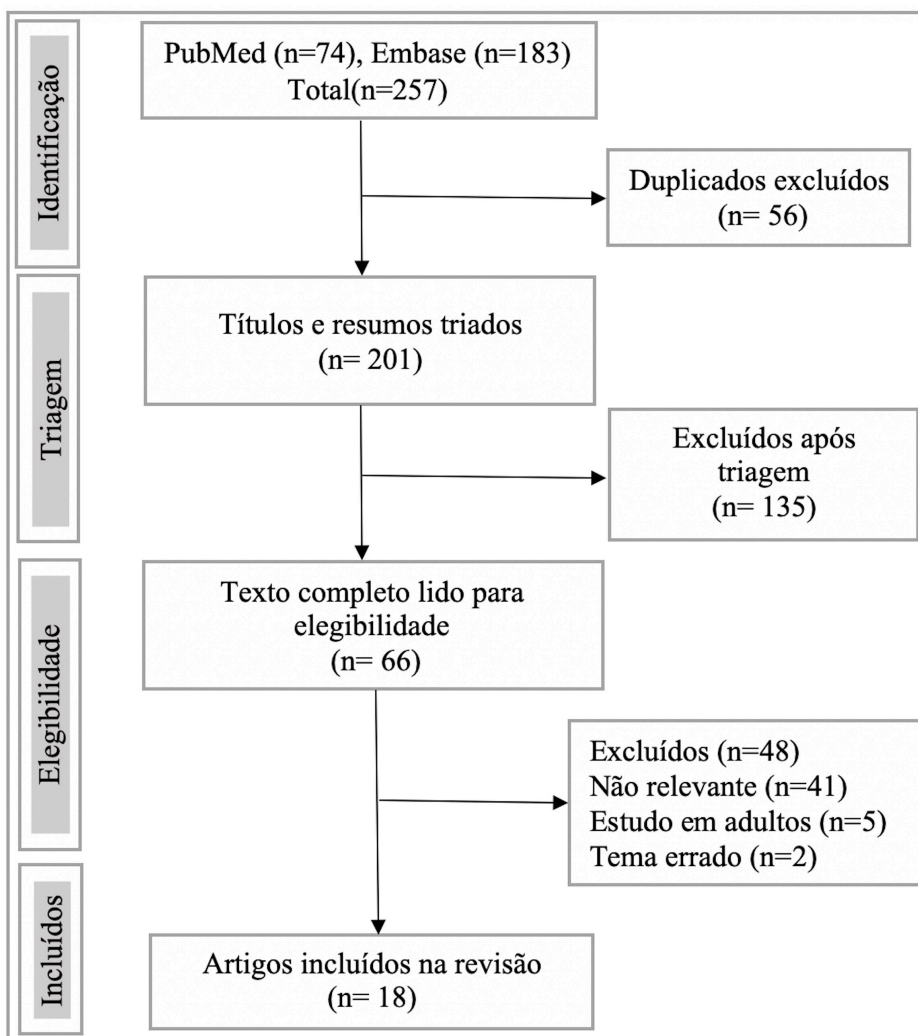
## **2. OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é construir um modelo prognóstico e analisar possíveis fatores de risco associados a evolução clínica dos pacientes pediátricos com diagnóstico de IHA admitidos no Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Realizamos uma busca sistemática da literatura para avaliar o conhecimento atual sobre modelos prognósticos em IHA pediátrica, seguindo os preceitos da “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA).(38) Foram utilizados os bancos de dados do PubMed e Embase, sem filtros, com as palavras chave “(prognostic model) AND (pediatric acute liver failure)”. Dos bancos de dados da PubMed obtivemos 74 artigos e do Embase 183 artigos. Foram descartados artigos sem relação com o tema, estudos em adultos, estudos duplicados, estudos com desenho inadequado (por exemplo, cartas ao editor ou editoriais) e restaram 18 artigos para inclusão na revisão, conforme o fluxograma apresentado na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma da seleção de artigos da literatura sobre modelos prognósticos em IHA.



A maioria dos estudos teve desenho observacional retrospectivo com modelos prognósticos baseados nos dados laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de IHA, geralmente em um único centro de TH. Os modelos e critérios prognósticos mais consagrados como o MELD/PELD, Kings College, também são avaliados e apresentam diferentes performances em termos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) dependendo da população do estudo. Novos modelos são propostos para IHA, alguns de forma geral e outros para causas específicas de IHA como Doença de Wilson e hepatite por vírus A.

Chama a atenção que esses modelos prognósticos, ou mesmo fatores prognósticos, não são testados em populações da América Latina, com exceção da Argentina.(39) Não encontramos qualquer estudo com a população brasileira e associação de fatores ou modelos prognósticos na IHA. A descrição do objetivo de cada estudo e os resultados estão descritos na Tabela 3.

*Tabela 3.* Estudos sobre modelos prognósticos na IHA selecionados na revisão sistemática.

<b>Autor, ano</b>	<b>Desenho</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Conclusão</b>
Yantorno, 2007(40)	Observacional prospectivo	Investigar a eficácia prognóstica dos critérios do King's College, dos critérios de Clichy, do MELD/PELD em 120 pacientes consecutivos com IHA	Este estudo é o primeiro a mostrar que MELD/PELD são superiores aos critérios do King's College e Clichy para avaliar o prognóstico em IHA
Mohan, 2009(41)	Observacional retrospectivo	Estudar etiologia e resultado da IHA e aplicabilidade dos critérios do King's College como prognóstico	Os critérios do King's College tiveram boa especificidade e VPP na IHA em comparação com a insuficiência hepática subaguda



Malla, 2010(31)	Observacional retrospectivo	Avaliar a eficácia dos critérios PELD/MELD e critérios do King's College para prever o resultado de pacientes pediátricos com IHA	Os escores PELD/MELD parecem tão úteis quanto os critérios do King's College para avaliar o prognóstico na IHA em pediatria. Não encontramos diferenças entre eles nas determinações iniciais e antes dos resultados. Estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar os critérios do King's College e as combinações PELD/MELD a fim de melhorar a eficácia prognóstica
Sanchez, 2011(42)	Observacional retrospectivo	Investigar a acurácia do prognóstico do PELD em IHA	O PELD obtido na admissão pode ajudar a estabelecer o momento ideal para avaliação e listagem pré-TH
Sundaram, 2012(43)	Observacional retrospectivo	Validar os critérios do King's College em crianças com IHA não induzida por paracetamol e determinar se a reotimização dos critérios melhoraria a precisão preditiva.	Os critérios do King's College não preveem de forma confiável a morte na IHA. Com um VPP de 33%, duas vezes mais participantes que tiveram os critérios do King's College se recuperaram espontaneamente em vez de morrerem, indicando que o uso desses critérios pode causar superutilização do transplante hepático. Os pontos de corte reotimizados para os parâmetros do King's

Rajanayagam , 2012(4)	Observacional retrospectivo	Avaliar a precisão do prognóstico de pontuações PELD/MELD e de uma rede neural artificial (RNA) na IHA	College melhoraram o NPV, mas não o PPV. Os parâmetros além dos critérios do King's College devem ser avaliados para criar um modelo preditivo para IHA. A RNA mostrou predição superior para desfechos ruins com AUC 0,96, sensibilidade 82,6%, especificidade 96%, VPP 96,2% e VPN 85,7% (ponto de corte 0,5). A RNA é superior ao PELD/MELD para prever desfechos ruins em IHA
Devarbhavi, 2014(44)	Observacional retrospectivo	Investigar a capacidade de fatores prognósticos e vários modelos, incluindo o MELD para prever a mortalidade entre crianças com doença de Wilson e IHA	Os modelos de prognóstico, MELD/PELD, índice Nazer e critérios do Kings College são comparáveis com uma AUC entre 0,74 e 0,76
Khanna, 2014(45)	Observacional retrospectivo (poster)	Avaliar a utilidade prognóstica dos critérios do King's College, escores PELD e PRISM III para predição de mortalidade ou necessidade de TH na IHA	Os critérios do King's College, PELD e PELD72 (após 72 horas da admissão) predizem melhor o desfecho ruim do que o escore PRISM III em IHA, no entanto, a dinamicidade deste último é mais útil do que o escore PELD
Özçay,	Observacional	Determinar as	Embora os altos escores PELD

2016(46)	retrospectivo	etiologias, resultados e indicadores prognósticos em crianças com IHA	e PRISM estivessem relacionados a prognósticos ruins, nenhum limiar agudo para testes laboratoriais individuais pôde ser elucidado
Sanchez, 2017(47)	Observacional retrospectivo	Os objetivos do estudo foram determinar as causas e os resultados de curto prazo de IHA e avaliar o desempenho dos critérios de prognóstico usando o escore PELD	Um escore PELD $\geq 33$ na admissão foi associado a um desfecho ruim. Isso pode ajudar a estabelecer o momento ideal para a avaliação e listagem do TH, dependendo da etiologia da IHA
Núñez-Ramos, 2018(48)	Observacional retrospectivo	Os objetivos deste estudo foram analisar as características dos pacientes com IHA em nosso centro e avaliar o valor prognóstico do PELD calculado na admissão	Altas pontuações PELD no diagnóstico foram preditores precisos de um mau prognóstico em nossos pacientes com IHA
Alam, 2018(49)	Observacional retrospectivo	Identificar os marcadores prognósticos em IHA com HE avançada	O resultado em um caso de IHA com EH avançada pode ser previsto corretamente em 93,2% dos casos por um escore PELD em 72h de = 28, intervalo entre icterícia e EH > 6 dias e etiologia viral
Gilbert Pérez, 2018(50)	Observacional retrospectivo	Avaliar a etiologia e os resultados de crianças com IHA em um Centro de Transplante	Pacientes com IHA com escore PELD alto e presença de encefalopatia tiveram resultados piores. O escore

Lee, 2018(36)	Observacional retrospectivo	de Fígado Infantil e investigar a validade do PELD como indicador prognóstico  Identificar preditores de desfechos na IHA	PELD pode ser uma ferramenta útil para estabelecer o momento ideal para inclusão na lista de transplantes  A diferença entre o pico de BT e BT no diagnóstico e a diferença entre o pico de RNI e RNI no diagnóstico podem ser melhores valores prognósticos do que pico de BT e pico de RNI
Gopan, 2019(51)	Observacional retrospectivo	Avaliar os fatores de risco para mortalidade e comparar os índices prognósticos na IHA com Doença de Wilson	Menos de um terço dos pacientes com IHA por Doença de Wilson sobrevivem com fígado nativo. Presença de encefalopatia e o PELD na admissão predizem o resultado.
Raghuvanshi, 2019(52)	Observacional retrospectivo	Identificar os preditores de desfecho em IHA induzido por HVA e desenvolver modelo de prognóstico específico de HVA para lista de TH	O modelo Peds-HAV (RNI > 3.1, intervalo icterícia para encefalopatia > 6 dias e EH grau III/IV) é um modelo específico fácil, simples, dinâmico e de etiologia (HVA) baseado em 3 parâmetros objetivos, que determina o resultado com boa sensibilidade e especificidade e, portanto, deve ser usado como critério de lista de TH na IHA por HVA
Lal,	Observacional	Desenvolver e validar	O modelo Peds-HAV é um

2020(53)	retrospectivo	um modelo prognóstico específico de etiologia HVA em IHA pediátrica	modelo de prognóstico específico de etiologia (HVA) simples, dinâmico e de beira leito baseado em 3 parâmetros objetivos com sensibilidade e especificidade ideais, portanto, deve ser usado como critério de lista de transplante de fígado em IHA induzido por HVA
Lee, 2020(54)	Observacional retrospectivo	Desenvolver um novo modelo prognóstico com base em mudanças em dados laboratoriais seriados de pacientes com IHA pediátrica	Um sistema de pontuação prognóstica usando a mudança de BT/RNI pode ser útil para prever a mortalidade em pacientes com IHA

## 4. MÉTODOS

O estudo tem um caráter de coorte ambidirecional (retrospectivo) que apresentou duas fases. As diretrizes do TRIPOD (*Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*) foram seguidas.<sup>(55)</sup> *Primeira fase:* estudo piloto retrospectivo que englobou os pacientes com diagnóstico de IHA de 2004 até 2017 com o objetivo de avaliar possíveis fatores de risco associados ao desfecho da IHA nos pacientes admitidos no serviço de transplante hepático do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (ICr-HCUSP).<sup>(30)</sup> *Segunda fase:* estudo retrospectivo que incluiu os pacientes com diagnóstico de IHA desde o ano 2000 até 2019, incluindo prospectivamente os novos pacientes admitidos no serviço de transplante hepático do ICr-HCUSP. Modelos prognósticos e fatores de risco associados ao desfecho dos pacientes foram avaliados, baseados no banco de dados dos prontuários dos pacientes.

### 4.1. Critérios de inclusão

O critério de inclusão no estudo foram os pacientes pediátricos com diagnóstico de IHA admitidos no serviço de transplante hepático do ICr-HCUSP submetidos ou não a TH devido a IHA. O programa de TH teve início em 1994. Consideramos o período entre 1994 e 1999 como uma curva de aprendizagem e coletamos os dados dos pacientes a partir do ano 2000.

### 4.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão compreendem os pacientes com dados incompletos de prontuário, pacientes com idade menor que 30 dias de vida (> 37 semanas de idade pós-conceptual) ou maiores que 18 anos de vida na admissão, além dos pacientes com condições hepáticas crônicas, mesmo que reagudizadas.

### 4.3. Descrição da rotina do serviço de transplante hepático do ICr-HCUSP

O serviço de transplante hepático do ICr-HCUSP recebe pacientes transferidos de todo o Brasil, por se tratar de um centro de referência. O contato inicial geralmente é

por via telefônica com um dos membros da equipe, onde é solicitada vaga por suspeita de IHA. Os pacientes são admitidos em estágios variados de acometimento da função hepática. Percebe-se que nos últimos anos parece haver uma conscientização maior dos pediatras gerais e intensivistas, no sentido de detectar mais precocemente a possibilidade de evolução para falência hepática, solicitando transferência numa fase em que a criança ainda tem condições clínicas razoáveis, mas os exames já mostram progressiva piora de função hepática.

Uma vez concedida a vaga, o serviço de origem deve providenciar com urgência transporte para o paciente - de preferência com algum potencial doador vivo.(56) Muitas vezes, o médico do local de origem realiza uma triagem inicial sobre familiar que teria condições de ser doador. Infelizmente essa transferência pode durar alguns dias, um tempo que o paciente com IHA muitas vezes não dispõe, podendo resultar em desfecho desfavorável.

Uma vez admitido no ICr-HCUSP, coletam-se exames de função hepática, tipagem sanguínea e exames visando elucidação diagnóstica. Os critérios utilizados para priorização são os de Clichy e os do King's College. O paciente fica monitorado na UTI pediátrica e o estado neurológico é acompanhado intensivamente.

Quando os exames evidenciam que a evolução mostra piora progressiva de função hepática ou ocorre um acometimento neurológico, mesmo antes de ter os critérios satisfeitos, procura-se um potencial doador vivo para preparação para o TH. Isto envolve a realização de uma série de exames visando, com rapidez, avaliar minuciosamente o doador para que haja pouco risco para ele e que a qualidade do órgão e do transplante sejam as melhores possíveis. Quando o doador vivo não é parente próximo, necessita-se de autorização judicial emergencial para a cirurgia, podendo ocorrer de noite ou no fim de semana, inclusive.

Uma vez estabelecidos os critérios, a criança é priorizada e, quando disponível um doador cadavérico em boas condições, o transplante é realizado. Para indicação de um transplante intervivos, considera-se também o nível de consciência. Se, uma vez priorizada, não aparece doador cadavérico e a criança começa a rebaixar o sensório, o transplante intervivos é realizado.

Durante a espera, quando a criança deteriora neurologicamente, realiza-se exame de tomografia computadorizada de crânio para avaliar o grau de edema e eventuais

sangramentos. Tem-se utilizado plasmaférese nestes casos para dar uma maior sobrevida a essa criança até o aparecimento de um fígado para a realização do transplante. Quando evolui para disfunção renal, realiza-se diálise, sendo inclusive associada à plasmaférese em alguns casos.

Não se tem utilizado monitoração invasiva de pressão intracraniana (PIC) pelos riscos inerentes à instalação do transdutor de PIC e ausência de evidências de melhora do desfecho.

#### 4.4. Primeira fase do estudo

Na primeira etapa do estudo, foram analisados retrospectivamente os pacientes admitidos entre os anos 2004 e 2017 com o intuito de avaliar possíveis fatores prognósticos relacionados ao desfecho dos pacientes com IHA. Caso fatores de prognósticos fossem identificados através dos métodos estatísticos empregados, iniciariamos a fase 2 com um maior número de pacientes, tanto do ramo retrospectivo quanto do prospectivo para a construção de um modelo prognóstico para avaliar a não-melhora dos pacientes pediátricos com IHA.

Os prontuários foram consultados com a devida autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (anexo I). As características demográficas, clínicas, exames laboratoriais na admissão, presença de encefalopatia e diagnóstico etiológico foram pesquisados e anotados em uma planilha para posterior análise estatística, como descritos na Tabela 4.

*Tabela 4.* Dados pesquisados nos prontuários dos pacientes.

<b>Variável</b>	<b>Dados</b>
ID Paciente	
Data Nascimento	
Sexo	
Origem (cidade)	
Diagnóstico	
Transplante (data)	
Tipo de transplante (doador vivo/cadáver)	



Desfecho (alta/óbito)	
Icterícia (data)	
Encefalopatia (data)	
Diálise (data)	
Intubação Orotraqueal (IOT) (data)	
Monitorização Pressão Intracraniana (PIC) (data)	
Amônia	
TGO	
TGP	
Bilirrubina Total (BT)	
Bilirrubina Direta (BD)	
Glicose	
RNI	
Lactato	
Albumina	
Ureia	
Creatinina	

#### 4.5. Segunda fase do estudo

A partir dos dados da primeira fase do estudo, realizamos a fase 2 do estudo, incluindo pacientes desde o ano 2000, além de incluir os novos pacientes admitidos nos anos 2018 e 2019.

Com um número maior de pacientes e, portanto, maior poder estatístico, testamos novamente as mesmas variáveis com o intuito de encontrar, além de fatores de risco, um modelo prognóstico para os pacientes admitidos com IHA.

O desfecho principal de interesse foi a “não melhora clínica” (melhorou vs. não melhorou). A melhora clínica foi dada pelos eventos “alta” e “não necessidade de transplante”. Por outro lado, a piora clínica foi observada nos casos com “necessidade de transplante” ou “óbito”.

#### 4.6. Metodologia Estatística

Estatísticas descritivas foram utilizadas para apresentar as características dos pacientes. Frequências e porcentagens foram calculadas para as variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas: média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo.

Associação entre as variáveis qualitativas e o desfecho foi avaliada pelo teste exato de Fisher (quando 25% ou mais dos valores esperados eram menores que 5) ou o teste qui-quadrado de Pearson. A distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, e posteriormente utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos (melhorou vs. não-melhorou).

O modelo de regressão logística foi utilizado para o cálculo dos coeficientes de regressão e também os valores de odds ratio (OR) assim como os intervalos de confiança de 95%. O ajuste do modelo foi testado pelo teste de Hosmer-Lemeshow sob a hipótese nula que o modelo é bom.

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi utilizada para avaliar sensibilidade e especificidade da variável associada com o desfecho e assim determinar o ponto de corte. Valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, assim como a acurácia foram calculados.

Ao contrário dos ensaios clínicos convencionais com controles, não existem ferramentas simples para calcular o tamanho da amostra necessária para um estudo de modelagem de predição multivariada. Em geral, o número de preditores no modelo não é determinado antes de conduzir à análise estatística para construção do modelo.(35)

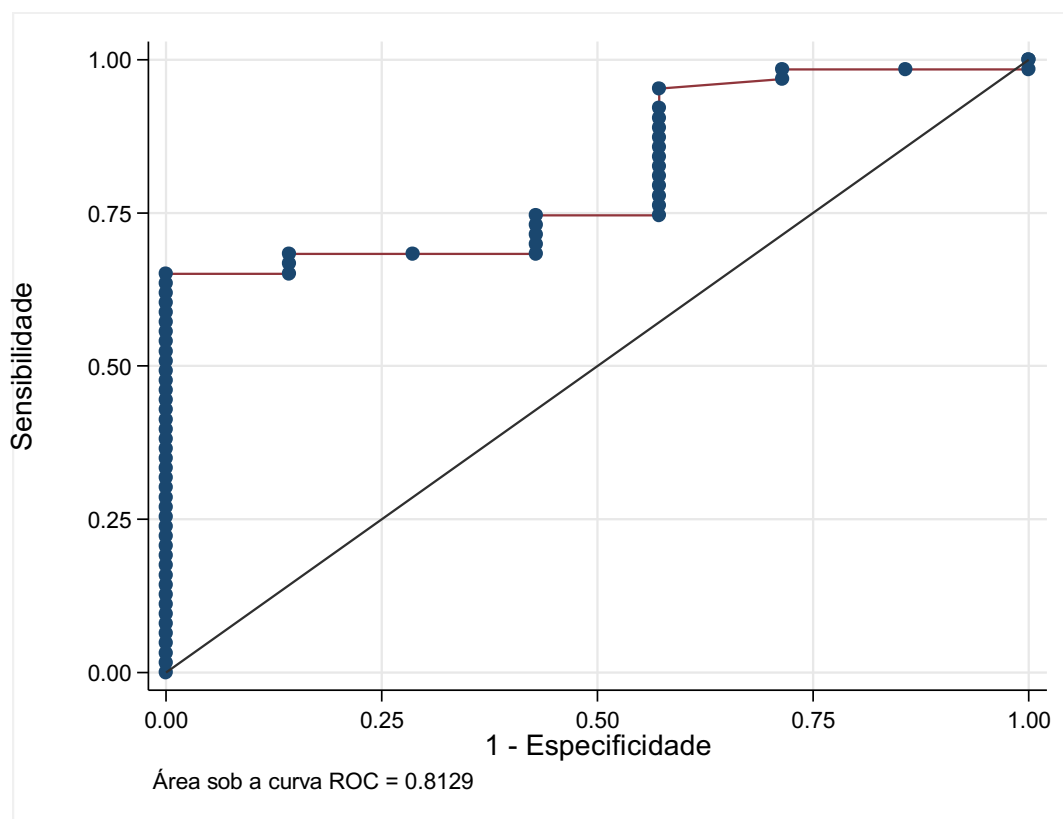
O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando o software estatístico SPSS v.18 para Windows.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Primeira fase (prospecção de fatores de risco)

Foram incluídos no estudo 80 pacientes com dados disponíveis à época. Com esses dados retrospectivos realizamos análise estatística para avaliar se havia algum fator prognóstico com associação com o desfecho óbito/TH, ou seja, não melhora. Foi encontrada uma associação entre o RNI  $\geq 4,26$  e “não melhora” clínica (óbito/TH) com uma curva ROC = 0,81 (Gráfico 1).

Gráfico 1. Curva ROC para RNI e desfecho dos pacientes com IHA.



Os valores de *cut-off* para o RNI estão na Tabela 8.2 do apêndice.

### 5.2. Segunda fase (construção do modelo prognóstico)

A pesquisa de prontuários revelou 134 pacientes com diagnóstico de IHA. Desses

pacientes, 8 foram admitidos antes do ano 2000, que é o início do estudo e 6 estavam com dados incompletos no prontuário, sendo excluídos. Restaram 120 pacientes para análise. A Tabela 5 mostra os pacientes por etiologia de IHA, sendo que as hepatites virais predominam e não foi possível determinar a causa em 53,3% dos casos. Encontrou-se que 13,3% (16/120) das crianças apresentaram melhora clínica sem TH. Esse dado é importante quando se pretende construir um modelo prognóstico e identificar fatores de risco.

*Tabela 5.* Etiologia da IHA e desfecho dos pacientes.

Diagnóstico	Desfecho		Total
	Melhorou n=16 n (%)	Não melhorou n=104 n (%)	
Doença de Wilson	0	6 (5,8)	6 (5,0)
Erro inato do metabolismo	1 (6,3)	2 (1,9)	3 (2,5)
Hepatite autoimune	3 (18,8)	7 (6,7)	10 (8,3)
Hepatite por vírus A	1 (6,3)	14 (13,5)	15 (12,5)
Hepatite viral inespecífica	0	3 (2,9)	3 (2,5)
Genética	0	1 (1,0)	1 (0,8)
Febre amarela	1 (6,3)	0	1 (0,8)
Intoxicação	1 (6,3)	2 (1,9)	3 (2,5)
Pós vacinal (febre amarela)	1 (6,3)	2 (1,9)	3 (2,5)
Vírus Epstein-Barr	1 (6,3)	0	1 (0,8)
Hepatite por vírus B	1 (6,3)	2 (1,9)	3 (2,5)
Leptospirose	0	1 (1,0)	1 (0,8)
Hepatite por vírus E	0	1 (1,0)	1 (0,8)
Parvovírus B19	2 (12,5)	1 (1,0)	3 (2,5)
Síndrome de Reye	0	1 (1,0)	1 (0,8)
Trauma	0	1 (1,0)	1 (0,8)
Indeterminado	4 (25,0)	60 (57,7)	64 (53,3)

As características demográficas dos pacientes por desfecho estão descritas na Tabela 6. Não foram observadas diferenças significativas entre meninos e meninas segundo o desfecho ( $p=0,053$ ). A idade de admissão entre crianças que realizaram ou não o transplante não foi significativo estatisticamente ( $p=0,745$ ). Observou-se que a maioria dos pacientes eram referidos do Estado de São Paulo, no entanto não houve associação estatisticamente significativa entre a condição clínica e a procedência ( $p=0,597$ ).

*Tabela 6.* Características demográficas e desfecho das crianças diagnosticadas com IHA.

Característica	<i>n</i> <sub>missing</sub>	Desfecho			Valor de p
		Melhorou	Não melhorou	Total	
		n=16 n (%)	n=104 n (%)	n= 120 n (%)	
<i>Gênero</i>					0,053 <sup>1</sup>
Feminino		12 (75,0)	51 (49,0)	63 (52,5)	
Masculino		4 (25,0)	53 (51,0)	57 (47,5)	
<i>Idade na admissão (meses)</i>	3				0,745 <sup>2</sup>
Média (DP)		72,8 (61,8)	76,3 (57,0)	75,8 (57,4)	
Mediana (vmín-vmáx)		63,5 (2-202)	67,0 (2-192)	67 (2-202)	
<i>Procedência</i>	7				0,597 <sup>1</sup>
Estado de São Paulo		11 (68,8)	60 (61,9)	71 (62,8)	
Fora do Estado de São Paulo		5 (31,3)	37 (38,1)	42 (37,2)	
<i>Icterícia</i>					<b>0,035<sup>3</sup></b>
Não		6 (37,5)	15 (14,4)	21 (17,5)	
Sim		10 (62,5)	89 (85,6)	99 (82,5)	
<i>UTIP ICr</i>					<b>0,005<sup>3</sup></b>
Não		9 (56,3)	22 (21,2)	31 (25,8)	
Sim		7 (43,8)	82 (78,8)	89 (74,2)	
<i>Monitor PIC</i>					<b>0,021<sup>3</sup></b>
Não		16 (100)	77 (74,0)	93 (77,5)	
Sim		0	27 (26,0)	27 (22,5)	
<i>IOT</i>					<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>
Não		11 (68,8)	13 (12,5)	24 (20,0)	
Sim		5 (31,3)	91 (87,5)	96 (80,0)	
<i>Diálise</i>					0,212 <sup>4</sup>
Não		16 (100)	91 (87,5)	107 (89,2)	
Sim		0	13 (12,5)	13 (10,8)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. <sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste Mann-Whitney para grupos independentes; <sup>3</sup> Teste exato de Fisher; <sup>4</sup> Teste qui-quadrado de Pearson. UTI ICr: Internação na UTI do Instituto da Criança; PIC: pressão intracraniana; IOT: Intubação orotraqueal.

A presença de icterícia foi observada em aproximadamente 86% das crianças que não melhoraram, enquanto 63% das crianças que melhoraram apresentaram essa característica (p=0,035). Houve associação entre a internação na UTI-ICr, PIC, IOT e a condição de melhora do paciente (p<0,05).

## 5.3. Análise dos fatores associados com a condição clínica

Na Tabela 7 são apresentadas as variáveis consideradas como possíveis fatores associados com o risco para realização de TH. Dentre estes fatores, a idade menor que 1 ano, doença autoimune e HVA não foram associadas com a condição clínica. Por outro lado, houve associação entre a presença de encefalopatia e o desfecho ( $p=0,002$ ). Também encontramos diferenças estatisticamente significativas entre as distribuições da concentração de amônia ( $p=0,042$ ), RNI ( $p<0,001$ ), bilirrubina total ( $p=0,015$ ) e lactato ( $p=0,036$ ). Outros exames laboratoriais não apresentaram associação estatisticamente significativa.

Tabela 7. Fatores associados com o desfecho das crianças com IHA.

Característica	$n_{missing}$	Condição de melhora		Total n=120 n (%)	Valor de p
		Melhorou n=16 n (%)	Não melhorou n=104 n (%)		
<i>Idade &lt;1 ano</i>	3				1 <sup>1</sup>
Não		13 (81,3)	84 (83,2)	97 (82,9)	
Sim		3 (18,8)	17 (16,8)	20 (17,1)	
<i>Doença autoimune</i>	0				1 <sup>1</sup>
Não		16 (100)	101 (97,1)	117 (97,5)	
Sim		0	3 (2,9)	3 (2,5)	
<i>HVA</i>	0				1 <sup>1</sup>
Não		15 (93,8)	93 (89,4)	108 (90,0)	
Sim		1 (6,3)	11 (10,6)	12 (10,0)	
<i>Encefalopatia</i>	7				<b>0,002<sup>1</sup></b>
Não		6 (42,9)	8 (8,1)	14 (12,4)	
Sim		8 (57,1)	91 (91,9)	99 (87,6)	
<i>Amônia</i>	16				<b>0,042<sup>2</sup></b>
Média (DP)		105,1 (73,5)	147,0 (116,6)	141,3 (112,4)	
Mediana (Q1-Q3)		89 (56-121,3)	135,5 (86-182)	124,9 (73-173,8)	
<i>INR</i>	6				<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
Média (DP)		2,9 (2,0)	7,5 (4,5)	6,9 (4,6)	
Mediana (Q1-Q3)		2,3 (1,7-3,7)	6,1 (3,9-10)	5,4 (3,4-9,4)	
<i>TGO</i>	7				0,217 <sup>2</sup>
Média (DP)		1955,6 (2478,1)	1234,8 (1720,4)	1336,8 (1850,1)	
Mediana (Q1-Q3)		965 (367,5-2811)	678 (241-1355)	697 (245-1388)	
<i>TGP</i>	7				0,059 <sup>2</sup>
Média (DP)		1901,9 (1713,5)	1109,9 (1183,5)	1222,0 (1292,6)	
Mediana (Q1-Q3)		1320 (475-3297)	749 (283-1403)	863 (284,5-1575)	
<i>Bilirrubina total</i>	6				<b>0,015<sup>2</sup></b>
Média (DP)		13,7 (10,4)	20,9 (10,0)	19,9 (10,3)	
Mediana (Q1-Q3)		13,1 (4,4-21,1)	20,1 (14,0-27,6)	19,0 (13,4-27,3)	
<i>Bilirrubina direta</i>	6				0,146 <sup>2</sup>
Média (DP)		10,8 (7,9)	14,3 (8,2)	13,8 (8,2)	
Mediana (Q1-Q3)		11,4 (3,7-16,7)	13,3 (7,5-19,3)	13,1 (7,3-18,7)	
<i>Creatinina</i>	6				0,516 <sup>2</sup>

Média (DP)		3,9 (13,1)	0,6 (0,8)	1,1 (5,0)	
Mediana (Q1-Q3)		0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,2-0,6)	0,4 (0,2-0,6)	
<i>Lactato</i>	29				<b>0,036<sup>2</sup></b>
Média (DP)		26,3 (18,9)	47,2 (39,0)	44,6 (37,7)	
Mediana (Q1-Q3)		17 (15-41)	32,8 (22,9-64,7)	31 (19,3-63,5)	
<i>Albumina</i>	7				0,284 <sup>2</sup>
Média (DP)		3,0 (0,5)	2,9 (0,7)	2,9 (0,7)	
Mediana (Q1-Q3)		3,1 (2,7-3,5)	2,9 (2,5-3,2)	2,9 (2,5-3,3)	
<i>Glicemia</i>	15				0,353 <sup>2</sup>
Média (DP)		89,9 (54,7)	97,7 (49,3)	96,6 (49,9)	
Mediana (Q1-Q3)		82 (69-90)	89 (66-118)	86 (66,5-115,5)	
<i>Ureia</i>	6				0,350 <sup>2</sup>
Média (DP)		23,1 (28,3)	20,5 (27,2)	20,9 (27,2)	
Mediana (Q1-Q3)		12,5 (9,5-24)	11 (9-18)	11 (9-19,3)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; NA: não avaliável. <sup>1</sup> Teste exato de Fisher; <sup>2</sup> Teste de Mann-Whitney para grupos independentes.

Com o objetivo de avaliar a existência de correlação linear entre os exames laboratoriais, calculamos o coeficiente de correlação de Spearman para a amostra total. Os resultados são apresentados na Tabela 8. A concentração de amônia foi correlacionada positivamente com o RNI e o lactato, mas essa correlação foi fraca embora estatisticamente significativa. Correlação negativa foi observada entre amônia e ureia. O RNI também se correlacionou negativamente com a ureia. TGO e TGP apresentaram correlação positiva forte; TGO também foi correlacionado com a bilirrubina total, mas de forma negativa assim com o TGP. Bilirrubina total e direta também estavam altamente correlacionadas. Creatinina e ureia se associaram positivamente com correlação moderada.

Tabela 8. Correlação entre os exames laboratoriais das crianças com IHA.

Correlação <sup>1</sup> Valor de p n	INR	TGO	TGP	Bilirrubina total	Bilirrubina direta	Creatinina	Lactato	Albumina	Glicemia	Ureia
Amônia	0,404** <0,001 103	0,112 0,262 103	0,131 0,186 103	-0,002 0,983 104	-0,030 0,761 104	-0,150 0,129 104	0,258* 0,014 90	-0,098 0,323 104	0,189 0,069 94	-0,229* 0,019 104
INR		-0,069 0,468 112	-0,088 0,356 112	0,084 0,375 113	0,011 0,907 113	-0,057 0,551 112	0,305** 0,003 90	-0,056 0,559 112	0,180 0,068 103	-0,279** 0,003 112
TGO			0,887** <0,001 112	-0,301** 0,001 113	-0,135 0,155 113	0,025 0,791 112	0,011 0,919 89	-0,100 0,298 111	-0,028 0,783 102	-0,009 0,925 112
TGP				-0,272** 0,004	-0,129 0,175	0,051 0,597	-0,062 0,566	-0,003 0,972	0,005 0,961	-0,017 0,862

	113	113	112	89	111	102	112
Bilirrubina total		0,900**	-0,129	0,003	-0,013	-0,162	-0,153
		<0,001	0,172	0,980	0,888	0,103	0,105
		114	113	90	112	103	113
Bilirrubina direta			-0,098	0,027	-0,097	-0,102	-0,101
			0,302	0,798	0,309	0,305	0,288
			113	90	112	103	113
Creatinina				0,213*	-0,074	-0,081	0,450**
				0,044	0,440	0,416	<0,001
				90	112	102	114
Lactato					-0,217*	0,075	-0,115
					0,039	0,488	0,282
					91	87	90
Albumina						0,021	-0,125
						0,833	0,190
						102	112
Glicemia							0,015
							0,879
							102

\* Significativo p<5%; \*\* Significativo p<1%. <sup>1</sup> Coeficiente de correlação de Spearman.

Os fatores associados com o desfecho clínico foram avaliados pela regressão logística binária onde o evento de interesse (variável de desfecho) foi a “não melhora” da condição clínica. Inicialmente, foram avaliadas todas as variáveis independentes com o desfecho da condição clínica e calculados os *odds ratio* (OR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Posteriormente, foram construídos modelos de regressão múltipla e apresentados pelos valores dos coeficientes de correlação para o cálculo da probabilidade de “não melhora clínica”.

Na Tabela 9 apresentamos a análise univariada da associação entre as variáveis independentes e o desfecho de interesse. A presença de icterícia, internação na UTI-ICr, IOT, encefalopatia, RNI, TGP e bilirrubina total foram independentemente associadas com a condição clínica.

*Tabela 9.* Análise univariada dos fatores associados com o desfecho das crianças com IHA.

Variável	OR (IC95%)	Valor de p
Gênero		
Feminino	1	
Masculino	3,12 (0,94-10,30)	0,062



<i>Idade na admissão (meses)</i>		1,001 (0,99-1,01)	<i>0,819</i>
<i>Procedência</i>	SP	1	
	Fora SP	1,36 (0,44-4,22)	<i>0,598</i>
<i>Icterícia</i>	Não	1	
	Sim	3,56 (1,13-11,25)	<b>0,031</b>
<i>UTI ICr</i>	Não	1	
	Sim	4,79 (1,61-14,31)	<b>0,005</b>
<i>Monitor PIC</i>	Não		
	Sim	NA	
<i>IOT</i>	Não	1	
	Sim	15,40 (4,61-51,45)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Diálise</i>	Não		
	Sim	NA	
<i>Idade &lt;1 ano</i>	Não	1	
	Sim	0,88 (0,23-3,41)	<i>0,850</i>
<i>Doença autoimune</i>	Não		
	Sim	NA	
<i>HVA</i>	Não	1	
	Sim	1,77 (0,21-14,76)	<i>0,596</i>
<i>Encefalopatia</i>	Não	1	
	Sim	8,53 (2,37-30,74)	<b>0,001</b>
<i>Amônia</i>		1,007 (0,998-1,017)	<i>0,132</i>
<i>RNI</i>		2,109 (1,343-3,310)	<b>0,001</b>
<i>TGO</i>		0,9998 (0,9996-1,00007)	<i>0,161</i>
<i>TGP</i>		0,9996 (0,999-1,00)	<b>0,029</b>
<i>Bilirrubina total</i>		1,084 (1,019-1,154)	<b>0,011</b>
<i>Bilirrubina direta</i>		1,061 (0,985-1,143)	<i>0,121</i>
<i>Creatinina</i>		0,902 (0,728-1,117)	<i>0,343</i>
<i>Lactato</i>		1,029 (0,995-1,064)	<i>0,093</i>
<i>Albumina</i>		0,790 (0,366-1,704)	<i>0,548</i>
<i>Glicemia</i>		1,004 (0,991-1,016)	<i>0,578</i>
<i>Ureia</i>		0,997 (0,979-1,015)	<i>0,724</i>

OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%. NA: Não avaliável. UTI ICr: Internação da UTI pediátrica do Instituto da Criança – FMUSP; PIC: Pressão intracraniana; IOT: Intubação orotraqueal; HVA: Hepatite por vírus A; RNI: Razão normalizada internacional.

A partir dos resultados anteriores foi possível obter dois modelos de regressão logística múltipla que poderiam explicar a condição de piora clínica das crianças com IHA. Foram então calculados os coeficientes de regressão para cada um dos modelos possíveis, assim como medidas de acurácia. Os resultados são apresentados na Tabela 10.

Ambos os modelos foram submetidos ao teste de Hosmer-Lemeshow que avalia o ajuste do modelo sob a hipótese nula que “o modelo é bom”. Verifica-se que para o modelo 1 não se rejeita a hipótese nula. Por outro lado, o modelo 2 rejeitou a hipótese nula que o modelo é bom.

*Tabela 10.* Descrição das variáveis e modelos construídos para a condição clínica das crianças diagnosticadas com IHA.

Coefficiente	Variável	Descrição	Não ajustado	IC95%	Modelo 1 (RNI/TGP)	Modelo 2 (RNI/BT)
$\beta_0$		Intercepto			-0,606	-2,277
		Valor de p			0,486	<b>0,016</b>
$\beta_1$	$x_1$	INR	0,746	(0,295; 1,197)	0,716	0,688
		Valor de p	<i>0,001</i>		<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
$\beta_2$	$x_2$	TGP	-0,000391	(-0,0007; -0,00004)	-0,000459	
		Valor de p	<i>0,029</i>		<i>0,051</i>	
$\beta_3$	$x_3$	Bilirrubina total	0,081	(0,018; 0,143)		0,064
		Valor de p	<i>0,011</i>			<i>0,052</i>
<i>Área sob a curva</i>					0,8678	0,8840
<i>Sensibilidade</i>					97,92%	96,91%
<i>Especificidade</i>					31,25%	37,50%
<i>Valor preditivo positivo</i>					89,52%	90,38%
<i>Valor preditivo negativo</i>					71,43%	66,67%
<i>Acurácia</i>					88,39%	88,50%
<i>Hosmer-Lemeshow</i>		<i>Qui-quadrado</i>			6,36	17,50
		<i>(valor de p)</i>			<i>0,607</i>	<b>0,025</b>

IC95%: Intervalo de confiança de 95% para o beta ( $\beta$ ).

A partir dos resultados da regressão logística, calculamos a probabilidade de não melhora da condição clínica segundo as covariáveis.

A equação para determinar essa probabilidade é determinada pela fórmula:

$$P(\text{Não melhora clínica}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)}$$

Onde os  $\beta$ 's são os coeficientes de regressão e os  $x$ 's são as variáveis (descritas na Tabela 10). Na Tabela 11 são apresentados os resultados das equações para cada um dos modelos construídos.

*Tabela 11.* Equações de dois modelos prognósticos para determinar a probabilidade de não melhora da condição clínica das crianças com IHA.

n	Modelo
112	<i>Modelo 1: RNI e TGP</i>
	$P(\text{Não melhora}) = \frac{\exp(-0,606 + 0,716x_1 - 0,000459x_2)}{1 + \exp(-0,606 + 0,716x_1 - 0,000459x_2)}$
113	<i>Modelo 2: RNI e bilirrubina total</i>
	$P(\text{Não melhora}) = \frac{\exp(-2,277 + 0,688x_1 + 0,064x_2)}{1 + \exp(-2,277 + 0,688x_1 + 0,064x_2)}$

Onde:  $x_1$  = variável 1 e  $x_2$  é a variável 2- ou seja, no modelo 1:  $x_1$  = RNI e  $x_2$  = TGP e no modelo 2:  $x_1$  = RNI e  $x_2$  = Bilirrubina total.

A curva ROC foi construída para a variável RNI (Gráfico 2), modelo 1 (Gráfico 3) e modelo 2 (Gráfico 4), evidenciando um bom poder de discriminação para o RNI (maior do que na fase retrospectiva) e dois modelos prognósticos construídos: modelo 1 (RNI/TGP) e modelo 2 (RNI/BT), sendo que o modelo 1 é bem ajustado e não rejeitou a hipótese nula, no teste de Hosmer-Lemeshow, de que o modelo é bom. Portanto, apesar do modelo 2 apresentar uma boa sensibilidade e boa curva ROC com área sob a curva (AUC) de 0,88, o modelo não passou no teste de Hosmer-Lemeshow que é fundamental para mostrar se o modelo é bom. Assim, temos apenas um modelo que se encaixa as todas as características requeridas para ser um bom modelo prognóstico de acordo com os preceitos do TRIPOD, que é o modelo 1 (RNI/TGP).

*Gráfico 2.* Curva ROC para RNI.

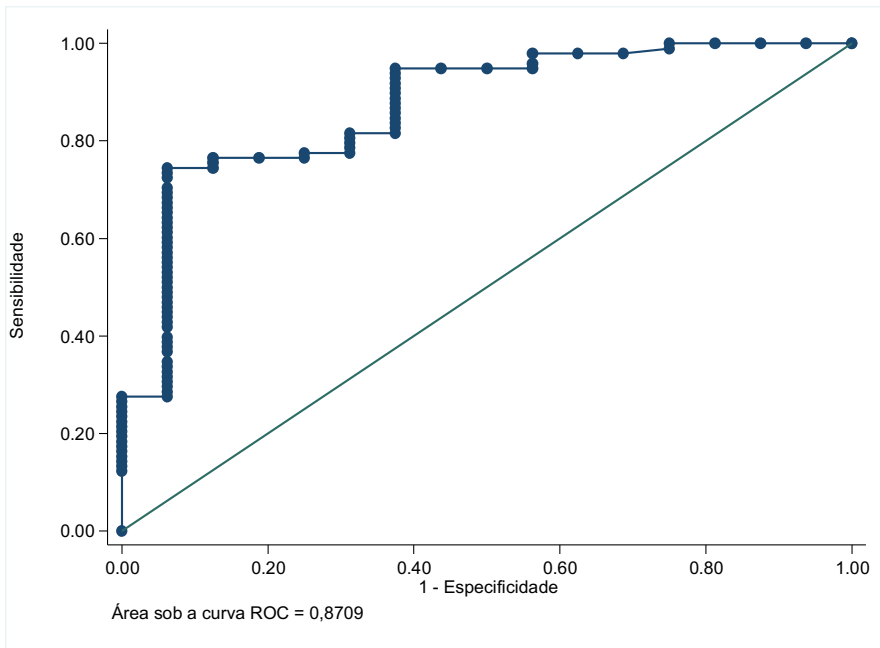


Gráfico 3. Curva ROC do modelo 1: RNI e TGP.

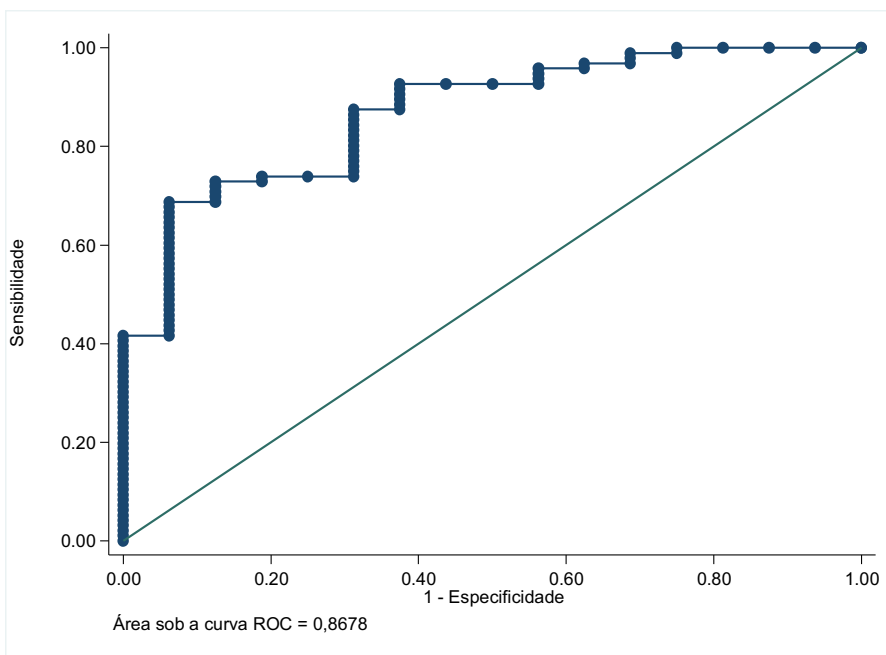
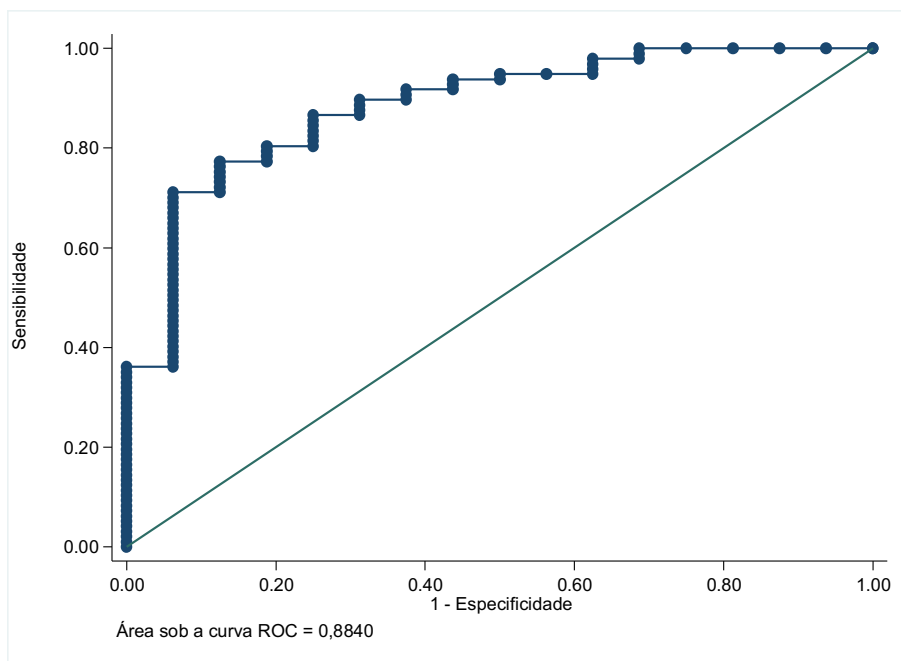


Gráfico 4. Curva ROC do modelo 2: RNI e bilirrubina total.



A partir desses dados, construímos uma planilha de Excel® para o cálculo automático da probabilidade de não melhora do paciente após inserir os valores das variáveis (Planilha 1). A planilha foi construída baseada no modelo 1 (INR/TGP), pois foi o único modelo que não rejeitou a hipótese nula ( $p=0,607$ ) de que o modelo é bom. Utilizamos um exemplo hipotético de um paciente com INR de 4 e um valor de TGP DE 150. A probabilidade de não melhora desse paciente com IHA de acordo com o modelo prognóstico é de 0,8992 (ou 89,92%).

*Planilha 1.* Planilha para cálculo automático da probabilidade de não melhora do paciente com IHA de acordo com o modelo prognóstico 1 (Preenchida com os dados de um paciente hipotético).

#### Modelo 1 (INR/TGP)

#### Variáveis na equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% IC para EXP(B)	
							Inferior	Superior
INR 0 v2	0,715821	0,229	9,778	1	0,002	2,046	1,306	3,204
TGP 0 v2	-0,000459	0,000	3,811	1	0,051	1,000	0,999	1,000
Constante	-0,606291	0,871	0,485	1	0,486	0,545		

a. Variável(is) inserida(s) no passo 1: INR 0 v2, TGP 0 v2.

**Probabilidade de Não Melhora = 0,8992**

INR= 4  
TGP= 150

B= beta; S.E.= *standard error* (desvio padrão); Wald (teste de Wald); df = graus de liberdade; Sig.= valor de p; Exp(B) = *Odds ratio*.

## 6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo sobre modelos prognósticos e fatores de risco em pacientes pediátricos com IHA realizado no Brasil. Construímos um modelo prognóstico baseado nos dados laboratoriais dos pacientes que atende aos critérios estatísticos necessários para ser considerado bom pelos critérios do TRIPOD.(34)(55) Em relação aos fatores de risco para desfecho desfavorável na IHA (óbito/TH), foram realizadas análises univariadas para associação entre as variáveis selecionadas e o desfecho dos pacientes com IHA. Houve significância estatística para a presença de encefalopatia ( $p = 0,001$ ), RNI ( $p = 0,001$ ), TGP ( $p = 0,029$ ) e BT ( $p = 0,011$ ). A regressão logística multivariada foi empregada a seguir para construir modelos prognósticos baseados nos resultados da análise univariada: modelo 1 (RNI/TGP) e modelo 2 (RNI/BT). A característica de operação do receptor (ROC) foi calculada para ambos os modelos e a área sob a curva (AUC) foi de 0,87 para o modelo 1 e 0,88 para o modelo 2, o que é bom considerando-se que 1,0 é o ideal e  $> 0,8$  é considerado aceitável.(34) A AUC ou “estatística c” resume o quão bom o modelo é na discriminação entre resultados. Ela nos permite criar uma curva ROC e um relatório completo de sensibilidade/especificidade. A curva ROC é uma ferramenta fundamental para avaliação de testes diagnósticos.(37).

O teste Hosmer-Lemeshow é um teste de “ajuste perfeito” para regressão logística, especialmente para modelos de previsão de risco, como o caso deste estudo. Um teste de qualidade de ajuste informa o quão bem seus dados se ajustam ao modelo.(35) Ambos os modelos foram submetidos ao teste de Hosmer-Lemeshow que avalia o ajuste do modelo sob a hipótese nula de que “o modelo é bom”. Para o modelo 1, não se rejeita a hipótese nula ( $p=0,607$ ), ou seja, não se rejeita que o modelo seja bom. Por outro lado, verifica-se que para o modelo 2 a hipótese nula é rejeitada ( $p=0,025$ ), ou seja, rejeita-se que o modelo seja bom, apesar de ter apresentado uma boa sensibilidade (96,91%), bom VPP (90,38%) e boa acurácia (88,5%). Portanto, apenas o modelo 1 (RNI/TGP) é considerado ajustado e pode ser utilizado para a finalidade de avaliar a chance de não melhora clínica do paciente com IHA. Não por acaso o modelo prognóstico utiliza os dados de RNI e TGP dos pacientes com IHA para mau prognóstico, pois são variáveis intrinsicamente ligadas à função hepática. Apesar da análise univariada ter mostrado que a BT também se relaciona bem como fator de risco na IHA, não houve sucesso na construção do modelo prognóstico, pois o teste de Hosmer-Lemeshow rejeitou a hipótese

nula de que o este modelo seja bom.

Interessante notar que na primeira fase do estudo, não conseguimos construir qualquer modelo prognóstico que atendesse às características necessárias para ser considerado bom. Entretanto, o RNI isoladamente apresentou uma boa correlação com o desfecho de “não-melhora” dos pacientes com IHA, com uma área sob a curva ROC de 0,81 e um valor de *cut-off* de 4,26 para uma especificidade de 100% (apêndice 8.2). Nesta primeira fase do estudo, o RNI já indicava ser uma variável importante para a construção do modelo prognóstico.

Na IHA, um equilíbrio adequado entre sensibilidade e especificidade é essencial, pois a sensibilidade reduzida (baixo valor preditivo positivo) pode levar à falha em listar um paciente para LT que teria morrido subsequentemente, mas a especificidade reduzida (baixo valor preditivo negativo) carrega um risco de TH desnecessário em um paciente que provavelmente se recuperaria espontaneamente. Portanto, determinar o prognóstico na IHA é fundamental. O desafio consiste em identificar pacientes com IHA para os quais as chances de sobrevivência sem TH são nulas e com antecedência suficiente para evitar o desenvolvimento de complicações graves que possam contraindicar o TH.(5) Marcadores prognósticos específicos podem determinar se existe a possibilidade de recuperação sem TH. Inúmeros modelos prognósticos têm sido investigados, principalmente em adultos, com sucesso variável. O modelo ideal para prever o resultado garantiria que todos os pacientes que precisam de TH sejam transplantados (Sensibilidade: valor preditivo positivo), e todos os pacientes que sobreviveriam não receberiam (Especificidade: valor preditivo negativo), mas atualmente não existe um modelo ótimo.(57)

Analisando as características do modelo prognóstico 1 (RNI/TGP), temos uma AUC de 0,87, uma sensibilidade de 97,92%, a especificidade é de 31,25%, o valor preditivo positivo é de 89,52%, o valor preditivo negativo é de 71,43% e a acurácia é de 88,39%. Em um modelo prognóstico onde o desfecho é “não melhora” a sensibilidade alta é fundamental para reduzir ao máximo o número de falsos positivos.(35) Nota-se, entretanto, que a especificidade do modelo é baixa (31,25%), tornando o modelo mais sujeito a falsos negativos, ou seja, pacientes que poderiam sobreviver sem TH e não são detectados. O balanço entre sensibilidade e especificidade é bastante conhecido nos modelos prognósticos, sendo que a sensibilidade é um fator mais importante para o tipo de modelo prognóstico que construímos, pois identificará com maior certeza os pacientes



com maior chance de não melhorar.(35)

Os modelos prognósticos têm a característica de discriminar aqueles pacientes com maior chance de ter um desfecho desfavorável e, portanto, serem candidatos para o TH e constituem uma ferramenta importante para a equipe de TH, pois auxiliam na tomada de decisão. Se a equipe decidir priorizar para a lista de TH um paciente que poderia ter uma recuperação espontânea ou postergar um TH em paciente que não irá se recuperar, são duas situações prejudiciais aos pacientes e que um modelo prognóstico pode auxiliar na tomada de decisão.

Conforme evidenciado pela revisão da literatura, não há um modelo prognóstico ideal atualmente. Mais que isso, não há um modelo que tenha sido construído no Brasil com os fenótipos que apresentamos por aqui. Na revisão da literatura realizada, os modelos prognósticos mais testados foram os critérios do Kings College, MELD/PELD, Clichy, com resultados variados em termos de sensibilidade e especificidade.(40)(41)(31)(47)(44)(45)(48)(50) O critério do Kings College, que é o critério mais amplamente usado para listagem de TH na IHA, tem baixa sensibilidade variando de 61 a 72% em vários estudos que avaliaram este modelo na faixa etária pediátrica.(58)(33) Sanchez reportou que a pontuação PELD na admissão tinha excelente acurácia diagnóstica com AUC=0,88 (especificidade de 81%, sensibilidade de 86%).(59) Rajanayagam e colegas mostraram um pico de pontuação PELD/MELD com *cut-off* de 42 e AUC=0,856 para desfechos ruins, com sensibilidade de 66% e especificidade de 92%.(4) Entretanto, o estudo de Lee e colegas mostrou que o valor de *cut-off* para o PELD/MELD era de 31 com AUC=0.788 (especificidade de 62%, sensibilidade de 90%). No estudo de El-Karakasy e colegas, o escore PRISM foi significativamente associado à mortalidade ( $p = 0,04$ ), porém o melhor valor de *cut-off* foi 9,5 (especificidade de 61%, sensibilidade de 70,6%).(60)

Os dados da literatura médica sobre os modelos prognósticos são conflitantes. Yantorno (2007)(40) foi o primeiro a mostrar que MELD/PELD são superiores aos critérios do King's College e Clichy para avaliar o prognóstico em IHA. Enquanto Malla (2010)(31) mostrou que os escores PELD/MELD parecem tão úteis quanto os critérios do King's College para avaliar o prognóstico na IHA em pediatria, pois não encontraram diferenças entre eles nas determinações iniciais e antes dos resultados e concluem que estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar os critérios do King's College e as combinações PELD/MELD a fim de melhorar a eficácia prognóstica.

Devarbhavi (2014)(44) mostrou que os modelos de prognóstico MELD/PELD, índice Nazer e critérios do Kings College são comparáveis com uma AUC entre 0,74 e 0,76.

O critério de Clichy foi desenvolvido por Bernuau e colegas em 1986 a partir de uma análise multivariada de 115 pacientes com infecção fulminante por hepatite B.(61) O grau de coma e redução do nível de fator V inferior a 20% (idade <30 anos) ou inferior a 30% (idade > 30 anos) foram determinados como marcadores prognósticos valiosos para determinar as necessidades de TH em pacientes com hepatite viral aguda (hepatite B aguda). Prevê-se que esses critérios tenham um valor preditivo positivo de 82% e um valor preditivo negativo de 98%. Embora os critérios de Clichy fossem amplamente usados no norte da Europa, sua aplicação foi reduzida pela disponibilidade limitada da realização do fator V. Além disso, os critérios foram modelados a partir de uma coorte de pacientes com insuficiência hepática aguda especificamente de infecção aguda por hepatite B, portanto, não generalizáveis imediatamente a todos os pacientes com IHA.(62)

Desta forma, não há claramente um modelo que seja nitidamente superior ao outro para ser utilizado como “padrão ouro” nos centros de transplante hepático, principalmente em países abaixo da Linha do Equador, onde nenhum modelo prognóstico foi construído com as características clínicas de sua própria população de crianças com IHA.

O real impacto da IHA em pediatria é desconhecido, mas representa cerca de 10% a 15% de todos os TH realizados na infância.(63) Seu prognóstico varia de acordo com diversos fatores, entre os quais a etiologia deve ser destacada. Os casos de intoxicação por paracetamol, hepatite A e isquemia apresentam um curso clínico mais benigno em comparação com os casos decorrentes de outras intoxicações e hepatite B e nos casos em que a etiologia era indeterminada. Em nossa série, a etiologia da IHA permaneceu indeterminada em um número significativo de casos (53,3%), sendo as hepatites virais a causa mais frequente de IHA (apêndice 8.3). Alguns modelos prognósticos são construídos para utilização em pacientes com etiologias específicas de IHA, como na doença de Wilson(44) e na hepatite por vírus A(53). Para desenvolver esses modelos foram utilizados os mesmos métodos descritos neste estudo para construção dos modelos prognósticos. Outros modelos prognósticos para mortalidade em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), como o PRISM e PIM 2, também foram testados para avaliar sua validade em prever mortalidade em pacientes com IHA, porém sem sucesso. Matthews e colegas relatam que “o PIM2 não é adequado para uso em IHA, pois não prevê mortalidade nem identifica crianças que precisam de TH. Também pode distorcer

a avaliação da qualidade das UTIP em centros de transplante hepático. Como tal, a busca por uma melhor pontuação preditiva no PALF continua.”(64)

A avaliação dinâmica do curso de um paciente com IHA é essencial. Um escore prognóstico deve ser dinâmico, com previsão de atribuição regular de escore de forma a listar uma criança em deterioração para TH ou excluir da lista uma criança em melhora espontânea. Para tanto, um modelo prognóstico que seja de fácil utilização, como aqueles desenvolvidos neste estudo, torna-se essencial. A utilização de dados laboratoriais de baixo custo, com resultados rápidos, de fácil acesso, é o maior ponto positivo deste estudo.

Em relação aos fatores de risco dos pacientes com IHA em relação ao desfecho “não-melhora” (TH/óbito), a análise univariada (Tabela 9) mostra associação entre as seguintes variáveis: internação na UTIP ( $p=0,005$ ), intubação traqueal ( $p=0,001$ ), presença de encefalopatia hepática ( $p=0,001$ ), RNI ( $p=0,001$ ), TGP ( $p=0,029$ ) e bilirrubina total ( $p=0,011$ ). Interessante observar que a amônia ( $p=0,132$ ) não apresentou significância estatística em relação ao desfecho, apesar de ser uma variável importante citada em diversos estudos.(2)(5)(4)

Como acontece com todos os estudos observacionais, os resultados deste estudo estão sujeitos a certas limitações. Trata-se de um estudo em um único centro de TH, embora seja o maior centro de TH que é referência do Sistema Único de Saúde no Brasil. A maior parte do estudo foi retrospectiva e alguns dados não estavam disponíveis no prontuário e tivemos que excluir alguns pacientes por este motivo. No entanto, o modelo prognóstico encontrado mostrou boa calibração e discriminação. Portanto, temos uma linha de pesquisa aberta para validação do modelo prognóstico construído no ICr-HCFMUSP que poderá resultar em uma ferramenta útil para auxílio decisório para a equipe de TH.(30)

## 7. CONCLUSÃO

Construímos um modelo prognóstico e definimos fatores de risco para crianças com IHA baseado em dados clínicos de pacientes do ICr-HCFMUSP. Este modelo prognóstico utiliza as variáveis RNI e TGP com uma ótima sensibilidade (97,9%), VPP (89,5%) e acurácia (88,4%) e poderá ser uma ferramenta auxiliar na tomada de decisão para o TH. O modelo deverá ser validado interna e externamente.

## 8. APÊNDICES

### 8.1. Anexo 1. Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Evolução clínica e fatores de risco de crianças com hepatite fulminante: elaboração de um score prognóstico

**Pesquisador:** Ana Cristina Aoun Tannuri

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 65389817.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

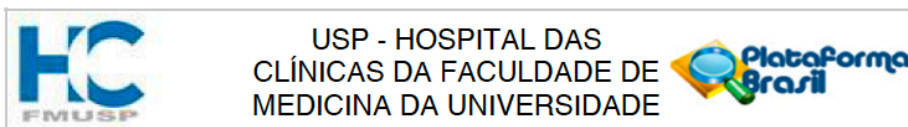
**Número do Parecer:** 2.025.425

##### Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte, retrospectivo, sendo que os dados serão analisados dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de insuficiência hepática fulminante(IHF), incluídos no estudo. Os dados demográficos serão anotados da folha de admissão dos pacientes. Os dados laboratoriais verificados, sempre que possível, serão: amônia, bilirrubinas, amônia, albumina, transaminases hepáticas, gama GT, lactato, INR, gasometria e PRISM na admissão. Para a construção do escore será aplicado um questionário à equipe que atende diretamente os pacientes pediátricos com IHF e com transplante hepático (TH) para definir os parâmetros laboratoriais que melhor possam se correlacionar com o prognóstico dos pacientes. Utilizaremos a plataforma surveymonkey® para o questionário via correio eletrônico. Construiremos o escore aplicando peso maior para os dados que receberem maior número de resposta dos médicos entrevistados. O cálculo amostral será realizado ao final deste processo, após a determinação de quantas variáveis serão utilizadas. Derivada desta análise um escore prognóstico de risco será elaborado, usando-se o modelo de regressão logística bivariada e múltipla. O escore será aplicado retrospectivamente para validação. Em uma segunda fase, o escore será aplicado prospectivamente para validação nos futuros pacientes que forem incluídos no estudo. Serão analisados 100 participantes.

ESTA É A ANÁLISE DA RESPOSTA DOS PESQUISADORES AOS QUESTIONAMENTOS DA CAPPESQ.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.025.425

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** O objetivo primário deste estudo é caracterizar em termos etiológicos e demográficos os pacientes pediátricos com diagnóstico de insuficiência hepática fulminante (IHF) e analisar possíveis fatores de risco que contribuam para prever uma evolução desfavorável e consequente maior probabilidade de evoluir para um transplante hepático (TH).

**Objetivo Secundário:** Propor um escore prognóstico de risco para o paciente com IHF para avaliar o risco de necessitar de um TH ou ocorrer regeneração hepática. Em uma segunda fase, prospectiva, o objetivo será o de validar o escore com os novos pacientes que entrarem no estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisa é observacional e retrospectiva e oferece riscos mínimos aos participantes decorrentes de uma eventual quebra de privacidade. Também não pode trazer benefícios diretos aos participantes, mas será muito útil para estimar melhor o desfecho dos pacientes que futuramente forem admitidos. Na parte prospectiva, não haverá coleta de outros exames além daqueles que são coletados no protocolo assistencial dos participantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de coorte, retrospectivo com dados coletados a partir de prontuários. A parte prospectiva visa a validação do escore já desenvolvido a partir de dados secundários. Os métodos estão corretos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto está adequadamente preenchida e assinada. Projeto detalhado e completo, incluindo o orçamento e o cronograma; foi elaborado um TCLE para a fase prospectiva, e também uma carta de apresentação do questionário eletrônico aos médicos que irão preenchê-la.

**Recomendações:**

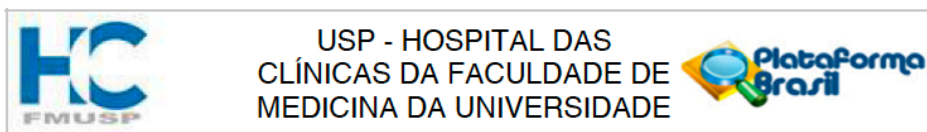
Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Estudo de coorte, retrospectivo com dados coletados a partir de prontuários. Está metodologicamente correto.

Os procedimentos do estudo estão de acordo com as exigências legais vigentes no país, entretanto é necessário elaborar um TCLE, simples e de fácil entendimento, que deve ser assinado pelos participantes, que também devem receber uma cópia.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.025.425

RESPOSTA: os pesquisadores anexaram o TCLE claro e abrangente.

PENDÊNCIA: atendida.

Os membros da equipe que serão entrevistados por via digital, também são participantes da pesquisa. Para tanto, deve-se elaborar uma carta convite (semelhante ao TCLE, mas mais simples) para ser encaminhada junto com o questionário a ser preenchido.

RESPOSTA: os pesquisadores anexaram a carta para o convite da resposta ao questionário a ser enviado por meio digital e também o questionário.

PENDÊNCIA: atendida.

Não há impedimentos éticos para a aprovação do estudo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_868547.pdf	07/04/2017 11:23:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/04/2017 11:22:54	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
Outros	Carta_Convite_Questionario.pdf	04/04/2017 15:44:44	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
Outros	Quest_Survey.pdf	04/04/2017 15:43:03	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_pg.docx	04/04/2017 15:28:50	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.025.425

Investigador	Projeto_pg.docx	04/04/2017 15:28:50	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
Outros	CAPPesq_16273.pdf	06/03/2017 15:33:19	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	06/03/2017 15:23:05	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DECL_TCLE.pdf	21/02/2017 15:32:24	Ana Cristina Aoun Tannuri	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 20 de Abril de 2017

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



## 8.2. Valores de cut-off para RNI na primeira fase do estudo.

<b>Cutpoint</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Classificado</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
( >= 1 )	100.00%	0.00%	90.00%	1	
( >= 1.35 )	98.41%	0.00%	88.57%	0.9841	
( >= 1.49 )	98.41%	14.29%	90.00%	1.1481	0.1111
( >= 1.74 )	98.41%	28.57%	91.43%	1.3778	0.0556
( >= 1.92 )	96.83%	28.57%	90.00%	1.3556	0.1111
( >= 2.16 )	95.24%	42.86%	90.00%	1.6667	0.1111
( >= 2.17 )	92.06%	42.86%	87.14%	1.6111	0.1852
( >= 2.74 )	90.48%	42.86%	85.71%	1.5833	0.2222
( >= 2.76 )	88.89%	42.86%	84.29%	1.5556	0.2593
( >= 2.83 )	87.30%	42.86%	82.86%	1.5278	0.2963
( >= 2.86 )	85.71%	42.86%	81.43%	1.5	0.3333
( >= 2.96 )	84.13%	42.86%	80.00%	1.4722	0.3704
( >= 3.18 )	82.54%	42.86%	78.57%	1.4444	0.4074
( >= 3.19 )	80.95%	42.86%	77.14%	1.4167	0.4444
( >= 3.28 )	79.37%	42.86%	75.71%	1.3889	0.4815
( >= 3.33 )	77.78%	42.86%	74.29%	1.3611	0.5185
( >= 3.41 )	76.19%	42.86%	72.86%	1.3333	0.5556
( >= 3.42 )	74.60%	42.86%	71.43%	1.3056	0.5926
( >= 3.48 )	74.60%	57.14%	72.86%	1.7407	0.4444
( >= 3.5 )	73.02%	57.14%	71.43%	1.7037	0.4722
( >= 3.68 )	71.43%	57.14%	70.00%	1.6667	0.5
( >= 3.74 )	69.84%	57.14%	68.57%	1.6296	0.5278
( >= 3.75 )	68.25%	57.14%	67.14%	1.5926	0.5556
( >= 3.77 )	68.25%	71.43%	68.57%	2.3889	0.4444
( >= 3.85 )	68.25%	85.71%	70.00%	4.7778	0.3704
( >= 3.88 )	66.67%	85.71%	68.57%	4.6667	0.3889
( >= 4.01 )	65.08%	85.71%	67.14%	4.5556	0.4074
( >= 4.26 )	65.08%	100.00%	68.57%	0.3492	
( >= 4.32 )	63.49%	100.00%	67.14%	0.3651	
( >= 4.57 )	61.90%	100.00%	65.71%	0.381	
( >= 4.62 )	60.32%	100.00%	64.29%	0.3968	
( >= 4.74 )	58.73%	100.00%	62.86%	0.4127	
( >= 4.9 )	57.14%	100.00%	61.43%	0.4286	
( >= 5.17 )	55.56%	100.00%	60.00%	0.4444	
( >= 5.2 )	53.97%	100.00%	58.57%	0.4603	
( >= 5.53 )	52.38%	100.00%	57.14%	0.4762	
( >= 5.6 )	50.79%	100.00%	55.71%	0.4921	
( >= 5.68 )	49.21%	100.00%	54.29%	0.5079	
( >= 5.69 )	47.62%	100.00%	52.86%	0.5238	
( >= 5.71 )	46.03%	100.00%	51.43%	0.5397	
( >= 6.15 )	44.44%	100.00%	50.00%	0.5556	

( >= 6.21 )	42.86%	100.00%	48.57%	0.5714	
( >= 6.24 )	41.27%	100.00%	47.14%	0.5873	
( >= 6.49 )	39.68%	100.00%	45.71%	0.6032	
( >= 6.62 )	38.10%	100.00%	44.29%	0.619	
( >= 7.12 )	36.51%	100.00%	42.86%	0.6349	
( >= 7.24 )	34.92%	100.00%	41.43%	0.6508	
( >= 7.25 )	33.33%	100.00%	40.00%	0.6667	
( >= 7.33 )	31.75%	100.00%	38.57%	0.6825	
( >= 8.22 )	30.16%	100.00%	37.14%	0.6984	
( >= 8.28 )	28.57%	100.00%	35.71%	0.7143	
( >= 8.52 )	26.98%	100.00%	34.29%	0.7302	
( >= 8.81 )	25.40%	100.00%	32.86%	0.746	
( >= 8.99 )	23.81%	100.00%	31.43%	0.7619	
( >= 9.32 )	22.22%	100.00%	30.00%	0.7778	
( >= 9.38 )	20.63%	100.00%	28.57%	0.7937	
( >= 9.79 )	19.05%	100.00%	27.14%	0.8095	
( >= 9.98 )	17.46%	100.00%	25.71%	0.8254	
( >= 10.13 )	15.87%	100.00%	24.29%	0.8413	
( >= 10.71 )	14.29%	100.00%	22.86%	0.8571	
( >= 11.39 )	12.70%	100.00%	21.43%	0.873	
( >= 12.08 )	11.11%	100.00%	20.00%	0.8889	
( >= 12.4 )	9.52%	100.00%	18.57%	0.9048	
( >= 13.4 )	7.94%	100.00%	17.14%	0.9206	
( >= 15.37 )	6.35%	100.00%	15.71%	0.9365	
( >= 15.67 )	4.76%	100.00%	14.29%	0.9524	
( >= 15.87 )	3.17%	100.00%	12.86%	0.9683	
( >= 15.89 )	1.59%	100.00%	11.43%	0.9841	
( > 15.89 )	0.00%	100.00%	10.00%	1	

Nota: LR: *likelihood ratio* (razão de verossimilhança).

## 9. REFERÊNCIAS

1. Squires RH. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008 May;28(2):153–66.
2. Squires Jr. R.H., Shneider B.L., Bucuvalas J., Alonso E., Sokol R.J., Narkewicz M.R., et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-658.e2.
3. Castaldo ET, Chari RS. Liver transplantation for acute hepatic failure. *HPB.* 2006;8(1):29–34.
4. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatr Transplant.* 2013 Jun;17(4):362–8.
5. D. D, S. D, M.C. S, G. B. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(3):262–9.
6. Colleti Junior J, Caino FR, Teixeira R, Carvalho WB de. Fulminant acute hepatitis in pediatrics in Latin America and the Caribbean. *Rev Assoc Médica Bras.* 2019 Jun;65(6):914–21.
7. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):22–7.
8. Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. Acetaminophen overdose in children. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2012 Sep 18;184(13):1492–6.
9. Jersey DML PharmD, BCPS, BCPP Clinical Pharmacist Somerset, New. Drug-Induced Liver Injury: An Overview [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-liver-injury-an-overview>
10. Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol.* 2012;2012:487480.
11. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2005 Nov;43(5):901–10.
12. Moreira-Silva SF, Frauches DO, Almeida AL, Mendonça HFMS, Pereira FEL. Acute liver failure in children: observations in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Oct;35(5):483–6.
13. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et

al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):631–4.

14. Poddar U, Thapa BR, Prasad A, Singh K. Changing spectrum of sporadic acute viral hepatitis in Indian children. *J Trop Pediatr*. 2002;48(4):210–3.

15. Spengler U. Liver Disease Associated with Non-Hepatitis Viruses. *Encycl Gastroenterol*. 2020;363–76.

16. Song ATW, Carneiro D’Albuquerque LA. Acute Liver Failure Secondary to Yellow Fever: A Challenging Scenario. *Clin Liver Dis*. 2019 Mar 4;13(2):58–61.

17. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2015 Feb;19(1):57–79.

18. Rubio-Tapia A, Murray JA. LIVER INVOLVEMENT IN CELIAC DISEASE. *Minerva Med*. 2008 Dec;99(6):595–604.

19. Aw M.M., Dhawan A. Acute liver failure. *Indian J Pediatr*. 2002;69(1):87–91.

20. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis | Cellular & Molecular Immunology [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.nature.com/articles/cmi20163>

21. Begriche K, Massart J, Robin M-A, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*. 2011 Apr;54(4):773–94.

22. Ye Y, Liu Z. Management of *Amanita phalloides* poisoning: A literature review and update. *J Crit Care*. 2018;46:17–22.

23. Antoniades CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol*. 2008 Nov;49(5):845–61.

24. Little L, Rule J, Peng L, Gottfried M, Lee WM. Herpes Simplex Virus–Associated Acute Liver Failure Often Goes Unrecognized. *Hepatology*. 2019;69(2):917–9.

25. Lefkowitz JH. The Pathology of Acute Liver Failure. *Adv Anat Pathol*. 2016 May;23(3):144–58.

26. Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King’s College criteria, or something else? *J Hepatol*. 2007 Apr;46(4):554–7.

27. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl.* 2004;315–29.
28. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R, SPLIT Research Group. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Sep;7(9):2165–71.
29. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr.* 2011 Nov;159(5):813-818.e1.
30. Tannuri U, Tannuri AC. *Clinics (Sao Paulo). Pediatric Liver Transplantation Program at the Instituto Da Criança Do Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da Universidade De São Paulo* 2016;71(4):185-6.
31. Malla I., Rowe C.M., Mendizabal M., Torres S., Cheang Y., Giacove G., et al. Prognostic markers in pediatric fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 2010;52((Malla I.; Cheang Y.; Giacove G.; Pedreira A.) Pediatric Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina):1107A-1108A.
32. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 [Internet]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
33. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, Ng VL, Im K, Belle S, et al. King's College Hospital Criteria for Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure in an International Cohort of Children. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):319-323.e1.
34. Jain V, Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016 Oct;22(10):1418–30.
35. Dankers FJWM, Traverso A, Wee L, van Kuijk SMJ. Prediction Modeling Methodology. In: Kubben P, Dumontier M, Dekker A, editors. *Fundamentals of Clinical Data Science* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 101–20. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99713-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99713-1_8)
36. Lee E.J., Ko J.S., Moon J.S., Kim J.W. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66((Lee E.J., lejhappy77@naver.com; Ko J.S.; Moon J.S.; Kim J.W.) Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea):856.
37. Ma H, Bandos AI, Gur D. On the use of partial area under the ROC curve for comparison of two diagnostic tests: On the use of partial area under the ROC curve for

comparison of two diagnostic tests. *Biom J.* 2015 Mar;57(2):304–20.

38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

39. Mendizabal M, Dip M, Demirdjian E, Lauferman L, Lopez S, Minetto J, et al. Changing Etiologies and Prognostic Factors in Pediatric Acute Liver Failure. *Liver Transpl.* 2020 Feb;26(2):268–75.

40. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):822–8.

41. Mohan N., Raghunathan V., Dhaliwal M., Karkra S. Prevalence of acute kidney injury network (AKIN) in pediatric non acetaminophen acute liver failure (PNA-ALF) & addition of akin staging to king's college criteria (KCC) in PNA-ALF improves prognostic value. *Pediatr Transplant.* 2013;17((Mohan N.; Raghunathan V.; Dhaliwal M.; Karkra S.) Medanta The Medicity Hospital, Gurgaon, India):73.

42. Sanchez C., D'Agostino D., Boldrini G., Fernandez V. Peld score in acute liver failure to assess bad prognosis. *Pediatr Transplant.* 2011;15((Sanchez C.; D'Agostino D.; Boldrini G.; Fernandez V.) Liver Transplant Center, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina):122.

43. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, Ng VL, Im K, Belle S, Squires RH. King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr.* 2013;162(2):319-23.e1.

44. Devarbhavi H., Singh R., Adarsh C.K., Sheth K., Kiran R., Patil M. Factors that predict mortality in children with Wilson disease associated acute liver failure and comparison of Wilson disease specific prognostic indices. *J Gastroenterol Hepatol Aust.* 2014;29(2):380–6.

45. Khanna R., Sood V., Alam S., Rawat D. Prognosis in pediatric acute liver failure-peld versus prism III scores. *J Hepatol.* 2014;60(1):S508–9.

46. Ozcay F, Karadag Oncel E, Baris Z, Canan O, Moray G, Haberal M. Etiologies, outcomes, and prognostic factors of pediatric acute liver failure: A single center's experience in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2016 Oct 25;27(5):450–7.

47. Sanchez M., Lorena C.M., De Cuevas V.F., Martinelli J., Boldrini G., D'Agostino D. Is peld score a good prognosis predictor in different etiologies of acute

liver failure in children? Perspectives from a single center in Argentina. *Pediatr Transplant*. 2017;21((Sanchez M.; Lorena C.M.; De Cuevas V.F.; Martinelli J.; Boldrini G.; D'Agostino D.) *Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Liver and Intestinal Transplant Center, Hospital Italiano in Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*):57.

48. Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, del Fresno-Valencia MR, Germán-Díaz M, Urruzuno P, et al. Acute Liver Failure: Outcome and Value of Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Pediatric Cases. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Jun;34(6):409–12.

49. Alam S., Lal B.B., Sood V., Khanna R. Prognostic markers in pediatric acute liver failure with advanced hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2018;68((Alam S.; Lal B.B.; Sood V.; Khanna R.) *Pediatric Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences*,):187A-188A.

50. Gilbert Pérez JJ, Jordano Moreno B, Rodríguez Salas M. Etiología, resultados e indicadores pronósticos del fallo hepático agudo pediátrico. *An Pediatría*. 2018 Feb;88(2):63–8.

51. Gopan A., Sarma M.S., Srivastava A., Das M., Yachha S., Poddar U. Acute liver failure in pediatric wilson disease: Prognostic models and outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34((Gopan A.; Sarma M.S.; Srivastava A.; Das M.; Yachha S.; Poddar U.) *Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India*):325.

52. Raghuvanshi B.B., Sood V., Khanna R., Alam S. Development and Validation of a novel, dynamic, etiology specific prognostic model (Peds-HAV) in 100 children with hepatitis A induced pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68((Raghuvanshi B.B., bikrant18may@gmail.com; Sood V.; Khanna R.; Alam S.) *Institute of Liver and Biliary Sciences, Pediatric Hepatology, New Delhi, India*):708–9.

53. Lal B.B., Sood V., Snehavardhan P., Khanna R., Pasupuleti S.S.R., Siloliya M., et al. A novel, bedside, etiology specific prognostic model (Peds-HAV) in hepatitis A induced pediatric acute liver failure. *Hepatol Int* [Internet]. 2020;((Lal B.B.; Sood V.; Snehavardhan P.; Khanna R.; Siloliya M.; Alam S., seema\_alam@hotmail.com) *Department of Pediatric Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India*). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004851731>

54. Lee E.J., Kim J.W., Moon J.S., Kim Y.B., Oh S.H., Kim K.M., et al.

Development of a Prognostic Score to Predict Mortality in Patients With Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):777–82.

55. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons K. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Med.* 2015;13(1):1.

56. Tannuri A.C.A., Porta G., Kazue Miura I., Santos M.M., Moreira D.D.A.R., de Rezende N.M.A., et al. Pediatric acute liver failure in Brazil: Is living donor liver transplantation the best choice for treatment? *Liver Transpl.* 2016;22(7):1006–13.

57. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Sekhar GC, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45–50.

58. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, López S, Cernadas C, Alvarez F. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child.* 2008 Jan;93(1):48–51.

59. Sanchez MC, D'Agostino DE. Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):193–6.

60. El-Karaksy HM, El-Shabrawi MM, Mohsen NA, El-Koofy NM, El-Akel WA, Fahmy ME, et al. Study of predictive value of pediatric risk of mortality (PRISM) score in children with end stage liver disease and fulminant hepatic failure. *Indian J Pediatr.* 2011 Mar;78(3):301–6.

61. Bernuau J, Goudeau A, Poinard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986;6(4):648–51.

62. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol.* 2004 Feb 1;40(2):192–7.

63. Dg F, Rs V, Sv M, Jp D, O K, Jc H, et al. Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. *Ann Surg.* 2009 Sep 1;250(3):484–93.

64. Matthews C.E., Goonasekera C., Dhawan A., Deep A. Validity of pediatric index of mortality 2 (PIM2) score in pediatric acute liver failure. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(6). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L6037>



24617