



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA GALAMA BRANQUINHO

Lesão hepática secundária em cuidados intensivos pediátricos

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR^a CARLA REGINA JESUS PINTO

PROFESSORA DR^a GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

MARÇO/2017

Resumo

Introdução: O fígado tem uma importante função na resposta sistémica na criança gravemente doente, pela produção de proteínas de fase aguda, citocinas e fatores de coagulação e eliminação de produtos tóxicos. É possível distinguir duas condições fisiopatológicas com base na clínica e nos parâmetros laboratoriais nestes doentes: hepatite isquémica e disfunção hepática colestática. Ambas associadas a um aumento da morbidade, mortalidade e duração do internamento em adultos.

Objetivo: Avaliar o perfil, características e prognóstico das crianças com lesão hepática secundária admitidas em cuidados intensivos.

Métodos: Estudo exploratório, retrospectivo. Foram incluídas crianças e/ou adolescentes admitidos no Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico, com lesão hepática secundária, definida por: ALT ≥ 100 UI/L e/ou GGT ≥ 100 UI/L e/ou bilirrubina direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$, entre 1 de julho de 2015 e 30 de junho de 2016. Foram excluídos recém-nascidos e crianças com doença hepática primária. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, género, grupo diagnóstico, comorbilidades, cirurgia, sépsis, INR, hiperglicemia, utilização e duração de nutrição parenteral, paracetamol, antibióticos e antiepiléticos e a duração do internamento. O PIM3, assim como o PELOD-2 e mortalidade também foram analisados. Foram comparados dois grupos: citólise (ALT ≥ 100 UI/L) e colestase (GGT ≥ 100 UI/L e/ou bilirrubina direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$).

Resultados: Foram incluídos 45 casos em 280, com uma mediana de idades de 68 meses. Tinham insuficiência cardíaca ou sépsis 49%. Pertenciam ao grupo da citólise 14 casos, que apresentaram uma mediana de ALT máxima de 161 UI/L em mediana no primeiro dia, dos quais, 36% cumpriam critérios de hepatite isquémica. Os 31 casos do grupo da colestase tinham uma mediana de GGT máxima de 169 UI/L, em mediana aos cinco dias e/ou

mediana de bilirrubina direta (n=5) máxima de 118 $\mu\text{mol/L}$ em mediana aos 10 dias. Quando se compararam os grupos de lesão hepática (citólise vs. colestase) verificaram-se diferenças na comorbilidade oncológica (43 vs. 13%; $p=0,049$), administração de aminoglicosídeos (7,1 vs. 42%; $p=0,034$), duração de internamento (mediana 2 vs. 9 dias; $p=0,005$), disfunção de órgão hematológico (64 vs. 26%; $p=0,014$) e na mortalidade (29 vs. 3%; $p=0,027$). Na regressão logística, apenas a mortalidade se associou ao grupo de lesão hepática (citólise vs. colestase: OR 31,8; IC 95% 1,4-728; $p=0,03$).

Conclusão: Neste estudo, a lesão hepática tipo citólise ocorreu em 5% e a colestase ocorreu em 11% dos casos, sendo a primeira mais precoce. A mortalidade foi a única variável que diferenciou os grupos de lesão hepática secundária, sendo mais elevada na citólise. O reconhecimento precoce desta e o seu impacte prognóstico, devem levar à instituição de estratégias de suporte de falência de órgão.

Palavras-chave

Pediatria, cuidados intensivos, falência multiorgânica, citólise, colestase, hepatite isquémica, mortalidade.

Abstract

Introduction: The liver plays an important role in the systemic response of critically ill children, producing acute phase proteins, cytokines and coagulation factors and elimination of toxic products. It is possible to distinguish two pathophysiological conditions based on the clinic and laboratory parameters of these patients: ischemic hepatitis and cholestatic liver dysfunction. Both associated with an increase in morbidity, mortality and length of hospital stay.

Aims: To evaluate the profile, characteristics and prognosis of children with secondary liver injury admitted on intensive care unit.

Methods: Retrospective, exploratory study. There were included children and/or adolescents, admitted in the Pediatric Hospital intensive care unit, with secondary hepatic injury, defined by: ALT \geq 100 UI/L and/or GGT \geq 100 UI/L and/or direct bilirubin \geq 30 μ mol/L, between 1 of July of 2015 and 30 of June of 2016. The children with primary or structural hepatic disease and newborn were excluded. The following variables were analyzed: age, gender, diagnostic group, comorbidities, surgery, sepsis, INR, hyperglycemia, use and duration of NPT, paracetamol, antibiotics and use of antiepileptic drugs, and the length of hospital stay. The prognostic score - PIM3, as well as the PELOD-2 and mortality were also analyzed. Two groups were compared: cytolysis (ALT \geq 100 UI/L) and cholestasis (GGT \geq 100 UI/L and/or direct bilirubin \geq 30 μ mol/L).

Results: Forty-five children of 280, with a median age of 68 months. Cardiac failure or sepsis were present in 49%. Fourteen belonged do the cytolysis group, who had a median maximum ALT of 161 UI/L on median on the first day of hospital stay, of which 36% complied ischemic hepatitis. The 31 cases of the cholestasis group had a median maximum GGT of 169 UI/L, on median on the fifth day and/or direct bilirubin (n=5) of 118 μ mol/L, on

median on the tenth day. The two hepatic lesion groups (cytolysis vs. cholestasis) were compared and differences were verified in: oncologic comorbidities (43 vs. 13%; $p=0,049$); aminoglycosides administration (7,1 vs. 42%; $p=0,034$); length of stay (median 2 vs. 9 days; $p=0,005$); hematologic organ dysfunction (64 vs. 26%; $p=0,014$); mortality (29 vs. 3%; $p=0,027$). In the logistic regression, only mortality was associated to the group of hepatic lesion (cytolysis vs. cholestasis: OR 31,8; IC 95% 1,4-728; $p=0,03$).

Conclusion: In this study, cytolysis occurred in 5% and cholestasis in 11% of the cases, the first one being earlier. Mortality was the only variable that differentiated the hepatic lesion groups, being associated with cytolysis. This early recognition of hepatic lesion, in particular cytolysis, and its prognostic impact, should lead to the institution of organ failure support measures.

Key-words

Pediatrics, critical care, multiple organ failure, cytolysis, cholestasis, ischemic hepatitis, mortality.

ÍNDICE

RESUMO	3
PALAVRAS-CHAVE.....	4
ABSTRACT	5
KEY-WORDS	6
ABREVIATURAS	8
INTRODUÇÃO	10
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
DESENHO DO ESTUDO.....	12
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.....	19
REFERÊNCIAS	25
ANEXOS.....	29

Abreviaturas

AIQ: amplitude interquartil

ALT: alanina aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

Brb: bilirrubina

CID: coagulação intravascular disseminada

CIPE: Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos

DP: desvio padrão

FAL: fosfatase alcalina

FMO: falência multiorgânica

GGT: gama-glutaminil transferase

HI: hepatite isquêmica

IC: insuficiência cardíaca

INR: razão normalizada internacional

LDH: lactato desidrogenase

LH: lesão hepática

LHA: lesão hepática aguda

Med: mediana

NPT: nutrição parenteral

PELOD-2: *paediatric logistic organ dysfunction*

SB: sais biliares

SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*

UCI: unidade de cuidados intensivos

VI: ventilação invasiva

Introdução

O fígado tem uma importante função na resposta sistémica na doença grave, pela produção de proteínas de fase aguda, citocinas e fatores de coagulação e eliminação de produtos tóxicos^{1,2,3,4}. A disfunção hepática é comum entre os doentes críticos⁵ e está associada a um aumento da mortalidade^{1,6,7}, principalmente se houver HI^{8,9}.

É possível distinguir duas condições fisiopatológicas com base na clínica e nos parâmetros laboratoriais destes doentes: HI e disfunção hepática colestatática.

A HI, também conhecida por hepatite hipóxica¹ ou choque hepático^{10,11}, ocorre em cerca de 2,5 a 10%^{8,12,13} dos internamentos em UCI de adultos, podendo ser induzida por instabilidade hemodinâmica ou hipoxia arterial¹⁴. Diferentes graus de citólise afetam cerca de 50% de todos os internamentos em cuidados intensivos, variando de uma pequena elevação das aminotransferases e Brb séricas, em pacientes sépticos, até valores muito elevados, após choque⁶. É um evento multifatorial, em que a causa predisponente mais comum é a IC, seguida do choque séptico e insuficiência respiratória^{8,12,13,15}, não necessariamente no contexto de hipotensão¹⁰.

Ao contrário da HI, a disfunção hepática colestatática, não está tão bem definida, podendo ocorrer em 20% dos internamentos^{1,7}. É classicamente definida por alteração na formação e fluxo biliar. A Brb sérica ou a FA e GGT são usadas como critérios de diagnóstico de colestase, dado que os SB não são usados por rotina na prática clínica, contudo, não há um consenso nos valores a partir dos quais se considera haver disfunção colestatática. Tem como fatores de risco sépsis a Gram-negativos, cirurgia major, trauma com SIRS e choque grave^{1,4}. Pode surgir ainda associada a prematuridade, nutrição parenteral, antibioterapia e outros fármacos^{1,16}. A colestase verificada durante a doença grave, geralmente é devida à acumulação de Brb e SB, pela redução da expressão das bombas de SB ou redução da

inibição da sua síntese e pode associar-se a mau prognóstico e maior duração do internamento¹⁷, sendo um evento tardio no desenvolvimento da FMO. Por outro lado, estudos recentes revelam a possibilidade da hiperbilirrubinémia ligeira poder ser benéfica e consequência da adaptação do organismo ao estado crítico¹. Pensa-se que a Brb pode atenuar a disfunção de órgão, melhorando a função endotelial e protegendo as células contra o stresse oxidativo¹.

Até à data não se conhece nenhum estudo publicado que avalie o padrão de lesão hepática secundária e o seu significado em crianças admitidas em cuidados intensivos. O seu reconhecimento precoce e a sua relevância prognóstica podem ser fundamentais para uma abordagem dirigida.

Os objetivos deste estudo foram: avaliar o perfil, características e prognóstico das crianças com lesão hepática secundária admitidas em cuidados intensivos.

Material e Métodos

Desenho do estudo

Foi efetuado um estudo observacional, exploratório cujo método de colheita de dados foi retrospectivo, utilizando as bases de dados do FileMaker Pro-6[®] e B-ICU.Care[®] do CIPE do Hospital Pediátrico de Coimbra.

Os critérios de inclusão no estudo foram crianças e/ou adolescentes admitidos no CIPE com lesão hepática secundária, definida por: ALT \geq 100 UI/L e/ou GGT \geq 100 UI/L e/ou Brb direta \geq 30 μ mol/L, entre 1 de julho de 2015 e 30 de junho de 2016. Foram excluídos recém-nascidos e crianças com doença hepática primária ou estrutural.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, género, grupo diagnóstico na admissão, comorbilidades, cirurgia, sépsis, INR, hiperglicemia, utilização e duração de NPT, de paracetamol, de antibióticos, uso de antiepiléticos e duração do internamento. O índice de prognóstico - PIM3¹⁸ (anexo 1), assim como o índice de disfunção de órgão, PELOD-2¹⁹ (anexo 2), e mortalidade na alta também foram analisados. O PELOD-2 foi calculado diariamente e considerado o valor máximo. A disfunção de órgão foi classificada de acordo com os parâmetros do PELOD-2. Foi considerado FMO se disfunção de dois ou mais órgãos e hiperglicemia se valores de glicemia \geq 150 mg/dL.

Foram definidos dois grupos, segundo o padrão de lesão hepática secundária: citólise ou colestase. Dentro do grupo da citólise foram incluídos os casos com ALT \geq 100 UI/L. Nestes, definiu-se HI se: início súbito de falência cardíaca, circulatória ou respiratória, aumento rápido e transitório das aminotransferases, pelo menos 20 vezes o limite superior da normalidade, sem outra causa identificada⁷.

No grupo da colestase foram incluídos os casos em que se verificou $GGT \geq 100$ UI/L e/ou Brb direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$. Foram comparadas as variáveis referidas anteriormente, entre os dois grupos.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com o programa Statistical Package for the Social Science[®], versão 20. Procedeu-se à caracterização da população por cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas (mediana e AIQ - variáveis sem distribuição normal ou média e DP - variáveis com distribuição normal) e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Para comparar variáveis nominais, foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. Em relação às variáveis numéricas foram efetuados os testes t-Student ou U-Mann-Whitney após a aplicação de um teste de normalidade (Saphiro-Wilk). Considerou-se um nível de significância de 0,05. Foi aplicado um modelo de regressão logística às variáveis com significado estatístico.

Resultados

No período considerado, foram admitidos no CIPE 399 crianças/adolescentes, tendo sido excluídos 105 recém-nascidos e 14 com doença hepática prévia ou estrutural. Dos restantes 280, 45 cumpriam critérios de inclusão.

A mediana de idades foi de 68 meses [AIQ 12 – 186]. Eram do género masculino 76% (34/45). Apresentavam comorbilidades 89% dos casos (40/45). Destas, 25% (10/40) eram comorbilidades oncológicas.

Os diagnósticos principais na admissão foram distribuídos por grupos, como demonstrado na Tabela 1. Todos os incluídos no grupo cardiovascular tinham IC e 10 (22%) do grupo infeccioso tinham sépsis/ choque séptico.

Grupo diagnóstico	N	%
Cardiovascular	12	27
Infeccioso	12	27
Digestivo	8	18
Trauma	7	16
Neurológico	2	4
Oncológico	2	4
Hematológico	1	2
Respiratório	0	0
Outros	1	2

Tabela 1: Grupos de diagnóstico principal. N - número.

Pertenciam ao grupo da citólise 14 casos, que apresentaram uma mediana de ALT máxima de 161 UI/L [AIQ 130 - 253] em mediana no primeiro dia [AIQ 1 - 2,25]. Destes, 36% (5/14) cumpriam critérios de HI. Os do grupo da colestase (n=31) tiveram uma mediana de GGT (n=29) máxima de 169 UI/L [AIQ 132 - 311], em mediana aos cinco dias [AIQ 2 - 11] e/ou mediana de Brb direta (n=5) máxima de 118 $\mu\text{mol/L}$ [AIQ 60 - 170] em mediana aos 10 dias [AIQ 4,5 - 21,5].

O INR foi avaliado em 38 casos, com um valor mediano máximo de 1,4 [AIQ 1,1 - 1,6] em mediana no segundo dia de internamento [AIQ 1 - 5]. Tinham $\text{INR} \geq 2$, 13% dos casos (5/38). Foram submetidos a cirurgia, durante o internamento, 40% (18/45). Fizeram antiepiléticos 24% (11/45) e 73% (33/45) receberam paracetamol endovenoso, com uma dose média de $32 \pm 2,55$ mg/kg/dia, durante uma mediana de quatro dias [AIQ 2 - 9]. Foi utilizada NPT em 33% (15/45), com uma duração mediana de 3 dias [AIQ 2 - 10]. Apresentaram valores de glicemia ≥ 150 mg/dL 51% dos casos (23/45). A mediana da glicemia máxima mediana foi de 267 mg/dL [AIQ 183 - 475], com uma duração mediana de 2 dias [AIQ 2 - 4].

Fizeram antibioterapia 98% dos casos (44/45), com uma duração mediana de 6 dias [AIQ 2 - 12]. As classes antibióticas utilizadas e as suas frequências relativas podem ser observadas na Tabela 2, sendo que na maioria dos casos foi utilizada mais que uma classe antibiótica.

Antibióticos	N (%)
Glicopeptídeos	28 (64)
Cefalosporinas	23 (51)
Penicilinas	22 (49)
Aminoglicosídeos	14 (31)
Nitromidazólicos	12 (27)
Carbapenems	11 (24)
Leicosamidas	2 (4)
Sulfonamidas	2 (4)
Quinolonas	2 (4)
Macrólidos	1 (2)

Tabela 2: Frequência de utilização de antibióticos. N - número.

A mediana da duração do internamento foi de 6 dias [AIQ 3 – 16]. A mediana do índice de PELOD-2 foi de 7 [AIQ 4 – 10], calculado em mediana no segundo dia [AIQ 1 – 5].

Na Tabela 3, são apresentadas as percentagens relativas à disfunção de órgão segundo o PELOD-2. A mediana da probabilidade de morte segundo este índice foi de 3,4% [AIQ 0,8 – 12,5]. Constatou-se FMO em 71% (32/45). A mediana da probabilidade de morte segundo o PIM3 foi de 6,4% [AIQ 1,6 – 14,3].

Disfunção de órgão	N (%)
Cardiovascular	33 (73)
Respiratório	31 (69)
Renal	17 (38)
Hematológico	17 (38)
Neurológico	14 (31)

Tabela 3: Disfunção de órgão segundo o PELOD-2.

Cinco dos 45 casos, morreram durante o internamento, correspondendo a uma mortalidade de 11%, o que é significativamente maior que a mortalidade dos casos sem lesão hepática secundária (3,4%) considerados no mesmo período ($p=0,032$; teste exato de Fisher).

Os dois grupos são comparados na Tabela 4 e 5, relativamente às variáveis estudadas.

Grupos diagnósticos	Citólise (N=14)	Colestase (N=31)
Infecioso N (%)	4 (29)	8 (26)
Cardiovascular N (%)	3 (21)	9 (29)
Trauma N (%)	2 (14)	5 (16)
Digestivo N (%)	1 (7)	7 (23)
Hematológico N (%)	1 (7)	0
Neurológico N (%)	1 (7)	1 (3)
Oncológico N (%)	1 (7)	1 (3)
Outros N (%)	1 (7)	0

Tabela 4: Diagnósticos na admissão nos grupos de citólise e de colestase. N - número.

	Citólise (N=14)	Colestase (N=31)	Valor p	
Idade (m) med [AIQ]	43 [18,5 - 199]	113 [8 - 182]	0,873	§
Gênero masculino N (%)	8 (57)	26 (84)	0,053	¥
Comorbilidades N (%)	13 (93)	27 (87)	1	¥
Oncológicos	6 (43)	4 (13)	0,049	¥
Cirurgia N (%)	4 (31)	14 (45)	0,376	□
Sépsis N (%)	2 (14)	8 (26)	0,460	¥
Gram-negativos	0	7 (23)	0,081	¥
IC N (%)	5 (36)	7 (23)	0,475	¥
INR med [AIQ]	1,5 [1 - 2,1]	1,3 [1,15 - 1,4]	0,222	§
Hiperglicemia N (%)	8 (57)	15 (48)	0,586	□
NPT N (%)	2 (14)	13 (42)	0,094	¥
Paracetamol N (%)	9 (64)	24 (77)	0,470	¥
Antibióticos N (%)				
Penicilinas	6 (43)	16 (52)	0,586	□
Glicopeptídeos	6 (43)	23 (74)	0,053	¥
Aminoglicosídeos	1 (7,1)	13 (42)	0,034	¥
Cefalosporinas	8 (57)	15 (48)	0,586	□
Nitromidazólicos	3 (21)	9 (29)	0,725	¥
Carbapenems	4 (27)	8 (26)	1	¥
Quinolonas	1 (7,1)	1 (3,2)	0,530	¥
Antiepiléticos N (%)	4 (29)	7 (23)	0,717	¥
Internamento (d) med [AIQ]	2 [1-11,8]	9 [4-23]	0,005	§
Disfunção de órgão N (%)				
Respiratório	10 (71)	21 (68)	1	¥
Cardiovascular	8 (57)	25 (80)	0,147	¥
Neurológico	6 (43)	8 (26)	0,307	¥
Hematológico	9 (64)	8 (26)	0,014	□
Renal	4 (29)	13 (42)	0,392	□
FMO N (%)	10 (71)	22 (71)	1	¥
PELOD-2 média ± DP	9,9 ± 7,7	6,5 ± 4,1	0,143	┘
PM PELOD-2 (%) med [AIQ]	3,4 [0,8 - 60,8]	2,2 [0,5 - 8,4]	0,228	§
PIM 3 (%) med [AIQ]	5,95 [1,9 - 40,7]	7 [1,3 - 14,3]	0,403	§
Mortalidade N (%)	4 (29)	1 (3)	0,027	¥

Tabela 5: Comparação entre os grupos de citólise e de colestase. Os valores são apresentados em número absoluto (N), percentagem (%), dias ou mediana (med) e amplitude interquartil (AIQ), quando adequado. m- meses; DP- desvio padrão; PM- probabilidade de morte; §- Teste U de Mann-Withney; ¥- Teste exato de Fisher; ┘- Teste t student; □]- Teste qui quadrado.

O modelo de regressão logística (Tabela 6) foi estatisticamente significativo $X^2(5) = 24,043$, $P < 0,001$. O modelo explica 58,2% (R^2 de Nagelkerke) da variância entre os grupos e classifica corretamente 86,7% dos casos. Os casos que morreram tinham 31,8 vezes mais chance de pertencer ao grupo da citólise do que ao grupo da colestase.

Variáveis	$\beta \pm$ desvio padrão	OR	IC 95%	Valor p
Oncológico	1,841 \pm 1,177	6,3	0,6 – 63,3	0,118
Internamento (d)	0,038 \pm 0,062	1,0	0,9 – 1,2	0,546
Mortalidade	3,459 \pm 1,598	31,8	1,4 - 728	0,03
Disfunção hematológica	1,715 \pm 1,028	5,6	0,7 – 41,7	0,095
Aminoglicosídeos	-3,052 \pm 1,597	0,047	0,002 – 1,1	0,056

Tabela 6: Regressão logística. d - dias; OR - *Odds ratio*; IC - intervalo de confiança.

Discussão

Neste estudo, verificou-se uma frequência de LH secundária com padrão de citólise de 5% e de colestase de 11%, diferindo da verificada em estudos de adultos, nos quais ocorre citólise em 10% e colestase em 20% dos casos admitidos em UCI⁷. Num estudo prospetivo efetuado numa UCI de adultos, a ALT estava alterada na admissão, em 18% dos casos, sendo a mediana de idades de 62 anos. A maior frequência de citólise observada neste estudo, pode dever-se ao facto de os adultos terem comorbilidades diferentes, menor capacidade de regeneração hepática, e de terem sido utilizados limites mais baixos de *cut-off* de aminotransferases (≥ 50 UI/L). No nosso estudo, a citólise de 5% pode estar subestimada por não se pedir, por rotina, avaliações das aminotransferases, ao contrário do que é habitual em unidades de adultos.

Dos casos admitidos no CIPE, 1,8% cumpriam critérios de HI, o que está de acordo com o observado na literatura. Numa revisão sistemática com metanálise recente, a incidência de HI foi de 2,5%, sendo os fatores predisponentes mais frequentes a IC (78,2%) e a sépsis (23,4%)¹⁰. Alguns estudos reportam uma incidência mais elevada, de 10%, provavelmente por incluírem doentes com mais comorbilidades, idade mais avançada e mais disfunção de órgão¹¹. No nosso estudo, cerca de metade dos casos com LH secundária tinham IC ou sépsis.

No grupo da citólise, que inclui os casos com HI, o pico das alterações ocorreu no primeiro dia de internamento e, no grupo de colestase, esse pico foi entre o quinto e o 10º dia de internamento. O padrão habitual da HI é uma subida incisiva na ALT, AST e LDH, 24 horas após o insulto; estas só começam a reduzir 2 ou 3 dias depois, associando-se a um aumento precoce do INR⁴. Na colestase, em particular associada à sépsis, a elevação da Brb é um evento tardio no decurso da FMO⁴. No entanto num estudo de coorte em adultos admitidos em cuidados intensivos, 11% tinham “disfunção hepática” precoce, nas primeiras 48 horas, definida por Brb ≥ 34 $\mu\text{mol/L}$ ⁴.

Nos doentes críticos, a colestase, deve-se, frequentemente, a alterações intra-hepáticas que resultam na acumulação de Brb e SB¹ e da libertação de citocinas e mediadores pro-inflamatórios, que regulam negativamente a expressão de sistemas de transporte hepatocitário^{2,3}. O declínio da autofagia transitória inicial, resultante do stress oxidativo e da lesão mitocondrial leva a LH secundária². A secreção biliar canalicular é reduzida minutos após a endotoxemia, sendo considerada o principal componente de disfunção hepática precoce na sépsis e SIRS²⁰. No caso da sépsis/choque séptico, o fígado funciona como um órgão-alvo de uma possível desregulação da resposta inflamatória, podendo haver HI, por choque e isquemia, colestase, por alterações do metabolismo da biliar, e citólise resultante de toxicidade medicamentosa ou inflamação exacerbada²¹. Estes diversos mecanismos podem explicar não se terem verificado diferenças entre os grupos de LH secundária (citólise vs. colestase) relativamente à percentagem de sépsis.

Neste estudo, a NPT, o paracetamol, os antiepiléticos e os antibióticos, com exceção dos aminoglicosídeos, não se associaram com o padrão de LH secundária.

Os fármacos administrados, durante o internamento em cuidados intensivos, podem causar lesão hepática direta (hepatócitos) mas também promovem a acumulação de SB, Brb e toxinas pela inibição de transportadores canaliculares e interferência nos recetores nucleares²². Os fármacos com excreção biliar também podem contribuir para a colestase. A disfunção colestática é descrita para quase todas as classes de antibióticos. No entanto, não é reportada na literatura a associação entre colestase e aminoglicosídeos. Neste estudo, essa associação, pode ser um epifenómeno, explicado pela sua provável administração nos casos de sépsis a Gram-negativos, que é fator de risco para colestase. A falta de diferenças entre os grupos de LH secundária e as classes de antibióticos mais associadas a colestase (cotrimoxazole; ceftriaxona; claritromicina²³) é, provavelmente, devida à reduzida frequência da sua utilização.

A ausência de associação entre colestase e NPT, pode ser explicada porque, neste estudo, a duração da NPT foi curta (em mediana 3 dias, com AIQ de 2 a 10). De facto, a elevação assintomática das aminotransferases ocorre duas a três semanas após o início da NPT e é, muitas vezes, seguida pelo aumento da Brb direta, FA, GGT e SB. Após o início da alimentação enteral e o término da NPT, estas alterações habitualmente revertem. A LH é sobretudo induzida pela NPT prolongada associada a insuficiência intestinal, é complexa, multifatorial e tem vários estadios, podendo surgir em 40 a 60% das crianças²⁴ e manifestar-se com icterícia. As crianças representam um grupo particularmente sensível e com maior incidência deste tipo de lesões, devido à sua imaturidade hepática, por serem mais suscetíveis a inflamação, stress oxidativo, infeção e a défices nutricionais^{24,25}.

As variáveis que se associaram de forma significativa com o padrão de LH secundária foram: duração de internamento; comorbilidade oncológica; disfunção hematológica; mortalidade. A diferença na disfunção hematológica foi, provavelmente, explicada pela comorbilidade oncológica com depressão medular subjacente ao seu tratamento. De facto, após a aplicação do modelo de regressão logística, a única variável que se associou significativamente ao grupo de lesão hepática, foi a mortalidade. Vários estudos demonstram que a HI é um preditor independente de mortalidade. Esta ronda os 50% e é frequentemente atribuída à condição subjacente responsável pela lesão hepática secundária^{7,11,15}, que se acompanha de lesão isquémica noutros órgãos. A discrepância entre os nossos resultados (mortalidade de 29% no grupo da citólise) e os de estudos anteriores, pode ser explicada pela inclusão de casos com alterações ligeiras da ALT e não só com HI. Sabe-se também que a duração da HI e o tratamento enérgico das condições subjacentes, condicionam o seu prognóstico. Na população pediátrica, uma explicação para a menor mortalidade é a provável resposta inflamatória inicial mais eficiente¹⁵. Quando comparada com a citólise, a colestase, é geralmente uma lesão com diagnóstico subjacente menos grave, menos associada a lesão de

outros órgão e mais facilmente detetada quando surge icterícia^{6,26}. Efetivamente, no nosso estudo verificou-se, no grupo de LH secundária com colestase, melhor prognóstico (mortalidade de 3%). Este resultado pode suportar a colestase como fenómeno de adaptação ou proteção.

Este estudo teve algumas limitações: a colheita de dados foi retrospectiva e os parâmetros laboratoriais que definiram LH secundária não foram pedidos por rotina, pelo que a sua frequência pode ter sido subestimada; não foi estudado um grupo de controlo, que seria importante para determinar possíveis fatores de risco e a sua relação temporal com o tipo de LH secundária; a amostra de reduzidas dimensões não permite fazer inferência.

Apesar das limitações, este trabalho pode contribuir para definir o perfil de LH secundária em cuidados intensivos pediátricos e o seu significado prognóstico. O reconhecimento precoce destas alterações e a otimização da causa subjacente, incluindo o suporte cardiovascular, sobretudo na sépsis e IC, podem favorecer a sua evolução.

Apesar de não haver tratamento específico da LH, é importante evitar a sua progressão, uma vez que o fígado lesado amplifica a FMO. Para além do suporte de órgãos, devem ser instituídas medidas como alimentação enteral precoce nos doentes com estabilidade hemodinâmica, evicção de fármacos hepatotóxicos e de hipoglicemia.

Conclusões

Neste estudo pediátrico, com o objetivo de avaliar o perfil de LH secundária em cuidados intensivos, verificou-se que 5% das admissões tinham citólise e 11% colestase, sendo a primeira mais precoce. Cerca de 50% dos casos tinham IC ou sépsis.

A mortalidade, associou-se ao grupo de LH secundária, nomeadamente a citólise. Este é um dado relevante, pois o reconhecimento precoce deste tipo de LH e o seu impacto prognóstico, devem levar à implementação de estratégias de suporte de falência de órgãos, de modo a evitar a progressão da FMO.

São necessários estudos pediátricos prospetivos com amostras representativas para confirmar estes resultados.

Agradecimentos

À Professora Doutora Guiomar Oliveira, minha coorientadora, por me ter introduzido à Pediatria de uma forma única, levando-me a querer saber mais e, assim a elaborar a minha tese de mestrado nesta área.

À Dra. Carla Pinto, minha orientadora, por ter aceite o meu pedido para a elaboração deste artigo, por arranjar sempre disponibilidade para me ajudar e por ser um exemplo a seguir.

À Dra. Margarida Marques do Serviço de Tecnologias de Informação dos CHUC, pela ajuda na revisão da análise estatística.

À minha mãe, pois sem ela não teria chegado tão longe.

À Catarina, ao João e à Marta, por poder contar sempre com eles e por tornarem este caminho mais fácil de percorrer.

Referências

1. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2016. doi:10.1007/s00134-015-4054-0.
2. Yao Y, Wang D, Yin Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burn Trauma.* 2014;2(3):97. doi:10.4103/2321-3868.132689.
3. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver- guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Publ Gr.* 2016. doi:10.1038/nrgastro.2016.168.
4. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care.* 2012;16(5):235. doi:10.1186/cc11381.
5. García De Lorenzo Y Mateos A, Rodríguez Montes JA. Hepatotoxicidad en el paciente crítico. El hígado bajo agresión aguda grave. *Nutr Hosp.* 2008;23(SUPPL. 2):19-24.
6. Strassburg CP. Shock Liver. 2003;17(3):369-381. doi:10.1053/ybega.2003.383.
7. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. 2013;19(2):128-132. doi:10.1097/MCC.0b013e32835ec9e6.
8. Jung C, Fuernau G, Eitel I, et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2016. doi:10.1007/s00392-016-1060-3.
9. Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med.* 2016;94(6):613-627. doi:10.1007/s00109-016-1408-1.
10. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(12):1314-1321.

doi:10.1016/j.amjmed.2015.07.033.

11. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1302-1310.
doi:10.1007/s00134-011-2248-7.
12. Waseem N, Chen P. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:263-268. doi:10.14218/JCTH.2016.00022.
13. Weemhoff JL, Woolbright BL, Jenkins RE, et al. Plasma biomarkers to study mechanisms of liver injury in patients with hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2016;(January):1-8. doi:10.1111/liv.13202.
14. Raurich JM, Llompарт-Pou JA, Ferreruela M, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: Incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth.* 2011;25(1):50-56.
doi:10.1007/s00540-010-1058-3.
15. Chavez-Tapia NC, Balderas-Garces B V, Meza-Meneses P, et al. Hypoxic hepatitis in cardiac intensive care unit: a study of cardiovascular risk factors, clinical course, and outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:139-145. doi:10.2147/tcrm.s59312.
16. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):192. doi:10.1186/s12887-015-0506-5.
17. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM. “Liver function tests” on the intensive care unit: A prospective, observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1406-1411. doi:10.1007/s00134-009-1511-7.
18. Straney L, Clements A, Parslow RC, et al. Paediatric Index of Mortality 3. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):673-681. doi:10.1097/PCC.0b013e31829760cf.

19. Critical Care Medicine PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd.
20. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care ASG. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1099-1104. doi:10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0.
21. Kortgen A, Paxian M, Werth M, et al. Prospective Assessment of Hepatic Function and Mechanisms of Dysfunction in the Critically Ill. *Shock.* 2009;32(4):358-365. doi:10.1097/SHK.0b013e31819d8204.
22. YANG K, KOCK K, SEDYKH A, TROSHA A, BROUWER KLR. An Updated Review on Drug-Induced Cholestasis: Mechanisms and Investigation of Physicochemical Properties and Pharmacokinetic Parameters. *Int J Drug Dev Res.* 2011;3(2):26-33. doi:10.1002/jps.
23. Picelli G, Giaquinto C, Sturkenboom MCJM. Antibiotic-Induced Liver Injury in Paediatric Outpatients : A Case-Control Study in Primary Care Databases. 2016. doi:10.1007/s40264-016-0493-y.
24. Beath S V., Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis. Prevention and Management. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):159-176. doi:10.1016/j.cld.2015.08.009.
25. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):215-222. doi:10.1016/j.dld.2015.11.003.
26. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, Martino M De. Antibiotic

induced liver injury: what about children? *J Chemother.* 2013;25(5):255-272.

doi:10.1179/1973947813Y.0000000090.

Anexos

Variable ^a	Variable Description	Variable Type	Missing or Not Recorded (%)
ICU outcome	Patient was discharged to ward or home [0] Patient died in ICU [1]	Binary	0 (0.0)
Mechanical ventilation in the first hour	Mechanical respiratory support given within the first hour of admission [0/1; no/yes]	Binary	0 (0.0)
Elective admission	Was the admission elective? [0/1; no/yes]	Binary	0 (0.0)
Systolic blood pressure	Systolic blood pressure (mmHg)	Continuous	2,485 (4.7)
PaO ₂	Partial pressure of arterial oxygen	Continuous	29,640 (55.8)
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen	Continuous	21,821 (41.1)
Pupils fixed to light	Pupillary reaction to light fixed? [0/1; no/yes]	Binary	409 (0.8)
Base excess	Base excess in arterial or capillary blood (mmol/L)	Continuous	10,470 (19.7)
Principal or primary reason for admission	Australian and New Zealand Paediatric Intensive Care diagnostic coding or Read clinical codes	Categorical	46 (< 0.1)
Recovery	Primary reason for admission is recovery from a procedure [0/1; no/yes]	Binary	0 (0.0)
Bypass	Primary reason for admission is recovery from cardiac surgery where bypass was used [0/1; no/yes]	Binary	0 (0.0)

Anexo 1: PIM 3. Retirado de *Straney L, Clements A, Parslow RC, et al. Paediatric Index of Mortality 3. Pediatr Crit Care Med. 2013*

Organ Dysfunctions and Variables ^a	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic^b							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5–10			3–4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0–10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11 mo	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23 mo	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59 mo	≥ 62		46–61	32–44			≤ 31
60–143 mo	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1–11 mo	≤ 22		≥ 23				
12–23 mo	≤ 34		≥ 35				
24–59 mo	≤ 50		≥ 51				
60–143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory^d							
Pao ₂ (mm Hg)/Fio ₂	≥ 61		≤ 60				
Paco ₂ (mm Hg)	≤ 58	59–94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (× 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 ⁹ /L)	≥ 142	77–141	≤ 76				

^aAll variables must be collected, but measurements can be done only if justified by the patient's clinical status. If a variable is not measured, it should be considered normal. If a variable is measured more than once in 24 hr, the worst value is used in calculating the score. Fio₂: fraction of inspired oxygen.

^bNeurologic dysfunction: Glasgow Coma Score: use the lowest value. If the patient is sedated, record the estimated Glasgow Coma Score before sedation. Assess only patients with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: nonreactive pupils must be > 3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.

^cCardiovascular dysfunction: Heart rate and mean arterial pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation.

^dRespiratory dysfunction: Pao₂: use arterial measurement only. Pao₂/Fio₂ ratio is considered normal in children with cyanotic heart disease. Paco₂ can be measured from arterial, capillary, or venous samples. Invasive ventilation: the use of mask ventilation is not considered invasive ventilation.

Logit (mortality) = -6.61 + 0.47 × PELOD-2 score.

Probability of death = 1/(1 + exp [-logit(mortality)]).

Anexo 2: Retirado de Critical Care Medicine PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score.