



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA CATARINA DIREITO DE ABREU

***LESÃO HEPÁTICA SECUNDÁRIA EM CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS: FATORES DE RISCO
E IMPACTO NO PROGNÓSTICO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CARLA REGINA JESUS PINTO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

ABRIL/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**LESÃO HEPÁTICA SECUNDÁRIA EM CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS: FATORES DE RISCO
E IMPACTO NO PROGNÓSTICO**

Joana Catarina Direito de Abreu¹

Trabalho realizado sob a orientação de:

Carla Regina Jesus Pinto²

Guiomar Gonçalves Oliveira³

1. Mestrado Integrado em Medicina – Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Portugal
2. Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria Médica – Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Portugal
3. Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Pediatria Médica – Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; Professora Agregada da Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: joana.direito93@gmail.com

Índice

Índice de Abreviaturas.....	3
Resumo	4
Abstract	6
Introdução.....	8
Material e Métodos.....	10
Resultados	12
Discussão.....	20
Conclusão	24
Agradecimentos.....	25
Referências Bibliográficas	26
Anexo I.....	30
Anexo II.....	31

Índice de Abreviaturas

AIQ: amplitude interquartil

ALT: alanina aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

AUC: *area under the curve*

Brb: bilirrubina

CIPE: Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos

DP: desvio padrão

FA: fosfatase alcalina

FMO: falência multiorgânica

GGT: gama-glutaminil transferase

HI: hepatite isquêmica

IC: intervalo de confiança

INR: *international normalized ratio*

LDH: lactato desidrogenase

LHS: lesão hepática secundária

Med: mediana

NPT: nutrição parentérica total

OR: *odds ratio*

PELOD-2: *pediatric logistic organ dysfunction*

PIM3: *paediatric index of mortality*

SB: sais biliares

SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*

UCI: unidade de cuidados intensivos

Resumo

Introdução: O fígado pode ser alvo de uma resposta inflamatória exagerada, ocasionando graus variáveis de disfunção hepática. Existem dois padrões de lesão hepática: HI e disfunção colestática, associadas, em adultos, ao aumento da morbidade e mortalidade.

Objetivos: Avaliar o perfil, fatores de risco e impacto no prognóstico da lesão hepática secundária em crianças admitidas em cuidados intensivos.

Métodos: Estudo observacional, exploratório, retrospectivo. Foram incluídas crianças e/ou adolescentes admitidos no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátrico, com determinação de ALT e GGT ou bilirrubina direta. Foram excluídos recém-nascidos e crianças com doença hepática primária ou estrutural. Foram considerados dois grupos: lesão hepática secundária, definida por ALT ≥ 100 UI/L e/ou GGT ≥ 100 UI/L e/ou bilirrubina direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$; sem lesão. Foram definidos três padrões de lesão hepática secundária: citólise (ALT ≥ 100 UI/L), colestase (GGT ≥ 100 UI/L e/ou bilirrubina direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$) e misto (ALT ≥ 100 UI/L e GGT ≥ 100 UI/L e/ou bilirrubina direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$). Foram analisadas variáveis demográficas, potenciais fatores de risco, índices de prognóstico, disfunção de órgão e mortalidade, comparadas entre cada padrão de lesão hepática secundária e o grupo sem lesão.

Resultados: Das 532 admissões, foram incluídos 88 casos com lesão hepática secundária e 181 sem lesão. No grupo com lesão hepática secundária, a mediana de idades foi de 92,5 meses; 78,4% apresentavam comorbilidades, 20,5% tinham insuficiência cardíaca e 22,7% apresentavam sépsis/ choque séptico. A mortalidade na lesão hepática secundária foi 10,2%. Observaram-se 28 casos com padrão de citólise, 23 de colestase e 37 misto. O PELOD-2 em D1 foi fator de risco independente no padrão de citólise (OR 1,28; IC95% 1,14–1,44); o PIM3 (OR 1,08; IC95% 1,01–1,16) e a nutrição parentérica total (OR 11,11; IC95% 3,88–31,84) foram fatores de risco de colestase; as comorbilidades oncológicas (OR 4,73; IC95% 1,40–15,99), a sépsis (OR 4,44; IC95% 1,60–12,32), PIM3 (OR 1,07; IC95%

1,01–1,13) e disfunção respiratória (OR 7,75; IC95% 2,60–23,07) foram fatores de risco no padrão misto. A ALT ajustada ao PIM3 foi fator de risco independente para mortalidade (OR 1,001; IC95% 1,25–1,001). A AUC da ALT para prever a mortalidade foi de 0,865 (IC95% 0,77–0,96; $p < 0,001$).

Conclusão: Neste estudo, o padrão de citólise ocorreu em 5%, colestase em 4% e o misto em 7% dos casos. Os índices de gravidade associaram-se a lesão hepática secundária. A ALT foi um bom preditor de mortalidade.

Palavras-Chave

“Pediatria”, “cuidados intensivos”, “falência multiorgânica”, “citólise”, “colestase”, “hepatite isquêmica”, “fatores de risco”, “mortalidade”.

Abstract

Introduction: The liver may be object of exaggerated inflammatory response, causing variable degrees of hepatic dysfunction. There are two patterns of hepatic lesion: ischemic hepatitis and cholestatic dysfunction, associated, in adults, to the increase of morbidity and mortality.

Objective: To assess the profile, risk factors and impact in the prognosis of secondary hepatic lesion in children admitted to Intensive Care Unit.

Methods: Observational, exploratory, retrospective study. Children and/or adolescents with determination of ALT and GGT or direct bilirubin, admitted to Intensive Care Unit were included. Neonates and children with primary or structural hepatic disease were excluded. Two groups were considered: secondary hepatic lesion defined by ALT ≥ 100 UI/L and/or GGT ≥ 100 UI/L and/or direct Bb ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$; without lesion. Three patterns of hepatic secondary lesion were defined: cytolysis (ALT ≥ 100 UI/L), cholestasis (GGT ≥ 100 UI/L and/or direct Bb ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$) and mixed (ALT ≥ 100 UI/L and GGT ≥ 100 UI/L and/or direct Bb ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$). Demographic variables were analyzed, potential risk factors, prognosis indexes, organ dysfunction and mortality, were analysed and compared between secondary hepatic lesion patterns and the group without lesion.

Results: From the 532 admissions, 88 cases of secondary hepatic lesion and 181 without lesion were included. In the group with secondary hepatic lesion, the median age was 92.5 months; 78.4% presented comorbidities, 20.5% had cardiac failure and 22.7% presented sepsis/septic shock. Mortality in secondary hepatic lesion was 10.2%. Twenty eight cases were related to the pattern of cytolysis, 23 to cholestasis and 37 to mixed type. PELOD-2 in D1 was an independent risk factor in the pattern of cytolysis (OR 1.28; 95% IC 1.14–1.44); PIM3 (OR 1.08; 95% IC 1.01–1.16) and total parenteral nutrition (OR 11.11; 95% IC 3.88–31.84) were risk factors for cholestasis; oncologic comorbidity (OR 4.73; 95% IC 1.40–

15.99), sepsis (OR 4.44; 95% IC 1.60–12.32), PIM3 (OR 1.07; 95% IC 1.01–1.13) and respiratory dysfunction (OR 7.75; 95% IC 2.60–23.07) were risk factors in the mixed pattern. Adjusted ALT to PIM3 was an independent risk factor for mortality (OR 1.001; 95% IC 1.25–1.001). The AUC of ALT to predict mortality was 0.865% (95% IC 0.77–0.96; $p < 0.001$).

Conclusion: In this study, hepatic cytolysis lesion occurred in 5%, cholestasis in 4% and mixed lesion in 7% of cases. Severity indexes were associated to secondary hepatic lesion. ALT was a good mortality predictor.

KEY-WORDS

“Pediatrics”, “intensive care”, “multiple organ failure”, “cytolysis”, “cholestasis”, “ischemic hepatitis”, “risk factors”, “mortality”.

Introdução

O fígado desempenha um papel fundamental na doença grave, através da produção de mediadores de inflamação como proteínas de fase aguda, citocinas e fatores de coagulação, desencadeando uma resposta sistémica.^{1,2} Assume, paralelamente, a função de depuração e eliminação de produtos tóxicos.³ Contudo, o fígado pode igualmente ser o alvo de uma resposta inflamatória exagerada, ocasionando graus variáveis de disfunção hepática, relacionados com a gravidade e a etiologia da agressão.^{1,2}

Quadros de disfunção hepática são comuns em doentes críticos.^{2,4,5} Existem dois padrões *major* de lesão hepática, clínica e laboratorialmente distintos: HI e disfunção colestatia. Ambas as condições, em adultos, estão associadas ao aumento da morbidade, mortalidade e duração do internamento.^{4,6-8}

A HI, também conhecida por hepatite hipóxica⁹⁻¹² ou choque hepático,^{4,9,13} ocorre em cerca de 2,5 a 10%^{9,10,14} dos internamentos em UCI de adultos, podendo ser induzida por instabilidade hemodinâmica ou hipoxia arterial.^{5,12} Diferentes graus de citólise afetam cerca de 50% de todos os internamentos em cuidados intensivos, variando de uma pequena elevação das aminotransferases, em pacientes sépticos, até valores mais elevados, após choque.¹³ É um evento multifatorial, em que a causa predisponente mais comum é a IC, seguida do choque séptico e insuficiência respiratória,^{9,10,14,15} não necessariamente em contexto de hipotensão.⁵

Ao contrário da HI, a disfunção hepática colestatia não se encontra tão bem definida na literatura, embora alguns estudos refiram que possa ocorrer em cerca de 20% dos internamentos.^{4,16} É classicamente definida por alteração na formação e fluxo da biliar.¹⁶ A Brb sérica ou a FA e GGT são usadas como critérios de diagnóstico de colestase, dado que o doseamento de SB não é, ainda, utilizado por rotina na prática clínica. Contudo, não existe consenso nos valores a partir dos quais se considera haver disfunção colestatia. Tem como fatores de risco sépsis a Gram negativos, cirurgia *major*, trauma com SIRS e choque

grave.^{16,17} Pode surgir ainda associada a prematuridade,¹⁸ nutrição parentérica,^{3,19-21} antibioterapia e outros fármacos.^{16,18,22-24} A colestase observada 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,²⁵ sendo um evento tardio no desenvolvimento da FMO. A colestase pode evoluir para lesão inflamatória irreversível ou para doença hepática fibro-cirrótica, se não for diagnosticada e tratada.

O reconhecimento precoce da disfunção hepática e identificação de estratégias de proteção do fígado são relevantes, uma vez que estas poderão levar a uma abordagem dirigida e melhorar o prognóstico.^{4,5,10}

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. Os objetivos deste estudo foram: avaliar o perfil de LHS, determinar os seus fatores de risco e avaliar o impacto da LHS no prognóstico em cuidados intensivos pediátricos.

Material e Métodos

Desenho do estudo

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

Foram incluídos no estudo crianças e/ou adolescentes admitidos no CIPE entre 1 de julho de 2015 e 30 de junho de 2017, com determinação de ALT e GGT ou Brb direta. Foram excluídos recém-nascidos e crianças com doença hepática primária ou estrutural. Foram considerados dois grupos: com LHS definida por ALT ≥ 100 UI/L e/ou GGT ≥ 100 UI/L e/ou Brb direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$; sem LHS, do qual fizeram parte os restantes.

Foram definidos três padrões de LHS: citólise, colestase e misto. Dentro do padrão de citólise, foram incluídos os casos com ALT ≥ 100 UI/L. No padrão de colestase, foram incluídos os casos em que se verificou GGT ≥ 100 UI/L e/ou Brb direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$. No padrão misto, foram incluídos os casos em que se verificou citólise e colestase concomitantes, isto é, ALT ≥ 100 UI/L e GGT ≥ 100 UI/L e/ou Brb direta ≥ 30 $\mu\text{mol/L}$.

Definiu-se HI se: início súbito de falência cardíaca, circulatória ou respiratória, com aumento rápido e transitório das aminotransferases, pelo menos 20 vezes o limite superior da normalidade, sem outra causa identificada.^{4,10,12,17}

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, género, grupo diagnóstico na admissão, comorbilidades, cirurgia imediatamente prévia ou durante o internamento, sépsis, INR, hiperglicemia, utilização e duração de NPT, de paracetamol endovenoso, de antibióticos, uso de antiepiléticos e duração do internamento. O índice de prognóstico PIM3²⁶ (Anexo I), assim como o índice de disfunção de órgão, PELOD-2²⁷ (Anexo II), e mortalidade na alta também foram analisados. O PELOD-2 foi calculado no primeiro (PELOD-2 em D1) e no sétimo (PELOD-2 em D7) dias de internamento. 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 ≥ 150 mg/dL. Estas variáveis foram avaliadas até ao dia de aparecimento de LHS, com exceção da mortalidade.

Foram comparadas as variáveis referidas anteriormente entre cada padrão de LHS (citólise, colestase ou misto) e o grupo sem LHS.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com o programa Statistical Package for the Social Science®, versão 24. Procedeu-se à caracterização da população por cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas (mediana e AIQ – para variáveis sem distribuição normal, ou média e DP – para 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 (X^2) ou exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. No que respeita 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. Foram aplicados modelos de regressão logística às variáveis com significado estatístico e clinicamente significativas em cada padrão de LHS, à ALT e GGT ajustadas ao PIM3, sendo a variável dependente a mortalidade. Foram efetuadas curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC) para a ALT e aplicada a fórmula de Youden para obter um cut-off que maximizasse a sensibilidade e especificidade em relação à mortalidade.

Resultados

No período considerado, foram admitidos no CIPE 783 crianças/adolescentes, tendo sido excluídos 223 recém-nascidos, 28 com doença hepática prévia ou estrutural e 263 que não tinham determinação da ALT, GGT ou Brb direta.

Dos restantes, 88 cumpriam critérios de inclusão no grupo de LHS e 181 foram considerados como fazendo parte do grupo sem LHS.

No grupo de crianças/adolescentes com LHS, a mediana de idades foi de 92,5 meses [AIQ 16,3 – 190]. Eram do género masculino 71,6% (63/88). Apresentavam comorbilidades 78,4% dos casos (69/88). Destas, 30,4% (21/69) eram comorbilidades oncológicas. Tinham insuficiência cardíaca 20,5% (18/88) dos casos e 22,7% (20/88) apresentavam sépsis/ choque séptico.

Os diagnósticos principais na admissão foram distribuídos por grupos, como demonstrado na Tabela 1.

Pertenciam ao padrão de citólise 28 casos, que apresentaram uma mediana de ALT máxima de 168 UI/L [AIQ 122 – 344] em mediana no primeiro dia [AIQ 1 – 1,75].

No padrão de colestase (n=23), a mediana de GGT (n=22) máxima foi de 156 UI/L [AIQ 122 – 263], em mediana aos 3,5 dias [AIQ 1,75 – 11,25] e/ou mediana de Brb direta (n=2) máxima de 60 μ mol/L em mediana aos 4,5 dias.

No padrão misto (n=37), a mediana de ALT máxima foi de 244 UI/L [AIQ 151 – 475] em mediana no terceiro dia [AIQ 1 – 13], a mediana de GGT (n=36) máxima de 248 UI/L [AIQ 138 - 512], em mediana aos seis dias [AIQ 2 – 15] e/ou mediana de Brb direta (n=7) máxima de 118 μ mol/L [AIQ 41 – 188] em mediana aos dez dias [AIQ 1 – 16].

Cumpriam critérios de HI 10,2% (9/88) dos casos.

TABELA 1: Grupos de diagnóstico principal na admissão de crianças/adolescentes com LHS.

Grupo diagnóstico	N (88)	%
Cardiovascular	17	19,3
Infecioso	16	18,2
Trauma	13	14,8
Digestivo	9	10,2
Respiratório	8	9,1
Pós-operatório	8	9,1
Neurológico	7	8,0
Oncológico	4	4,5
Hematológico	1	1,1
Outros	5	5,7

N – número.

O INR foi avaliado em 74 casos, com um valor mediano máximo de 1,4 [AIQ 1,2 – 1,7] em mediana no segundo dia de internamento [AIQ 1 – 3,25]. Tinham INR ≥ 2 , 18,9% dos casos (14/74).

Foram submetidos a cirurgia, durante o internamento, 39,8% (35/88). Fizeram antiepiléticos 29,5% (26/88) e 83% (73/88) receberam paracetamol endovenoso, com uma dose mediana de 40 mg/kg/dia [AIQ 29 - 49], durante uma mediana de três dias [AIQ 1 – 6,5]. Foi utilizada NPT em 23,9% (21/88), com uma duração mediana de quatro dias [AIQ 2 – 6,5].

Apresentaram valores de glicemia ≥ 150 mg/dL 52,3% (46/88) dos casos. A mediana da glicemia máxima foi de 239 [AIQ 182 - 285] mg/dL, com uma duração mediana de um dia [AIQ 1 – 3].

Fizeram antibioterapia 94,3% dos casos (83/88), com uma duração mediana de quatro dias [AIQ 1 – 4]. 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.

A mediana da duração do internamento foi de 6,5 dias [AIQ 3 – 15]. A mediana do índice de PELOD-2 no primeiro dia de internamento foi de seis [AIQ 3 – 9], e a do sétimo dia foi de 5 [AIQ 2 – 8].

Na Tabela 3, são apresentadas as percentagens relativas à disfunção de órgão segundo o PELOD-2.

TABELA 2: Frequência de utilização de antibióticos no grupo de LHS.

Antibióticos	N (%)
Glicopeptídeos	44 (50)
Cefalosporinas	40 (45,5)
Penicilinas	38 (43,2)
Aminoglicosídeos	22 (25)
Carbapenemos	22 (25)
Nitroimidazólicos	18 (20,5)
Quinolonas	6 (6,8)
Leicosamidas	4 (4,5)
Sulfonamidas	4 (4,5)
Macrólidos	2 (2,3)
Tetraciclinas	1 (1,1)
Antimicobacterianos	1 (1,1)

N – número.

Constatou-se FMO em 76,1% (67/88). A mediana da probabilidade de morte segundo o PIM3 foi de 3,5% [AIQ 1,1 – 10,8].

Nove dos 88 casos morreram durante o internamento, correspondendo a uma mortalidade de 10,2%. A mortalidade *standardizada* pelo PIM3 foi de 0,8 (10,2/12,6).

Dos casos que cumpriam critérios de HI, 25% faleceram durante o internamento.

TABELA 3: Disfunção de órgão segundo o PELOD-2, no grupo de LHS.

Disfunção de órgão	N (%)
Cardiovascular	76 (86,4)
Respiratório	50 (56,8)
Neurológico	28 (31,8)
Renal	28 (31,8)
Hematológico	30 (34,1)

N = número.

Na Tabela 4, os diferentes padrões de LHS são comparados com o grupo sem LHS, no que diz respeito ao diagnóstico principal na admissão. A comparação das restantes variáveis entre cada padrão de LHS e o grupo sem LHS encontra-se resumida na Tabela 5.

TABELA 4: Diagnósticos principais na admissão nos grupos de LHS com padrão de citólise, colestase, misto e grupo sem LHS.

Grupo diagnóstico	Citólise (N=28)	Colestase (N=23)	Misto (N=37)	Sem LHS (N=181)
Cardiovascular N (%)	4 (14,3)	8 (34,8)	5 (13,5)	7 (3,9)
Digestivo N (%)	2 (7,1)	3 (13)	4 (10,8)	1 (0,6)
Hematológico N (%)	1 (3,6)	0	0	0
Infecioso N (%)	4 (14,3)	5 (21,7)	7 (18,9)	9 (5)
Neurológico N (%)	0	0	7 (18,9)	14 (7,7)
Oncológico N (%)	1 (3,6)	0	3 (8,1)	5 (2,8)
Pós-operatório N (%)	2 (7,1)	2 (8,7)	4 (10,8)	113 (62,4)
Respiratório N (%)	3 (10,7)	2 (8,7)	3 (8,1)	18 (9,9)
Trauma N (%)	8 (28,6)	3 (13)	2 (5,4)	7 (3,9)
Metabólico N (%)	0	0	0	2 (1,1)
Renal N (%)	0	0	0	2 (1,1)
Outros N (%)	3 (10,7)	0	2 (5,4)	3 (1,7)

N – número.

TABELA 5: Comparação entre cada padrão de LHS e o grupo sem LHS.

	Citólise	Sem LHS	Valor p	Colestase	Sem LHS	Valor p	Misto	Sem LHS	Valor p
Idade (m) med [AIQ]	91 [37-205]	158 [66-193]	0,38 §	114 [15-190]	158 [66-193]	0,191 §	81 [8-178]	158 [66-193]	0,006 §
Gênero masculino N (%)	16 (57,1)	93 (51,4)	0,57 CI	19 (82,6)	93 (51,4)	0,005 CI	28 (75,7)	93 (51,4)	0,007 CI
Comorbidades N (%)	8 (28,6)	116 (64,1)	0,448 CI	20 (87)	116 (64,1)	0,028 CI	29 (78,4)	116 (64,1)	0,093 CI
Oncológicas	6 (21,4)	26 (14,4)	0,395 ¥	4 (17,4)	26 (14,4)	0,754 ¥	11 (29,7)	26 (14,4)	0,023 CI
Cirurgia N (%)	11 (39,3)	122 (67,4)	0,004 CI	8 (34,8)	122 (67,4)	0,002 CI	16 (43,2)	122 (67,4)	0,005 CI
Sépsis N (%)	4 (14,3)	13 (7,2)	0,255 ¥	3 (13)	13 (7,2)	0,399 ¥	13 (35,1)	13 (7,2)	<0,001 CI
Gram-negativo	1 (3,6)	6 (3,3)	1 ¥	2 (8,7)	6 (3,3)	0,224 ¥	6 (16,2)	6 (3,3)	0,007 ¥
Insuficiência Cardíaca N (%)	7 (25)	16 (8,8)	0,02 ¥	4 (17,4)	16 (8,8)	0,253 ¥	7 (18,9)	16 (8,8)	0,08 ¥
Hiperglicemia N (%)	14 (50)	55 (30,4)	0,04 CI	11 (47,8)	55 (30,4)	0,092 CI	21 (56,8)	55 (30,4)	0,002 CI
NPT N (%)	4 (14,3)	11 (6,1)	0,123 ¥	10 (43,5)	11 (6,1)	<0,001 ¥	7 (18,9)	11 (6,1)	0,018 ¥
Paracetamol N (%)	22 (78,4)	161 (89)	0,129 ¥	19 (82,6)	161 (89)	0,324 ¥	32 (86,5)	161 (89)	0,776 ¥
Antibióticos N (%)									
Penicilinas	9 (32,1)	23 (12,7)	0,02 ¥	10 (43,5)	23 (12,7)	0,001 ¥	19 (51,4)	23 (12,7)	<0,001 CI
Glicopeptídeos	9 (32,1)	18 (9,9)	0,003 ¥	12 (52,2)	18 (9,9)	<0,001 ¥	23 (86,5)	18 (9,9)	<0,001 CI
Aminoglicosídeos	1 (3,6)	30 (16,6)	0,087 ¥	9 (39,1)	30 (16,6)	0,020 ¥	12 (32,4)	30 (16,6)	0,026 CI
Cefalosporinas	15 (53,6)	123 (68)	0,135 CI	8 (34,8)	123 (68)	0,002 CI	17 (45,9)	123 (68)	0,011 CI
Nitroimidazólicos	4 (14,3)	11 (6,1)	0,123 ¥	6 (26,1)	11 (6,1)	0,006 ¥	8 (21,6)	11 (6,1)	0,006 ¥
Carbapenemos	3 (10,7)	12 (6,6)	0,431 ¥	4 (17,4)	12 (6,6)	0,089 ¥	15 (40,5)	12 (6,6)	<0,001 ¥
Sulfonamidas	1 (3,6)	10 (5,5)	1 ¥	0	10 (5,5)	0,607 ¥	3 (8,1)	10 (5,5)	0,467 ¥
Quinolonas	2 (7,1)	6 (3,3)	0,291 ¥	1 (4,3)	6 (3,3)	0,573 ¥	3 (8,1)	6 (3,3)	0,182 ¥
Antiepilépticos N (%)	7 (25)	31 (17,1)	0,315 CI	7 (30,4)	31 (17,1)	0,152 CI	12 (32,4)	31 (17,1)	0,033 CI
Internamento (d) med [AIQ]	3,5 [1-10]	2 [1-4]	0,015 §	8 [3-14]	2 [1-4]	<0,001 §	12 [5-30,5]	2 [1-4]	0,015 §
Disfunção de órgão N (%)									
Cardiovascular	26 (92,9)	143 (79)	0,083 CI	18 (78,3)	143 (79)	1	32 (86,5)	143 (79)	0,297 CI
Respiratório	14 (50)	45 (24,9)	0,006 CI	11 (47,8)	45 (24,9)	0,02 CI	25 (67,6)	45 (24,9)	<0,001 CI
Hematológico	14 (50)	62 (34,3)	0,107 CI	2 (8,7)	62 (34,3)	0,013 CI	14 (37,8)	62 (34,3)	0,677 CI
Renal	10 (35,7)	28 (15,5)	0,01 CI	7 (30,4)	28 (15,5)	0,083 CI	11 (29,7)	28 (15,5)	0,039 CI
Neurológico	9 (32,1)	16 (8,8)	0,002 ¥	4 (17,4)	16 (8,8)	0,253 ¥	15 (40,5)	16 (8,8)	<0,001 ¥
FMO N (%)	23 (82,1)	92 (50,8)	0,002 CI	13 (56,5)	92 (50,8)	0,607 CI	31 (83,8)	92 (50,8)	<0,001 CI
PELOD-2 med [AIQ] ou média ± DP									
D1	6 [3-10]	3 [2-5]	<0,001 §	4 [2-8]	3 [2-5]	0,175 §	6 [3-10]	3 [2-5]	<0,001 §
D7	3 [2-7]	4 [2-6]	0,908 §	3,44 ± 2,5	4 ± 2,9	0,594 T	6,36 ± 4,5	4 ± 2,9	0,057 T
PIM 3 (%) med [AIQ]	2,9 [1,1-8,4]	0,6 [0,4-1,4]	<0,001 §	2,7 [1,1-9,3]	0,6 [0,4-1,4]	<0,001 §	4,0 [1,8 - 14]	0,6 [0,4 - 1,4]	<0,001 §
Mortalidade N (%)	3 (10,7)	1 (0,6)	0,008 ¥	0	1 (0,6)	1	6 (16,2)	1 (0,6)	<0,001 ¥

Os valores são apresentados em número absoluto (N), percentagem (%), dias (d) ou mediana (med) e amplitude interquartil (AIQ), quando adequado. m – meses; DP – desvio padrão; § – Teste U de Mann-Withney; ¥ – Teste exato de Fisher; T – Teste t student; CI – Teste qui quadrado; NPT – nutrição parentérica total; FMO – falência multiorgânica; PELOD-2 – *pediatric logistic organ dysfunction*; PIM3 – *paediatric index of mortality*; D1 – primeiro dia de internamento; D7 – sétimo dia de internamento.

O modelo de regressão logística relativo ao padrão de citólise (Tabela 6) foi estatisticamente significativo [$X^2(6) = 3,760$, $p < 0,001$]. O modelo explica 21,1% (R^2 de Nagelkerke) da variância entre os grupos e classifica corretamente 86,6% dos casos.

TABELA 6: Modelo de regressão logística do padrão de citólise.

Variáveis	$\beta \pm$ desvio padrão	OR	IC 95%	Valor p
PELOD-2 em D1	0,249 \pm 0,058	1,28	1,144 – 1,439	< 0,001

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; PELOD-2 – *pediatric logistic organ dysfunction*.

O modelo de regressão logística relativo ao padrão de colestase (Tabela 7) foi estatisticamente significativo [$X^2(2) = 26,24$, $p < 0,001$]. O modelo explica 23,9% (R^2 de Nagelkerke) da variância entre os grupos e classifica corretamente 88,7% dos casos.

TABELA 7: Modelo de regressão logística do padrão de colestase.

Variáveis	$\beta \pm$ desvio padrão	OR	IC 95%	Valor p
NPT	0,240 \pm 0,537	11,11	3,877 – 31,834	< 0,001
PIM3	0,08 \pm 0,034	1,08	1,012 – 1,158	0,018

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; NPT – nutrição parentérica total; PIM3 – *paediatric index of mortality*.

O modelo de regressão logística do padrão misto (Tabela 8) foi estatisticamente significativo [$X^2(4) = 61,134$, $p < 0,001$]. O modelo explica 40,9% (R^2 de Nagelkerke) da variância entre os grupos e classifica corretamente 83% dos casos.

TABELA 8: Modelo de regressão logística no padrão misto.

Variáveis	$\beta \pm$ desvio padrão	OR	IC 95%	Valor p
Comorbilidades oncológicas	1,554 \pm 0,621	4,73	1,339 – 15,991	0,012
Sépsis	1,491 \pm 0,520	4,441	1,601 – 12,318	0,004
PIM3	0,064 \pm 0,029	1,066	1,007 – 1,129	0,029
Disfunção respiratória segundo PELOD-2	2,047 \pm 0,557	7,747	2,602 – 23,07	< 0,001

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; PIM3 – *paediatric index of mortality*; PELOD-2 – *pediatric logistic organ dysfunction*.

O modelo de regressão logística da ALT, GGT e PIM3, sendo a variável dependente a mortalidade (Tabela 9), foi estatisticamente significativo [X^2 (3) = 17,837, p <0,001]. O modelo explica 32,1% (R^2 de Nagelkerke) da variância entre os grupos e classifica corretamente 97,6% dos casos. Por cada subida de 1 UI/L de ALT a chance de morte aumenta 1%.

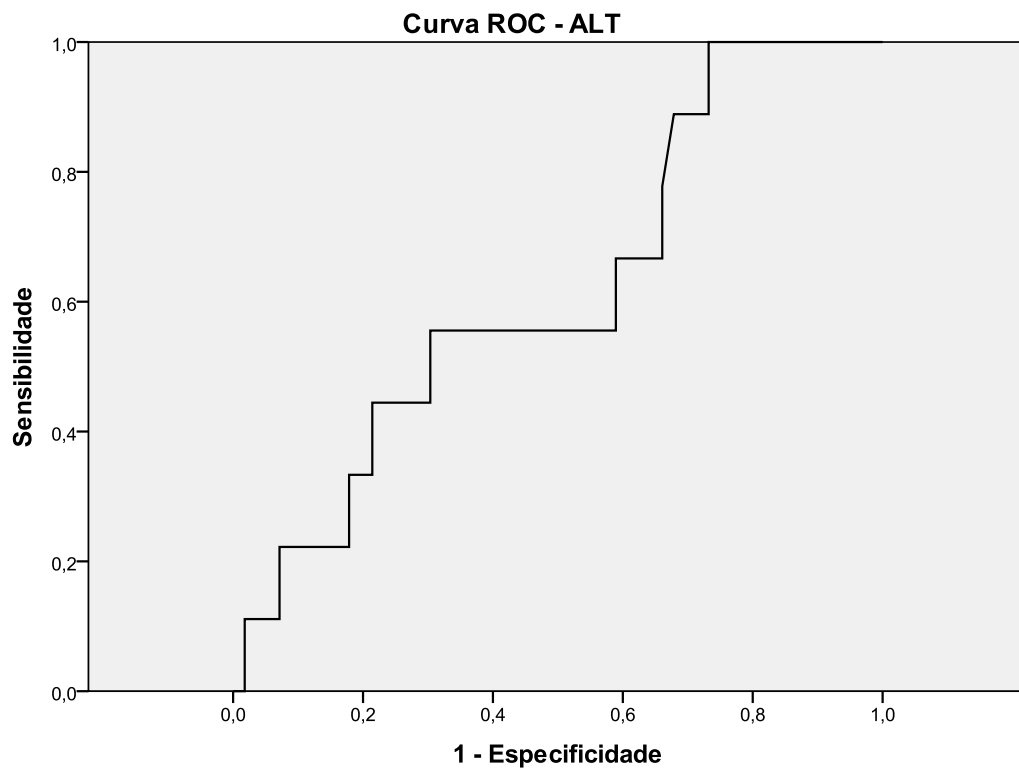
TABELA 9: Modelo de regressão logística da ALT e GGT ajustadas ao PIM3, sendo a variável dependente a mortalidade.

Variáveis	$\beta \pm$ desvio padrão	OR	IC 95%	Valor p
ALT	0,001 \pm 0,000	1,012	1 – 1,001	0,012
GGT	0,000 \pm 0,001	1,0	0,998 – 1,001	0,717
PIM 3	0,052 \pm 0,018	1,053	1,016 – 1,092	0,005

OR – Odds ratio; IC – intervalo de confiança; ALT – alanina aminotransferase ; GGT – gama-glutamil transfrase; PIM3 – *paediatric index of mortality*.

A análise das curvas ROC para avaliar a capacidade da ALT prever a mortalidade (Gráfico 1) revelou uma *Area Under the Curve* (AUC) de 0,865 (IC 95% 0,771 – 0,959; p <0,001). A sensibilidade e especificidade foram de 90% e 82,5% respetivamente, para um cut-off de 137 UI/L.

GRÁFICO 1: Curvas receiver operating characteristic (ROC) aplicadas à ALT para prever mortalidade.



ALT – alanina aminotransferase; ROC – receiver operating characteristic.

Discussão

Neste estudo verificou-se uma frequência de LHS com padrão de citólise de 5%, colestase de 4% e misto de 7%. Estes valores diferem dos encontrados em estudos de adultos, que consistentemente referem a ocorrência de citólise em 10% e de colestase em 20% dos casos admitidos em UCI.⁴ Esta menor percentagem pode dever-se ao menor número de comorbilidades na população pediátrica e também ao facto de não se fazer por rotina o doseamento das aminotransferases, GGT e/ou Brb direta durante o internamento, como acontece nas UCI de adultos. É igualmente importante salientar que os critérios de inclusão nos diferentes estudos publicados são consideravelmente diferentes, principalmente devido aos valores de *cut-off* de aminotransferases utilizados.⁵

Dos doentes pediátricos sem doença hepática estrutural ou primária, admitidos no CIPE, 1,7% cumpriam critérios de HI, o que está de acordo com estudos publicados e reunidos numa revisão sistemática com meta-análise recente, que refere uma incidência de HI de 2,5%.⁵ Outros estudos referem uma incidência mais elevada, entre 5-10%,¹¹ possivelmente atribuível à idade mais avançada e, conseqüentemente, maior disfunção orgânica.

Os diagnósticos principais na admissão dos doentes com LHS, foram sobretudo os de patologia cardiovascular e infecciosa, constituindo 19,3% e 18,2%, respetivamente, dos casos admitidos no CIPE. Como fatores precipitantes de LHS, a insuficiência cardíaca foi registada em 20,5% dos casos e sépsis/ choque séptico em 22,7%, o que está de acordo com outros estudos, que reportam patologia cardíaca e sépsis como fatores relacionados com o desenvolvimento de LHS, sendo que a coexistência de ambas as entidades clínicas é comum nos casos de HI.^{4,5}

É possível observar que o padrão de LHS de citólise ocorre mais precocemente que a colestase. Este facto pode estar relacionado com a fisiopatologia da resposta hepática ao insulto: o padrão habitual de HI cursa com uma subida pronunciada da ALT, AST e LDH,

que ocorre 24 horas após o mesmo, seguida de um decréscimo destes níveis decorridos dois ou três dias.¹⁷

Na colestase, a elevação da Brb aparece mais tardiamente no decurso da FMO, particularmente em doentes com sépsis.^{4,17} No entanto, num estudo de coorte em adultos admitidos na UCI, 11% tinham Brb ≥ 34 $\mu\text{mol/L}$ nas primeiras 48 horas após a admissão.⁶

A disfunção de órgão mais frequente segundo o PELOD-2 foi a cardiovascular e respiratória, presentes em 86,4% e 56,8%, respetivamente, de acordo com o referido na literatura.²⁵

A comparação entre cada padrão de LHS e o grupo sem LHS permitiu determinar fatores de risco clinicamente significativos para o aparecimento de LHS.

Em cada padrão de LHS, o índice de prognóstico PIM3 ou o score de FMO, o PELOD-2 em D1 foram fatores de risco independentes. De facto, quanto maior o insulto e a disfunção de órgão, maior a probabilidade do fígado se tornar alvo dessa agressão, reflexo da maior gravidade da condição subjacente.^{16,25}

A NPT foi um fator de risco independente para LHS com padrão de colestase. A utilização prolongada de NPT está descrita na literatura como causa de lesão colestática em doentes com insuficiência intestinal temporária e/ou permanente, tanto em adultos como na população pediátrica. A etiologia desta lesão é particularmente complexa, multifatorial e tem vários estadios, podendo surgir em 40 a 60% das crianças.¹⁹ A via da trans-sulfuração encontra-se comprometida pela administração de aminoácidos através do sistema venoso periférico. Isto leva a que a metionina, precursora de moléculas que contribuem direta e indiretamente para a resposta inflamatória na agressão, seja metabolizada nos tecidos periféricos ainda antes de chegar ao fígado. Nas crianças, esta via está ainda mais comprometida pela ausência da enzima cistationase, cuja função plena só está presente alguns meses após o nascimento. A necessidades aumentadas de energia para o crescimento da

criança aumenta o risco de desequilíbrios nutricionais, nomeadamente por administração excessiva de calorias¹⁹ e/ou emulsões intravenosas de lípidos.^{3,21} A ocorrência é maior em doentes com função hepática imatura, *stress* oxidativo, sépsis e défice nutricional grave. A colestase pode evoluir para lesão inflamatória irreversível ou para doença hepática fibro-cirrótica, se não for diagnosticada e tratada.³

As variáveis que se associaram de forma independente ao aparecimento de LHS com padrão misto, além do PIM3, foram a sépsis, as comorbilidades oncológicas e a disfunção respiratória segundo o PELOD-2. Tal como referido anteriormente, a sépsis pode condicionar o desenvolvimento de HI, por insuficiência circulatória e da perfusão hepática. A colestase surge posteriormente, pela acumulação de Brb e SB devida à redução da expressão dos transportadores de SB para os ductos, sobre regulação dos transportadores de SB para a circulação sistémica e perda do mecanismo de *feedback* de inibição da sua síntese. A colestase na sépsis está, sobretudo, associada a infeções intra-abdominais por bactérias Gram negativas.¹⁶ A presença de colestase nos doentes oncológicos pode ser multifatorial, já que estes frequentemente são admitidos por sépsis, têm algum grau de IC prévio e/ou possível toxicidade hepática farmacológica.

Vários estudos em adultos demonstram que a HI é um preditor independente de mortalidade. Esta ronda os 50% e é frequentemente atribuída à condição subjacente responsável pela LHS⁴. No entanto, não é conhecido o significado de alterações mais ligeiras das aminotransferases em cuidados intensivos pediátricos. A ALT, ao contrário da GGT, foi fator de risco independente de mortalidade, quando ajustada para o índice de prognóstico PIM3.

Neste estudo, a mortalidade na LHS foi de 10,2%, sendo 10,7% no padrão de citólise e 16,2% no padrão misto, significativamente superiores quando comparadas com a do grupo sem LHS (0,6%). A mortalidade nestes padrões parece ser atribuível à citólise, já que a ALT

revelou ser muito boa preditora desta. É provável que a ALT elevada ocorra como consequência de um insulto grave e represente um marcador de resposta generalizada a esse mesmo insulto.²⁵ É importante reconhecer, no entanto, que a ALT não é específica de lesão hepática, podendo também ter origem no músculo esquelético e miocárdico.²⁵

Na LHS com padrão de colestase não se registou nenhum óbito. Estudos recentes revelam a possibilidade da hiperbilirrubinemia ligeira ter um papel benéfico, consequência da adaptação do organismo ao estado crítico. Pensa-se que a Brb possa minimizar a disfunção de órgão, melhorando a função endotelial e protegendo as células do *stress* oxidativo.¹⁶

As limitações deste estudo prendem-se com o carácter retrospectivo da colheita de dados e com o facto dos parâmetros laboratoriais que definiram LHS não serem pedidos por rotina, o que pode ter levado a uma subestimação da ocorrência de LHS e da relevância dos fatores de risco.

Teria sido interessante determinar os níveis de ferritina, que é um marcador da síndrome de ativação macrofágica, que também condiciona ou agrava a disfunção hepática em contexto de FMO. Sabe-se que fatores genéticos ou ambientais podem perturbar a capacidade de resolver a inflamação associada à FMO. A via comum da inflamação não controlada é a síndrome de ativação macrofágica.²⁸

Conclusão

Neste estudo pediátrico, verificou-se uma frequência de LHS com padrão de citólise de 5%, colestase de 4% e misto de 7%, sendo o aparecimento de citólise mais precoce.

Os fatores de risco independentes de LHS no padrão de citólise foi o índice de disfunção de órgão PELOD-2 em D1, no padrão de colestase foram a NPT e o PIM3; e no misto foram a sépsis, as comorbilidades oncológicas, o PIM3 e a disfunção respiratória.

A ALT, um parâmetro de fácil determinação, foi fator de risco independente para mortalidade e revelou ser um bom preditor desta, com um *cut-off* de 137 UI/L (sensibilidade de 90% e especificidade de 82,5%).

Há necessidade de confirmar estes resultados para otimizar a abordagem na LHS, através da implementação de estratégias de suporte de falência de órgãos, de modo a evitar a progressão da FMO.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dra. Carla Pinto, a dedicação, colaboração, disponibilidade e profissionalismo desde o início da elaboração deste trabalho.

Agradeço à minha coorientadora, Professora Doutora Guiomar Oliveira, o importante papel que desempenhou no despertar do meu interesse pela pediatria, e a sua disponibilidade.

Agradeço a toda a equipa do CIPE do HP de Coimbra, pela forma carinhosa como sempre me receberam.

Aos amigos mais queridos, que percorrem o caminho ao meu lado.

À minha família, pelo apoio incondicional ao longo destes anos de formação académica. Agradeço aos avós e madrinha os sábios conselhos que todos os dias me guiam: “alimenta-te, dorme bem e não te esqueças de brincar”. Um agradecimento especial à minha mãe, alicerce fundamental da minha existência.

Referências Bibliográficas

1. Yao Y, Wang D, Yin Y. Advances in sepsis-associated liver dysfunction. *Burn Trauma* [Internet]. 2014;2(3):97. Available from: <http://archive.burnstrauma.com/text.asp?2014/2/3/97/132689>
2. 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.
3. Israelite JC. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease. *J Infus Nurs*. 2017;40(1):51–4.
4. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(2):128–32.
5. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(12):1314–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.07.033>
6. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study. *Crit Care Med* [Internet]. 2007;35(4):1099-e7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200704000-00015>
7. Harbrecht BG, Zenati MS, Doyle HR, McMichael J, Townsend RN, Clancy KD, et al. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2002;53(3):517–23.
8. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*. 2012;32(7):1039–52.
9. Waseem N, Chen P. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016;4:263–8. Available from: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2F>

10. Jung C, Fuernau G, Eitel I, Desch S, Schuler G, Kelm M, et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(5):341–9.
11. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1302–10.
12. Raurich JM, Llompart-Pou JA, Ferreruella M, Colomar A, Molina M, Royo C, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: Incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth.* 2011;25(1):50–6.
13. Strassburg CP. Shock liver. *Bailliere's Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(3):369–81.
14. Weemhoff JL, Woolbright BL, Jenkins RE, McGill MR, Sharpe MR, Olson JC, et al. Plasma biomarkers to study mechanisms of liver injury in patients with hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2017;37(3):377–84.
15. Chavez-Tapia NC, Balderas-Garces B V, Meza-Meneses P, Herrera-Gomar M, Garcia-Lopez S, Gonzalez-Chon O, et al. Hypoxic hepatitis in cardiac intensive care unit: a study of cardiovascular risk factors, clinical course, and outcomes. *Ther Clin Risk Manag [Internet].* 2014;10:139–45. Available from: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=19144>
16. 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;42(1):16–27.
17. Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care.* 2012;16(5):1–8.

18. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):1–8.
19. Beath S V., Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis. Prevention and Management. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016;20(1):159–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.009>
20. 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* [Internet]. 2016;48(3):215–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.003>
21. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al. ESPGHAN committee on nutrition position paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776–92.
22. Ferrajolo C, Verhamme KMC, Trifirò G, ‘t Jong GW, Picelli G, Giaquinto C, et al. Antibiotic-Induced Liver Injury in Paediatric Outpatients: A Case-Control Study in Primary Care Databases. *Drug Saf.* 2017;40(4):305–15.
23. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, Martino M De. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* [Internet]. 2013;25(5):255–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070133>
24. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: Metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6990–7003.
25. 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):1406–11.

26. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, et al. Paediatric index of mortality 3: An updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):673–81.
27. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761–73.
28. Carcillo JA, Podd B, Aneja R, Weiss SL, Hall MW, Cornell TT, et al. Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):S32–45.

Anexos

Anexo I: Variáveis consideradas para o cálculo do índice de mortalidade PIM3. (Retirado de Paediatric Index of Mortality 3: An updated model for predicting mortality in pediatric intensive care Straney L, Clements A, Parslow RC, et al.. *Pediatr Crit Care Med.* 2013).

Variable*	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 II: Variáveis consideradas para o cálculo do índice de falência multiorgânica PELOD-2. (Retirado de *PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score*; Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al.. *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)]).