

Revista Brasileira de Saúde

ISSN 3085-8089

vol. 1, n. 7, 2025

••• ARTIGO 10

Data de Aceite: 31/10/2025

ETIOLOGIAS DA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA PEDIÁTRICA: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS EM UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ana Julia Barros Alves

Matheus Degani Coutinho Maia,

Mariana Pentagna Vieira Werneck Lima

Kleiton Santos Neves

Orientador



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Resumo: A Insuficiência hepática aguda pediátrica (IHAP) é uma manifestação rara, porém grave, que acomete crianças em diversas faixas etárias, e é caracterizada por deterioração súbita da função hepática em pacientes previamente hígidos e com elevada mortalidade. Este artigo busca abordar as principais etiologias da IHAP e destaca a relevância clínica e social do tema, mostrando que a etiologia varia conforme a faixa etária e o contexto socioeconômico. Ademais, expõe também que neonatos e lactentes jovens apresentam maior vulnerabilidade devido à imaturidade fisiológica, dificuldades diagnósticas e maior incidência de causas hipóxico-isquêmicas, metabólicas e infeciosas, resultando em piores prognósticos comparados à crianças maiores. Esta revisão integrativa foi conduzida em bases como PubMed e BVS, com critérios de inclusão de artigos publicados entre 2020 e 2025, em inglês e em crianças de 0 a 18 anos, resultando na análise de 29 estudos. Após a análise, os principais achados mostraram que em países desenvolvidos predominam as etiologias indeterminadas, metabólicas, genéticas e tóxicas, especialmente pelo uso de paracetamol, enquanto em países de baixa e média renda prevalecem causas infeciosas, sendo o vírus da hepatite A o mais comum comparadamente aos outros. O estudo reforça que o diagnóstico precoce, baseado nos critérios do Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALFSG), é essencial para o tratamento desta patologia, assim como a investigação etiológica detalhada, incluindo recursos avançados como sequenciamento genômico para casos indeterminados. Observou-se ainda que a etiologia é o principal fator determinante de prognóstico, influenciando diretamente a mortalidade e a indicação de transplante hepático. Assim, por fim foi concluído que

a IHAP se apresenta como uma condição multifatorial e que transcende a dimensão biológica, podendo esta refletir também aspectos sociais, epidemiológicos e estruturais de um país. A compreensão das suas diferentes etiologias é importante para orientar estratégias preventivas, otimizar condutas clínicas e estimar reduzir a mortalidade pediátrica, demonstrando que saúde pública, fisiopatologia e práticas clínicas devem atuar de forma integrada.

Palavras-chave: Insuficiência hepática; Etiologias; Doença hepática; Hepatotoxicidade; Pediatria.

INTRODUÇÃO

O fígado é, talvez, o mais silencioso dos guardiões do corpo humano, responsável por desempenhar um papel central na manutenção da homeostase metabólica durante a infância, atuando como um órgão multifuncional essencial para os processos de crescimento e desenvolvimento infantil. Diante disso, pode-se dizer que quando o fígado adoece, todo o organismo humano tende a desregular. Reconhecer a importância deste órgão é compreender que a vida vai além de se manter apenas pelos gestos mais visíveis como respirar, ou bater o coração, mas significa um conjunto perfeito cheio de processos silenciosos, quase invisíveis, que dão sustentação ao todo. Diante do exposto, evidencia-se a primordial relevância do estudo das doenças hepáticas na pediatria e suas respectivas etiologias, uma vez que este constitui o alicerce fundamental para intervenções clínicas eficazes e para a modificação positiva do curso natural dessas patologias.

A IHAP constitui uma síndrome de natureza abrupta, rara, mas de enorme gra-

vidade, caracterizada por lesão maciça ou aguda dos hepatócitos em pacientes sem doença hepática crônica preexistente. Do ponto de vista clínico, se caracteriza pela rápida deterioração da função hepática, sendo associada a uma mortalidade significativa entre crianças. Logo, a gravidade da condição exige um diagnóstico rápido e a intervenção de uma equipe multidisciplinar.

Atualmente, a definição mais aceita para a insuficiência hepática aguda em pediatria baseia-se nos critérios estabelecidos pelo PALFSG. Onde se observa o tempo de instalação, se há ou não patologias prévias, o resultado de exames laboratoriais como transaminases ou coagulopatias, entre outros. O cumprimento desses critérios diagnósticos é vital, uma vez que permite a identificação precoce da síndrome e a adoção de intervenções terapêuticas mais rápidas e direcionadas a fim de evitar complicações possivelmente fatais.

No que se refere às etiologias, dentro deste estudo foram analisadas as principais causas da IHAP, onde observou-se que a origem predominante varia conforme o nível de desenvolvimento socioeconômico dos países estudados, além da idade dos pacientes avaliados. Em resumo, foi analisado que a origem predominante em uma coorte é geralmente viral em países em desenvolvimento, como África do Sul e Índia, por exemplo, e em contraposto, em países mais desenvolvidos, como Estados Unidos e China, as causas foram principalmente indeterminadas/metabólicas.

Essa diferença etiológica reflete, em última análise, a influência dos determinantes sociais de saúde, incluindo acesso a sistemas de saneamento básico, disponibilidade de programas de vacinação, políticas de prevenção de infecções virais e acesso a diagnóstico

precoce de doenças metabólicas hereditárias. Desse modo, a IHAP, embora seja uma síndrome com critérios diagnósticos universais, apresenta variabilidade significativa em sua origem dependendo do contexto epidemiológico, socioeconômico e cultural de cada população.

A que se diz respeito sobre prognóstico, o desfecho desfavorável na IHAP está intimamente ligado à presença de complicações sistêmicas e à falência de órgãos extra-hepáticos, evidenciando alterações laboratoriais mais acentuadas, complicações mais frequentes e também acometimento em grupos mais restritos como crianças menores de um ano de idade, as que possuem etiologias de alto risco e portadores de IHAP indeterminada.

Na elaboração deste trabalho foi proposto identificar as principais etiologias da IHAP em crianças de zero a dezoito anos por meio de uma revisão integrativa da literatura. A investigação parte da premissa de que a IHAP, diante de sua complexidade e seu caráter multifatorial, representa também um problema de saúde pública, cujas causas estão ligadas inclusive a determinantes sociais, pois a variabilidade etiológica observada entre diferentes realidades socioeconômicas justificou que a IHAP é uma síndrome de base biológica, além de apenas fisiológica. Nesse sentido, elucidar e compreender as causas mais comuns da doença em seu cenário epidemiológico específico tornam-se imperativos. Conclui-se, portanto, que o tema é de notória relevância contemporânea, demandando a convergência entre o conhecimento fisiopatológico e estratégias clínicas contextualizadas para o desenvolvimento de novas e mais eficazes intervenções.

METODOLOGIA

Este estudo foi designado diante de uma abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal por meio de uma revisão integrativa que busca identificar, analisar e sintetizar as etiologias principais da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica. Para a realização desta revisão integrativa, foram realizados os seguintes passos: escolha do tema, definição do objetivo central da pesquisa e parâmetros de elegibilidade, como também a decisão dos critérios de inclusão e exclusão, análise dos conteúdos encontrados em artigos das bases de dados, análise dos estudos e dos resultados. Além disso, considerou-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais as principais etiologias da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica no cenário mundial?”.

Para a análise, as bases de dados utilizadas foram o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (PR-BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). Os termos utilizados para a busca dos artigos foram “acute liver failure in children”, “causes of pediatric failure liver” e suas respectivas traduções encontrados no site Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) nos últimos 5 anos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em bases de dados como PR-BVS e PubMed, publicados no período de 2020 a 2025, encontradas pela busca dos determinantes: “acute liver failure”, “causes of pediatric failure liver”, sendo estes publicados no período de 2020 a 2025, na modalidade de texto completo em inglês e em crianças de 0 a 18 anos. Somando a isto, os critérios de exclusão foram artigos que não faziam jus à íntegra das bases de dados mencionadas, que foram realizados em pacientes fora da faixa etária, artigos pagos, revisões de literatura e documentos publicados fora do período de 2020 a 2025 ou que não segui-

sem a pergunta norteadora foram descartados. No total foram encontrados 53 artigos no BVS após a busca, os quais foram selecionados 12, bem como foram achados 246 artigos no PubMed, onde foram escolhidos 17.

Resultados

Após a busca, foram encontrados um total de 7.762 artigos. Com isso, na base de dados PubMed foram encontrados 4.242 e 3.430 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Quando os critérios de inclusão foram aplicados, sendo estes: texto completo, artigos em inglês, nos últimos cinco anos, em pacientes pediátricos com idade de 0 a 18 anos, foram encontrados 246 artigos no PubMed, enquanto no BVS a busca resultou em 53. Após isso, foram descartados os artigos incluídos nos critérios de exclusão, tais como: pacientes com faixa etária fora do esperado, revisões de literatura e artigos que não faziam parte da ideia central do artigo, que é identificar as principais etiologias da IHAP, finalizando assim um total de 29 artigos selecionados para leitura, conforme apresentado na Figura 1.

Os estudos encontrados demonstram que a IHAP é de caráter súbito, e por muitas vezes de difícil controle. O diagnóstico de IHAP é geralmente baseado nos critérios do PALFSG. A condição é definida pela presença de: 1. Dano Hepático Agudo: Evidência bioquímica de lesão hepática com concentrações séricas elevadas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina. 2. Coagulopatia de Base Hepática: Coagulopatia baseada no fígado que não é corrigida pela administração parenteral de vitamina K e encefalopatia hepática presente se a razão

normalizada internacional (INR) não corrigida for > 1,5 a 1,9, mas não necessária se a INR for maior ou igual a 2. 3. Ausência de Doença Crônica: Não há doença hepática crônica conhecida antes do início agudo. O início dos sintomas deve ocorrer em menos de 8 semanas.

Além dos critérios diagnósticos citados acima, testes genéticos podem ser realizados dado que a etiologia permanece indeterminada em uma grande porcentagem de casos, são eles: Sequenciamento de Exoma Completo (WES), devendo ser considerado para crianças com IHAP de etiologia indeterminada e o Sequenciamento de Genoma Completo (WGS), visto como uma abordagem de primeira linha promissora no futuro, sendo mais rápido (podendo ter um tempo de resposta de 24 horas) e mais preciso que o WES, especialmente em pacientes em estado crítico.

Com base nos estudos, as etiologias mais encontradas da Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica foram: causas infeciosas, por toxicidade, drogas, metabólicas, genéticas, imunológicas e também causas indeterminadas.

No artigo de Suhua Xu (2024) e colaboradores observou-se que dentre 58 pacientes neonatais investigados de IHAP, a etiologia de lesão hipóxica/isquêmica foi identificada em 29,3% (17/58) dos bebês seguida por infecção (27,6%, 16/58) e GAL-D-NH (10,3%, 6/58). Sendo dentro das infecções, a infecção por enterovírus responsável por 87,5% (7/8) das infecções vírais, e a infecção pelo vírus da rubéola foi responsável pelos restantes 12,5% (1/8). Ademais, em outro estudo de Krishna Raghu e colaboradores, foi visto que em neonatos, o uso de paracetamol está intimamente ligado a IHAP, tanto pela sua própria hepatotoxicidade quanto pelo metabolismo imaturo destes pacientes que se tornam incapazes de processar devidamente o fármaco.

Quando se trata de crianças maiores, a partir dos 3 anos, a letalidade da IHAP diminui, porém ainda persiste. Somado a isso, as etiologias também variam, sendo elas principalmente designadas em locais diferentes observados. Para poder se apresentar os resultados desta busca, foram-se divididos em dois grupos: crianças portadoras e IHAP vivendo em países desenvolvidos como Estados Unidos, Turquia, Alemanha e China, e crianças com IHAP em países subdesenvolvidos, como Índia, Brasil e África do Sul.

Nesse sentido, é possível destacar que as causas mais comuns acometendo crianças vivendo em locais de desenvolvimento avançado foram principalmente por etiologias indeterminadas, ou toxicidade por drogas, causas genéticas e metabólicas. Na coorte do PALFSG nos EUA, a etiologia permaneceu indeterminada em 43% dos 1.144 pacientes. Em outros artigos, foi possível evidenciar que nos Estados Unidos, Reino Unido, Singapura e em coortes europeias a IHAP de origem indeterminada também ganhou destaque, de outro modo que em países ocidentais, a toxicidade por Paracetamol (Acetaminofeno) é uma causa frequentemente citada. A elevada proporção de casos indeterminados, como observado em até 43% dos pacientes em grandes coortes como a do PALFSG, reforça a existência de lacunas diagnósticas que ainda persistem, mesmo em cenários de alta tecnologia.

Além disso, causas genéticas também são responsáveis por parte das etiologias principalmente em países de renda média-alta como a Turquia, como mencionado no texto de Mustafa Colak e colaboradores. Embora acometa um grupo maior de

neonatos, estas causas também foram vistas em crianças maiores. Ainda nesse contexto, uma causa genética altamente comentada foi a Doença de Wilson, também relacionada ao diagnóstico de IHAP na Alemanha e também na Turquia.

Por outro lado, a etiologia infecciosa, principalmente do vírus da Hepatite A (HAV) foi a mais ressaltada quando se trata de locais de baixa e média renda. Houveram outras etiologias menos comuns, como a infecção por vírus Epstein-Barr, mostrada no relato de caso de Koji Nakajima (2022), por herpesvirus-6, mostrado no relato de caso de Ying Cheng (2022), e infecção por Coronavírus-19, no artigo de E. Haji Esmaeil Memar (2020). No Brasil, por exemplo, a etiologia infecciosa foi constatada como a segunda causa mais comum de acordo com o artigo de José Colleti e colaboradores, porém, embora a etiologia indeterminada represente uma alta porcentagem, a etiologia viral é predominante, sendo o vírus da hepatite A a principal razão. Na Índia, o HAV é também a causa mais comum de IHAP, respondendo por uma proporção significativa dos casos, variando entre 36% a 54%, como mencionado no artigo de Fang Kuan Chiou.

Discussão

Os achados deste estudo permitem refletir sobre a complexidade multifatorial da IHAP e sobre a necessidade de compreender a doença de maneira ampla. A doença apresenta grande variabilidade em relação às causas subjacentes, ao prognóstico e às manifestações, sendo fortemente influenciada por fatores como a faixa etária dos pacientes, o contexto socioeconômico no qual estão inseridos e os recursos diagnósticos e

terapêuticos disponíveis em cada realidade. Essa diversidade impõe desafios tanto ao reconhecimento precoce quanto ao manejo adequado, tornando a investigação etiológica um ponto central, já que dela dependem as decisões terapêuticas e as perspectivas de desfecho. Nesse sentido, discutir esses resultados é essencial para compreender como variáveis clínicas, epidemiológicas e estruturais interagem no curso da IHAP e de que forma impactam diretamente a mortalidade, a indicação de transplante e a definição de estratégias preventivas.

Em primeiro lugar, destaca-se a relevância da faixa etária como fator determinante na expressão clínica da doença. Os neonatos e lactentes jovens (0–90 dias) mostraram-se os mais vulneráveis ao desenvolvimento da IHAP, com evolução clínica frequentemente fulminante e prognóstico desfavorável. Tal vulnerabilidade decorre de uma combinação de fatores: a imaturidade fisiológica, que limita a capacidade de metabolização hepática e compromete mecanismos de defesa; a maior frequência de etiologias hipóxico-isquêmicas e metabólicas; além da dificuldade em identificar precocemente sinais clínicos, como a encefalopatia hepática. Esta última, embora seja um marcador prognóstico consagrado em adultos e crianças maiores, mostra-se de difícil reconhecimento nos primeiros meses de vida, levando a diagnósticos tardios e, consequentemente, a piores desfechos. Assim, este cenário evidencia a necessidade de desenvolver ferramentas diagnósticas mais sensíveis e específicas para essa faixa etária, reduzindo a lacuna clínica que hoje existe.

Ainda nesta faixa etária, constatou-se que a IHAP se manifesta de forma diferente em neonatos, o que contribui para o diagnóstico tardio e o agravamento do quadro.

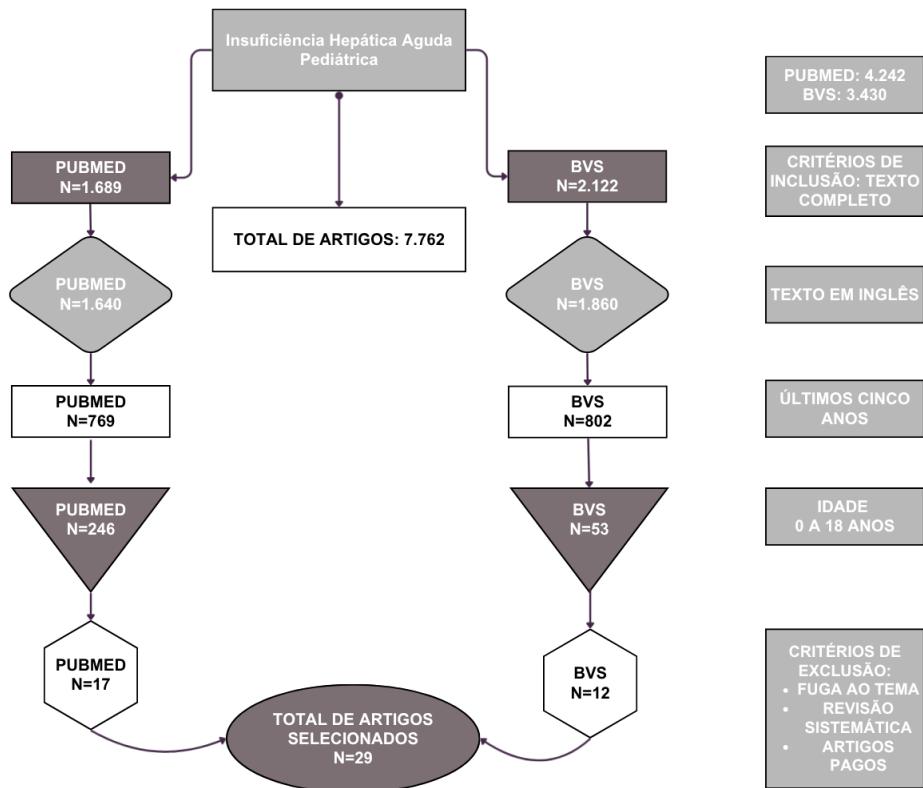


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

Autor Principal e Ano	Título	Tipo do Estudo	Faixa Etária	Etiologia da Insuficiência Hepática
1. Ceylan M.F. et al. (2020)	Is paracetamol responsible for fatal acute liver failure in pediatric patients after hip dysplasia surgery?	Série de casos/ Retrospectivo	Pediátrica (6 pacientes, 8–25 meses)	Toxicidade por Paracetamol (Acetaminofeno) pós-cirurgia de DDH
2. Walabh P. et al. (2022)	Fatores prognósticos e sistemas de pontuação associados ao desfecho na insuficiência hepática aguda pediátrica	Estudo observacional de centro único/ Retrospectivo	Pediátrica (45 pacientes)	Etiologia Viral (66,7%, sendo HAV 42% dos casos gerais)

3. Emamaullee J. et al. (2024)	Response regarding application of the CHALF Score in pediatric acute liver failure	Pediátrica	Em estudos de referência para o CHALF Score (CHLA e NIH PALFSG), 50% ou mais dos pacientes são classificados como 'IHAP indeterminada'.	Indeterminada
4. Krishna Raghu, Mary Judith Berry (2022)	Acute liver failure secondary to therapeutic paracetamol dosing in an extremely preterm neonate	Relato de Caso	Neonatal/Extremamente Prematuro (25 +3 semanas de gestação)	Insuficiência Hepática Aguda causada por doses terapêuticas padrão de paracetamol (acetaminophen) administradas para o fechamento do <i>ductus arteriosus</i> patente
5. E. Haji Esmail Memar et al. (2020)	Fulminant hepatic failure: A rare and devastating manifestation of Coronavirus disease 2019 in an 11-year-old boy	Comunicação Curta / Relato de Caso	Criança (11 anos)	Insuficiência hepática fulminante associada ao COVID-19 (SARS-COV-2)
6. Di Giorgio et al. (2019)	Acute Liver Failure in Children: Is It Time to Revise the Diagnostic Criteria?	Editorial/ Comentário	Pediátrica (Crianças) (Mediana ALF-CLD: 11.7 anos; ALF pura: 4.7 anos)	O estudo dividiu a população em AL-F-CLD (39%), que inclui doença de Wilson, hepatite autoimune e erros inatos do metabolismo , e “ALF pura” (61%)
7. Mendizabal et al. (2020) (Referenciado em Di Giorgio et al.)	Changing etiologies and prognostic factors in pediatric acute liver failure	Estudo de Coorte/Pesquisa (Referenciado)	Pediátrica (Crianças) (Mediana PALF-CLD: 8.6 anos; PALF pura: 2.6 anos)	<i>Confirmou que aproximadamente 35% dos casos (PALF-CLD) tinham uma condição crônica subjacente</i>
8. E. Haji Esmail Memar et al. (2020)	<i>Fulminant hepatic failure: A rare and devastating manifestation of Coronavirus disease 2019 in an 11-year-old boy</i>	Comunicação Curta / Relato de Caso	Criança (11 anos)	Insuficiência hepática fulminante associada ao COVID-19 (SARS-COV-2)

9. Ruosha Li et al. (2024)	Improved mortality prediction for pediatric acute liver failure using dynamic prediction strategy	Artigo de Pesquisa (Desenvolvimento de Modelo Preditivo)	Pediátrica (< 18 anos) (Media- na: 4.5 anos, N=1144 no re- gistro PALFSG)	Para o registro PALFSG, a etiolo- gia subjacente não é identificada em mais de 30% dos pacientes (Indeterminada) . Outras etiologias incluem Acetaminophen, Hepatite A/B/C/E, HLH, Doença de Wilson, HSV, e mitocondrial
10. Bikrant Bihari Lal et al. (2024)	Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: consensus recommendations of the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ISPGHAN)	Diretrizes/Recomendações de Consenso (Guidelines)	Pediátrica (Lac- tentes, crianças e adolescentes)	Em países em desenvolvimento, a Hepatite A (HAV) é a principal causa de PALE.
11. Xu S. et al. (2024)	Características clínicas e desfechos da insuficiência hepática aguda em neonatos: um coorte retrospeti- tivo na China	Coorte Retrospectivo	Neonatos (NALF, n=58)	Lesão Hipóxica/ Isquêmica (29.3%), Infecção (27.6%, sendo Enterovírus 87.5% das virais), GALT-NH (10.3%)
12. Oue H. et al. (2024)	Eficácia da terapia com esteroides para melhorar a sobrevida do fígado nativo após insuficiência hepática aguda pediátrica com ativação imune	Retrospectivo	Pediátrica (n=26)	Hepatite Autoimune (AIH) (6 casos), Desconhecida (10 casos), HLH (3 casos), DILI (2 casos)
13. Cheng Y. et al. (2022)	<i>Caso reportado: Uma nova causa de insuficiência hepática aguda em crianças: Uma combinação de infecção por herpesvírus humano-6 e mutação homozigótica no gene NBAS</i>	Relato de Caso	Criança (Implícito)	Mutação do gene NBAS (ILFS-2) e infecção por Herpesvírus Humano 6B (HHV-6B)

14. Lenz D. et al. (2024)	Insuficiência hepática aguda pediátrica: um estudo de vigilância prospectivo, nacional e populacional na Alemanha	Estudo de Vigilância Nacional/Prospectivo	0–17.9 anos (n=148)	Metabólica/Genética (23%), Infecciosa (17%), Indeterminada (27%)
15. Chiou F. K. et al. (2022)	Demografia, etiologia e desfecho da insuficiência hepática aguda pediátrica em Singapura	Retrospectivo (Centro único)	Pediátrica (n=34)	Indeterminada (41.2%), Metabólica (26.5% - IMD), Infecciosa (26.5% - Viral e Não-Viral)
16. Lexmond W. S. et al. (2022)	Insuficiência hepática aguda pediátrica indeterminada: características clínicas de um cluster temporal de cinco crianças na Holanda	Série de Casos	Crianças (< 10 anos)	Indeterminada (cluster de hepatite aguda grave de etiologia desconhecida)
17. Bilal M. et al. (2025)	Insuficiência hepática fulminante induzida por Hepatite A ligada à Hepatite Autoimune em uma criança	Relato de Caso	Criança	Infecção por HAV coexistindo com Plasmodium vivax (Malária), seguida de suspeita de AIH
18. Colleti Junior J. et al. (2022)	Desenvolvimento de um modelo prognóstico para insuficiência hepática aguda pediátrica em um centro brasileiro	Coorte retrospectivo (Centro único)	Pediátrica (n=120)	Não determinada (aproximadamente metade)
19. De Kleine R. H. et al. (2022)	Hepatite aguda grave e insuficiência hepática aguda de origem desconhecida em crianças: estudo baseado em questionário	Inquérito/Comunicação Rápida	Crianças (n=65 casos totais)	Indeterminada (27 casos), Causa Identificada/Possível Causa (37 casos)
20. Ikuse T. et al. (2025)	Casos neonatais de insuficiência hepática aguda com infecções por echovírus 11, Japão	Comunicação Rápida/Série de Casos (Implícita)	Neonatos	Infecções por Echovírus 11

21. Vodovotz Y. et al. (2021)	Dinâmica da inflamação sistêmica em função do estágio de desenvolvimento na insuficiência hepática aguda pediátrica	Análise do coorte PALFSG	Dividido em 5 grupos: <1 ano a 13–18 anos	Indeterminada (predominante), Acetaminofeno (APAP), Isquêmica/Choque, Metabólica/Genética, Viral (Adenovírus, HSV, etc.), GALT/ NH, HLH, AIH
22. Nakajima K. et al. (2022)	Relato de Caso: Caso de insuficiência hepática aguda associada ao vírus Epstein-Barr (EBV)	Relato de Caso	Pediátrica (Criança)	Vírus Epstein-Barr (EBV)-Associada
23. Lenz D. et al. (2023)	Panorama genético da insuficiência hepática aguda pediátrica de origem indeterminada	Estudo Multicêntrico Internacional (WES)	0–18 anos (n=260 casos indeterminados)	Genética (Identificada em 37% dos indeterminados), incluindo mutações em NBAS, TRMU, DGUOK, e outros distúrbios mitocondriais ou de tráfego vesicular
24. Antala S. et al. (2022)	Neonatos com insuficiência hepática aguda têm maior mortalidade geral, mas desfechos pós-transplante semelhantes a lactentes mais velhos	Retrospectivo (PHIS e SRTR)	Neonatos vs. Lactentes mais velhos	Viral (HSV, CMV, EBV), GALT , Genética (Metabólica/ Mitochondrial), HLH, Não identificada
25. De Kleine R. H. et al. (2025)	Investigação metagenômica e transcriptômica de casos pediátricos de insuficiência hepática aguda	Investigação Molecular/Série de Casos (n=5 transplantados)	Crianças	Virais (AAV2, Adenovírus C/F, Herpesvírus como EBV, VZV), frequentemente em conjunto. Inicialmente indeterminada (Non-A-E)
26. Colak M. et al. (2024)	Tratamento da insuficiência hepática pediátrica com troca plasmática terapêutica e terapia de substituição renal contínua	Estudo Observacional Retrospectivo (Centro único)	1 mês a 18 anos (n=24)	Hepatite Idiopática (25%), Hepatite Pós-infecciosa (12.5%), AIH (12.5%), Doença de Wilson (8.3%), Hepatite Tóxica (8.3%)

27. Saul S. A. et al. (2023)	Análise de RNA-sequencing identifica assinaturas transcricionais específicas da etiologia na insuficiência hepática aguda neonatal	Análise de RNA-seq (Estudo de coorte)	Neonatal (Infantil) ALF	GALD vs. ALF Não-GALD (incluindo viral)
28. Rolfs et al. (2024)	<i>Fatores prognósticos e etiologias de NALF</i>	Estudo de coorte	NALF (Neonatal ALF, n=51)	Isquemia (22%), Infecciosa (20% - HSV), GALD (16%), Não identificada (16%)
29. Islek A. et al. (2021)	Insuficiência Hepática Aguda-sobre-Crônica em Crianças: Uma Experiência de Centro Único	Retrospectivo Observacional (ACLF)	2–18 anos (n=29)	Hepatite Autoimune (AIH) (51.72% CLD subjacente), Doença de Wilson (27.58% CLD subjacente). Eventos Agudos mais comuns: Exacerbação de AIH/WD
30. James E. Squires et al. (2021)	Acute Liver Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference	Artigo de Conferência de Consenso (Consensus Conference Criteria)	Pediátrica (Lactente, criança ou adolescente criticamente doente)	Erros inatos do metabolismo (MLD) constituem aproximadamente 28% da IHAp em crianças com menos de 5 anos

Tabela de Revisão Integrativa: Causas de Insuficiência Hepática Aguda Pediátrica

Como mencionado, a encefalopatia hepática (HE) é um marcador prognóstico essencial em crianças e adultos, mas é difícil de ser detectada clinicamente em crianças pequenas e geralmente só é reconhecida em estágios avançados da doença. Outrossim, neonatos apresentam um risco maior de comorbidades pré-existentes ou adquiridas rapidamente, o que contribui para o pior prognóstico da doença. Foi observado que esta classe teve taxas aumentadas de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e uso de Nutrição Parenteral Total (NPT).

Com base nos artigos analisados, o neonatos (nascimento a 28/30 dias) e lactentes jovens (0–90 dias) foram os grupos etários que mais possuíram vulnerabilidade quanto ao quadro clínico e pior prognóstico, visto que foi apontado que essa vulnerabilidade é

multifatorial, resultante da acuidade clínica da doença, da imaturidade fisiológica e do espectro etiológico que predomina nessa idade, pois o quadro é frequentemente associado a um curso mais fulminante e um prognóstico inherentemente ruim.

Além disso, a análise comparativa entre países de diferentes níveis de desenvolvimento evidencia como fatores sociais, econômicos e de saúde pública moldam o perfil etiológico da IHAp. Em países desenvolvidos, como Estados Unidos, Alemanha e Turquia, predominam etiologias indeterminadas, intoxicações por drogas, sendo elas principalmente o paracetamol, e doenças metabólicas ou genéticas. Essa distribuição pode ser explicada tanto pelo maior acesso a medicamentos, o que pode aumentar o risco de toxicidade, quanto pela disponibilidade

de recursos tecnológicos capazes de detectar alterações metabólicas raras.

Por outro lado, em países de baixa e média renda, como Brasil, Índia e África do Sul, as infecções continuam sendo a principal etiologia associada à IHAP, com destaque para o vírus da hepatite A. Essa diferença reflete o impacto direto da cobertura vacinal, da qualidade do saneamento básico e das condições de higiene sobre a epidemiologia da doença. Observa-se que em locais onde a vacinação contra hepatite A não é amplamente acessível ou eficazmente implementada, a IHAP de causa infecciosa mantém-se como problema de saúde pública significativo, acarretando altas taxas de mortalidade e de transplante hepático em pediatria. Nesse cenário, é cabível questionar se em países como os mencionados caso a campanha vacinal fosse devidamente eficaz e as pessoas pudesse ter maior qualidade de vida, se essas crianças estariam sendo levadas à ter o diagnóstico de IHAP ou não.

A toxicidade induzida pelo paracetamol merece discussão especial, principalmente por estar presente em ambos os cenários, mas por razões distintas. Em neonatos, a hepatotoxicidade está ligada à incapacidade metabólica imatura de processar o fármaco de maneira adequada, enquanto em crianças maiores e adolescentes, sobretudo em países ocidentais, o uso excessivo, acidental ou intencional do paracetamol figura como uma das principais causas de IHAP.

Por fim, é importante salientar que a heterogeneidade dos estudos encontrados também constitui uma limitação relevante. A variabilidade nos métodos diagnósticos, das idades, nos critérios de inclusão e até na definição de insuficiência hepática aguda em pediatria dificulta a comparação entre as pesquisas e, por consequência, a formulação

de consensos. Apesar disso, os dados analisados convergem para uma conclusão central: a etiologia é o principal fator determinante do prognóstico e do manejo da IHAP. A identificação precoce e precisa da causa subjacente pode, portanto, ser considerada prioridade, uma vez que direciona não apenas a terapêutica imediata, mas também a indicação de transplante hepático e o acompanhamento a longo prazo.

Conclusão

Em conclusão, pode-se afirmar que a etiologia da IHAP possui aspecto complexo e dinâmico, sendo a causa subjacente fator mais importante diante do manejo a ser realizado. Além disso, a faixa etária é crucial para identificar qual subgrupo etiológico a doença se insere, pois há diante disso há uma variação da causa e também do prognóstico da patologia conforme a idade da criança. Esta revisão integrativa evidenciou que mesmo com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo PALFSG, todos os fatores como as diferenças socioeconômicas, culturais e estruturais entre os países influenciam de maneira determinante o perfil etiológico e o prognóstico da síndrome.

Foi possível observar que em nações de maior desenvolvimento, as etiologias que predominam são as indeterminadas, genéticas, metabólicas e relacionadas à toxicidade medicamentosa, especialmente pelo uso do paracetamol. Por outra visão, em países de baixa e média renda, as causas infecciosas, principalmente a hepatite A, mantêm-se como o principal fator associado, corroborando para a ligação entre a IHAP e os determinantes sociais de saúde, como saneamento básico, políticas de vacinação e acesso a diagnóstico especializado. Outro

fator importante a ser ressaltado é que além destes achados, verificou-se que neonatos e lactentes jovens apresentam vulnerabilidade acentuada devido à imaturidade fisiológica e às dificuldades diagnósticas nessa faixa etária, o que se traduz em piores prognósticos e maior mortalidade.

Nesse contexto, torna-se de suma importância entender que a IHAP ultrapassa a esfera puramente biológica, sendo vital reconhecê-la como um fenômeno multifatorial que exige integração entre fisiopatologia, epidemiologia, políticas de saúde e estratégias terapêuticas contextualizadas. A heterogeneidade dos estudos analisados reforça o fato de que esta patologia tende a ser difícil de administrar, porém, necessária. Afinal, conforme já trazido anteriormente, cabe o questionamento de que se houvesse outros manejos sociais a respeito de vigilância sanitária, bem como campanha vacinal, talvez o desfecho destas crianças acometidas fosse outro.

Portanto, conclui-se que o estudo das etiologias da IHAP é de notória relevância não apenas acadêmica, mas também social e clínica, uma vez que permite direcionar medidas preventivas mais eficazes, guiar condutas terapêuticas oportunas e favorecer a melhoria dos desfechos pediátricos. Buscar e evidenciar causas sobre patologias torna o diagnóstico e o tratamento mais amplo, pois clareia as lacunas de como proceder diante de casos específicos, mas que também refletem sobre a condição social de um país. A identificação precoce pode ser a base para a tomada de decisões que podem definir o curso natural da doença para as crianças acometidas. Ademais, a reflexão sobre os diferentes contextos epidemiológicos demonstra que por meio de uma abordagem integrada, reunindo ciência, saúde pública e

equidade no acesso ao cuidado, poderá ser possível reduzir a mortalidade associada à IHAP e, além disso, modificar sua trajetória devastadora na vida de muitas crianças ao redor do mundo.

Referências

XU, S. et al. Clinical characteristics and outcomes of acute liver failure in neonates: a retrospective cohort in China. *European Journal of Pediatrics*, v. 183, n. 8, p. 3211–3218, 30 abr. 2024.

PRIYA WALABH et al. Prognostic factors and scoring systems associated with outcome in pediatric acute liver failure. *BMC pediatrics*, v. 22, n. 1, 31 ago. 2022.

JOSÉ COLLETI JUNIOR et al. Development of a prognostic model for pediatric acute liver failure in a Brazilian center. *Jornal de Pediatria*, v. 98, n. 6, p. 607–613, 1 nov. 2022.

DE KLEINE, R. H. et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, v. 27, n. 19, p. 2200369, 1 maio 2022.

VODOVOTZ, Y. et al. Dynamics of Systemic Inflammation as a Function of Developmental Stage in Pediatric Acute Liver Failure. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 15 jan. 2021.

NAKAJIMA, K. et al. Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation After Emergent Liver Transplantation. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 28 jan. 2022.

Faixa Etária	Principais Etiologias	Etiologias de Destaque / Notas Específicas
Neonatos	Hipóxica/Isquêmica, Infeciosa (Viral)	Hipóxica/Isquêmica é a mais comum em algumas coortes (22%–29.3%). Infecções (20%–27.6%), dominadas por Enterovírus (incluindo Echovírus 11). Doença Hepática Aloimune Gestacional (GALD) /Hemocromatose Neonatal (NH) é uma causa chave (10.3%–16%). Toxicidade por Paracetamol (APAP) pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas, especialmente em prematuros.
Lactentes e Crianças Pequenas	Metabólicas/Genéticas, Indeterminada, Infecções	Metabólicas Hereditárias (IEM) são proeminentes em lactentes (38.9% em Singapura), como distúrbios mitocondriais e defeitos do ciclo da ureia. Etiologia Indeterminada é alta (32% a 43%). Isquemia/Choque/Sepse e GALD ainda são importantes.
Crianças Maiores e Adolescentes	Indeterminada, Toxicidade (APAP), Viral (HAV), Autoimune	Indeterminada é a mais comum em países de alta renda (41.2% em Singapura, 47% na Itália, 60% no Brasil). Toxicidade por Paracetamol (APAP) é a causa tóxica mais comum, prevalente em escolares. Hepatite Viral A (HAV) é a principal causa em países em desenvolvimento (36%–58%). Doença de Wilson e Hepatite Autoimune (AIH) são importantes (AIH em 32% dos casos com ativação imune em um estudo).
IHAP de Causa Genética (Geral, Casos Indeterminados)	Distúrbios Mitocondriais, NBAS, Deficiência de tRNA sintetase	Estas causas genéticas (por exemplo, variantes em <i>NBAS</i> , <i>DGUOK</i> , <i>MPV17</i>) são identificadas em até 37% dos casos de IHAP previamente indeterminados, especialmente em pacientes com falência aguda recorrente (RALF).
Insuficiência Aguda sobre Crônica (AOCLF) (Qualquer idade com CLD)	Hepatite Autoimune (AIH), Doença de Wilson (WD)	AIH e WD são as etiologias de doença crônica subjacente mais comuns que levam à apresentação aguda grave em crianças e adolescentes.

Tabela de Causas de Insuficiência Hepática Aguda por Faixa Etária

LENZ, D. et al. Genetic landscape of pediatric acute liver failure of indeterminate origin. *Hepatology*, 16 nov. 2023.

OUE, H. et al. Efficacy of steroid therapy for improving native liver survival after pediatric acute liver failure with immune activation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, p. 10.1111/hepr.14107, Spring 2024.

CHENG, Y. et al. Case report: A novel cause of acute liver failure in children: A combination of human herpesvirus-6 infection and homozygous mutation in NBAS gene. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 36, n. 5, p. e24343, 29 mar. 2022.

LENZ, D. et al. Paediatric acute liver failure: A prospective, nationwide, population-based surveillance study in Germany. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 7 jul. 2025.

SWATI ANTALA et al. Neonates with acute liver failure have higher overall mortality but similar posttransplant outcomes as older infants. *Liver Transplantation*, v. 29, n. 1, p. 5–14, 25 jun. 2022.

Fulminant hepatic failure: A rare and devastating manifestation of Coronavirus disease 2019 in an 11-year-old boy. *Archives de Pédiatrie*, v. 27, n. 8, p. 502–505, 1 nov. 2020.

RUBEN et al. Metagenomic and transcriptomic investigation of pediatric acute liver failure cases reveals a common pathway predominated by monocytes. *mBio*, 18 mar. 2025.

COLAK, M.; ILHAN OCAK. Management of pediatric liver failure with therapeutic plasma exchange and continuous renal replacement therapy: A retrospective observational study. *Medicine*, v. 103, n. 19, p. e38093–e38093, 10 maio 2024.

SAUL, S. A. et al. RNA-Sequencing Analysis Identifies Etiology Specific Transcriptional Signatures in Neonatal Acute Liver Failure. *The Journal of Pediatrics*, v. 253, p. 205–212, e2, 3 out. 2022.

LI, R. et al. Improved mortality prediction for pediatric acute liver failure using dynamic prediction strategy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 78, n. 2, p. 320–327, 12 dez. 2023.

EMAMAULLEE, J. et al. Response Regarding Application of the CHALF Score in Pediatric Acute Liver Failure. *Transplantation*, v. 108, n. 4, p. e66–e67, jan. 2024.

ROLFES, P. S. et al. Establishing Neonate-Specific Prognostic Markers in Acute Liver Failure: Admission Alpha Fetoprotein and Novel Neonatal Acute Liver Failure Scores Predict Patient Outcomes. *The Journal of Pediatrics*, v. 272, p. 114080, set. 2024.

ISLEK, A. et al. Acute-on-Chronic Liver Failure in Children: A Single-Center Experience. *Experimental and Clinical Transplantation*, v. 19, n. 7, p. 686–692, jul. 2021.

SQUIRES, J. E.; MCKIERNAN, P. J.; SQUIRES, R. H. Acute Liver Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics*, v. 149, n. Supplement_1, p. S59–S65, 1 jan. 2022.

BILAL, M.; MUHAMMAD USMAN AJMAL; ALI, A. Hepatitis A-Induced Fulminant Hepatic Failure Linked to Autoimmune Hepatitis in a Child Amidst Diagnostic Challenges of Dengue and Malaria. *Cureus*, 3 ago. 2025.

RAGHU, K.; BERRY, M. J. Acute liver failure secondary to therapeutic paracetamol dosing in an extremely preterm neonate. *BMJ case reports*, v. 15, n. 5, p. e245406, jun. 2022.

IKUSE, T. et al. Neonatal acute liver failure cases with echovirus 11 infections, Japan, August to November 2024. *Eurosurveillance*, v. 30, n. 1, 9 jan. 2025.

GIORGIO, A. D.; D'ANTIGA, L. Acute Liver Failure in Children: Is It Time to Revise the Diagnostic Criteria? *Liver Transplantation*, v. 26, n. 2, p. 184–186, 28 nov. 2019.

YADAV, D. et al. Prognostication in Pediatric Acute Liver Failure Using CHALF Score—“Perspective From the Opposite Shore”. *Transplantation*, v. 108, n. 4, p. e64–e65, 23 mar. 2024.

LAL, B. B. et al. Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: consensus recommendations of the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ISPGHAN). *Hepatology international*, v. 18, n. 5, p. 1343–1381, out. 2024.

LEXMOND, W. S. et al. Indeterminate pediatric acute liver failure: Clinical characteristics of a temporal cluster of five children in the Netherlands in the spring of 2022. *United European Gastroenterology journal*, v. 10, n. 8, p. 795–804, 30 jun. 2022.

CEYLAN, M. F. et al. Is paracetamol responsible for fatal acute liver failure in pediatric patients after hip dysplasia surgery? *European review for medical and pharmacological sciences*, v. 24, n. 20, p. 10806–10811, out. 2020.

CHIOU, F. et al. Demographics, aetiology and outcome of paediatric acute liver failure in Singapore. *Singapore Medical Journal*, v. 63, n. 11, p. 659–666, 4 out. 2021.