



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Colestase neonatal****Neonatal cholestasis***Mariza Leitão Valadares Roquete\*****Resumo**

**Objetivo:** Alertar o pediatra a respeito da importância do reconhecimento precoce da colestase do recém-nascido e do lactente.

**Métodos:** Realizou-se um levantamento bibliográfico, através do Medline, acerca do tema colestase com destaque para as publicações mais relevantes dos últimos 30 anos.

**Resultados:** São descritos o conceito de colestase e os motivos da propensão colestática inerentes ao recém-nascido e ao lactente. As diversas causas de colestase intra e extra-hepáticas estão relacionadas. Nesta revisão, são comentadas apenas aquelas afecções que apresentam particularidades diagnósticas, terapêuticas ou prognósticas, como a atresia biliar extra-hepática, hepatite neonatal idiopática, galactosemia, síndrome de Alagille, dentre outras. Além disso, são discutidos os diversos recursos propedêuticos para o diagnóstico das causas de colestase.

**Conclusões:** O estabelecimento do diagnóstico de colestase, através da detecção da hiperbilirrubinemia direta nos recém-nascidos que permanecem ictericos após os 14 dias de vida, constitui uma meta que pode mudar o prognóstico das várias doenças responsáveis pela colestase neonatal.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S187-S197: colestasia, colestasia intra-hepática, obstrução das vias biliares extra-hepáticas.*

**Introdução**

A colestase é resultante da redução da síntese dos ácidos biliares ou do bloqueio (intra ou extra-hepático) da excreção dos componentes biliares para o intestino delgado. A retenção das diversas substâncias habitualmente excretadas na bile não se processa com a mesma intensidade; há situações em que os sais biliares são mais retidos que a bilirrubina e vice-versa<sup>1</sup>. A colestase constitui a principal manifestação da doença hepatobiliar<sup>1</sup>, com uma incidência estimada de 1:2.500 nascidos vivos<sup>2</sup>.

**Abstract**

**Objective:** To warn pediatricians about the importance of early recognition of cholestasis in newborns and infants.

**Methods:** Bibliographic research on cholestasis was conducted, using Medline, emphasizing the most relevant publications of the last 30 years

**Results:** The concept of cholestasis and the causes of cholestatic tendencies in newborns and infants are described. The various causes of intra and extrahepatic cholestasis are also reported. In this review only those diseases with diagnostic, therapeutic or prognostic peculiarities are addressed, including extrahepatic biliary atresia, idiopathic neonatal hepatitis, galactosemia and Alagille's syndrome. In addition, several propaedeutic resources for diagnosing the cause of cholestasis are discussed.

**Conclusions:** The establishment of a diagnosis of the cholestasis through direct hyperbilirubinemia detection in newborns who are icteric after 14 days of life is a goal that could change the prognostic of several diseases responsible for neonatal cholestasis.

*J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S187-S197: cholestasis, cholestasis intrahepatic, bile duct obstruction extrahepatic.*

Existem numerosos estudos acerca da secreção e do metabolismo dos ácidos biliares realizados em modelos animais durante a vida fetal e nos primeiros dias de vida. Entretanto, é necessário muita cautela a respeito das extrapolações para a espécie humana que venham a ser extraídas dos resultados dessas pesquisas. No ser humano, a síntese dos ácidos biliares tem início na 12ª semana de gestação; a secreção biliar já é evidente no 4º mês; e a bile está presente no intestino no 5º mês de vida intra-uterina<sup>3</sup>. O recém-nascido, em especial o prematuro, tem predisposição à colestase (hipercoleremia fisiológica) em virtude da imaturidade hepática relativa ao metabolismo dos ácidos biliares: capacidade de síntese de ácidos biliares atípicos hepatotóxicos; redução do *pool* de ácidos biliares resultante da síntese diminuída e da ausência de reabsorção ileal ativa

---

\* Professora assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do sub-setor de Hepatologia do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestre em Medicina (área de concentração: pediatria)

dos mesmos; diminuição da captação dos ácidos biliares pelos hepatócitos, embora em menor proporção do que a redução da secreção biliar também inerente ao recém-nascido<sup>3</sup>. No período perinatal, é evidente a imaturidade da estrutura e da função canaliculares evidenciada pela irregularidade e dilatação dos canalículos, pela hipomotilidade canalicular e pelo aumento da permeabilidade paracelular<sup>3</sup>. Em consequência dessa imaturidade, o recém-nascido costuma responder às agressões de natureza infecciosa, tóxica ou metabólica com manifestações clínicas, biológicas e histopatológicas de colestase. Até os quatro a seis meses de vida, a criança tem o nível sérico de ácidos biliares elevado; ademais, a atividade das enzimas fosfatase alcalina e gama-glutamyltransferase encontra-se elevada, comparada à dos adultos, durante o primeiro semestre de vida. O amadurecimento hepático se processa gradativamente, de modo que com um ano de idade a criança já se apresenta com o padrão de secreção biliar semelhante ao do indivíduo adulto.

Dependendo da perspectiva do examinador, a colestase se expressa de três maneiras:

*Clínica:* colúria, hipocolia ou acolia fecal, icterícia – cuja presença não é obrigatória – associada ou não à esplenomegalia; o prurido e os xantomas (depósitos de colesterol nas dobras e áreas de atrito da pele) estão relacionados com a duração e a causa da colestase. A acolia fecal persistente é observada nas seguintes condições: atresia biliar extra-hepática (em 15% dos casos a descoloração das fezes é incompleta ou retardada) e colestases intra-hepáticas intensas, como na síndrome de Alagille, fibrose cística, deficiência de a 1-antitripsina e colangite esclerosante<sup>4</sup>.

*Laboratorial:* elevação no sangue do nível dos ácidos biliares e da bilirrubina direta no sangue ( $\geq 20\%$  da bilirrubina total), bilirrubinúria, atividade aumentada das aminotransferases e das enzimas da colestase (fosfatase alcalina e gama-glutamyltransferase) e hipercolesterolemia; a magnitude da hiperbilirrubinemia direta não permite definir o tipo ou a intensidade da colestase<sup>1</sup>; na colestase prolongada, há formação de um complexo de ligação covalente da bilirrubina direta com a albumina, a delta-bilirrubina ou biliproteína, que passa a ter a meia-vida da albumina (12 a 14 dias), ao invés de 4 horas, expressando-se com icterícia persistente sem evidência de colúria<sup>5</sup>.

*Histopatológica:* a colestase é demonstrada pela presença de pigmento biliar no citoplasma dos hepatócitos, na luz dos canalículos, dos ductos e dos ductos biliares, com frequência associada à lesão celular secundária.

Através do ultra-som fetal, pode-se levantar a suspeita diagnóstica de uma afecção colestática no período pré-natal quando se detecta uma imagem cística sub-hepática ou quando a vesícula biliar não é visibilizada. A atividade baixa da gama-glutamyltransferase no líquido amniótico na 18ª semana ou uma gama-glutamyltransferase muito elevada no sangue fetal ou, ainda, qualquer um dos achados ultrasonográficos citados apontam para o diagnóstico de atresia biliar extra-hepática, até que surja a icterícia depois do nascimento<sup>4</sup>.

A mortalidade e a morbidade decorrentes das diversas doenças hepatobiliares motivaram a realização, no Reino Unido, de uma triagem, à semelhança do que se pratica para o diagnóstico neonatal da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito. Realizou-se um rastreamento populacional piloto com dosagem da bilirrubina direta em amostras de sangue sob a forma líquida, colhido em recipiente opaco também utilizado para a triagem convencional em recém-nascidos com 4 a 28 dias de vida<sup>6</sup>. Tal iniciativa teve o objetivo de melhorar o prognóstico das diversas afecções hepatobiliares através de diagnóstico e tratamento precoces.

A síndrome colestática do lactente constitui um dos maiores desafios diagnósticos da Hepatologia Pediátrica. Sob essa denominação abrigam-se diversas afecções de natureza clínica, bem como um pequeno grupo de doenças que requer tratamento cirúrgico. A grosso modo, cerca de 70 a 80% das colestases do lactente são causadas pela hepatite neonatal idiopática e pela atresia biliar extra-hepática, em proporções quase similares, porém com predomínio da frequência da primeira sobre a segunda. Como essas duas afecções ainda não tiveram a etiopatogênese definida, apenas 15 a 20% das colestases têm causa determinada. Mesmo em situações em que se dispõe dos mais sofisticados recursos lácidos biliariosoriais e de imagem, muitas vezes não é possível definir a gênese do processo colestático. Por outro lado, dependendo da população estudada, haverá diferenças significativas de frequência das nosologias colestáticas; enquanto no Reino Unido a deficiência de a 1-antitripsina foi responsável por 17% das colestases do lactente<sup>7</sup>, na África do Sul, a sífilis congênita contribuiu com quase 22% das causas de colestase<sup>8</sup>. Além disso, o cenário das causas da colestase varia conforme o local de atendimento do paciente: predominam as doenças cirúrgicas nas crianças hospitalizadas em centros de referência, enquanto as causas clínicas são avaliadas no nível ambulatorial, sendo raro o encaminhamento de colestases provocadas por infecções congênicas para um ambulatório de hepatologia.

O desafio diagnóstico na abordagem do recém-nascido e do lactente com colestase é explicável em virtude da variedade de afecções extra e sobretudo intra-hepáticas que se expressam clinicamente de forma indistinta com icterícia por hiperbilirrubinemia direta, na grande maioria sem indícios que apontem para um diagnóstico específico. À essa dificuldade inicial são acrescentadas as limitações inerentes ao sistema público de saúde do nosso país para o aprofundamento propedêutico indispensável para o diagnóstico das doenças metabólicas. Além disso, existem as condições cirúrgicas – atresia biliar extra-hepática e cisto de colédoco – que requerem correção antes dos dois meses de idade para que se alcance um melhor prognóstico. Quanto às afecções clínicas, o diagnóstico precoce é de importância fundamental naquelas entidades passíveis de tratamento específico, como algumas doenças metabólicas (frutosemia, galactosemia) e infecciosas (infecção do trato urinário, sepse, tuberculose, sífilis, toxoplasmose etc).

A condução adequada de um caso de colestase tem início quando o pediatra geral é requisitado para avaliar a icterícia de um recém-nascido ou de um lactente nos primeiros seis meses de vida. Sem desfazer dos recentes avanços na propedêutica complementar, o pediatra geral é reconhecidamente o profissional médico mais importante para o encaminhamento correto dos casos de colestase. Por ter a oportunidade do primeiro contato com a criança icterícia através da consulta médica, o pediatra deve estar imbuído da sua responsabilidade, e ter um conhecimento mínimo acerca da colestase para a avaliação inicial e o encaminhamento rápido do lactente nessa situação.

Com o propósito de dinamizar a propedêutica e possibilitar o diagnóstico precoce das doenças colestáticas tratáveis, são indispensáveis algumas recomendações aos profissionais de saúde que prestam cuidados primários à população, em especial o pediatra.

Embora a maior parte das icterícias do período neonatal se deva à hiperbilirrubinemia indireta, o pediatra deve estar alerta para a possibilidade do diagnóstico de colestase diante de todo recém-nascido cuja icterícia persista além dos 14 dias de vida. Nessa situação, impõem-se a dosagem das bilirrubinas fracionadas e a observação da cor da urina para a identificação de colúria, que pode ou não estar evidente na dependência da diurese do paciente. Tal prática é procedente, em virtude da constatação de que a icterícia fisiológica (hiperbilirrubinemia indireta) raramente ultrapassa as duas primeiras semanas de vida, exceção feita aos prematuros e recém-nascidos com icterícia por leite materno. Como na icterícia fisiológica, as duas últimas situações são causas de icterícia por aumento da bilirrubina indireta e, portanto, sem quaisquer evidências de colúria, hipocolia ou acolia fecal.

Se existem sinais clínicos evidentes de colestase ou se apenas a dosagem de bilirrubinas séricas revela que a bilirrubina direta apresenta nível igual ou superior a 20% da bilirrubina total, conclui-se que se trata de uma hiperbilirrubinemia direta – evento sempre patológico.

Frente a um recém-nascido ou lactente com hiperbilirrubinemia direta, torna-se imprescindível a investigação de uma doença hepatobiliar. Essa situação requer um encaminhamento, em caráter de urgência, para um centro de referência que disponha de recursos propedêuticos adequados e equipes clínica e cirúrgica experientes, com a finalidade de reconhecer precocemente as afecções passíveis de tratamento clínico ou cirúrgico e, dessa forma, melhorar o prognóstico ou até mesmo alcançar a cura conforme o caso. Embora algumas doenças de caráter hereditário não tenham tratamento específico, o diagnóstico definitivo é de grande importância para o aconselhamento genético dos familiares do paciente. Embora não se disponha de um tratamento específico para a síndrome de Alagille, essa condição precisa ser diagnosticada com rapidez, com a finalidade de impedir uma cirurgia desnecessária tendo em vista a acolia fecal persistente semelhante à encontrada na atresia biliar

extra-hepática. Impõe-se, também, a administração de vitamina K no recém-nascido com colestase, com o intuito de prevenir a hemorragia intracraniana decorrente da má-absorção da vitamina K nessa situação<sup>9</sup>.

### Causas de colestase

Na Tabela 1, estão relacionadas as principais causas de colestase extra e intra-hepáticas do lactente. Em negrito, destacam-se as afecções que, em razão das suas particularidades diagnósticas, terapêuticas e prognósticas, serão comentadas com destaque.

**Tabela 1** - Causas de colestase do lactente

#### EXTRA-HEPÁTICAS

##### Atresia biliar extra-hepática

##### Cisto de colédoco

Estenose de ducto biliar

Tampão mucoso ou barro biliar

#### INTRA-HEPÁTICAS

##### Hepatite neonatal idiopática

##### Hipoplasia dos ductos biliares interlobulares

- **Sindrômica (síndrome de Alagille ou displasia arterio-hepática)**
- Não-sindrômica

Colestase intra-hepática progressiva familiar (doença dos Byler)<sup>10</sup>

Síndrome de Zellweger (síndrome cérebro-hepatorrenal; doença dos peroxissomas)

Acidemia triidroprostânica

Doenças metabólicas

- **Tirosinemia**
- **Galactosemia**
- **Intolerância hereditária à frutose**
- **Deficiência de  $\alpha$  1-antitripsina**
- Fibrose cística<sup>11</sup>
- Hipopituitarismo idiopático<sup>12</sup>
- Hipotireoidismo
- Lipidoses (doença de Gaucher; doença de Niemann-Pick; doença de Wolman)

Doenças infecciosas (citomegalovírus, herpes, rubéola, coxsackie, echovirus, HIV<sup>13</sup>, hepatite B, toxoplasmose, sífilis, tuberculose<sup>14</sup>, listeriose)

Tóxicas

- **Nutrição parenteral**
- Sepses
- Infecção do trato urinário

Genética/cromossômica (trissomia E; síndrome de Down)

Miscelânea (choque; obstrução intestinal; histiocitose)

### ***Atresia biliar extra-hepática***

A atresia biliar extra-hepática é uma afecção resultante de processo obliterativo e fibrosante dos ductos biliares intra e extra-hepáticos devido a um processo inflamatório perinatal de etiologia desconhecida, que apresenta evolução progressiva para cirrose biliar, a despeito do êxito da correção cirúrgica. Acredita-se que a atresia biliar extra-hepática seja a expressão fenotípica de várias doenças subjacentes<sup>15</sup>, sendo responsável por 90% dos casos de colestase obstrutiva em crianças<sup>1</sup>. A ocorrência rara em natimortos e prematuros aponta para a possibilidade de sua instalação no período perinatal. Foi observado uma frequência maior de antígeno HLA B12 e dos haplótipos A9-B5 e A28-B35 entre os pacientes acometidos de atresia biliar extra-hepática<sup>16</sup>. Sua incidência varia de 1:8.000 a 1:23.000 nascidos vivos<sup>17,18</sup>. Classifica-se em três tipos: atresia restrita ao ducto biliar comum (tipo I); atresia do ducto hepático comum (tipo II), e atresia dos ductos hepáticos direito e esquerdo (tipo III), responsável por 70% a 90% dos casos.

A maioria das crianças com atresia biliar extra-hepática nasce a termo com peso normal. A atresia biliar extra-hepática pode associar-se à síndrome de poliesplenia em 5% a 21% dos pacientes. Essa síndrome se caracteriza por má rotação intestinal, poliesplenia, veia porta pré-duodenal, veia cava inferior ausente, fígado simétrico bilobado, *situs inversus*, suprimento anômalo da artéria hepática, pulmão direito bilobado, dextrocardia e outros defeitos cardíacos.

A correção paliativa da atresia biliar extra-hepática é feita através da cirurgia de Kasai (portojejunostomia), que consiste na excisão do cone fibroso do *porta hepatis* com exposição da área que contém os ductos biliares microscópicos residuais, seguida de anastomose dessa área com a alça do jejuno em Y-Roux. O sucesso da cirurgia está vinculado à idade da criança na ocasião do procedimento, ou seja, deve ser realizada antes dos 60 dias de vida (ou antes dos 45 dias de vida, conforme recomendam os franceses), tendo em vista que os ductos biliares do fígado da região próxima ao *porta hepatis* são patentes nas primeiras semanas de vida, mas são progressivamente destruídos<sup>19</sup>. Portanto, o encaminhamento ágil e adequado dos lactentes com colestase constitui o maior determinante prognóstico do fluxo biliar pós-operatório e da sobrevida dos indivíduos acometidos pela atresia biliar extra-hepática. Na experiência dos franceses, foram observados os seguintes fatores independentes que melhoram o prognóstico de sobrevida global: cirurgia de Kasai prévia; idade à cirurgia (< 45 dias); tipo anatômico da atresia (mais favorável no tipo I); ausência de poliesplenia; experiência do centro (expresso em número anual de cirurgias de Kasai)<sup>20</sup>. Cerca de 15% a 20% das crianças com atresia biliar extra-hepática submetidas à cirurgia de Kasai não necessitarão de transplante hepático; por outro lado, nas demais, a cirurgia de Kasai prorrogará a necessidade do transplante para uma ocasião mais favorável, permitindo o crescimento adequado e o desenvolvi-

mento de imunidade às infecções virais, sobretudo ao vírus Epstein-Barr, responsável pela doença linfoproliferativa<sup>21</sup>.

### ***Cisto de colédoco***

O cisto de colédoco tem incidência que varia de 1:13.000 a 1:2.000.000 nascidos vivos, sendo mais freqüente entre os orientais, com predomínio evidente no sexo feminino (mais de 80%). Representa a segunda causa de colestase extra-hepática depois da atresia biliar extra-hepática. É classificado em cinco tipos diferentes<sup>22</sup>: o tipo I consiste na dilatação sacular ou fusiforme do ducto biliar comum (colédoco), responsável por 90% dos casos; o tipo II tem a forma de divertículo; o tipo III é representado por uma coledococoele (dilatação da porção intraduodenal do ducto biliar comum); o tipo IVa exibe dilatações múltiplas dos ductos biliares intra e extra-hepáticos; o tipo IVb, com cistos extra-hepáticos múltiplos, é de ocorrência rara; o tipo V, também denominado doença de Caroli, consiste na dilatação isolada ou múltipla dos ductos biliares intra-hepáticos de grande calibre (segmentares) – na realidade, o tipo V é uma doença cística das vias biliares e não um tipo de cisto de colédoco.

De etiologia ainda não esclarecida, o cisto de colédoco tipo infantil, que ocorre no lactente com idade inferior a seis meses, tem expressão clínica indistingüível à da atresia biliar extra-hepática. Ao contrário desta, seu diagnóstico é facilmente estabelecido pelo ultra-som abdominal, inclusive intra-útero, possibilitando o diagnóstico e a correção cirúrgica precoces e, conseqüentemente, a melhora do prognóstico. A cirurgia consiste na realização da hepatico-jejunostomia em Y-Roux associada à ressecção do cisto, com a finalidade de reduzir a estase biliar e o risco subsequente de colangite e malignização (colangiocarcinoma).

### ***Hepatite neonatal idiopática***

Sob a denominação de hepatite neonatal idiopática, abriga a maioria das causas de colestase intra-hepática de natureza desconhecida. É evidente que com os avanços dos métodos propedêuticos e com a crescente experiência acerca da síndrome colestatística, sobretudo nos países desenvolvidos, existe uma tendência à redução dos casos de hepatite neonatal idiopática e ao aumento do diagnóstico de outras entidades clínicas. O predomínio do diagnóstico de hepatite neonatal idiopática nas diversas casuísticas é o resultado inequívoco do domínio ainda incompleto do conhecimento de todas as causas de colestase e das limitações diagnósticas existentes.

A hepatite neonatal idiopática é uma afecção que não tem indicação de tratamento, limitando-se aos acompanhamentos clínico e laboratorial do paciente. O prognóstico é diferente para os casos esporádicos e de caráter familiar. Entre os casos esporádicos, 60% se recuperam, 10% têm inflamação ou fibrose persistentes (2% com cirrose) e 30% morrem. Em contrapartida, entre os casos de natureza

familiar, apenas 30% se recuperam, enquanto 60% falecem e 10% desenvolvem doença hepática crônica com cirrose<sup>23</sup>.

### ***Hipoplasia dos ductos biliares interlobulares***

A hipoplasia dos ductos biliares interlobulares existe sob duas formas: síndrômica (síndrome de Alagille ou displasia artério-hepática) e não-síndrômica. As duas formas se distinguem essencialmente pelo melhor prognóstico da primeira em relação à segunda e pela evidência de achados clínicos típicos da síndrome de Alagille. Do ponto de vista histopatológico, a hipoplasia dos ductos biliares interlobulares é caracterizada por uma relação do número de ductos biliares interlobulares/espacos porta inferior a 0,5; no entanto, cerca de 20% dos casos só têm a hipoplasia definida após 6 a 12 meses de vida.

A *síndrome de Alagille*<sup>24</sup> é uma entidade rara (1:40.000 a 1:100.000 nascidos vivos), de transmissão genética de caráter autossômico dominante com penetrância reduzida e expressividade variável, relacionada a microdeleções do braço curto do cromossoma 20; a maioria dos pacientes não tem história familiar, o que reforça a característica da penetrância incompleta e a possibilidade de mutação genética nova<sup>1</sup>. Caracteriza-se por cinco sinais maiores: *colestase crônica* (icterícia temporária, persistente ou intermitente; prurido com início aos 6 meses; xantomas nas áreas de atrito da pele); *facies dismórfica* (fronte protrusa; olhos encovados e com hipertelorismo discreto; queixo pontiagudo; nariz achatado com ponta em forma de bulbo); *anomalias cardiovasculares* (estenose de ramo periférico da artéria pulmonar, presente em 90% dos casos, sem repercussão clínica); *defeitos dos arcos vertebrais* (vértebras em asa de borboleta); e *embriotoxon posterior* (sinal presente em 10% da população geral, consiste no espessamento da linha formada pela membrana de Descemet e o ângulo da câmara anterior do olho, evidente por lâmpada de fenda ou através de gonioscopia). O dismorfismo facial e a evidência das vértebras em asa de borboleta podem ser melhor caracterizados com o avançar da idade. A síndrome é considerada completa quando coexistem pelo menos quatro sinais, enquanto a presença de apenas três deles caracteriza a forma incompleta. Outros achados clínicos são menos frequentes na síndrome de Alagille, tais como, atraso de crescimento, hipogonadismo, encurtamento das falanges distais, artrite poliarticular deformante<sup>1</sup>, comprometimento renal (mesangioplipidose, acidose tubular renal, nefrocalcinose etc.) e alteração do volume e tom da voz. As enzimas fosfatase alcalina e gama-glutamyltransferase estão muito elevadas na maioria dos casos. O colesterol pode alcançar até 3000 mg/dL em 10% dos pacientes com a síndrome de Alagille<sup>1</sup>.

O curso da colestase é variável, e com frequência é exacerbada durante uma infecção viral. O prurido, os xantomas (depósitos de colesterol) e os sintomas neuromusculares decorrentes da deficiência de vitamina E são responsáveis pela morbidade.

### ***Tirosinemia***

A tirosinemia tipo I é um erro inato do metabolismo, resultante da deficiência da enzima fumaril-acetoacetato hidrolase, de transmissão autossômica recessiva. É uma doença grave e rara, porém tem sua frequência especialmente elevada no norte da província de Quebec, no Canadá. Manifesta-se sob a forma aguda ou crônica. A *forma aguda* é de início precoce, com mortalidade alta nos primeiros seis meses de vida, exceto naqueles lactentes que têm acesso ao transplante hepático. Evolui com cirrose, raquitismo resistente à vitamina D, distúrbios hemorrágicos, seps e crises de porfíria. A crise de porfíria se manifesta com vômitos, dor abdominal intensa, febre, hipotonia, taquicardia, hipertensão, dor nas extremidades, polineuropatia periférica, dificuldade de deambulação, paralisia flácida, paralisia respiratória, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético e hiponatremia. A *forma crônica* se apresenta com hepatomegalia associada ou não ao raquitismo hipofosfatêmico resultante da tubulopatia proximal; os ataques de porfíria são em geral desencadeados por jejum prolongado, infecção ou transgressão da dieta. O carcinoma hepatocelular é a complicação mais temida da forma crônica, o que exige monitoração semestral do nível de alfa-fetoproteína e realização de ultra-som abdominal ou de tomografia abdominal em todo paciente com tirosinemia<sup>25</sup>.

Os níveis de fenilalanina, tirosina e metionina séricos se encontram elevados na tirosinemia; a alfa-fetoproteína exibe níveis elevadíssimos. Na urina, a succinil-acetona e o ácido delta-aminolevulênico se encontram elevados, além da identificação de glicosúria, aminoacidúria generalizada, fosfatúria e hipercalcúria<sup>25</sup>.

O tratamento consiste na restrição dietética de fenilalanina e tirosina, com resultado favorável apenas sobre a tubulopatia renal proximal. A doença hepática requer transplante hepático. O NTBC (2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-ciclohexanediona), ainda em fase experimental, é considerada uma droga promissora para o tratamento do comprometimento hepático da tirosinemia<sup>25</sup>.

### ***Galactosemia***

A galactosemia é resultante da deficiência de galactose 1-fosfato uridiltransferase, de caráter genético autossômico recessivo. Tem expressão clínica que varia da forma leve com diarreia e vômitos coincidentes com a ingestão de leite até a insuficiência hepática aguda grave. A forma clássica da galactosemia tem as seguintes características: déficit do crescimento, sintomas digestivos (vômitos e diarreia), hipoglicemia ocasional, alterações hepáticas (hepatomegalia, distúrbios da coagulação, icterícia, hipertensão porta, ascite etc), alterações oculares (catarratas, descolamento de retina e hemorragia intra-ocular bilateral), retardo mental, tubulopatia renal e seps por *Escherichia coli*. A suspeita clínica de galactosemia indica a necessidade imediata de uma triagem metabólica através da pesquisa de substâncias redutoras na urina não reativas à glicose-oxidase, realizada

na criança em uso de leite e sem evidência de vômitos na vigência do exame. Deve-se ter cautela na interpretação do exame, visto que existem outras substâncias redutoras, tais como, lactose, maltose, frutose, ácido úrico, vitamina C e cefalosporinas. Ademais, a galactosúria (identificada por cromatografia urinária) não é específica para o diagnóstico de galactosemia, podendo ser observada nos recém-nascidos normais a termo durante os primeiros cinco dias de vida, e nos prematuros, até duas semanas. Por outro lado, cerca de 50% das crianças com doença hepática crônica exibem galactosúria, embora não tenham deficiência da enzima. Através do *spot test* de Beutler e Baluda é possível determinar qualitativamente a presença ou não da galactose 1-fosfato uridiltransferase. O exame deve ser postergado por três a quatro meses nas crianças que tenham recebido hemotransfusão. O exame comprobatório consiste na determinação da atividade da enzima galactose 1-fosfato uridiltransferase em hemácias ou fibroblastos cultivados<sup>26</sup>.

A instituição de uma dieta isenta de galactose (sem leite e derivados) pode reverter o quadro desde que iniciada precocemente. Toda mãe que já possua um filho com diagnóstico de galactosemia deverá receber uma dieta restrita em galactose nas gravidezes subsequentes. No entanto, a restrição alimentar de galactose durante a gestação não impede totalmente a instalação da galactosemia na criança com deficiência de galactose 1-fosfato uridiltransferase, em virtude da síntese endógena de galactose pela mãe<sup>26</sup>.

### ***Intolerância hereditária à frutose***

A intolerância hereditária à frutose é decorrente da deficiência da atividade de aldolase B, transmitida por herança autossômica recessiva. Suas manifestações clínicas são dependentes da época de introdução e da carga dos açúcares frutose, sacarose e sorbitol na dieta; quanto mais jovem for a criança e quanto maior a quantidade de açúcar ingerido, mais grave será a doença.

Na forma aguda da doença predominam os vômitos, relacionados à introdução de alimentos contendo frutose na dieta, e a hipoglicemia sintomática. A forma crônica caracteriza-se por retardo de crescimento, vômitos, diarreia, aversão aos alimentos com frutose após os dois anos de idade, alterações hepáticas (colestase, hepatomegalia, prolongamento do tempo de protrombina, insuficiência hepática, ascite, esteatose e cirrose), tubulopatia renal, anemia, plaquetopenia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipermagnesemia, hiperuricemia, acidemia láctica e hiperacidoaminemia.

A triagem diagnóstica é feita por intermédio da pesquisa de açúcares redutores na urina nos pacientes sabidamente em uso de alimentos com frutose. A confirmação diagnóstica é realizada pela determinação da atividade frutose 1-fosfato aldolase em fragmento de tecido hepático ou de intestino delgado.

O tratamento se resume na retirada de todos alimentos e medicamentos que contenham frutose, sacarose e sorbi-

tol, sendo permitido, a partir dos dois a três anos de idade, a introdução de frutose em pequenas quantidades.

### ***Deficiência de alfa1-antitripsina***

O fenótipo PiZZ é o responsável pela deficiência de a 1-antitripsina (nível menor que 40% do valor de referência) e pelas alterações hepáticas decorrentes da deficiência. Até o momento, permanece desconhecida a patogênese da doença hepática na deficiência de a 1-antitripsina. Na experiência do *King's College Hospital*, de Londres, a deficiência de a 1-antitripsina foi responsável por 17% dos casos de colestase daquela instituição<sup>7</sup>. Já no estudo realizado por Sveger, na Suécia, dentre os recém-nascidos com fenótipo PiZZ (a 1-antitripsina de 20 a 160 mg/dL), 12% apresentaram colestase no início da vida, com remissão da icterícia entre o segundo e o quarto mês de vida<sup>27</sup>. Dos 127 pacientes com o fenótipo PiZZ, aos 18 anos, 85% permaneciam com as aminotransferases normais sem quaisquer evidências clínicas ou bioquímicas de disfunção hepática<sup>28</sup>. O enfisema pulmonar surge mais tardiamente nos indivíduos com fenótipos PiZZ ou PiNul.

O diagnóstico histopatológico é feito pela identificação dos glóbulos PAS positivos diastase-resistentes nos hepatócitos periportais depois de 12 semanas de vida. Através de imuno-histoquímica, o diagnóstico é confirmado pela demonstração da presença da a 1-antitripsina nos glóbulos PAS positivos.

Ainda não se dispõe de tratamento específico para a doença hepática da deficiência de a 1-antitripsina. O único recurso terapêutico ainda é o transplante hepático.

### ***Nutrição parenteral***

A colestase resultante da nutrição parenteral tem explicação patogênica multifatorial. É mais freqüente entre os recém-nascidos de peso muito baixo em uso de nutrição parenteral por tempo superior a duas semanas. A colestase associada à nutrição parenteral total ocorre em até 33% dos lactentes que a recebem por menos de 8 semanas; pode acometer 80% dos casos que permanecem em nutrição parenteral por um período maior que dois meses<sup>29</sup>. A alteração hepática progride lentamente desde as alterações laboratoriais (elevação dos ácidos biliares séricos, aumento das bilirrubinas com predomínio da fração conjugada ou direta, das aminotransferases e da fosfatase alcalina), icterícia e hepatomegalia, passando pela esteatose, histopatologia hepática comparável à da atresia biliar extra-hepática, culminando com a cirrose biliar nos casos de duração muito prolongada da nutrição parenteral, além da distensão da vesícula biliar e da formação de barro biliar (precursor da litíase biliar), visibilizados através do ultra-som abdominal.

Vários fatores estão implicados na gênese da colestase decorrente da nutrição parenteral total prolongada: imaturidade da circulação entero-hepática; agressões perinatais

(jejum, hipóxia, hipovolemia, drogas hepatotóxicas, doenças gastrintestinais, sepse, exposição aos vírus hepatotrópicos)<sup>30,31</sup>, deficiência de nutrientes (taurina, ácidos graxos essenciais, carnitina, metais traços, vitamina E, selênio etc) e toxicidade dos nutrientes (aminoácidos, lipídeos, metais etc).

A melhor estratégia é a prevenção através da instituição precoce da nutrição por via oral ou por infusão contínua através de sonda, além de se estabelecer o limite do aporte protéico a menos de 3 g/kg/dia. O prognóstico da colestase secundária à nutrição parenteral é relativamente bom, com remissão lenta das alterações em quatro a seis meses depois da sua interrupção. Menos de 10% evoluem para cirrose hepática.

Um estudo piloto demonstrou a eficácia do ácido urso-deoxicólico (30 mg/kg/dia) no tratamento da colestase na vigência da nutrição parenteral total<sup>32</sup>. Houve também uma tentativa bem-sucedida com o uso da colecistoquinina na profilaxia da colestase em recém-nascidos de risco submetidos à nutrição parenteral total<sup>33</sup>.

**Diagnóstico clínico**

O quadro clínico das diversas doenças colestáticas é, em geral, semelhante – icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal, hepatomegalia com ou sem esplenomegalia –, a despeito da causa da colestase. No entanto, Alagille utilizou em 288 lactentes com idade inferior a três meses como critérios clínicos – observação da cor das fezes durante 10 dias, peso de nascimento, média de idade do início da acolia fecal e as características clínicas da hepatomegalia – que permitiram a distinção entre as doenças colestáticas de origem extra-hepática daquelas de natureza intra-hepática, com um grau de acerto de 82%<sup>34</sup> (Tabela 2). Para uma correta avaliação da cor das fezes é indispensável que a criança não esteja ingerindo alimentos ou medicamentos coloridos durante o período de observação; recomenda-se que o médico faça pelo menos um toque retal da criança para ter a oportunidade de examinar as fezes recém-emitidas e assegurar se estão homoganeamente coradas ou acólicas. A evidência de fezes persistentemente acólicas asso-

ciada a uma hepatomegalia firme conduzem ao diagnóstico mais provável de atresia biliar extra-hepática<sup>4</sup>. O prurido só vem a ter expressão clínica após os quatro ou seis meses de vida; os xantomas se manifestam mais tardiamente nas afecções intra-hepáticas que cursam com hipercolesterolemia importante (ex: síndrome de Alagille).

Na anamnese de um lactente com suspeita de doença colestática, são indispensáveis algumas indagações relacionadas aos familiares e à mãe, em particular: consangüinidade dos pais; pai e/ou mãe pertencentes a grupos de risco (usuário de drogas injetáveis, homossexualidade, vida sexual promíscua, tratamento em hemodiálise, transfusão de sangue ou de hemoderivados, profissional de saúde); história pré-natal de infecção ou uso de medicamentos e doença hepática em parentes.

Algumas características particulares das manifestações clínicas e do exame físico dos lactentes com quadro de colestase podem apontar para determinados diagnósticos, conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 2 -** Diagnóstico diferencial entre as colestases extra e intra-hepáticas (Alagille, 1979)

	<b>Doenças intra-hepáticas</b>	<b>Atresia biliar extra-hepática</b>
Peso de nascimento (média)	2.680g	3.230g
Início da acolia fecal (dias)	30	16
Frequência de fezes coradas (10 dias de observação)	79%	26%
Fígado grande e de consistência aumentada	53%	87%

**Tabela 3 -** Sinais clínicos importantes no diagnóstico das colestases

<b>Sinal clínico</b>	<b>Suspeita diagnóstica</b>
Baixo peso de nascimento	Infecção congênita, síndrome de Alagille
Estado geral comprometido	Infecção congênita, sepse, galactosemia, tirosinemia
Vômitos	Sepse, galactosemia, frutosemia, tirosinemia, infecção do trato urinário
Cataratas	Galactosemia, rubéola congênita
Hipoglicemia	Galactosemia, frutosemia, hipopituitarismo idiopático
Fácies (fronte protuberante, olhos encovados, nariz bulboso e queixo pontiagudo)	Síndrome de Alagille
Cardiopatia congênita	Síndrome de Alagille, atresia biliar extra-hepática, rubéola congênita
Miocardite	Coxsackiose
Síndrome de poliesplenia	Atresia biliar extra-hepática
Vértebra em asa de borboleta	Síndrome de Alagille
Embriotoxon posterior	Síndrome de Alagille
Micropênis	Hipopituitarismo idiopático
Raquitismo	Tirosinemia

## Exames complementares

São duas as principais metas a serem atingidas através de uma propedêutica rápida e efetiva: estabelecer se a doença colestática requer tratamento cirúrgico (causa extra-hepática) ou clínico (causa intra-hepática) e, simultaneamente, averiguar se a colestase decorre de uma doença intra-hepática que requer um tratamento específico.

A abordagem propedêutica deve lançar mão de métodos diagnósticos que permitam avaliação bioquímica mínima (“perfil hepático”, glicemia, função renal), hemograma com estudo da coagulação, estudos bioquímicos e sorológicos para o diagnóstico de determinadas entidades clínicas e, principalmente, a utilização de recursos diagnósticos que evidenciem a existência ou não de fluxo biliar. Na Tabela 4 estão enumerados todos os exames indispensáveis para uma avaliação abrangente dos lactentes com colestase. É necessário esclarecer que nem todos os exames se encontram disponíveis na rede pública. Alguns métodos de diagnóstico merecerão uma análise separada, conforme a sua relevância.

### Bioquímica

A bilirrubina direta com nível igual ou superior a 20% da bilirrubina total – hiperbilirrubinemia direta – ou quando ultrapassa 2mg/dL constitui uma das principais expressões laboratoriais da colestase. Contudo, utilizando-se os métodos de dosagem convencionais, há discordâncias entre laboratórios no fracionamento das bilirrubinas, com superestimativa da bilirrubina direta, quando a bilirrubina total é inferior a 5 mg/dL; esse erro dificulta, em certas situações, a distinção entre as doenças hepatobiliares e hemolíticas<sup>35</sup>. Na atresia biliar extra-hepática ocorre um aumento moderado e flutuante do nível sérico da bilirrubina; portanto, uma redução da bilirrubina em duas dosagens sucessivas não permite afastar o diagnóstico dessa afecção<sup>4</sup>.

Inúmeros estudos comparativos tentaram, através das dosagens séricas das bilirrubinas e da avaliação das atividades das aminotransferases e da gama-glutamyltransferase (GGT), distinguir o grupo das colestases extra-hepáticas das doenças intra-hepáticas. No entanto, constataram baixo poder discriminatório e elevada proporção de níveis superponíveis daquelas dosagens nas afecções intra e extra-hepáticas.

### Ultra-som abdominal

O ultra-som abdominal constitui, juntamente com as avaliações bioquímica e hematológica, a propedêutica inicial de qualquer paciente com colestase. Deve preceder necessariamente à biópsia hepática por punção, com o intuito de detectar imagens indicativas de contra-indicação para o procedimento, tais como, hemangiomas, lesões císticas intra-hepáticas e ascite volumosa.

O principal objetivo do ultra-som abdominal na investigação da colestase é a identificação rápida e segura – inclusive intra útero – do cisto do colédoco, que tem seu

**Tabela 4** - Exames complementares para o diagnóstico da colestase do lactente

---

<b>1 - Hemograma</b>
<b>2 - Coagulograma</b>
- Plaquetas
- Tempo de protrombina (TP)
- Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa)
<b>3 - Bioquímica (sangue)</b>
- Bilirrubinas
- Aminotransferases (AST, ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (GGT)
- Albumina
- Glicemia
- Uréia e creatinina
- Triglicérides e colesterol
- Cálcio e fósforo
- Eletroforese de proteínas
<b>4 - Urina</b>
- Urina rotina, pesquisa de substâncias redutoras na urina (Clinitest®) e urocultura
<b>5 - Triagem de erros inatos do metabolismo no sangue e na urina</b>
<b>6 - Alfa1-antitripsina: dosagem e fenotipagem (eletrofocalização isoelétrica)</b>
<b>7 - Sorologia</b>
- VDRL
- HBsAg e anti-HBc total
- Toxoplasmose: imunofluorescência e ELISA IgM
- Citomegalovírus: ELISA IgM
- Rubéola: ELISA IgM
- HIV: ELISA IgM, <i>western blot</i> e PCR
<b>8 - Imagem</b>
- Radiografias simples de tórax, crânio, coluna e ossos longos
- Ultra-som ácidos biliares/dominal
- Cintilografia hepatobiliar com 99m Tc-DISIDA
- Colangiografia pré-operatória (trans-hepatobiliar ou endoscópica) ou operatória
<b>9 - Biópsia hepática</b>
<b>10 - Outros</b>
- Tubagem duodenal
- Sódio e cloreto no suor
- Alfa-fetoproteína
- Dosagem de succinil-acetona na urina
- Galactosemia: cromatografia urinária de hidratos de carbono
teste de Bleuter-Baluda
atividade da galactose 1-fosfato uridil transferase (GALT) em hemácias ou fibroblastos cultivados
- T3, T4 e TSH, cortisol, hormônio de crescimento
- Hemocultura
- Miograma
- Exame oftalmológico

---

prognóstico relacionado à correção cirúrgica precoce. Além disso, pode averiguar se existe dilatação das vias biliares, achado relacionado às obstruções extra-hepáticas excluindo a atresia biliar extra-hepática.

Como recurso para o diagnóstico diferencial entre a atresia biliar extra-hepática e as condições intra-hepáticas, o ultra-som tem suas limitações. Por conseguinte, não deve ser empregado como um método diagnóstico isolado, mas analisado dentro do contexto clínico e à luz dos exames subsidiários disponíveis em cada caso. Através desse método de imagem é possível constatar a presença de poliesplenia ou de veia porta pré-duodenal, anomalias associadas a atresia biliar extra-hepática.

O ultra-som abdominal deve ser precedido de quatro a seis horas de jejum para que a vesícula biliar se mantenha repleta de bile. A vesícula biliar normal apresenta comprimento igual ou superior a 1,5 cm, não sendo visibilizada em 60% dos pacientes com atresia biliar extra-hepática. A não identificação da vesícula biliar impõe a repetição do exame em 24 horas.

Através da prova motora (ingestão de dieta) é possível demonstrar o aumento temporário da vesícula biliar durante a dieta, seguido de contração nos indivíduos que têm as vias biliares totalmente pérvias. A verificação da contração da vesícula é um comprovante indireto de que existe permeabilidade entre o ducto cístico e o duodeno, sem que implique na patência dos ductos proximais.

Um novo achado ultra-sonográfico – o sinal do cordão triangular –, evidenciado na porção cranial da bifurcação da veia porta por alguns autores coreanos, tem uma sensibilidade de 85%, uma especificidade de 100% e uma acurácia de 95% para o diagnóstico de atresia biliar extra-hepática<sup>36</sup>. A reprodutibilidade desse sinal ultra-sonográfico per-

mitirá uma propedêutica mais rápida, visto que todos os pacientes com esse achado tiveram o diagnóstico de atresia biliar extra-hepática confirmado, enquanto nenhum dos casos de colestase intra-hepática exibiu o cordão triangular. Um ultra-sonografista do Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, avaliando 27 casos de colestase, observou uma sensibilidade de 62,5% e uma especificidade de 100% do sinal do cordão triangular<sup>37</sup>.

***Tubagem duodenal***

A tubagem duodenal consiste na introdução de uma sonda radiopaca, posicionada na 2ª ou 3ª porção do duodeno, com coleta do suco duodenal durante 24 horas, identificando-se a presença de bile pela observação do líquido drenado ou aspirado. É um método simples, pouco invasivo e de baixo custo, mas requer paciência e perseverança de quem realiza o procedimento. Os mesmos cuidados (suspensão da ingestão de alimentos ou medicamentos coloridos) recomendados para a observação da cor das fezes são válidos também para a tubagem.

***Biópsia hepática***

Nos diversos relatos na literatura médica, a histopatologia hepática tem se revelado um excelente recurso diagnóstico para a distinção entre as colestases decorrentes de obstrução extra-hepática daquelas de origem intra-hepática, permitindo, sobretudo, a diferenciação entre a atresia biliar extra-hepática e a hepatite neonatal idiopática. Conforme os diversos estudos, os resultados demonstram variações na precisão da histopatologia: sensibilidade (83,3-95,6%); especificidade (82,5-100%); acurácia (86,5-96,8%). Algumas características histopatológicas permi-

**Tabela 5 -** Diferenças histopatológicas entre a hepatite neonatal idiopática e as obstruções biliares extra-hepáticas\*

<b>Hepatite neonatal idiopática</b>	<b>Obstrução biliar extra-hepática</b>
Colestase intracitoplasmática e canalicular	Colestase intracitoplasmática e canalicular
Desarranjo da arquitetura	Arquitetura preservada
<b>Transformação gigantocelular</b>	Raras células gigantes
<b>Infiltrado inflamatório no espaço porta</b>	Infiltrado inflamatório discreto
Pouca fibrose	Fibrose portal e periportal
Hematopoese extramedular	<b>Proliferação ductal</b>
	<b>Trombos biliares nos ductos interlobulares</b>

\* As características destacadas em negrito se referem aos achados histopatológicos mais importantes para o diagnóstico de cada uma das afecções.

tem diferenciar a hepatite neonatal idiopática das obstruções biliares extra-hepáticas conforme é mostrado na Tabela 5. Num estudo desenvolvido em Porto Alegre, RS, foram observadas as seguintes variáveis histopatológicas, em ordem decrescente, para o diagnóstico de colestase extra-hepática: proliferação ductal periportal, proliferação ductal portal, expansão portal, colestase nos neoductulos, metaplasia mielóide e pontes porto-porta<sup>38</sup>.

### **Cintilografia hepatobiliar**

O radiofármaco Tc-99m-DISIDA é captado pelo fígado e excretado através das vias biliares para o duodeno no indivíduo normal. A cintilografia com esse radiofármaco se destina a estabelecer o diagnóstico diferencial entre as colestases parcial e completa do lactente jovem. A administração endovenosa do Tc-99m-DISIDA deve ser precedida pelo uso de fenobarbital (5 mg/kg/dia, em duas tomadas, VO) por três a cinco dias, com a finalidade de reduzir o número de exames indeterminados e os falso-positivos, por intermédio do aumento da conjugação e da excreção do radiotraçador e do fluxo biliar não-dependente dos ácidos biliares.

A princípio, esse método foi lançado como um recurso diagnóstico promissor. Contudo, em diversas experiências revelou-se um exame de alta sensibilidade, porém de baixa especificidade para o diagnóstico das colestases cirúrgicas, com a acurácia variando de 52,5% a 87%. Em virtude das limitações inerentes ao exame, mormente nos casos de colestase intra-hepática intensa e nos lactentes com atresia biliar extra-hepática encaminhados tardiamente, o Serviço de Clínica e Cirurgia Pediátricas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais abandonou a cintilografia hepatobiliar, visto que, independentemente da causa da colestase, a imensa maioria dos resultados demonstra ausência de fluxo do radioisótopo para o duodeno.

### **Colangiografia**

A colangiografia pré-operatória, por via laparoscópica ou endoscópica retrógrada, indisponíveis na maioria dos grandes centros, tem seu uso bastante limitado. A experiência com esse método tem sido restrita a pequenas casuísticas.

A colangiografia operatória, realizada após uma minilaparotomia, constitui o último método diagnóstico nos casos de provável atresia biliar extra-hepática ou naqueles pacientes com acolia fecal persistente em que foi impossível descartar uma obstrução biliar extra-hepática. Nos lactentes com atresia biliar extra-hepática, a colangiografia operatória é exequível somente em 17% a 25% dos casos, em função da impossibilidade de se injetar o contraste através da vesícula biliar atresuada. A exclusão do diagnóstico da atresia biliar extra-hepática só pode ser garantida quando se evidencia de forma inequívoca a permeabilidade das vias biliares do interior do fígado até o duodeno. Face à dificuldade na execução da colangiografia, o cirurgião experiente

estabelece o diagnóstico de atresia biliar extra-hepática pela avaliação macroscópica das estruturas hepatobiliares.

### **Considerações finais**

A colestase neonatal ainda representa um grande desafio para pediatras, hepatologistas e cirurgiões pediátricos. Do pediatra, habituado com a icterícia fisiológica do recém-nascido e com a maior frequência da hiperbilirrubinemia indireta, é exigido o reconhecimento precoce da hiperbilirrubinemia direta do recém-nascido e o seu encaminhamento urgente para um centro hospitalar de referência terciária. A partir daí, cabe ao hepatologista o desafio diagnóstico frente às diversas causas de colestase intra e extra-hepáticas; num esforço conjunto com o ultra-sonografista e com o patologista, tem o compromisso de discriminar as afecções cirúrgicas das não-cirúrgicas em tempo hábil; dentre as causas clínicas, é indispensável definir o diagnóstico das doenças que requerem um tratamento específico, como a galactosemia, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, sepsis etc.

Na atualidade, o ultra-som abdominal e a histopatologia hepática constituem os métodos diagnósticos mais acurados para a distinção entre as colestases intra e extra-hepáticas; a tubagem duodenal e a cintilografia hepatobiliar foram abandonadas por não proporcionarem boa especificidade e acurácia diagnóstica, além da morosidade inerente ao primeiro método. Ao cirurgião são encaminhados essencialmente os lactentes acometidos de atresia biliar extra-hepática ou de cisto de colédoco; portanto, a equipe cirúrgica deve trabalhar em sintonia com a clínica para que a correção cirúrgica se processe com rapidez. O sucesso da cirurgia vai depender também da experiência e da habilidade do cirurgião, que ainda enfrenta as complicações pós-operatórias.

A equipe responsável pelo acompanhamento clínico dos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai convive diuturnamente com as conseqüências de uma cirurgia mal-sucedida: desnutrição protéico-energética, hipovitaminoses, prurido, infecções, complicações decorrentes da hipertensão porta (hemorragia digestiva alta, ascite, peritonite bacteriana espontânea). Ademais, diante do paciente que desenvolve insuficiência hepática grave, a equipe médica precisa administrar com habilidade as dificuldades financeiras do paciente, a desestruturação da família e a perspectiva da “solução mágica” do transplante hepático.

### **Referências bibliográficas**

1. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin N Am* 1996;43:1-26.
2. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy – an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-6
3. Jacquemin E. Développement et physiopathologie de la sécrétion biliaire. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:741-8.

4. Bernard O. Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. *Arch Pediatr* 1998;5:1031-5.
5. Weiss JS, Gautman A, Lauff JJ. The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *Clin Chem* 1983;309:147-50.
6. Keffler S, Kelly DA, Powell JE, Green A. Population screening for neonatal liver disease: a feasibility study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:306-11.
7. Mowat AP. Hepatitis and cholestasis in infancy: intrahepatic disorders. In: Mowat AP, ed. *Liver disorders in infancy*. 2ª ed. London: Butterworth; 1987. p.72-88.
8. Motala C, Ireland JD, Hill ID, Bowie MD. Cholestatic disorders of infancy? aetiology and outcome. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 218-22.
9. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child* 1995;72:90-2.
10. Shneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:124-31.
11. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75:67-70.
12. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglicemia, and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:426-30.
13. Gaur S, Rosenthal S, Dadhania J, Lupski D, Mascarhenas M, Amenta PS et al. Cholestatic giant cell hepatitis associated with ultrastructural evidence of intrahepatic retroviral infection in a human immunodeficiency virus-seropositive infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:199-202.
14. Schaaf HS, Nel ED. Tuberculosis presenting as cholestasis jaundice in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:437-9.
15. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996;23:1682-92.
16. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:114-7.
17. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984;4:7s-9s.
18. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-82. *Br Med J* 1985;290:345-7.
19. McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin N Am* 1996;43:75-97.
20. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Gollmard J-L, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French National Study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-11.
21. Rudolph JA, Balistreri WF. Optimal treatment of biliary atresia – “halfway” there! *Hepatology* 1999;30:808-10.
22. Todani T. Choledochal cysts and pancreatobiliary maljunction. In: Balistreri WF, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y, eds. *Hepatobiliary, pancreatic and splenic disease in children: medical and surgical management*. New York: Elsevier Science; 1997. p.261-86.
23. Heubi JE, Daugherty CC. Neonatal cholestasis: an approach for the practicing pediatrician. *Curr Probl Pediatr* 1990;20:235-95.
24. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
25. A-Kader HH, Balistreri W. Nontransplantation alternatives for the treatment of patients with metabolic disease. *Semin Liv Dis* 1998;18:255-61.
26. Baptista JMA. Galactosemia. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, eds. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância - Parte 1*. 1ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 1996. p.189-211.
27. Sveger T. Liver disease in a 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316-21.
28. Sveger T, Erikson S. The liver in adolescents with a 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1995;22:514-7.
29. Horslen SP. Cholestasis in infancy: 1. *Br J Hosp Med* 1993; 50:674-7.
30. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:297-303.
31. Jacquemin E, Maurage C, Borderon JC, Gold F, Laugier J, Rolland JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr* 1995;5:250-61.
32. Spagnuolo ML, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodexychoic acid for the treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111:716-9.
33. Teillbaum DH, Han-Markey T, Drongowski RA, Coran AC, Bayar B, Geiger JD et al. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1997;21:100-3.
34. Alagille D. Cholestasis in the first 3 months of life. *Progr Liv Dis* 1979;6:471-85.
35. Killenberg PG, Stevens RD, Wilderman RF, Wildermann NM. The laboratory method as a variable in the interpretation of serum bilirubin fractionation. *Gastroenterology* 1980;78:1011-5.
36. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32:1555-9.
37. Pinto RA, Roquete MLV, Ferreira AR, Penna, FJ, Lobo BM, Silveira JLH et al. Espessamento ecogênico periportal: achado sonográfico sugestivo de atresia biliar extra-hepática (ABEH). *GED* 1998;17:S83.
38. Santos JL, Almeida H, Creski CTS, Silveira TR. Histopathological diagnosis of intra- and extrahepatic neonatal cholestasis. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:911-9.

## Endereço para correspondência:

Dra. Mariza Leitão Valadares Roquete  
 Rua Prof. Norton Kaiserman, 82/102 - Bairro Anchieta  
 Belo Horizonte - MG - CEP 30310-570  
 E-mail: roquetemlv@uol.com.br