



ARTIGO ORIGINAL

Colestase neonatal - atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial

Neonatal cholestasis: The delay in referring patients for differential diagnosis

Jorge Luiz dos Santos¹, Themis Reverbel da Silveira², Hilberto Almeida³, Paulo A. Carvalho⁴, Carlos Thadeu S. Cerski⁵

Resumo

Objetivo - O tratamento eficaz da atresia de vias biliares extra-hepáticas exige que a diferenciação diagnóstica entre colestase neonatal de causa intra e extra-hepática seja realizada antes das primeiras oito semanas de vida. O objetivo do presente estudo foi avaliar a idade dos pacientes com colestase neonatal internados em um hospital geral para diferenciação diagnóstica da icterícia colestática.

Métodos - Foram estudadas 49 crianças no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1984 e 1991. O protocolo para esclarecimento diagnóstico seguido neste hospital inclui realização de cintilografia de vias biliares com Tc-99m DISIDA e posterior biópsia hepática, em cunha ou percutânea dependendo do resultado do teste cintilográfico. Foram comparadas as idades das crianças por ocasião dos procedimentos. Em 26 casos o estudo foi retrospectivo; em 23, prospectivo.

Resultados - Os pacientes foram submetidos à cintilografia em média com $77,94 \pm 42,98$ dias de vida. A biópsia hepática foi realizada cerca de 2 semanas após o teste cintilográfico. Apenas 6 pacientes (12,8% dos 47 casos) foram submetidos à biópsia antes das primeiras oito semanas de vida. Não houve diferença quanto à idade na data da cintilografia entre os pacientes estudados retrospectiva e prospectivamente.

Conclusões - Ocorre atraso no encaminhamento dos pacientes para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal e também na realização dos testes. A necessidade de hospitalizar para a execução dos procedimentos retarda ainda mais a elaboração diagnóstica, que deveria estar concluída antes das primeiras oito semanas de vida.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):32-36: colestase neonatal, atresia de vias biliares, portoenterostomia, cintilografia de vias biliares, biópsia hepática.

Abstract

Objective- An efficient treatment of extrahepatic biliary atresia demands that the diagnostic differentiation between intra- and extrahepatic neonatal cholestasis be performed by the eighth week of life.

This study aimed at evaluate the age of the patients admitted to a general hospital for differential diagnosis of cholestatic jaundice.

Methods- Forty nine children from the Pediatric Service at Hospital de Clínicas, in Porto Alegre, have been studied between 1984 and 1991, according to the protocol for diagnostic elucidation followed by this hospital, which includes biliary tract scintigraphy with Tc-99m DISIDA and, depending on its results, an wedge or percutaneous liver biopsy. The ages of the children have been compared on the occasion of the procedures. Twenty six cases have been studied retrospectively and 23, prospectively.

Results- Both the patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis underwent scintigraphy, on average at over eight weeks (age 77.94 ± 42.98 days) and the histopathological study of the liver was performed approximately two weeks after scintigraphy. Only six patients (12.8% of the 47 cases) underwent the liver biopsy before the first eighth week of life.

Conclusions- A delay was observed in referring patients for differential diagnosis of neonatal cholestasis and the performance of tests. The need of hospitalization in order to conduct these procedures delays even further this diagnosis, which should be concluded by the eighth week of life.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):32-36: neonatal cholestasis, biliary atresia, portoenterostomy, biliary tract scintigraphy, liver biopsy.

1. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pediatra do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
2. Professora adjunta de Pediatria da Univ. Federal do Rio Grande do Sul.
3. Prof. adjunto de Cirurgia Pediátrica do Hosp. de Clínicas de P. Alegre.
4. Instrutor de ensino da Faculdade de Medicina da Harvard University, no Departamento de Radiologia, Serviço de Medicina Nuclear do Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EUA.
5. Professor adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

* Este estudo é parte de Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 1993.

Introdução

A frequência da icterícia colestática na infância é variável. Depende do critério adotado na identificação dos pacientes (se clínico ou laboratorial), do tipo de averiguação utilizada e da frequência na comunidade em estudo dos fatores genéticos e/ou ambientais que podem determiná-la. As cifras oscilam de 1:5000 na Austrália¹ a 1:9000 na Noruega². Costuma-se separar os pacientes em dois grandes grupos: aqueles com colestase extra-hepática e os

portadores de colestase intra-hepática (englobando casos com definição etiológica e os rotulados de “hepatite neonatal”). A atresia de vias biliares (AVB) é a causa extra-hepática mais comum de colestase neonatal, sendo a hepatite neonatal idiopática (HNI) a mais freqüente entre as intra-hepáticas. Quando analisadas em conjunto, estas duas entidades clínicas somam 70% a 80% de todos os casos de colestase neonatal³. Em Porto Alegre, Silveira⁴ detectou-as em 55% dos casos.

A perspectiva de vida dos pacientes com AVB foi modificada radicalmente em 1959, com o surgimento da cirurgia proposta por M. Kasai. Antes disso, apenas em uma pequena porcentagem de crianças com AVB as diferentes abordagens cirúrgicas propiciavam fluxo biliar permanente, as “atresias corrigíveis”. A portoenterostomia tornou todo caso de AVB potencialmente operável. Para que a correção cirúrgica da AVB seja exitosa, torna-se necessário obedecer a alguns quesitos⁵. São fatores considerados universalmente de maior importância a experiência do cirurgião e a idade da criança por ocasião da realização do procedimento. Quando a criança for operada após 60 dias de vida, a possibilidade de sucesso cai dramaticamente, o que já foi demonstrado em diversas séries de estudos^{3,6-10}.

Para o pediatra, o diagnóstico diferencial da icterícia neonatal é quase sempre um desafio que necessita uma verdadeira luta contra o tempo, uma definição urgente. Esta definição não envolve necessariamente a causa básica da icterícia, mas sim a existência ou não de permeabilidade biliar extra-hepática. Com esta finalidade, além da avaliação clínica e bioquímica/sorológica, são utilizados colangiografia, tubagem duodenal¹¹, cintilografia de vias biliares¹² e biópsia hepática¹³ entre outros testes. Uma abordagem cintilográfica quantitativa foi proposta por El-Tumi e cols.¹⁴ A preferência por esse ou aquele procedimento diagnóstico depende, fundamentalmente, das particularidades de cada serviço. Seja como for, é quase sempre uma avaliação diagnóstica laboriosa, que demanda tempo e, na grande maioria dos casos, requer hospitalização das crianças.

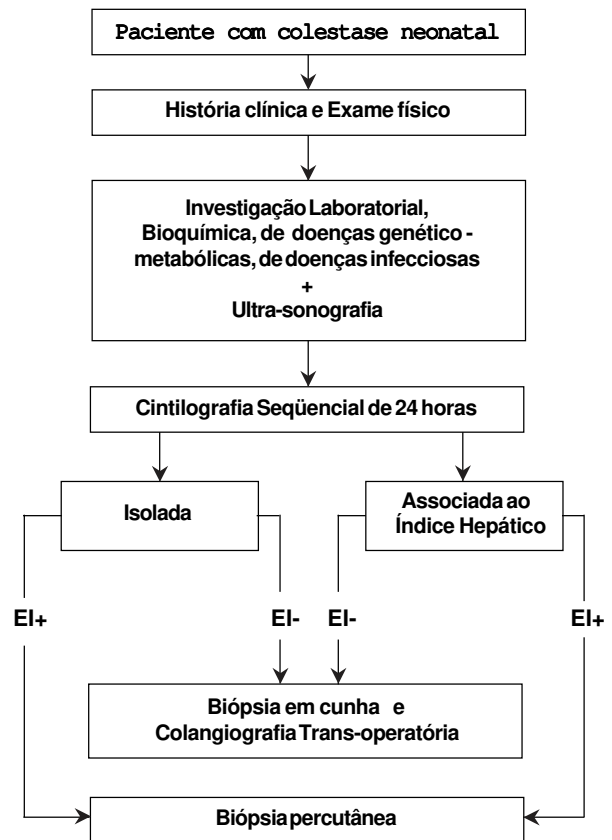
O objetivo deste estudo foi determinar a idade com que os pacientes com colestase neonatal foram encaminhados ao Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para avaliação diagnóstica.

Material e Métodos

Foram estudadas 49 crianças internadas no Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1984 e 1991. Foram analisadas e comparadas as idades destes pacientes por ocasião do estudo cintilográfico das vias biliares e da biópsia hepática. Em todos os pacientes foi utilizado o prontuário para registro e coleta de dados.

Os pacientes foram investigados de acordo com o algoritmo apresentado na Figura 1. Todos os pacientes

Figura 1 - Algoritmo para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal neste estudo



Siglas: EI + : excreção intestinal presente
EI - : excreção intestinal ausente

realizaram cintilografia de vias biliares e 47 foram submetidos à biópsia hepática.

Cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas

Em 26 casos, foi feito estudo retrospectivo dos resultados do teste, o qual foi realizado por diferentes observadores. Nestes casos, os dados foram obtidos através da revisão de prontuários. Nos 23 casos em que, concomitantemente à cintilografia seqüencial, realizou-se o cálculo do Índice Hepático, o estudo foi prospectivo, feito por apenas um observador, “cego” quanto aos diagnósticos clínico e cirúrgico.

Todos os pacientes receberam fenobarbital (5 mg/kg/dia) de 3 a 5 dias antes da realização do teste. Após 3 horas de jejum, já no Serviço de Medicina Nuclear, os pacientes receberam uma dose de 1 mCi de Tc-99m DISIDA (Hepatosyd, Brasil), por via endovenosa, sendo logo após colocados em posição supina sob a gama-câmera (LFOV), com colimador de buracos paralelos e magnificação de 2:1.

Foram realizadas imagens da região abdominal para a visualização do traçador na área do intestino imediatamente após a injeção, além de imagens tardias duas, seis e vinte e quatro horas após. Os pacientes que apresentaram excreção intestinal do traçador foram submetidos à biópsia percutânea; aqueles que não tiveram excreção submeteram-se à biópsia cirúrgica com colangiografia transoperatória.

Índice Hepático

Este teste cintilográfico quantitativo, criado por El-Tumi e colaboradores, foi realizado de forma prospectiva em 23 pacientes, no momento inicial da cintilografia seqüencial de 24 horas, por um observador "cego" quanto ao diagnóstico dos pacientes. Após a injeção endovenosa de 1 mCi de Tc-99m DISIDA, os pacientes foram colocados em posição supina sob a gama-câmera e imobilizados por mumificação quando necessário.

A gama-câmera estava ligada a um sistema de computador. As imagens foram seqüencialmente adquiridas com uma matriz de 128 x 128, em intervalos de 15 segundos, durante 15 minutos, sobre fígado, coração e pulmões. Três regiões de interesse foram traçadas sobre um dos quadros de 15 segundos exposto no monitor: sobre o fígado (região de interesse hepática), sobre o coração (região de interesse cardíaca) e pulmão (radiação de fundo). As contagens nestas áreas foram quantificadas em todos os intervalos de 15 segundos sendo normalizadas por unidade de área. Curvas tempo/atividade foram obtidas para cada região de interesse. O Índice Hepático foi obtido pela razão das contagens hepática e cardíaca, após subtração da contagem da radiação de fundo dessas duas curvas, entre 2,5 e 10 minutos após a injeção endovenosa do radiotraçador. Um Índice Hepático maior ou igual a 5 foi considerado incompatível com o diagnóstico de AVB.

Biópsia hepática

Foram revisadas as lâminas de 47 biópsias hepáticas (36 em cunha e 11 percutâneas), com pelo menos 5 colorações, quais sejam, hematoxilina-eosina, tricrômico verde, picrosúrio, reticulina e PAS. Foram avaliadas 46 variáveis histopatológicas do protocolo histopatológico de Zerbini¹³, quantificando-se os achados quanto ao grau de severidade de sua apresentação de 0 a 4. Lâminas de biópsia percutânea que apresentassem menos de 3 espaços-porta foram excluídas. O estudo de lâminas foi realizado por apenas um observador "cego" quanto ao diagnóstico final de cada caso.

Todos os pacientes deste estudo foram acompanhados pela mesma equipe médica, desde a baixa hospitalar até a definição diagnóstica.

A avaliação estatística empregada para a análise e comparação das idades dos pacientes nas datas dos testes foi o método de Mann-Whitney-Wilcoxon, bem como estatística descritiva simples da variável em estudo e suas porcentagens.

Resultados

Como se observa na Tabela 1, os pacientes realizaram a cintilografia de vias biliares, na média com mais de oito semanas de vida, independente de terem colestase de causa intra ou extra-hepática. Observa-se ainda que a maioria dos pacientes foi submetida à biópsia hepática cerca de 10 dias após a realização da cintilografia de vias biliares, dado este também independente da causa determinante da colestase neonatal.

Na Tabela 2, observa-se que não houve diferença quanto à idade entre os estudos prospectivo e retrospectivo na data da realização da cintilografia de vias biliares.

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes quanto à idade e ao tipo de colestase na ocasião da cintilografia de vias biliares e biópsia hepática

Idade (dias)	Cintilografia			Biópsia hepática		
	CEH (n=24)	CIH (n=25)	Total (n=49)	CEH (n=24)	CIH (n=23)	Total (n=47)
Média	78,4	77,5 *	79,9	91,0	94,1**	92,5
Desvio padrão	41,0	43,9	42,5	51,0	53,1	47,0
Mediana	65,0	65,0	65,0	75,0	75,0	75,0
Amplitude	20-212	24-210	20-212	26-255	55-210	26-255

(*) Mann-Whitney-Wilcoxon, valor do teste U = 292,5; p = 0,88.

(**) Mann-Whitney-Wilcoxon, valor do teste U = 256,5; p = 0,87.

Siglas: CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática.

Tabela 2 - Caracterização dos pacientes estudados prospectivamente e retrospectivamente quanto à idade na data da cintilografia de vias biliares

Idade (dias)	Estudo Retrospectivo	Estudo Prospectivo
Média	79,1	76,6
Desvio padrão	46,9	38,9
Mediana	66,0	63,0
Amplitude	23-212	20-168

Mann-Whitney-Wilcoxon, valor do teste U = 290,0 ; p = 0,85.

Na Tabela 3, percebe-se que apenas 6 pacientes realizaram a biópsia hepática antes de oito semanas de vida (12,8% dos 47 pacientes submetidos a este exame).

Tabela 3 - Comparação por faixas etárias dos pacientes na data da cintilografia de vias biliares e da biópsia hepática

Idade (semanas)	Nº de pacientes Cintilografia	Nº de pacientes Biópsia
Menos de 8	13 (26,5%)	6 (12,8%)
de 8 a 12	20 (40,8%)	22 (46,8%)
mais de 12	16 (32,6%)	19 (40,4%)
Total	49 (100%)	47 (100%)

Discussão

O atraso no encaminhamento dos pacientes com colestase neonatal a um centro especializado continua sendo uma grande preocupação dos hepatologistas pediátricos. Mesmo em centros de sabida competência em cirurgia pediátrica, como no Japão, foi observado, em 1987, que 2/3 dos médicos que avaliaram casos de AVB em crianças com cerca de 30 dias de vida não reconheceram a colestase. Matsui¹⁵ acredita que a intensidade da icterícia da AVB, sendo freqüentemente menos óbvia do que aquela relacionada, por exemplo, ao leite materno, seria a causa do retardo na observação. Mais recentemente, Matsui e Dodoriki¹⁶ utilizaram cartões com uma escala cromática relativa à cor das fezes de recém-nascidos. Os cartões foram entregues às mães para preenchimento, sendo apresentados aos médicos na consulta de um mês de vida. Estudaram-se 17.461 lactentes, sendo este método simples bastante efetivo na detecção de AVB entre as crianças ictericas na primeira consulta. No Reino Unido, Trivedi, Mieli-Vergani e Mowat¹⁷ constataram, em 1992, que a detecção tardia da colestase neonatal continuava sendo uma ocorrência comum. Estudo feito anteriormente no King's College Hospital, em Londres, havia demonstrado que dos 50 pacientes com AVB consecutivamente operados entre 1985 e 1987, cerca de 40% foram referidos àquele

centro após a oitava semana de vida. Estudando as causas que motivaram este retardo, foram apontadas como as mais importantes: a) manejo incorreto pelos pediatras que, observando o bom estado nutricional dos pacientes, julgaram pouco significativa a icterícia; b) repetidas consultas pediátricas para avaliar "icterícia fisiológica" e "icterícia por leite materno" e c) apreciação errônea dos níveis de bilirrubinas séricas⁸. Após esse estudo, os autores recomendaram triagem de bilirrubinúria e dosagem de bilirrubina de reação direta no sangue periférico em neonatos ictericos com mais de 14 dias de vida visando a detectar precocemente a colestase neonatal. Sugeriram então uma mudança na rotina de atendimento das crianças, devendo a revisão médica, feita habitualmente na sexta semana de vida, passar para a quarta, o que já tinha sido provado ser de utilidade no Japão¹⁸. Em estudo recente, Questa e cols.¹⁰ analisaram 64 pacientes atendidos no Hospital Garrahan, em Buenos Aires, com diagnóstico confirmado de AVB, entre agosto de 1987 e junho de 1993. Três grupos foram analisados: A- operados antes de 60 dias (n=19), B- operados entre 69 e 90 dias (n=21) e C- operados além dos 90 dias (n=24). Foi observado fluxo biliar permanente em 75%, 57,6% e 15,7% dos grupos respectivamente, e os autores concluíram que mais de 2/3 da população foi operada tardiamente, graças ao retardo no encaminhamento dos pacientes a um centro especializado. No estudo aqui apresentado a mediana das idades dos pacientes por ocasião da cintilografia (65 dias, Tabela 1) foi muito alta, sobretudo se considerarmos que foi esta idade com a qual as crianças foram vistas pela primeira vez na Unidade e que a cintilografia não é, em cerca de 15% a 20% dos casos, definitiva para demonstrar a permeabilidade biliar extra-hepática¹⁹. Os pacientes apresentavam, já neste momento, uma média de idade superior àquela considerada ideal para a realização da portoenterostomia. Aspecto interessante é o fato de a média ter sido muito semelhante, tanto em casos de colestase de causa obstrutiva extra-hepática quanto em pacientes com hepatite por diversas causas. Não houve diferenças em relação à localização do obstáculo nem à maior ou menor intensidade da obstrução. Não houve também diferença importante nas idades dos pacientes por ocasião da cintilografia quando o estudo foi retrospectivo ou prospectivo (Tabela 2). Em média, a demora na realização do passo seguinte do fluxograma de diagnóstico de colestase neonatal, que é a biópsia, foi de aproximadamente 10 dias. Tempo excessivamente longo e que acreditamos poder ser devido a várias causas. Um dos aspectos que merecem registro é a tradição de executar punções-biópsias de fígado apenas em pacientes hospitalizados. A carência crônica de leitos hospitalares pediátricos do Sistema Único de Saúde acaba determinando retardo na realização das biópsias. Recentemente, Gonzalez - Vallina e cols.²⁰ mostraram que a execução desse procedimento pode ser segura e facilmente realizada em pacientes de 5 semanas a 2 anos de idade sob cuidados exclusivamente ambulatoriais, em centros com experiência na técnica. Por outro lado, a conhecida falta de leitos

hospitalares destinados à realização de procedimentos cirúrgicos vem agravar ainda mais a situação das crianças com suspeita de AVB. Estas considerações enfatizam a importância da definição precoce do tipo de colestase em tempo hábil para a cirurgia quando esta for necessária. Acreditamos que não deva ultrapassar a faixa das seis semanas, lembrando que os pacientes aguardam, muitas vezes, vários dias até sua hospitalização. E, uma vez hospitalizados, podem esperar outros tantos dias para a realização da cirurgia.

Em um estudo realizado em hospitais universitários de três capitais brasileiras (Porto Alegre, Salvador e São Paulo), apenas cerca de 10% dos casos de AVB foram operados com menos de 8 semanas de vida, sendo a média de idade em torno de 93,52 dias (amplitude de 45 a 167)²¹.

A definição etiológica da icterícia nem sempre é possível a não ser às custas de uma grande demora (Tabela 3). Nestas circunstâncias, quando a idade está próxima do limite de 2 meses, achamos preferível que a criança com colestase seja submetida, sem mais demora, à laparotomia com biópsia e colangiografia. Lai e cols.²² aplicaram um protocolo de 3 dias de duração, incluindo avaliação clínica, bioquímica/sorológica e outros estudos em 126 pacientes com colestase neonatal durante 8 anos e obtiveram altos índices de acurácia com tal modelo. Acreditamos que o algoritmo que utilizamos neste estudo (Figura 1) deve ser alterado, não mais realizando-se os testes consecutivamente, mas de forma concomitante, visando a restringir ao máximo o tempo de investigação.

Em resumo, refletindo sobre os dados aqui apresentados, fica clara a necessidade de frisar a importância do encaminhamento precoce para o adequado planejamento propedêutico dos casos de colestase neonatal. Campanhas já foram feitas, e com sucesso, em outras partes do mundo, visando a este mesmo objetivo.

Referências bibliográficas

- Danks DM, Campbell PE, Smith A. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1977; 52:368.
- Henriksen NT, Drablos P, Aagaens O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child* 1981; 56: 622-7.
- Balistreri WF. Neonatal cholestasis: lessons from the past, issues for the future. *Seminars in Liver Disease* 1987: foreword.
- Silveira TR. Icterícia na infância. In: A.A.Mathos, W.Dantas. *Compêndio de Hepatologia*. São Paulo: Fundo Editorial BYC, 1995: 101-125.
- Howard ER. Biliary atresia - complications and results of non-transplant surgery. In: Falk Symposium 63. *Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment*. London: Kluwer Academic Publishers, 1992: 273-84.
- Bujanover Y. Prognosis of neonatal cholestatic jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:163-6.
- Grosfeld GL, Fitzgerald F, Predaina R, West KW, Vane DW, Rescorla FJ. The efficacy of hepatopertoenterostomy in biliary atresia. *Surgery* 1989; 106: 692-701.
- Mieli-Vergani G, Portman B, Howard ER, Mowat AP. Late-referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; 1: 421-3.
- Ohi R, Chiba T, Endo N, Goto M. Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. *J Pediatr Surgery* 1990; 25: 442-5.
- Questa H, Valone P, Wacholder V et al. Atresia de vias biliares. Seguimos operando tarde? *Rev Cir Infant* 1993; 3: 118-51.
- Penna FJ. Valor da tubagem duodenal no diagnóstico diferencial das icterícias obstrutivas do lactente. Tese de doutoramento, área de concentração em patologia. Curso de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo, 1985.
- Majd M, Reba RC, Altman P. Hepatobiliary scintigraphy with 99mTc - PIPIDA in the evaluation of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1981; 67: 140-5.
- Zerbini, MCN. Análise semi-quantitativa e quantitativa de variáveis histopatológicas no diagnóstico diferencial das formas intra e extra-hepática da síndrome colestática do recém-nascido. Tese de doutoramento, área de concentração em patologia. Curso de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo, 1985.
- El-Tumi MA, Clarke MB, Barret JJ, Mowat AP. Ten minute radiopharmaceutical test in biliary atresia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 180-4.
- Matsui A. Mass screening for neonatal cholestasis. In: *Biliary atresia. Proceedings of the 4th International Symposium of Biliary Atresia*. Japan: Professional Postgraduate Services, 1987; 98-101.
- Matsui A, Dodoriki M. Screening of biliary atresia. *Lancet* 1995; 345:1181.
- Trivedi P, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Cholestasis in infancy and childhood: an overview. In: *Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment*. London: Kluwer Publishers, 1992; 208-14.
- Hays DM, Kimura K. *Biliary atresia. The Japanese experience*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1980: 1-218.
- Santos JL. Comparação dos resultados da cintilografia de vias biliares seqüencial de 24 horas, do Índice Hepático e do estudo de variáveis histopatológicas hepáticas no diagnóstico diferencial da colestase neonatal. Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação de Medicina, área de concentração em Gastroenterologia da UFRGS, 1993.
- Gonzalez-Vallina R, Alonso EM, Rand E, Black DD, Whittington PF. Outpatient percutaneous liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 370-5.
- Silveira TR, Silva L, Spolidoro JV, Porta G, Ferreira AZ, Zamorano C. Colestase neonatal: idade por ocasião da cirurgia. XI Congresso Latinoamericano de Gastroenterologia y Nutrición. Abril de 1994. Caracas, Venezuela.
- Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Su CT, Kao CL, Lee CY. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 121-7.

Endereço para correspondência:

Dr. Jorge Luiz dos Santos

Rua Fernandes Vieira, nº 501 - ap. 02 - CEP 90035-091

Porto Alegre - RS - Fone/fax: (051) 22.63475