

# recomendações

## Atualização de Condutas em Pediatria

nº 42

Departamentos Científicos da SPSP,  
gestão 2007-2009.



Departamento de  
Alergia e Imunologia

**Imunização da  
criança com  
imunodeficiência  
primária**

Departamento de  
Neonatologia

**Colestase  
neonatal**



**Sociedade de Pediatria de São Paulo**

Alameda Santos, 211, 5º andar  
01419-000 São Paulo, SP  
(11) 3284-9809

# Colestase neonatal

**Autora:**

Adriana M<sup>ª</sup> Alves De Tommaso e  
Nancy T. Barbaggio Cordovani

**DEPARTAMENTO DE  
NEONATOLOGIA**

Gestão 2007-2009

**Presidente:**

Cláudio Ribeiro Aguiar

**Vice-Presidente:**

Paulo Roberto Pachi

**Secretário:**

Vera Lucia Figueiredo Senise

**Membros:**

Abimael Aranha Netto,  
Alessandra Nilda A. Silva, Alice  
D'Agostini Deutsch, Amélia M.N.  
dos Santos, Antonio Rugolo Jr.,  
Bettina B.D. Figueira, Carlos José  
S. Rodrigues, Cecília M<sup>ª</sup> Draque,  
Celeste G.S. Oshiro, Celso M.  
Rebello, Cheung H.L. Russo, Ciro  
D. Giaccio, Claudia Tanuri, Clery  
B. Gallacci, Edineia V. Lima, Edna  
M<sup>ª</sup> A. Diniz, Eduardo R. Amaro,  
Ernesto T. Nascimento, Fernanda  
B. Zuccolotto, Fernando Jorge  
C. Lyra F<sup>º</sup>, Glória Celeste V. R.  
Fernandes, Helenilce de Paula F.  
Costa, Henrique G. Naufel, João  
Paulo A.S. Sonnenwend, Joaquim  
Eugenio B. Cabral, José César S.  
Torrezan, Lígia M<sup>ª</sup> S.S. Rugolo,  
Lilian dos Santos R. Sadeck,  
M<sup>ª</sup> Fernanda B. de Almeida, M<sup>ª</sup>  
Dolabela Magalhães, M<sup>ª</sup> Lucia  
S. Ferlin, M<sup>ª</sup> Luiza M. Junqueira,  
M<sup>ª</sup> Regina Bentlin, M<sup>ª</sup> Teresa Z.  
da Costa, Marina da Rosa Faria,  
Marta M<sup>ª</sup> G.B. Mataloun, Mônica  
S.B. Pinheiro, Paulo Eduardo A.  
Imamura, Pedro Alexandre F.  
Breuel, Pedro Paulo A. Correa,  
Rita de Cássia X. Balda, Roberto  
Bittar, Ruth Guinsburg, Sérgio  
Daré Jr., Sergio Tadeu M. Marba,  
Silvia Espiridião, Solange R.  
Daher, Suely D. Nascimento,  
Teresa M<sup>ª</sup> Lopes O. Uras, Wanda  
T. Marino.

**C**olestase é um sintoma ou sinal e não uma doença. É definida como uma redução na formação ou no fluxo biliar, secundária a anormalidades estruturais e moleculares do fígado e/ou das vias biliares. Como consequência, há retenção de bilirrubina conjugada ou direta, sais biliares e outros componentes da bile.

Laboratorialmente, define-se colestase quando:

→ a bilirrubina direta for maior que 1mg/dl (se a bilirrubina total for menor que 5mg/dl)

→ ou a bilirrubina direta for superior a 20% da bilirrubina total (se a bilirrubina total for maior que 5mg/dl).

Constitui a principal manifestação da doença hepatobiliar, com incidência estimada de 1:2.500 nascidos vivos. O recém-nascido, em especial o prematuro, tem predisposição à colestase em virtude da imaturidade hepática e, como consequência, costuma responder às

agressões de natureza infecciosa, tóxica ou metabólica com manifestações clínicas, biológicas e histológicas de colestase.

## Etiologia

A síndrome colestática do lactente constitui um dos maiores desafios diagnósticos da Hepatologia Pediátrica. Sob essa denominação, encontram-se diversas afecções de natureza clínica e um grupo de doenças que requer tratamento cirúrgico.

A diferenciação entre causas intra-hepáticas e extra-hepáticas é de grande importância, pois as afecções extra-hepáticas são passíveis de tratamento cirúrgico que, se instituído precocemente, poderá prevenir lesão permanente do fígado e melhorar a sobrevivência da criança afetada.

A mais frequente causa extra-hepática de colestase neonatal é a Atresia de Vias Biliares (AVB). As possíveis etiologias estão listadas no Quadro I.

### Quadro I. Causas de Colestase Neonatal

#### → Causas extra-hepáticas

##### Anormalidades anatômicas das vias biliares

Atresia de vias biliares  
Cisto de colédoco  
Perfuração espontânea das vias biliares  
Estenose de colédoco terminal

##### Compressão extrínseca

Por organomegalia  
Por anomalias congênicas (exemplo: cisto hepático)

##### Litíase biliar

#### → Causas intra-hepáticas

##### Mecânicas

Hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas.  
Fibrose hepática congênita/Doença de Caroli.  
Dilatação focal dos dutos biliares intra-hepáticos.

##### Infecciosas

**Bactérias:** *Micobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomati*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum* etc.  
**Vírus:** citomegalovírus, coxsackie B, rubéola, herpes simples, hepatite B, varicela Zoster etc.  
**Protozoários:** *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* etc.

##### Genético/ Metabólicas

**Aminoácidos:** tirosinemia, hipermetioninemia etc.  
**Lípídeos:** doença de Wolman, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher etc.  
**Carboidratos:** galactosemia, intolerância hereditária à frutose, doenças de acúmulo de glicogênio.  
**Heme e metais:** doença de Wilson, doença de Menkes; doença de acúmulo de ferro idiopática do período neonatal (hemocromatose neonatal).  
**Outras:** deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose cística, síndrome de Zellweger; colestase recorrente benigna, colestases intra-hepáticas familiares progressivas, colestase com linfedema (Síndrome de Aagenaes), colestase dos índios norte-americanos, hipoplasia sindrômica de vias biliares intra-hepáticas (síndrome de Alagille), erros inatos do metabolismo de ácidos biliares, mitocondriopatias, hipopituitarismo, hipotireoidismo etc.

##### Tóxico- medicamentosas

Nutrição parenteral, medicamentos, doença veno-oclusiva.

##### Auto-imune

Colangite Esclerosante Primária.

##### Outras

Isquemia, neoplasia.

##### Idiopática

MOB

### Diagnóstico

Clinicamente, a colestase se traduz por acúmulo, no sangue, de substâncias que são normalmente excretadas pela bile. Na maioria dos casos, há icterícia com colúria e hipocolia ou acolia fecal. Mas a icterícia não é obrigatória e, em algumas situações, pode haver apenas prurido.

Alagille, em 1979, avaliando dados de história e exame físico, concluiu que possuem uma acurácia de 83%, sendo um elemento útil no auxílio da identificação da possível etiologia.

Em colestases de causa intra-hepática, pode haver alternância de eliminação de fezes acólicas, hipocólicas e coradas. A icterícia, geralmente, é prolongada. Porém, em muitos casos, pode ocorrer resolução espontânea.

Crianças com colestase de causa infecciosa ou metabólica podem apresentar baixo peso ao nascimento e aspecto clínico grave. Algumas doenças metabólicas podem estar associadas à sepsis em sua evolução, como por exemplo, Galactosemia e Tirosinemia tipo I. Muitas crianças podem

morrer sem que seja feito o diagnóstico. O desenvolvimento de insuficiência hepática, hipoglicemia, convulsões, letargia e coagulopatia sugerem causa metabólica e/ou infecciosa.

O médico deve estar atento para a presença de:

- catarata congênita (Galactosemia);
- fascies característico, embriotoxom posterior, vértebras em asa de borboleta, cardiopatia, xantomias, déficit de crescimento (síndrome de Alagille);
- tubulopatia renal/síndrome de Fanconi (Galactosemia, Tirosinemia tipo I);
- odor característico (Tirosinemia, Doença de Xarope de Bordo).

Pacientes com colestase de causa extra-hepática, geralmente, apresentam peso normal ao nascimento. Na Atresia de Vias Biliares, a fibrose e obliteração do trato biliar é, inicialmente, extra-hepática, porém, evolui com comprometimento de dutos intra-hepáticos. As fezes tornam-se persistentemente acólicas, mas podem estar tingidas externamente por secreções intestinais ic-

téricas e urina colúrica. Por esse motivo, deve-se sempre observar a coloração interna do bolo fecal.

Bebês com Atresia de Vias Biliares, apesar da icterícia e hepatoesplenomegalia, podem ter aspecto falsamente “saudável” numa fase inicial. No entanto, a evolução é rapidamente progressiva, com desenvolvimento precoce de cirrose, nos primeiros meses de vida, com deterioração da função hepática, levando à desnutrição, ascite, edema, hipertensão portal, varizes esofágicas e hemorragia digestiva alta. À palpação, o fígado está aumentado, irregular e de consistência endurecida. A presença de visceromegalia e ascite limita a ingestão de alimentos, agravando ainda mais a desnutrição.

Anomalias congênicas (asplenia, poliesplenia, situs inversus, defeitos cardiovasculares, má rotação intestinal, veia porta pré-duodenal, anomalias da artéria hepática, da veia cava inferior, do aparelho digestório, urinário etc.) podem estar presentes na forma embriônica ou fetal da Atresia de Vias Biliares, caracterizada

pelo início precoce da colestase, nos primeiros dias de vida.

Pacientes com colestase, freqüentemente, desenvolvem desnutrição, prurido e osteopenia.

### Investigação

Na Europa há uma campanha conhecida como **Alerta Amarelo: icterícia que persiste além de duas semanas após o nascimento em recém-nascidos a termo e três semanas em recém-nascidos pré-termo pode ser sinal de doença hepática e deve ser investigada.**

Segundo o Comitê de Diretrizes de Colestase da Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição, **toda a criança com icterícia persistindo por duas semanas de vida deve ser submetida a exame para mensurar as bilirrubinas total e direta.** Se a criança recebe leite materno, não tem colúria ou fezes hipocólicas/acólicas e o exame físico é normal, poderá ser reavaliada com três semanas de vida. Se a icterícia persistir, dosar bilirrubinas. Diante de um aumento da bilirrubina

na direta, deverá ser encaminhada ao especialista, para investigação da etiologia da colestase e tratamento.

Lembrar sempre que,

mesmo com aspecto “saúdável”, bebês com icterícia colestática podem ser portadores de doenças potencialmente letais.

### **Tratamento cirúrgico**

É indicado nas causas extra-hepáticas: Cisto de Colédoco e Atresia de Vias Biliares. Nesta, após confirmação do diagnóstico por colangiografia intra-operatória, realiza-se a hepatoportoenterostomia ou cirurgia de Kasai. Os melhores resultados são obtidos quando a cirurgia é realizada em até 60 dias de vida.

Derivação biliar pode ser indicada para pacientes com colestase de causa intra-hepática com prurido intratável (Colestases Familiares Progressivas e erros inatos do metabolismo de sais biliares).

### **Tratamento clínico**

#### **→ Suporte nutricional**

Deve-se iniciar com 1,2 a 1,5 vezes a ingestão calórica recomendada para a idade. Leite materno exclusivo até seis meses, com acompanhamento clínico mensal. Considerar suplementação se houver baixo ganho ponderal. A fórmula ideal é o hidrolisado protéico. Por ser proteína hidrolisada, diminui o gasto energético, contém triglicerídeos de cadeia média na formulação e fornece melhor oferta calórica. Na impossibilidade de dispor do hidrolisado, alguns serviços usam leite desnatado com acréscimo de triglicérides de cadeia média (TCM) e ácidos graxos essenciais (AGE), na forma de preparados comerciais ou gordura de côco e óleo de milho, além de

hidratos de carbono (“açúcar” e amido), para aumentar o valor calórico. A adição de azeite de oliva em papas salgadas fornece parte dos ácidos graxos essenciais. Crianças maiores podem receber suplementos alimentares.

Indicação de sonda nasogástrica ou nasoenteral:

- para neonatos já em acompanhamento, que se apresentem com peso abaixo do percentil 2,5 da curva de crescimento e com baixo ganho ponderal;
- para crianças maiores que iniciem acompanhamento, se não houver progresso após um mês de instituídas medidas para recuperação nutricional por via oral.

### → Vitaminas lipossolúveis

→ Vitamina A:

5.000 a 15.000UI/dia (frascos/gotas com 150.000UI/ml e ampolas de 1ml com 300.000UI). Aplicar 50.000UI/mês, intramuscular, a cada dois ou três meses.

Outros autores preconizam:

- até 2 anos: 150.000UI, IM, 3/3 meses
- >2 anos: 300.000UI, IM, 3/3 meses

Realizar avaliação oftalmológica a cada seis meses. Monitorar níveis séricos a cada três meses: manter de 400 a 500mg/l. Se houver clínica de hipovitaminose A e estiver usando dose correta, acrescentar zinco (1 mg/kg de zinco elementar).

→ Vitamina E – Alfa-tocoferol:

25–50UI/kg/dia, VO (máximo 150-200UI/kg/dia). Manter níveis séricos > 5mg/l. Monitorar reflexos a cada consulta e fazer lipidograma a cada três meses.

→ Vitamina K:

Usar quando RNI > 1,5. Se colestase, fazer profilático, 2 a 10mg, IM, semanal ou a cada 15-30 dias. Cuidado, pois só as formulações com micelas mistas (“MM”) podem ser aplicadas por via endovenosa.

### → Vitamina D:

Calcitriol, metabólito ativo da vitamina D3, na dose de 0,05-0,2 $\mu$ g/kg/dia, VO (cápsulas de 0,25 $\mu$ g). Pode ser obtido via Ministério da Saúde, com CID de osteoporose (CID M81). Dosar fosfatase alcalina, cálcio e fósforo inorgânico séricos e cálcio e fósforo inorgânico em urina de 24hs.

### → Vitaminas hidrossolúveis

Polivitamínicos via oral, preferentemente em suspensão aquosa.

### → Cálcio: necessidades pela RDA

- até 4kg → 200mg/dia;
- 4-7 kg → 300mg/dia;
- >7 kg → 400mg/dia

Fazer calciúria de 24hs no início, um mês após e a cada três meses. Calciúria deve ser <4mg/kg/dia.

### → Outros tratamentos

Dependendo da causa e a critério do especialista, como por exemplo, ácido ursodeoxicólico, na dose de 20-30mg/kg/dia, via oral, dividido em duas a quatro doses (comprimidos de 50, 100 e 150mg). Não usar em pacientes com atresia biliar sem drenagem biliar.

### → Prevenção e tratamento das complicações

### → Imunização: vacinas da rede básica para varicela, hepatite A, pneumococo

### → Monitorização