

Protocolo Clínico e de Regulação para Icterícia Coletática no Recém-Nascido e Lactente

108

*Regina Sawamura
Maria Inez Machado Fernandes*

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A icterícia é uma manifestação clínica frequente nos recém-nascidos (RN). Na sua grande maioria é decorrente do aumento de bilirrubina indireta e o diagnóstico mais comum é de icterícia própria do recém-nascido (ou icterícia “fisiológica”), a qual é observada durante a primeira semana de vida em aproximadamente 60% dos RN a termo e em 80% dos pré-termos; é uma condição clínica em geral benigna e reversível, resolvendo em até 14 dias de vida.

A persistência da icterícia para além dessa data (em RN a termo) torna mandatória uma investigação mais apurada, embora muitos RN com icterícia pelo leite materno possam se manter ictéricos além dos 30 dias. A presença de icterícia coletática (hiperbilirrubinemia direta) é sempre patológica e deve ser suspeitada na presença de colúria e/ou acolia fecal, podendo ser desencadeada por uma etiologia grave que necessita de diagnóstico e tratamento rápido.

CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

A colestase neonatal é definida como uma hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, resultante da diminuição do fluxo ou excreção biliar, acometendo recém-nascido ou lactente até quatro meses de idade. Afeta aproximadamente 1 em cada 2.500 nascidos vivos, por esse motivo raramente é observada nas unidades básicas de saúde.

Muitos lactentes com icterícia coletática também podem se apresentar saudáveis e com crescimento normal. A aparência benigna de tais crianças pode

levar os pais e médicos a acreditar que a icterícia seja fisiológica ou desencadeada pelo leite materno, quando na verdade pode estar sendo causada por atresia biliar. Por esse motivo, toda criança que se mantenha icterícia por mais de 2 semanas de vida deve ser avaliada para colestase, através da determinação da bilirrubina total e frações. As crianças com aleitamento materno, exame físico normal, fezes e urinas com coloração normal, podem ter essa monitorização retardada até 4 semanas de idade. O diagnóstico laboratorial de colestase pode ser efetuado da seguinte maneira: quando a bilirrubina total (BT) é menor que 5 mg/dL, caracteriza-se colestase se a bilirrubina direta (BD) for maior que 1,0 mg/dL. Quando a BT é maior que 5 mg/dL, considera-se colestase se BD for maior que 20% da BT.

A colestase pode ser classificada do ponto de vista anatômico em colestase intra-hepática e colestase extra-hepática. Entre as causas mais frequentes de colestase neonatal, destacam-se:

Colestase intra-hepática

Infecciosas:

- Bacterianas: septicemia, infecção do trato urinário, sífilis, listeriose, tuberculose;
- Viral: rubéola, CMV, herpes, Coxsackie, ECHO, hepatite B e C, HIV, parvovirus B19;
- Protozoário: toxoplasmose.

Metabólicas:

- Distúrbios do metabolismo dos carboidratos: galactosemia, intolerância hereditária a frutose, glicogenose tipo IV;
- Deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina;
- Fibrose cística;
- Tirosinemia;
- Distúrbios do metabolismo dos lipídeos: doença de Wolman, Niemann-Pick, doença de Gaucher;
- Doença de síntese e metabolismo de ácidos biliares.

Endócrinas:

- Pan-hipopituitarismo;
- Hipopituitarismo.
- Causas genéticas: síndrome de Down, trissomia E, síndrome de Donahue;
- Hipoplasia de vias biliares intra-hepática (síndrome de Allagile, não sindrômica);
- Hepatite neonatal idiopática;
- Colestase familiar intra-hepática progressiva;
- Colangite esclerosante neonatal;
- Miscelânea: nutrição parenteal total, drogas, choque, obstrução intestinal, lúpus neonatal, colestase multifatorial do prematuro.

Colestase extra-hepática

- Atresia biliar;
- Cisto de colédoco;
- Cálculo ou lama biliar;
- Síndrome da bile espessa;
- Perfuração espontânea do ducto biliar.

A avaliação da colestase neonatal pode parecer complicada por causa do grande número de diagnósticos potenciais, apresentações clínicas similares entre uma variedade de condições e ausência de especificidade dos testes diagnósticos. Com frequência torna-se difícil estabelecer com exatidão, principalmente nas quatro primeiras semanas de vida, o diagnóstico definitivo de uma colestase intra ou extra-hepática. Isso porque muitas vezes os achados clínicos e laboratoriais podem ser superponíveis. Entretanto, um número relativamente pequeno de diagnósticos explica a maioria dos casos. A hepatite neonatal e a atresia biliar, que tipicamente ocorre em RN a termo, são responsáveis por 70% a 80% dos casos; a deficiência de α_1 -antitripsina explica 5% a 15% dos casos. Na criança prematura, é mais frequente a colestase multifatorial, em que se responsabilizam fatores como a nutrição parenteral, sepse, drogas e hipóxia.

Na suspeita de atresia de vias biliares extra-hepáticas, a abordagem diagnóstica é urgente, visto que o prognóstico em longo prazo depende da precocidade do restabelecimento do fluxo biliar (portoenterostomia a Kasai), preferencialmente antes dos 60 dias de vida.

HISTÓRIA

Certos aspectos da história podem ser úteis no diagnóstico diferencial da colestase neonatal. É importante pesquisar sobre:

- Consanguinidade (risco aumentado de doenças com herança autossômica recessiva);
- Infecções congênicas;
- Ultrassonografia pré-natal e resultados (ex.: presença de cisto de colédoco ou anomalias intestinais);
- Hemólise isoimune (3% das crianças com incompatibilidade ABO grave tem hiperbilirrubinemia conjugada que pode persistir até 2 semanas de idade);
- Infecções neonatais, particularmente infecção do trato urinário;
- História dietética (ex: leite materno, fórmula contendo galactose, açúcar);
- Ganho de peso (hepatite neonatal e doença metabólica geralmente acarretam baixo desenvolvimento);
- Vômito (pode ocorrer na doença metabólica, septicemia, infecção do trato urinário);

- Padrão evacuatório (retardo na eliminação do mecônio ocorre na fibrose cística e hipotireoidismo; diarreia pode ocorrer na infecção, doença metabólica, colestase intra-hepática familiar progressiva);
- Cor das fezes: acolia persistente é específica, mas não patognomónica de obstrução biliar;
- Colúria: sugere hiperbilirrubinemia conjugada;
- Sangramento excessivo: pode indicar coagulopatia, deficiência de vitamina K;
- Irritabilidade pode indicar doença metabólica ou septicemia; letargia pode indicar doença metabólica, septicemia, hipotireoidismo, pan-hipopituitarismo;
- Antecedente de problemas similares na família: sugere doença herdada (ex.: fibrose cística, deficiência de α_1 -antitripsina, colestase intra-hepática familiar progressiva, síndrome de Alagille).

EXAME FÍSICO

Aspectos importantes do exame físico incluem:

- Avaliação da aparência geral: estado geral comprometido pode indicar infecção ou doença metabólica, enquanto que criança com atresia biliar tem aparência saudável;
- Fácies típica: pacientes com síndrome de Alagille podem apresentar fácies característica, com formato triangular, hipertelorismo, olhos fundos;
- Avaliação geral: vigor, tônus, simetria;
- Exame de fundo de olho (infecção congênita, doença de depósito), presença de catarata (rubéola congênita, galactosemia);
- Sopro cardíaco ou sinais de falência cardíaca (pode estar presente na atresia biliar ou síndrome de Alagille);
- Exame de abdome (presença de ascite, circulação colateral, tamanho e posição do fígado, tamanho e consistência do baço, massas abdominais, hérnia umbilical);
- Avaliação direta da coloração da urina e das fezes (colúria, acolia/hipocolia fecal sugerem colestase).

ESTUDOS LABORATORIAIS

Os exames bioquímicos como bilirrubinas, transaminases, gama glutamil-transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), proteínas totais e frações, colesterol, coagulograma não diferenciam as causas intra e extra-hepáticas.

EXAMES ESPECÍFICOS

- **Ultrassonografia:** é útil para identificar anormalidades anatômicas, como cisto de colédoco e sinais de atresia biliar (vesícula biliar pequena ou ausente e “cordão triangular”);

- **Cintilografia:** a não visualização do derivado iminodiacético marcado com tecnécio após 24 horas da injeção indica atresia biliar ou uma disfunção hepatocelular importante;
- **Aspirado duodenal:** obtenção de fluido duodenal através de uma sonda nasoentérica para visualização da cor e análise da bilirrubina e sais biliares para detectar obstrução biliar;
- **Biópsia hepática percutânea:** é recomendada particularmente quando houver suspeita de obstrução do trato biliar.

ABORDAGEM COLESTASE NEONATAL NA ATENÇÃO BÁSICA (Fluxograma 108-1)

- Qualquer recém-nascido que se mantenha icterício por mais de 14 dias de vida, solicitar mensuração dos níveis séricos das bilirrubinas totais e frações;
- Caracterizar colestase na vigência dos seguintes níveis: se BT < 5 mg/dL, BD > 1,0 mg/dL; ou quando BT > 5 mg/dL, BD > 20% da BT;
- Diferenciar a icterícia intra-hepática (hepatites) da extra-hepática (defeito anatômico). Essa diferenciação pode ser feita com base na anamnese, exame físico, realização de alguns exames complementares quando disponíveis.
Para condução correta dos casos, é importante enquadrar os pacientes em alguns cenários, dois deles são considerados de urgência.

Cenário I

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Recém-nascido a termo, peso de nascimento adequado para idade gestacional, bom ganho ponderal (em geral até três meses de vida), inicia icterícia nas primeiras semanas de vida, bom estado geral, fezes despigmentadas (desde o nascimento, ou de início mais tardio, progressivamente descoradas até acolia fecal, em geral bem patente com três semanas de vida). Precozmente a consistência hepática torna-se firme ou endurecida;
- Alguns pacientes podem ter associação com: poliesplenia, anomalia da veia porta, má rotação, *situs* inverso e cardiopatia congênita.

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO E ETIOLÓGICO

- Atresia de vias biliares extra-hepáticas (AVBEH).

MEDIDAS CLÍNICAS E REGULATÓRIAS ADOTADAS

- Na suspeita de AVBEH o paciente deve ser referido o mais rapidamente possível para um centro de referência que contenha uma equipe com ex-

perícia em portoenterostomia a Kasai (efetuar contato para transferência programada). A experiência do cirurgião e uma intervenção efetuada antes dos 60 dias de vida (idealmente antes dos 45 dias) são fatores determinantes para o sucesso desse procedimento;

- Antes do envio a um centro de referência, administrar vitamina K (5 mg, intramuscular ou endovenoso). Nas situações de colestase o déficit de vitamina K é o primeiro dentre as vitaminas lipossolúveis a se manifestar (geralmente através de hemorragia pelo coto umbilical, locais de punção venosa ou até hemorragia intracraniana).

Cenário II

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Pacientes com colestase neonatal associada a sinais de alarme como: letargia, irritabilidade, convulsões, vômitos, má evolução ponderal, sinais de coagulopatia, ascite, devem ser considerados como urgência, porque correm risco de vida imediato (risco de insuficiência hepática fulminante, encefalopatia e óbito).

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Deve ser priorizado para as doenças potencialmente tratáveis, como:

- Septicemia/doenças infecciosas (sepsse bacteriana, ITU, infecção por herpes, sífilis);
- Doenças metabólicas: galactosemia, tirosinemia, fructosemia, deficiência de citrina, hemocromatose neonatal.

MEDIDAS CLÍNICAS E REGULATÓRIAS ADOTADAS

- Em caso de infecções comprovadas, solicitar internação e iniciar rapidamente o tratamento recomendado;
- Na suspeita de doença metabólica encaminhar para um centro de referência com enfermaria para cuidados intermediários e intensivos para neonato e pediatria;
- Antes do envio a um centro de referência, administrar vitamina K (5 mg, intramuscular ou endovenoso);
- Evitar punções venosas nas veias jugulares, pela possibilidade de existir coagulopatia por déficit de síntese hepática, não respondedora a vitamina K e risco de hematoma compressivo perijugular.

TRATAMENTO

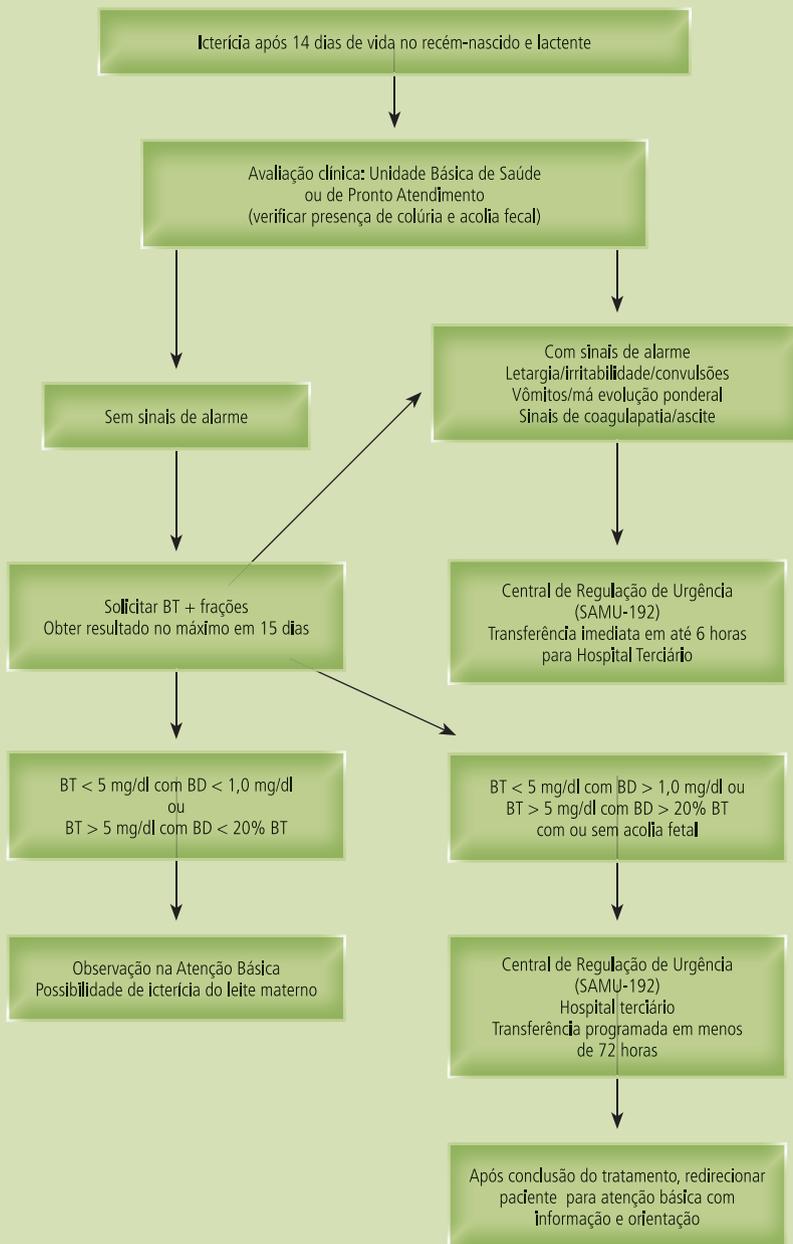
Na Tabela 108-1, são apresentados os tratamentos de algumas doenças com tratamento específico conduzidos nos centros de referência.

TABELA 108-1

DOENÇA	TRATAMENTO
Atresia biliar	Portoenterostomia em Y de Roux
Cisto de colédoco	
Sífilis	Penicilina cristalina 50 mil U/kg/dia, 10 a 14 dias, EV
Toxoplasmose	Pirimetamina 1 mg/kg/dia, cada 2-4 dias e sulfadiazina 50-100 mg/kg/dia, por 21 dias, VO
Citomegalovírus	Ganciclovir 10mg/kg/dia, 14 dias, EV
Herpes simples	Aciclovir 30 mg/kg/dia, 10-14 dias, EV
Tuberculose	Hidrazida 10 mg/kg/dia, pirazinamida 10 mg/kg/dia e rifampicina 10 mg/kg/dia
Sepse	Antibioticoterapia
Galactosemia	Dieta sem lactose e galactose
Frutosemia	Dieta sem frutose e sacarose
Tirosinemia	Dieta sem tirosina e fenilalanina, NTBC (4 hidroxifenilpiruvato dioxenase)
Fibrose cística	Ácido ursodeoxicólico
Hipopituitarismo	Hormonioterapia
Hipotireodismo	Hormonioterapia
Hemocromatose	Desferoxamine e transplante hepático

BIBLIOGRAFIA

- Abrams SH, Shulman RJ. Approach to neonatal cholestasis. UpToDate 2011.
- Hessel G, Escanhoela CAF. Diagnóstico diferencial de colestase neonatal. In: Hessel G, Ribeiro AF, editores. Gastroenterologia e hepatologia pediátrica. São Paulo: Sarvier; 2011. p. 312-24.
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39(2):115-28.
- Porta G. Síndrome colestática no recém-nascido e no lactente. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y, editores. *Pediatria básica: pediatria clínica especializada*. 9a ed. São Paulo: Sarvier; 2005. Vol. 3, p. 84-94.
- Pugliese RPS. Colestase na infância. In: Porta G, Koda YKL, editores. *Gastroenterologia e hepatologia*. São Paulo: Manole; 2011. p. 507-19. (Coleção Pediatria – Instituto da Criança Hospital das Clínicas).
- Silva ES, Pó I, Gonçalves I. Colestase neonatal. Protocolo de abordagem diagnóstica. *Acta Pediatrica Portuguesa*. 2010;41(3):141-3.



Fluxograma 108-1 Avaliação de crianças com colestase neonatal. SAMU-192-Serviço de Atendimento Móvel de Urgência; BT-Bilirrubinas Totais; BD-Bilirrubinas Diretas.