

## Colestase do Lactente

GABRIEL HESSEL  
REGINA SAWAMURA

Colestase é o termo empregado para descrever uma redução ou ausência do fluxo biliar canalicular, com elevação dos níveis séricos de todos os componentes da bile, sendo mais comumente avaliada por meio da elevação da bilirrubina direta. Em um primeiro momento, a apresentação é de um recém-nascido ou lactente icterico. Algumas alterações podem indicar que essa icterícia é colestática, tais como a presença de colúria, hipocolia ou acolia fecal e hepatomegalia. Contudo, essas alterações podem não ser adequadamente pesquisadas e, por isso, a recomendação oficial da Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição publicada em 2004 é de que qualquer recém-nascido que apresente icterícia com 2 semanas de vida seja avaliado quanto à presença de colestase por meio da mensuração do nível sérico das bilirrubinas total e direta. Se a alimentação do recém-nascido é exclusivamente de leite materno e não apresenta colúria ou fezes claras, e o exame físico é normal, esse paciente pode ser reavaliado com 3 semanas de vida (possibilidade de ser icterícia pelo leite materno). Se a icterícia persiste, há necessidade de mensuração das bilirrubinas. O diagnóstico laboratorial de colestase pode ser efetuado da seguinte maneira: quando a bilirrubina total é menor que 5 mg/dL, denomina-se colestase se a bilirrubina direta for maior que 1 mg/dL. Quando a bilirrubina total é maior que 5 mg/dL, denomina-se colestase se a bilirrubina direta for maior que 20% da bilirrubina total<sup>(1)</sup>.

A incidência da colestase neonatal é de 1 caso em cada 2.500 nascidos vivos, e é classificada, do ponto de vista anatômico, em colestase intra-hepática (CIH) e colestase extra-hepática (CEH). A CIH representa aproximadamente 70% de todas as causas de colestase neonatal, e os principais grupos de doenças envolvidas são: infecção congênita, doenças metabólicas, hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas, tóxico-medicamentoso, transinfeciosa, genético-cromossômica e idiopática. A CEH representa cerca de 30% de todas as causas de colestase neonatal, e a principal doença envolvida é a atresia biliar. As diferentes etiologias de colestase neonatal, de acordo com Dellert e Balistreri<sup>(2)</sup>, estão relacionadas no Quadro 14.1.

Quadro 14.1. Classificação da colestase neonatal (adaptado de Dellert & Balistreri <sup>(2)</sup> )	
<b>I. Intra-hepática</b>	
• Infecçiosas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bacteriana: sepsis, listeriose, sífilis, tuberculose</li> <li>- viral: rubéola, citomegalovírus, herpes, coxsackie, ECHO, hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana e parvovírus B19</li> <li>- protozoário: toxoplasmose</li> </ul>
• Metabólicas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- distúrbios do metabolismo dos carboidratos: galactosemia, intolerância hereditária à frutose, glicogenose tipo IV</li> <li>- deficiência de alfa 1-antitripsina</li> <li>- mucoviscidose</li> <li>- tirosinemia</li> <li>- distúrbios do metabolismo dos lipídeos: doença de Wolman, doença de Niemann-Pick, doença de Gaucher</li> <li>- distúrbios da excreção das bilirrubinas: Dubin-Johnson e Rotor</li> </ul>
• Doenças endocrinológicas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hipopituitarismo</li> <li>- hipotireoidismo</li> </ul>
• Causas genéticas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- síndrome de Down</li> <li>- síndrome de Donahue</li> </ul>
• Pobreza de ductos biliares intra-hepáticos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sindrômica: síndrome de Alagille</li> <li>- não sindrômica: doença de Byler, síndromes de deficiência do metabolismo dos sais biliares, doença de Zellweger</li> </ul>
• Miscelânea:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nutrição parenteral</li> <li>- drogas</li> <li>- choque</li> <li>- histiocitose das células de Langerhans</li> <li>- obstrução intestinal</li> <li>- lúpus neonatal</li> </ul>
• Idiopática	
<b>II. Extra-hepática</b>	
• atresia biliar	
• estreitamento do ducto biliar	
• cisto de colédoco	
• anomalia da junção coledocopancreática	
• perfuração espontânea do ducto biliar	
• neoplasia	
• litíase	

A atresia biliar (AB) é o resultado final de um processo inflamatório destrutivo que afeta os ductos biliares intra-hepático e extra-hepático, resultando em fibrose e obliteração do trato biliar em qualquer ponto do porta-hepatis até o duodeno. É a causa mais comum de colestase crônica na infância e a mais frequente indicação de transplante hepático nesse grupo etário. A doença ocorre em duas formas clínicas: 1) o tipo embrionário ou fetal (20%), em que o início da colestase neonatal é precoce, com icterícia desde o nascimento, podendo estar associado a outras anomalias congênicas; 2) a forma perinatal ou "adquirida"

(80%), em que as manifestações de vida são menos patológicas e se resolvem.

Até 1959, a maioria das crianças com AB não sobrevivia. Naquele ano, Kono e colaboradores realizaram a primeira cirurgia, há a qual a criança sobreviveu. Atualmente, os pacientes é operados e a cirurgia é o tratamento de escolha. Os portadores de AB não necessitam de um transplante hepático.

Em relação ao prognóstico, as alterações que interferem no crescimento e desenvolvimento biliares, seja por causa da diminuição da fração biliar ou da perda de funcionalidade da membrana dos hepatócitos. Contudo, nos últimos dez anos, a maioria dos pacientes sobrevive. Os fatores associados são: papilomavírus, reovírus, toxoplasmose, etc. É importante comprovar, de fato, a presença de atresia biliar. O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem e inflamatória. O tratamento é a cirurgia ductular biliar. A atresia biliar é uma expressão de uma alteração enzimática celular e expressa-se em forma de colestase.

## DIAGNÓSTICO

Como é um diagnóstico inicial, o diagnóstico de colestase neonatal em gastroenterologia são a causa de todas as etiologias de colestase neonatal. O diagnóstico anamnéstico analítico da atresia biliar: 1) peso adequado (mais de 3 kg nos primeiros dias); 2) persistência da icterícia; 3) persistência da icterícia. É importante esclarecer que o diagnóstico diferencial a partir de exames de imagem é a atresia extra-hepática, a atresia intra-hepática, a atresia de muitos países e a atresia de forma, a coloração da urina, a bilirrubinemia, a hipocolúria e a investigação ultrassônica. A investigação ultrassônica pode ser interpretada de forma errada em uma criança com 1 mês de idade normal ou pouco normal. A atresia biliar, a atresia biliar trapartida, essa atresia biliar, a atresia biliar em 3 meses de idade e a atresia biliar. O diagnóstico diferencial

(80%), em que a colestase neonatal tem um início mais tardio, entre 2 e 4 semanas de vida, com um intervalo livre entre a icterícia fisiológica e a icterícia patológica e sem anomalias congênicas associadas<sup>(3,4)</sup>.

Até 1959, a doença era fatal, pois não havia opção de tratamento cirúrgico. Naquele ano, Kasai propôs a portoenterostomia para restaurar o fluxo biliar. Após a cirurgia, há restauração do fluxo biliar em proporção inversa à idade com a qual a criança é submetida ao procedimento cirúrgico. Como a maior parte dos pacientes é operada após 60 dias de vida – limite de idade recomendado para a cirurgia –, os resultados não são satisfatórios, evoluindo habitualmente para hipertensão portal e fibrose intra-hepática progressiva, com necessidade futura de um transplante hepático na maioria dos pacientes<sup>(3,5)</sup>.

Em relação à etiopatogenia, na CIH há alterações nos diferentes elementos que interferem na secreção biliar: 1) diminuição da fração dependente dos ácidos biliares, seja por deficiência de síntese ou por suas alterações qualitativas; 2) diminuição da fração independente dos ácidos biliares; 3) alterações na permeabilidade da membrana canalicular; 4) disfunção dos microfilamentos contráteis do hepatócito. Com relação à atresia biliar, diversos trabalhos têm sido publicados na última década, no sentido de isolar agentes virais no tecido hepático desses pacientes. Os vírus que têm sido identificados em pacientes com atresia biliar são: papilomavírus humano, vírus sincicial respiratório, herpes-vírus, citomegalovírus, reovírus do tipo 3 e rotavírus<sup>(3)</sup>. Contudo, até o momento não se conseguiu comprovar, de forma definitiva, o papel de um vírus específico na etiologia da atresia biliar. Outro mecanismo proposto é a anormalidade na resposta imunológica e inflamatória. Estudos têm examinado a possibilidade de as células do epitélio ductular biliar serem suscetíveis a um ataque de natureza imunológica, devido a uma expressão anormal de antígenos de superfície do sistema HLA-B12. Outras alterações encontradas foram: expressão aumentada de moléculas de adesão intercelular e expressão de interferon-gama em mais de 60% dos pacientes<sup>(5,6)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Como é um grupo heterogêneo de doenças, com a mesma forma de apresentação inicial, o diagnóstico diferencial é difícil, devendo ser conduzido em conjunto por um gastroenterologista pediátrico. É importante saber que as principais causas de colestase são a hepatite neonatal e a atresia biliar, representando quase 70% de todas as etiologias. A abordagem inicial deve ser relacionada à identificação do diagnóstico anatômico. Alagille<sup>(7)</sup> tem valorizado quatro itens sugestivos de atresia biliar: 1) peso de nascimento normal; 2) início da acolia precoce (média de 16 dias); 3) persistência da acolia; 4) aumento da consistência do fígado. É importante esclarecer que esses itens são empregados para orientação no diagnóstico diferencial a partir de diferenças estatísticas entre os grupos de colestase intra-hepática e extra-hepática, obtendo uma acurácia de 83%. Outra informação importante é que muitos pais e mães dessas crianças não referem acolia fecal na consulta. Dessa forma, a coloração das fezes deve ser checada pelo médico, valorizando-se, também, a hipocolia fecal como uma possibilidade de obstrução biliar e merecendo investigação urgente. Adicionalmente, a informação da consistência hepática deve ser interpretada de acordo com a evolução natural da doença. Dessa forma, uma criança com 1 mês de idade e icterícia há uma semana pode ter uma consistência normal ou pouco alterada do fígado e ser portadora de uma atresia biliar. Em contrapartida, essa mesma informação de consistência do fígado em uma criança de 3 meses de idade e icterícia desde a terceira semana de vida praticamente afasta o diagnóstico de atresia biliar.



Além disso, outros dados de história e exame físico podem orientar na identificação da etiologia: 1) problemas semelhantes com pais ou entre irmãos – indicação de doença genética (deficiência de alfa-1-antitripsina, colestase intra-hepática familiar progressiva, síndrome de Alagille e fibrose cística); 2) consanguinidade – risco de doença genética que apresenta herança autossômica recessiva; 3) doença infecciosa durante a gravidez – sugestão de infecção congênita (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes); 4) antecedente de septicemia no período neonatal e/ou emprego de nutrição parenteral prolongada e/ou uso de antibióticos hepatotóxicos e/ou ressecção intestinal – sugestão de colestase multifatorial; 5) vômitos persistentes – sugestão de doença metabólica; 6) disposição – a irritabilidade pode estar associada a algumas doenças metabólicas; dorme muito, letárgico, pode ser hipotireoidismo ou pan-hipopituitarismo; 7) dextrocardia ou *situs inversus totalis* – indicação de atresia biliar embriônica; 8) sopro cardíaco – se sopro sistólico no foco pulmonar, sugestão de estenose pulmonar, que pode estar associada à síndrome de Alagille.

## BIOQUÍMICA

Além das bilirrubinas, habitualmente são solicitadas as enzimas hepáticas, a eletroforese de proteínas séricas e o coagulograma. As enzimas que indicam lesão hepatocelular (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) estão elevadas em intensidade variável, e não discriminam entre CIH e CEH. Todavia, a GGT (gamaglutamiltransferase) apresenta algum valor com acurácia de 76%, considerando que níveis acima de 429 U/L são sugestivos de CEH, e níveis abaixo desse valor, sugestivos de CIH<sup>(8)</sup>. Em consequência dessa dificuldade diagnóstica, a recomendação é que os pacientes com colestase neonatal sejam encaminhados para centros de referência onde possam ser realizados outros métodos de investigação do diagnóstico anatômico.

O nível sérico da albumina pode traduzir um comprometimento da função sintética e aparece no período neonatal nas seguintes situações mórbidas: hemocromatose, tirosinemia, galactosemia, frutosemia e as citopatias mitocondriais. Na atresia biliar, inicialmente esse exame é normal, e começa a cair a partir do terceiro mês de vida. A atividade de protrombina apresenta o mesmo comportamento da albumina. Eventualmente, observam-se alguns pacientes com RNI alargado, mas, após uso de vitamina K injetável, a atividade de protrombina retorna aos valores de normalidade, expressando falta de vitamina K e não comprometimento da função hepatocelular.

## Estudos especiais para diferenciar colestase extra-hepática da colestase intra-hepática

Os exames subsidiários específicos são: tubagem duodenal, cintilografia hepatobiliar, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, colangiorressonância, ultrassonografia abdominal e biópsia hepática. É recomendável a execução de um ou dois desses exames, a depender da disponibilidade e da agilidade dos serviços referenciados.

A cintilografia hepatobiliar é realizada empregando os derivados iminodiacéticos marcados com tecnécio. O radiotraçador é captado pelo hepatócito e excretado pela via biliar quando não há colestase obstrutiva. A sensibilidade é alta, mas a especificidade é regular. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada é um procedimento invasivo, de alto custo e requer grande habilidade do endoscopista.

Contudo, aprese  
sonância magnét  
de atresia biliar  
biliar ou o hepát  
de espessamento  
ser observado na  
de atresia biliar e  
A ultrassonogr  
cisto de colédoco,  
cirúrgico para essa  
dade para distingu  
considerados os s  
funcional; 3) prese  
grande variabilidad  
ser o exame opera  
se realizados em c  
tase neonatal. A bi  
de um recém-nasci  
que, para uma mai  
hepático tenha um  
tologista tenha exp  
comumente associa  
e portal, expansão c  
e colestase intracan  
Por fim, é impor  
da colestase neonat  
exame físico compl  
bina total e direta. S  
especializado com r  
vias biliares. Em um  
cido o diagnóstico. A  
a terapêutica especí  
uma sugestão de alg  
hepatobiliar tem sid

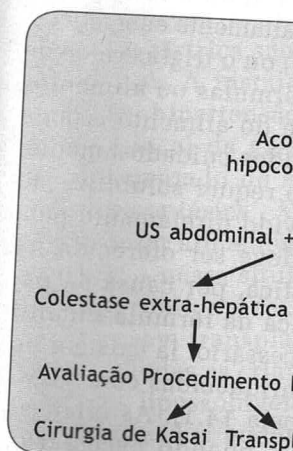


Fig. 14.1 - Algoritmo de investigação para diferenciar colestase extra-hepática de intra-hepática. US - ultrassom; CEH - colestase extra-hepática.

Contudo, apresenta altas sensibilidade e especificidade. A colangiografia por ressonância magnética se desenvolveu rapidamente nos últimos anos. O diagnóstico de atresia biliar é sugerido quando não se visualizam a vesícula biliar, o ducto biliar ou o hepático comum. Um achado muito importante nesse exame é a área de espessamento periportal, que corresponde ao cordão triangular, o qual pode ser observado na ultrassonografia abdominal. A sensibilidade para o diagnóstico de atresia biliar é alta, mas a especificidade é baixa<sup>(8-10)</sup>.

A ultrassonografia é útil para identificar anormalidades anatômicas como o cisto de colédoco, e apenas por esse exame, o médico já pode indicar o tratamento cirúrgico para essa condição. Além disso, apresenta altas sensibilidade e especificidade para distinguir atresia biliar de outras causas de colestase neonatal, se forem considerados os seguintes parâmetros: 1) dimensão da vesícula biliar, 2) prova funcional; 3) presença do cordão triangular. Alguns trabalhos consideram que há grande variabilidade nos resultados de sensibilidade e especificidade<sup>(1)</sup>, indicando ser o exame operador dependente. Esses resultados poderiam ser mais uniformes se realizados em centros especializados com experiência no diagnóstico de colestase neonatal. A biópsia hepática é o exame mais empregado na avaliação inicial de um recém-nascido ou lactente com colestase neonatal. É importante salientar que, para uma maior segurança no resultado, há necessidade de que o fragmento hepático tenha uma boa dimensão (pelo menos cinco espaços-porta) e que o patologista tenha experiência nesse tipo de avaliação. As variáveis histológicas mais comumente associadas à colestase extra-hepática são: proliferação ductal periportal e portal, expansão do espaço porta por fibrose portal, edema e proliferação ductal e colestase intracanalicular. A acurácia desse exame é boa: 94%, em média<sup>(10-13)</sup>.

Por fim, é importante e necessário o diagnóstico rápido e correto da etiologia da colestase neonatal. A abordagem inicial consiste na obtenção de anamnese e exame físico completos, valorizando os critérios de Alagille e dosando a bilirrubina total e direta. Se há colestase neonatal, inicia-se a investigação em serviço especializado com realização de exames específicos para avaliar a patência das vias biliares. Em um período curto, idealmente de três dias, deve-se ter estabelecido o diagnóstico. A precocidade do diagnóstico é fundamental para estabelecer a terapêutica específica, visando a um melhor prognóstico. Na Figura 14.1 há uma sugestão de algoritmo de investigação. Em alguns serviços, a cintilografia hepatobiliar tem sido utilizada no lugar da ultrassonografia abdominal.

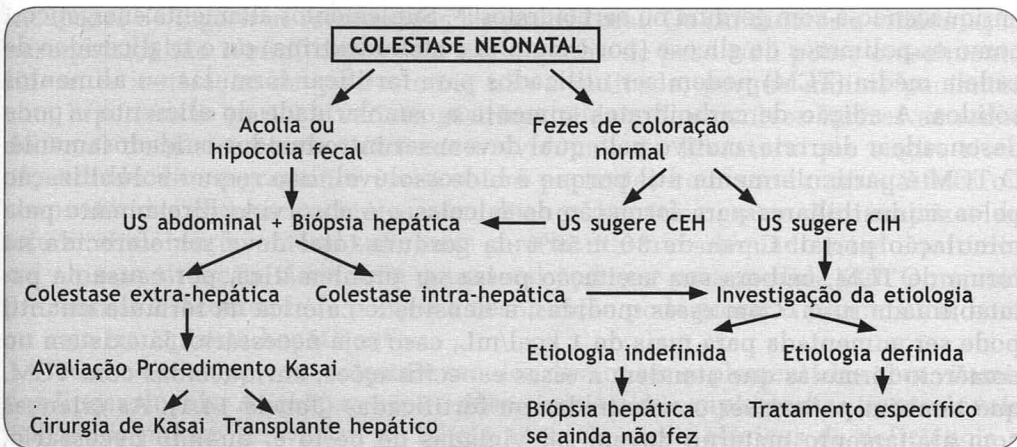


Fig. 14.1 - Algoritmo de investigação da colestase neonatal. US - ultrassom; CEH - colestase extra-hepática; CIH - colestase intra-hepática.

## TRATAMENTO CLÍNICO

Existem três metas principais no manejo da criança com colestase neonatal:

- reconhecimento de doenças passíveis de terapia específica (por exemplo, galactosemia, tirosinemia, hipotireoidismo etc.);
- intervenção cirúrgica precoce (por exemplo, atresia biliar e cisto de colédoco);
- tratamento de suporte visando controlar as complicações decorrentes da colestase, como má absorção de gordura, desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis, prurido, hipercolesterolemia, cirrose, hipertensão portal e falência hepática<sup>(14,15)</sup>.

### Suporte nutricional

A meta de uma intervenção nutricional precoce na coléstase crônica é prevenir e corrigir deficiências, melhorar o crescimento, a qualidade de vida, reduzindo, com isso, a morbidade e mortalidade e preparando-a para um eventual transplante hepático. O manejo nutricional deve ser calculado de acordo com a natureza e o grau de desnutrição da criança colestática. A utilização do peso como um indicador nutricional não é adequado, visto que pode ser afetado pela retenção hídrica e visceromegalia; em contrapartida, a estatura somente se altera em caso de desnutrição prolongada. Portanto, outros parâmetros antropométricos devem ser utilizados conjuntamente, a fim de avaliar o estado nutricional, como a prega tricipital, circunferência braquial e perímetro craniano<sup>(16)</sup>.

Se a substância redutora for positiva na urina de uma criança com colestase neonatal, é prudente prescrever fórmula isenta de lactose até que o resultado do teste para galactosemia seja conhecido. Se o RN estiver bem em aleitamento materno e clinicamente estável, e o resultado da GALT puder ser obtido sem demora, deve-se manter o aleitamento. O breve uso de dieta restritiva é justificado também em algumas situações, como criança com hepatite neonatal grave que deve receber fórmula sem lactose/baixo teor de proteína (para minimizar a ingestão de aminoácidos aromáticos) até que o resultado para galactosemia e tirosinemia tipo 1 seja conhecido<sup>(17)</sup>.

As necessidades energéticas aumentam significativamente na colestase crônica, portanto, o primeiro passo é aumentar a ingestão calórica para 1,2 a 1,5 vezes o recomendado para a idade – isto pode ser obtido concentrando a fórmula ou enriquecendo-a com gordura ou carboidratos<sup>(18)</sup>. Suplementos altamente energéticos, como os polímeros de glicose (por exemplo, a maltodextrina) ou o triglicerídeo de cadeia média (TCM) podem ser utilizados para fortificar fórmulas ou alimentos sólidos. A adição de carboidratos aumenta a osmolaridade do alimento e pode desencadear diarreia, motivo pelo qual devem ser introduzidos cuidadosamente. O TCM é particularmente útil porque é hidrossolúvel, não requer solubilização pelos ácidos biliares para formação de micelas e é absorvido diretamente pela circulação portal. Cerca de 30 a 50% da gordura total deve ser oferecida na forma de TCM, embora sua aceitação possa ser problemática, por causa da palatabilidade ruim. Com essas medidas, a densidade calórica da fórmula infantil pode ser aumentada para mais de 1 kcal/mL, caso seja necessário. Já existem no comércio fórmulas que atendem a essas especificações, enriquecidas com TCM, que também podem ser concentradas ou fortificadas (Tabela 14.1). As crianças com aleitamento materno devem ser vigiadas de perto e, quando necessário, também podem ser complementadas com as fórmulas previamente descritas ou receber TCM oral durante a amamentação<sup>(16)</sup>.

Exemplos de  
de

Fórmulas inf

Produto (100

Alfaré/Nestlé

Pregestimil  
Premium/Mea  
Johnson

Pregomin Pep  
Danone

Fórmulas pa

Neocate Adv  
Support

Peptamen Ju  
Nestlé

TCM - triglicer

Para compen  
podem chegar a  
forma segura. C  
das à restrição  
existem evidên  
de aminoácidos  
encefalopatia r

Apesar dess  
cessitar de alim  
incapazes de in  
nasogástrica sã  
linear. A insta  
com hipertensã  
do local da ga  
aumentado de  
nasoentérica. A  
tolerar aliment  
nal – nessa situ  
preventivo é re  
ou sem transpl

Todas as cria  
nas lipossolúve  
utilizados pod  
a dosagem séri  
reajuste da dos



**Tabela 14.1.**  
Exemplos de fórmulas extensamente hidrolisadas com alto teor de triglicérides de cadeia média utilizadas no tratamento da colestase crônica

<b>Fórmulas infantis extensamente hidrolisadas (semielementares)</b>				
<b>Produto (100 mL)</b>	<b>HC (g)</b>	<b>G (g)</b>	<b>P (g)</b>	<b>Cal (kcal)</b>
Alfaré/Nestlé	7,7 89% maltodextrina + 11% amido	3,6 40% TCM	2,1 eH soro de leite	70
Pregestimil Premium/Mead Johnson	6,9 polímeros de glicose + amido	3,8 55% TCM	1,9 eH caseína + aas livres	68
Pregomin Pepti/ Danone	6,8 100% maltodextrina	3,5 50% TCM	1,8 eH soro de leite	66
<b>Fórmulas para crianças maiores de 1 ano</b>				
Neocate Advance/ Support	15 100% maltodextrina	3,5 35% TCM	2,5 100% aas livres	100
Peptamen Junior/ Nestlé	14 77% polissacarídeo 23% sacarose	3,9 60% TCM	3,0 eH soro leite	102

TCM - triglicérido de cadeia média; eH - extensamente hidrolisada; aas - aminoácidos

Para compensar as perdas e o catabolismo aumentado, as necessidades proteicas podem chegar a 3-4 g/kg/dia em lactentes e 2-3 g/kg/dia em crianças maiores, de forma segura. Crianças com doença colestática crônica não devem ser submetidas à restrição proteica, a menos que apresentem sinais de encefalopatia. Não existem evidências suficientes para recomendar suplementação rotineira diária de aminoácidos de cadeia ramificada; essa medida somente será útil em caso de encefalopatia refratária ao tratamento<sup>(16)</sup>.

Apesar dessas medidas, muitas crianças com colestase crônica podem necessitar de alimentação complementar através de sonda nasogástrica, pois são incapazes de ingerir as recomendações por via oral. Os candidatos à alimentação nasogástrica são identificados pelo baixo ganho de peso e/ou pobre crescimento linear. A instalação de gastrostomia não é indicada, porque muitos pacientes com hipertensão portal e varizes gástricas podem desenvolver varizes ao redor do local da gastrostomia. Não existe evidência na literatura que sugira risco aumentado de sangramento varicoso em pacientes com sonda nasogástrica ou nasoentérica. Alguns pacientes com doença hepática grave são incapazes de tolerar alimentação enteral suficiente para manter um adequado estado nutricional – nessa situação, a nutrição parenteral pode ser uma medida útil. O manejo preventivo é recomendado porque a desnutrição pode piorar o prognóstico, com ou sem transplante hepático<sup>(16)</sup>.

Todas as crianças com colestase crônica devem ser suplementadas com vitaminas lipossolúveis. As preparações e doses iniciais dos suplementos lipossolúveis utilizados podem ser vistos na Tabela 14.2. Os sinais clínicos de deficiência e a dosagem sérica da vitamina devem ser monitorados sempre que possível, e o reajuste da dose deve ser realizado para prevenir a sub ou superdosagem.

Tabela 14.2.  
Vitaminas lipossolúveis no manejo da criança colestática

Vitamina	Requerimento diário	Método de administração
Vitamina A	< 10 kg: 5.000 UI > 10 kg: 10.000 UI	Oral
	< 2a= 150.000 UI > 2a= 300.000 UI	IM - 3/3 meses
Vitamina D	Colicalciferol: 800 UI/dia Calcitriol: 0,25 mcg/dia	Oral
Vitamina E	TGPS: 15-25 U/kg/dia Tocoferol: 50 UI/kg/dia	Oral
Vitamina K	2 mg/dia semanalmente	Oral
	5-10 kg: 5 mg >10 kg: 10 mg	IM Usar quando INR > 1,5 Se normal, fazer profilático (1 vez/mês)

TGPS: *D-alfatocoferil polietilenoglicol 1000 succinato*; IM: intramuscular  
(Adaptado de Socha, 2008<sup>(18)</sup>).

As vitaminas hidrossolúveis devem ser administradas nas doses usuais. A deficiência de ferro deve ser identificada e tratada. Pelo seu papel na função imune e reparação tecidual, a suplementação de zinco (1 mg/kg/dia) pode ser importante, particularmente nas crianças com indicação para transplante<sup>(16)</sup>. O metabolismo do cálcio e do magnésio está intimamente relacionado à vitamina D; a depleção de ambos ocorre na colestase crônica consequente à baixa absorção intestinal estimulada pela vitamina D e por sua ligação a ácidos graxos não absorvíveis (saponificação) no intestino, reduzindo ainda mais sua absorção. O fornecimento de cálcio e baixas doses de magnésio podem melhorar a massa óssea de crianças colestáticas<sup>(16)</sup>.

## Tratamento do prurido colestático

A gravidade do prurido varia consideravelmente entre os pacientes; pode ser persistente ou intermitente, generalizado ou localizado a determinadas partes do corpo, frequentemente nas palmas das mãos ou solas dos pés. Pode ser mais problemático à noite, na presença de roupas apertadas, no calor ou em climas úmidos. Muitos pais se queixam de que o prurido é o sintoma mais incapacitante da criança, interferindo no sono, as atividades diárias e o desenvolvimento cognitivo, podendo causar, também, escoriações e infecções cutâneas secundárias. A terapia farmacológica disponível para o prurido colestático inclui rifampicina, fenobarbital, ácido ursodeoxicólico, antagonistas opioides, resinas de troca e anti-histamínicos. Os antagonistas dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> da histamina não são efetivos quando utilizados isoladamente no controle do prurido<sup>(19)</sup>.

### Rifampicina

O mecanismo exato da ação da rifampicina no alívio do prurido não é conhecido, mas existem algumas especulações. Altas concentrações de ácido biliar tóxico podem desencadear lesão na membrana do hepatócito, resultando na liberação de substâncias pruridogênicas e aumento na produção de encefalinas. Acredita-se que a rifampicina deva inibir a captação dos ácidos biliares tóxicos

e induzir a função encefalinas e ácidos biliares tóxicos. A dose utilizada é de 10 mg por dia. Durante o tratamento com fenobarbital, a função de laranja-vermelha e o potencial de hepatotoxicidade e hipersensibilidade são aumentados e a púrpura trombocitopênica tóxica pode ocorrer. O prazo de resposta pode ser de 1 a 2 semanas.

### Fenobarbital

Seu mecanismo de ação seja por dois mecanismos: inibição das enzimas microssomais que produzem bilirrubina; segundo mecanismo, a dose de 5 mg/kg/dia com colestase e para evitá-la recorrente. Também tem sido utilizado com sucesso para combater o raquitismo.

### Ácido ursodeoxicólico

É um ácido biliar exogenamente produzido, que atua contra os efeitos do prurido. O efeito é porque reduz os ácidos biliares endógenos por inibir a síntese, assim, a concentração de ácidos biliares (não tóxicos), o que melhora a função. Acredita-se que a produção de ácidos biliares de 15-20 mg/kg/dia. É um ácido biliar que melhora a função.

### Resinas de troca

A colestiramina é uma resina que se liga aos ácidos biliares fecal e interrompe a absorção de 240 mg/kg/dia. Deve ser ajustada para crianças > 10 kg. Crianças com vesícula biliar removida minutos após o almoço e antes do lanche da tarde. Efeitos adversos. A colestiramina



e induzir a função do sistema do citocromo P-450, aumentando a degradação das encefalinas e ácidos biliares tóxicos e, assim, prevenindo a lesão do hepatócito. A dose utilizada é de 10 mg/kg/dia, dividida em duas doses, no máximo 600 mg por dia. Durante seu uso, a rifampicina pode corar as secreções corpóreas de laranja-vermelho. A função hepática deve ser monitorada, por causa de seu potencial de hepatotoxicidade. A rifampicina pode desencadear reações de hipersensibilidade idiosincrásica, tais como anemia hemolítica, insuficiência renal e púrpura trombocitopênica. O uso da rifampicina como monoterapia em longo prazo pode resultar em desenvolvimento de resistência<sup>(19,20)</sup>.

### Fenobarbital

Seu mecanismo exato no alívio do prurido é desconhecido. Acredita-se que seja por dois mecanismos independentes: primeiro, o fenobarbital deve induzir as enzimas microssomais hepáticas, aumentando a conjugação e excreção da bilirrubina; segundo, o fenobarbital diminui a concentração sérica e a meia-vida dos sais biliares primários, a partir do aumento da excreção fecal. Utiliza-se a dose de 5 mg/kg/dia, dividida em duas doses. Parece não ser útil em pacientes com colestase extra-hepática. Um efeito colateral importante é a sonolência, e para evitá-la recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentar gradualmente. Também tem sido associado com depressão respiratória e, por isso, deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença respiratória de base. Pode exacerbar o raquitismo<sup>(17,19)</sup>.

### Ácido ursodeoxicólico

É um ácido biliar hidrofílico que ocorre naturalmente e, quando administrado exogenamente, tem potentes propriedades coleréticas, protegendo os hepatócitos contra os efeitos citotóxicos dos ácidos biliares hidrofóbicos. Não se sabe se esse efeito é porque o ácido ursodeoxicólico reduz a toxicidade dos ácidos biliares endógenos por inibir competitivamente sua absorção no intestino, diminuindo, assim, a concentração destes e aumentando a dos ácidos biliares hidrofílicos (não tóxicos), ou se é por aumento do *clearance* de ácidos biliares endógenos. Acredita-se que também tenha propriedade de estabilizar membranas e reduzir a produção de radicais livres, evitando danos mitocondriais. Indica-se a dose de 15-20 mg/kg/dia, dividida em duas doses, por via oral, nunca excedendo 30 mg/kg/dia. É uma droga bastante segura, entretanto pode desencadear diarreia, que melhora com a redução da droga<sup>(19,20)</sup>.

### Resinas de troca

A colestiramina é uma resina de troca iônica, hidrofílica, insolúvel em água, que se liga aos ácidos biliares intraluminal e colesterol, aumentando sua excreção fecal e interrompendo a circulação entero-hepática<sup>(14)</sup>. Sua dose diária deve ser de 240 mg/kg (dose inicial limitada a 1 g diária), dividida em três doses, que deve ser ajustada a um máximo de 4 g diárias em crianças  $\leq 10$  anos e 8 g em crianças  $> 10$  anos de idade e oferecida antes do desjejum da manhã. Pacientes com vesícula intacta devem ingerir a colestiramina 30 minutos antes e 30 minutos após o desjejum da manhã (por causa da maior quantidade de ácidos biliares disponíveis para ligação na vesícula nesse horário), e a terceira dose após o lanche da tarde, a fim de maximizar sua efetividade e minimizar os efeitos adversos. A colestiramina deve ser diluída em suco ou água<sup>(19)</sup>. A colestiramina

tem sido associada com efeitos adversos gastrointestinais, como constipação, desconforto abdominal, má absorção de gordura e acidose metabólica. Em crianças pequenas, pode desencadear obstrução intestinal, devendo ser utilizada com cautela e oferecimento adequado de fluido. Existe a possibilidade de interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis e outras drogas, motivo pelo qual deve ser administrada 2 a 4 horas antes ou depois das outras drogas. A adesão ao tratamento é problema frequente, em função de seu sabor desagradável. Pode ser útil no caso de prurido resistente a tratamento e hipercolesterolemia grave<sup>(17,19,20)</sup>.

## Tratamento cirúrgico

### Atresia de vias biliares

A atresia biliar é uma emergência cirúrgica, pois trata-se de uma doença fatal em 1 a 2 anos, quando não tratada. Preconiza-se a cirurgia de Kasai, visando restaurar o fluxo biliar do fígado para o intestino delgado. Para esse procedimento, realiza-se uma anastomose de um conduto intestinal à superfície do hilo hepático (porta-hepatis), tipo Y de Roux, com alça em torno de 40 cm<sup>(2)</sup>. Se a hepatoportoenterostomia é realizada por um cirurgião experiente, um bom fluxo biliar e valor normal de bilirrubina sérica podem ser alcançados em mais de 80% das crianças operadas antes de 60 dias de vida, mas somente em 20 a 30% na cirurgia tardia. Não há protocolos de tratamento padronizados para o período pós-operatório dos pacientes com AVB. O papel da antibioticoterapia para profilaxia de colangite, da corticoterapia e do ácido ursodeoxicólico no pós-operatório da cirurgia de Kasai ainda não está bem estabelecido<sup>(3,5)</sup>. Os princípios do tratamento pós-operatório apresentados a seguir foram padronizados pelo Grupo Paulista de Estudos em Doenças Hepáticas em Pediatria da Associação Paulista Pediátrica de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição:

1. Corticoterapia: fornecida na forma de metilprednisolona endovenosa, nas doses 10 mg/kg (1<sup>o</sup> pós-operatório), 8 mg/kg (2<sup>o</sup> PO), 6 mg/kg (3<sup>o</sup> PO), 4 mg/kg (4<sup>o</sup> PO), 2 mg/kg (5<sup>o</sup> PO). Segue-se com prednisona via oral, 2 mg/kg (6<sup>o</sup> PO) por 15 dias, 1 mg/kg por 15 dias; 0,5 mg/kg por 15 dias e 0,25 mg/kg até completarem-se 8 semanas.
2. Antibioticoterapia: endovenosa com cefalosporina de 2<sup>a</sup> ou 3<sup>a</sup> geração (100 mg/kg/dia) e ampicilina (200 mg/kg/dia) por 5 a 7 dias. A antibioticoterapia profilática só será utilizada após o primeiro episódio de colangite, mantendo-se por 3 anos.
3. Ácido ursodeoxicólico: na dose de 20 mg/kg/dia, em duas tomadas, devendo-se iniciar após a liberação do jejum. Deverá ser suspenso quando os níveis séricos de bilirrubina direta estiverem abaixo de 2 mg%.

Mesmo havendo melhora da colestase, muitos pacientes desenvolverão doença hepática lentamente progressiva, a despeito da cirurgia de Kasai, e cerca de 70 a 80% irão necessitar de transplante hepático em alguma época da vida<sup>(5,21)</sup>. Estudo recente mostrou que a taxa de sobrevida de 5, 10 e 20 anos em pacientes com seu fígado nativo foi de 63%, 54%, e 44%, respectivamente; com 20 anos de idade, cerca de metade dos sobreviventes tinham desenvolvido cirrose e suas sequelas. Portanto, preconiza-se que a estratégia sequencial do manejo da AB seja cirurgia de Kasai como tratamento de primeira linha e transplante como opção de segunda linha<sup>(22)</sup>. Isso não se aplica a pacientes com diagnóstico tardio, com cirrose e hipertensão portal descompensada, casos em que o transplante hepático é a única esperança de sobrevida em longo prazo. Após a portoente-

rostomia, se o  
deve ser referi  
transplante he  
sangramento r  
hepática progr

### Complicações e s

- Colangite  
febre e d  
lidas, e a  
tratamen  
metoxazo  
doses diá
- Descomp  
dois terç  
hemorrag  
esplenon  
piora da
- Lagos bil  
desencaa  
ursodeox  
hepático
- Síndrom  
dos com  
intrapul  
e baquet  
pulmona  
pode pro  
pulmona  
o *shunt*  
quando
- Malignid  
são raro  
períodos

### Cisto de colédoco

O tratamen  
tituição por u  
excelente, com  
colitíase e par

### MANEJO E PRO

### Deficiência de

Não existe  
mesmo que se  
relacionado à  
das crianças in  
cl clinicamente l

rostomia, se o paciente apresenta icterícia persistente por mais de três meses, deve ser referido para avaliação em um centro de transplante. As indicações de transplante hepático incluem complicações da hipertensão portal (varizes com sangramento recorrentes ou ascite intratável), falha de crescimento e disfunção hepática progressiva.

### Complicações e sequelas da cirurgia de Kasai<sup>(21)</sup>

- Colangite: ocorre em cerca de 30 e 50% dos casos e pode manifestar-se com febre e descompensação da função hepática. As fezes podem se tornar pálidas, e a icterícia, reaparecer. Indica-se antibiótico de amplo espectro para tratamento e, em seguida, inicia-se antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol/trimetoprima (20 mg/kg/dia SMZ, 4 mg/kg/dia, dividido em duas doses diárias) ou neomicina (25 mg/kg/dia, dividida em quatro doses diárias).
- Descompensação hepática: a hipertensão portal ocorre em aproximadamente dois terços dos casos após a portoenterostomia. Pode manifestar-se com hemorragia digestiva alta (especialmente por varizes esofagianas), ascite e esplenomegalia, e outra forma de apresentação é de icterícia progressiva e piora da função hepática (hipoalbuminemia e coagulopatia).
- Lagos biliares intra-hepáticos: podem ocorrer após longo tempo da cirurgia, desencadeando colangites frequentes. A utilização de antibióticos e ácido ursodeoxicólico pode reduzir a frequência de infecções, mas o transplante hepático é o tratamento de escolha no caso de infecções recorrentes.
- Síndrome hepatopulmonar: ocorre em consequência da falta de inativação dos componentes vasoativos, com desenvolvimento de *shunts* vasculares intrapulmonares, levando a hipoxemia e, em casos raros, cianose, dispneia e baqueteamento digital. O diagnóstico é confirmado pela cintilografia pulmonar. A hipertensão pulmonar pode ocorrer em crianças com cirrose e pode provocar síncope ou mesmo morte súbita. O diagnóstico de hipertensão pulmonar é sugerido pela ecocardiografia. O transplante hepático reverte o *shunt* pulmonar e pode reverter a hipertensão pulmonar (especialmente quando diagnosticada em estágio precoce).
- Malignidade: hepatocarcinoma e colangiocarcinoma secundários à cirrose são raros, mas têm sido relatados em adultos que sobreviveram longos períodos com a portoenterostomia.

Cap.  
14

### Cisto de colédoco

O tratamento cirúrgico consiste na remoção do ducto biliar anormal e substituição por uma alça jejunal em Y de Roux. O prognóstico em longo prazo é excelente, com função hepática excelente. Complicações tardias como coledocolitíase e pancreatite são raras<sup>(20)</sup>.

## MANEJO E PROGNÓSTICO DE ALGUNS DIAGNÓSTICOS MAIS PREVALENTES

### Deficiência de alfa-1-antitripsina

Não existe tratamento específico. A meta do manejo é manter o crescimento, mesmo que seja necessário um suporte nutricional agressivo. O prognóstico está relacionado à gravidade da doença hepática; por volta de 10 anos de idade, 40% das crianças irão falecer caso não sejam transplantadas, entretanto, 50% estarão clinicamente bem<sup>(20)</sup>.



## Colestase multifatorial da criança prematura

O ácido ursodeoxicólico deve ser utilizado em todos os casos, até a resolução da icterícia. Pacientes com nutrição parenteral devem receber pequena quantidade de alimento enteral, que tem efeito benéfico no trofismo intestinal, reduz o risco de translocação bacteriana e promove o fluxo biliar. Deve ser tentada a suspensão da nutrição parenteral assim que possível, caso não for, pode ser tentada a colecistoquinina intermitente. O prognóstico é excelente, desde que a NPT possa ser interrompida<sup>(20)</sup>.

## Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC)

- PFIC 1: o tratamento tradicional para colestase deve ser utilizado. O manejo clínico do prurido com ácido ursodeoxicólico, colestiramina e rifampicina geralmente não é efetivo para controlar este sintoma. Poucos benefícios são obtidos com outros tratamentos, incluindo antagonistas opioides, anti-histamínicos, e ondansetron. A intervenção cirúrgica visando diminuir os níveis de ácido biliar inclui a derivação biliar externa e a exclusão ileal; as respostas a esses tratamentos têm sido diferentes em diversos centros (se isso é decorrente de diferenças regionais nas técnicas ou se reflete diferenças de genótipos, não está claro). O transplante hepático é o único tratamento quando ocorre descompensação hepática, mas pode ser complicado pela diarreia no pós-operatório. A cirrose surge no final da primeira década, e o transplante usualmente será necessário na segunda década. Além das indicações-padrão de transplante hepático, figura também o prurido intratável<sup>(23)</sup>.
- PFIC 2: o tratamento é similar à PFIC-1, mas o prognóstico é pior, com alguns pacientes requerendo transplante hepático antes da primeira década de vida. O transplante é curativo, visto que o BSEP somente é expresso no fígado<sup>(23)</sup>, mas têm sido descritos casos de recorrência da doença colestática secundários ao desenvolvimento de autoanticorpos contra o BSEP<sup>(24)</sup>.
- PFIC 3: tratamento similar ao dos outros tipos. O prognóstico é variável e, em casos individuais, difícil de prever<sup>(23)</sup>.

## Defeitos na síntese de ácidos biliares

O tratamento consiste na administração oral do ácido biliar primário, o ácido cólico, 10-15 mg/kg/dia. A dose deve ser tateada em cada caso, a partir da resposta bioquímica obtida pela redução ou desaparecimento do metabólito atípico na urina. Nenhum efeito adverso foi observado consequente à administração de ácido cólico. O prognóstico em longo prazo é excelente quando o tratamento é iniciado antes do estabelecimento da cirrose<sup>(25)</sup>.

## Síndrome de Alagille

O tratamento consiste em suporte nutricional agressivo e reposição das vitaminas lipossolúveis. Uma das principais características que incapacita muitas crianças é o prurido. A suplementação pancreática pode ser necessária. Cerca de 50% irão morrer ou necessitar de transplante antes dos 10 anos de idade. A doença hepática é a maior causa de mortalidade, mas outros fatores podem contribuir como defeitos cardíacos complexos e hemorragia intracraniana. Pacientes com síndrome de Alagille parecem ser altamente suscetíveis a aumento da pressão intracraniana, que pode contribuir com alta incidência de perda visual silenciosa<sup>(20)</sup>.

## TRATAMENTO

As principais condições próprias são:

Condição

Hipopituitarismo

Galactosemia

Frutosemia

Tirosinemia

Defeito de síntese

Hepatite de etiologia hemolítica

Sífilis

Herpes simples

NTBC - 2(2) m  
(Fonte: McKiernan)

## PROGNÓSTICO

- O prognóstico é:
- Excelente para a maioria das condições, exceto para a frutosemia e a frutosemia via biliar.
  - Evolução favorável para a maioria das condições de etiologia hemolítica.
  - Grave: hepatite de etiologia hemolítica, tirosinemia neonatal.

## REFERÊNCIAS

1. Moyer V, et al. Guidelines for the evaluation of the child with Gastroenterology.
2. Dellert SF, et al. Walker-Smith syndrome: a new entity in the diagnosis of chronic liver disease.
3. De Carvalho M, et al. and future

## TRATAMENTO ESPECÍFICO DAS DOENÇAS

As principais causas da colestase do lactente que apresentam terapêuticas próprias são apresentadas na Tabela 14.3.

Tabela 14.3.  
Causas de hepatite neonatal que requerem tratamento específico

Condição	Tratamento
Hipopituitarismo	Hidrocortisona, tiroxina ± hormônio de crescimento
Galactosemia	Dieta sem galactose
Frutosemia	Dieta sem frutose
Tirosinemia tipo 1	NTBC e dieta com baixo teor de tirosina e fenilalanina
Defeito de síntese de ácido biliar	Ácido cólico ± Ácido quenodeoxicólico ± Ursacol
Hepatite de células gigantes com anemia hemolítica autoimune	Imunossupressão
Sífilis	Penicilina
Herpes simples	Aciclovir

NTBC - 2(2 nitrotrifluorometilbenzoi)-1,3-ciclo-hexenedione  
(Fonte: McKiernan, 2002<sup>(20)</sup>).

Cap.  
14

## PROGNÓSTICO

O prognóstico é bastante variável, dependendo da etiologia:

- Excelente: evoluindo para a normalidade com tratamento, por nutrição parenteral transitória, por hipoxia ou hipoperfusão, galactosemia, intolerância à frutose, hipopituitarismo, litíase, bile espessa, perfuração idiopática da via biliar, hepatite infecciosa congênita e neonatal idiopática.
- Evolução para hepatopatia crônica: atresia biliar, Alagille, PFIC, deficiência de alfa-1-antitripsina, tirosinemia tipo I, fibrose cística, todas essas passíveis de transplante hepático.
- Grave: hepatite fulminante viral, hemocromatose neonatal, Wolman, tirosinemia. Podem necessitar de transplante hepático urgente no período neonatal ou de lactente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moyer V, Freeser DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RR *et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
2. Dellert SF, Balistreri WF. Neonatal cholestasis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 3<sup>rd</sup> ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 880-94.
3. De Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):105-20.

4. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:4-21.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Semin Immunopathol*, 2009;31:371-81.
6. Bezerra JA. Colestase neonatal. In: Ferreira CT, De Carvalho E, Silva LR, editores. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 581-97.
7. Alagille, D. Prolonged obstructive jaundice including calculous and noncalculous gallbladder conditions. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, editors. *Pediatric clinical gastroenterology*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1995. p. 636-83.
8. Bellomo-Brandão MA, Porta G, Hessel G. Avaliação clínica e laboratorial de 101 pacientes com colestase neonatal intra-hepática. *Arq Gastroenterol* 2008;45(2):152-5.
9. Esmaili J, Izadyar S, Karegar I, Gholamrezanezhad A. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. *Abdom Imaging* 2007;32(2):243-7.
10. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clinical Imaging* 2009;33:439-46.
11. Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely, Davenport M *et al*. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:435-41.
12. Roquete ML, Ferreira AR, Fagundes ED, Castro LP, Silva RA, Penna FJ. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(4):331-6.
13. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG *et al*. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10(8):793-9.
14. Mews C, Sinatra F. Cholestasis in infancy. *Ped Rev* 1994;15:233-40.
15. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):279-84.
16. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1161-83.
17. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003;8:357-74.
18. Socha P. Nutricional management of cholestatic syndromes in childhood. *Ann Nestlé (Engl)* 2008;66:137-47.
19. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1157-62.
20. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002;7:153-65.
21. Khalil BA, Perera MTPR, Mirza DF. Clinical practice: management of biliary atresia. *Eur J Pediatr* 2010;169:395-402.
22. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K *et al*. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: > 20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):443-50.
23. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: What happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007;21(11):743-51.
24. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:30-9.
25. Setchell KD, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(Suppl 1):S17-22.

## INTRODUÇÃO

A hepatite viral aguda (VHA), Biliária, é uma hepatite aguda causada por vírus.

- vírus da hepatite A (VHA)
- vírus da hepatite B (VHB)
- vírus da hepatite C (VHC)
- vírus da hepatite E (VHE)
- vírus da hepatite D (VHD)

O acometimento da hepatite viral aguda é mais prevalente em crianças. O vírus causador da hepatite viral aguda, sente, é bilioso, com vômitos e formação de urina escura. O diagnóstico é laboratorial, não morfológico. O tratamento é sintomático. Gianotti-Crosti é uma síndrome que não pruriginosa, com lesões cutâneas e sinais e sintomas sistêmicos. A colúmba é uma síndrome que ocorre no período de recuperação e o aparecimento de urina escura.