

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

CAMILLA ANDRADE LIMA

**Diagnóstico diferencial da colestase neonatal: aspectos clínicos,
laboratoriais e histopatológicos**

ARACAJU

2013

CAMILLA ANDRADE LIMA

Diagnóstico diferencial da colestase neonatal: aspectos clínicos, laboratoriais e
histopatológicos

Monografia apresentada ao colegiado
de Medicina da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para
obtenção do grau de bacharel em
Medicina.

ARACAJU

2013

CAMILLA ANDRADE LIMA

Diagnóstico diferencial da colestase neonatal: aspectos clínicos, laboratoriais e
histopatológicos

Monografia apresentada ao colegiado
de Medicina da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para
obtenção do grau de bacharel em
Medicina.

Autora: _____

Camilla Andrade Lima

Orientadora: _____

Prof.^a Dra. Daniela Gois Meneses

Examinador: _____

Prof. Dr. Alex Vianey C. França

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por suas bênçãos concedidas e pela oportunidade de estudar e concluir o curso de Medicina.

Agradeço com muito amor a meus pais, que sempre me apoiaram, incentivaram e tiveram paciência nessa caminhada até a conclusão do curso.

A João Paulo, agradeço pelo amor, paciência e pela excelente companhia em todos os momentos.

Às minhas amigas de convívio diário Bruna, Natália e Gabriella, agradeço pelos bons momentos que passamos e pela amizade, mesmo diante das dificuldades.

À minha orientadora Daniela Góis pela assistência e pela paciência em realizar este trabalho.

Aos meus co-orientadores Enaldo Vieira e Hugo Leite pela ajuda e assistência dadas.

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Características clínicas do paciente de acordo com o grupo de colestase_____54

Tabela 2. Resultados dos exames laboratoriais no início da investigação, expressos como medianas (P25;P75), e médias (desvio padrão)_____55

Tabela 3. Análise histopatológica comparando os grupos de colestase_____56

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO ORIGINAL

Figura 1. Distribuição dos pacientes segundo a etiologia nos grupos I e II _____57

Figura 2. Resultados da análise da curva ROC para o número de vezes acima do limite máximo dos valores de GGT _____58

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	8
1.INTRODUÇÃO	9
2.COLESTASE NEONATAL	13
2.1.COLESTASE NEONATAL EXTRA-HEPÁTICA	13
2.1.1.ATRESIA DE VIAS BILIARES	13
2.1.2.CISTO DE COLÉDOCO	15
2.2.COLESTASE NEONATAL INTRA-HEPÁTICA	15
2.2.1.HEPATITE NEONATAL IDIOPÁTICA	16
2.2.2.HEPATITES INFECCIOSAS	16
2.2.3.FIBROSE CÍSTICA	19
2.2.4.HIPOPLASIA DOS DUCTOS BILIARES INTERLOBULARES	19
2.2.5.DOENÇAS METABÓLICAS	20
2.2.6.DEFICIÊNCIA DE ALFA 1-ANTITRIPSINA	22
2.2.7.COLESTASE POR NUTRIÇÃO PARENTERAL	23
3.REFERÊNCIAS	24
ARTIGO	28
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	29
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL: ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS	41
RESUMO	42
ABSTRACT	43
INTRODUÇÃO	44
MÉTODO	45
RESULTADOS	46
DISCUSSÃO	48
AGRADECIMENTO	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE	59

REVISÃO DE LITERATURA

1. Introdução

Icterícia é uma condição clínica caracterizada por pigmentação amarelada da pele e mucosas, que ocorre por elevação nos níveis de bilirrubina no sangue, podendo elevar-se à custa de bilirrubina direta (BD) ou indireta (BI). Um recém nascido com icterícia deve receber atenção especial do pediatra, sendo fundamental que se faça o diagnóstico diferencial da causa da hiperbilirrubinemia.

A icterícia precoce é aquela que ocorre nas primeiras 24h de vida, e decorre principalmente da hemólise sanguínea pela incompatibilidade Rh. A icterícia tardia é aquela que acontece após 24h de vida, usualmente com predomínio de níveis elevados de bilirrubina indireta, sendo a icterícia fisiológica e a icterícia do leite materno as causas mais comuns (MAGGIORE et al., 1993). Entretanto, quando os níveis de bilirrubina direta estão elevados, caracterizando a icterícia colestática, devemos pensar em disfunção hepatobiliar.

Colestase inclui um estado patológico caracterizado por uma redução ou ausência do fluxo biliar canalicular, causado por alterações anatômicas ou funcionais presentes em qualquer etapa do processo de formação biliar. Afeta 1 em cada 2500 a 5000 nascidos vivos (MOYER et al., 2004; BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009). Os pacientes colestáticos apresentam concentrações séricas elevadas de substâncias habitualmente excretadas na bile, como a BD. Segundo a diretriz da Sociedade Norte-Americana para Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition - NASPGHAN) os níveis de BD são considerados elevados quando: $BD > 1 \text{ mg/dl}$, se bilirrubina total (BT) $< 5 \text{ mg/dl}$, ou $BD > 20\%$ da bilirrubina total, se $BT > 5 \text{ mg/dl}$.

A colestase neonatal pode ter etiologia intra-hepática (CNIH) e extra-hepática (CNEH). A colestase intra-hepática representa cerca de 2/3 dos casos de colestase neonatal (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2010). Dentre as causas de CNIH, temos: hepatite neonatal idiopática (HNI), fibrose cística, ductopenias (sindrômica, como a Síndrome de Alagille, e não-sindrômica), hipotireoidismo, tirosinemia, galactosemia, intolerância hereditária à frutose, deficiência de alfa1-antitripsina (A1AT), infecções (Citomegalovírus-CMV, rubéola, hepatite B-HVB, HIV, sífilis, toxoplasmose, seps), nutrição parenteral, drogas. Dentre as causas de CNEH, destacam-se a atresia de vias biliares (AVB) e cistos de colédoco (MOYER et al., 2004).

O diagnóstico é baseado na história clínica e no exame físico, que são essenciais, e em exames complementares (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Na anamnese de um lactente com doença colestática, é indispensável que se investigue consanguinidade dos pais, transfusão de sangue ou hemoderivados, história pré-natal de infecção ou uso de medicamentos e doença hepática em parentes (ROQUETE, 2000). Os achados variam desde icterícia leve até sinais de insuficiência hepática grave (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Os exames complementares devem ser solicitados conforme principal suspeita, direcionados pelo exame clínico (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

A clínica de colestase se apresenta com icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal, prurido e hepatomegalia (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Mais tardiamente, podem surgir sinais de insuficiência hepática como hemorragias, deficiências de vitaminas lipossolúveis, déficit de crescimento, anorexia, esplenomegalia, ascite e cirrose (SOKOL, 1990).

Alagille, em 1979, realizou um estudo com lactentes colestáticos com idade inferior a três meses, e estabeleceu critérios clínicos - observação da cor das fezes durante 10 dias, peso de nascimento, média de idade do início da acolia fecal e as características clínicas da hepatomegalia (ALAGILLE, 1979). Os critérios de Alagille permitiram a distinção entre as doenças colestáticas de origem extra-hepática ou intra-hepática, com um grau de acerto de 82% (ALAGILLE, 1979). A evidência de fezes persistentemente acólicas e de hepatomegalia firme conduzem ao diagnóstico de AVB (ALAGILLE, 1979).

Lactentes com CNEH são, de forma geral, nascidos de parto a termo, sem intercorrências neonatais e com ganho de peso adequado. A icterícia só é notada ao nascimento ou após 2 a 3 semanas de vida e a acolia fecal é duradoura (>7 dias) (MATTAR, 2009; MCLIN; BALISTRERI, 2004). A tríade clássica para o diagnóstico de cisto de colédoco é: dor abdominal, icterícia e massa palpável epigástrica ou em quadrante superior direito (MATTAR, 2009).

Já os lactentes com CNIH são, em geral, prematuros ou com baixo peso ao nascer e com ganho inadequado de peso. A hipocolia/acolia fecal é intermitente ou fugaz (MATTAR, 2009; MCLIN; BALISTRERI, 2004). Associado a colestase, pode haver manifestações que sugiram infecção, como queda do estado geral, vômitos, febre, convulsões e distúrbios metabólicos (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). Estes recém-nascidos podem apresentar fâscies sindrômica, como na síndrome de Alagille, e hepatoesplenomegalia nas causas infecciosas (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). Irritabilidade, sinais de hipoglicemia,

letargia, vômitos e acidose metabólica chamam atenção para erros inatos do metabolismo (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

De acordo com a diretriz da Sociedade Norte-Americana para Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition - NASPGHAN), qualquer criança com icterícia às 2 semanas de idade (ou às 3 semanas de idade naqueles em aleitamento materno) deve ser investigada para colestase através da mensuração dos níveis de bilirrubina sérica e encaminhada para centros de referência (MOYER et al., 2004).

Além da dosagem de bilirrubinas, devem ser solicitados: níveis de aminotransferases AST e ALT, fosfatase alcalina (FA), gama-glutamyltransferase (GGT), hemograma, hemocultura, tempo de protrombina (TP), sorologias TORCHS da mãe e criança, sumário de urina e urocultura (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). De forma geral, todo paciente colestatóico mostra atividade aumentada das aminotransferases e das enzimas colestatóicas FA e GGT (SOKOL, 1990). Em uma segunda avaliação, devemos solicitar: dosagem de A1AT, teste do suor, triagem urinária para erros inatos do metabolismo, glicemia de jejum e eletrólitos (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009).

Juntamente à avaliação hematológica e bioquímica, a Ultrassonografia (US) faz parte da propedêutica inicial de todos os pacientes com colestase (ROQUETE, 2000). Alguns achados ultrassonográficos são típicos de determinadas doenças. O exame é essencial para avaliar alterações anatômicas, como cistos de colédoco, que requerem cirurgia imediata (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). Os cistos de colédoco podem também se apresentar com dilatação das vias biliares (MATTAR, 2009). Na AVB, a US comumente mostra vesícula biliar não visualizada, presença do cordão triangular - na porção cranial da bifurcação da veia porta, e, em alguns casos, poliesplenia e situs inversus (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009).

Achados na radiografia de tórax ou crânio podem orientar o diagnóstico, como: vértebra em asa de borboleta – síndrome de Alagille, dextrocardia ou situs inversus – AVB, calcificações cranianas – citomegalovírus e toxoplasmose (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009).

A biópsia hepática é o exame com melhor acurácia diagnóstica para AVB e frequentemente solicitada quando há dúvida diagnóstica (MATTAR, 2009; BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009). Os achados para o padrão de obstrução extra-hepática são: intensa proliferação ductular, fibrose portal e periportal e perilobular, colestase intracanalicular e transformação gigantomitótica (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). No padrão de colestase intra-hepática, encontramos: desarranjo da arquitetura hepática, necrose e edema de

hepatócitos, infiltrado inflamatório no espaço porta, transformação gigantomcelular e colestase intra-hepatocítica (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). Há ainda achados característicos de algumas doenças, como: grânulos PAS positivos na deficiência de A1AT, escassez de ductos biliares nas ductopenias (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009). O achado de eritropoiese é mais comum e mais severo nos casos de colestase por causas infecciosas, quando comparada à etiologia endócrina, metabólica e até idiopática (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009).

A cintilografia hepatobiliar já foi muito utilizada para fazer o diagnóstico diferencial entre colestases parcial e completa do lactente jovem (ROQUETE, 2000). Ela faz uso do radiofármaco Tc-99m-DISIDA, que é captado pelo fígado e excretado através das vias biliares para o duodeno no indivíduo normal (ROQUETE, 2000; MATTAR, 2009). Logo, sua presença no intestino afasta a hipótese de AVB (MATTAR, 2009). A princípio, esse método foi lançado como um recurso diagnóstico promissor. Entretanto, revelou-se um exame de alta sensibilidade, porém de baixa especificidade para o diagnóstico das colestases cirúrgicas, com a acurácia variando de 52,5% a 87% (ROQUETE, 2000).

Por muito tempo, enfrentamos dificuldade em realizar o diagnóstico precoce de patologias que necessitam de abordagem imediata, como realizar a portoenterostomia até os 60 dias de vida na AVB (DE CARVALHO et al., 2010). Uma pesquisa constatou que em todas as regiões brasileiras a maioria dos pacientes não é operada ou é submetida à portoenterostomia após 60 dias de vida, o que piora a sobrevida do fígado nativo, prejudicando o prognóstico do paciente (DE CARVALHO et al., 2010).

O encaminhamento tardio pode refletir dificuldade de acesso a centros de referência ou a falta de suspeição do diagnóstico pelos pais e até pelos serviços não especializados, uma vez que muitos lactentes podem apresentar bom estado geral e ganho de peso adequado no início da doença (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). O aprimoramento de práticas médicas e adoção de políticas de saúde têm acelerado o diagnóstico e encaminhamento, através de medidas como a campanha de “alerta amarelo” e o uso da escala colorimétrica das fezes (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

A campanha de alerta amarelo orienta que todo lactente com icterícia persistente por 14 dias ou mais deve ser avaliado clinicamente (inclusive coloração de fezes e urina) e laboratorialmente (MOYER et al., 2004). Na presença de fezes suspeitas ou aumento da BD, esta criança deve ser encaminhada para serviços especializados (MOYER et al., 2004).

A escala colorimétrica das fezes define fezes normais ou suspeitas por uma graduação de cores (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). É um método simples, útil para

triagem em massa e eficiente (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Vem sendo utilizado desde 2004 em um programa nacional de triagem em Taiwan, mostrando sensibilidade de 89,7% e especificidade de 99,9% (HSIAO et al., 2008; CHEN et al., 2006). A escala vem sendo incluída na caderneta de saúde da criança no Brasil, facilitando a observação dos pais de hipocolia e acolia fecal (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Esse é um grande passo para mudar o panorama de atraso diagnóstico e, consequentemente, melhorar o prognóstico dos pacientes (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

2. Colestase neonatal

2.1. Colestase neonatal extra-hepática

2.1.1. Atresia de vias biliares

A atresia de vias biliares é uma doença rara, caracterizada por obstrução biliar de origem desconhecida, decorrente de um processo fibro-inflamatório que ocorre no período neonatal (SOKOL et al., 2007). Afeta 1 em cada 5.000 a 18.000 nascidos vivos (SOKOL et al., 2007). Ela é a principal causa mundial de transplante hepático em crianças, e responde por cerca de 25% dos casos de colestase neonatal (CHARDOT, 2006; DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). A AVB pode ser classificada, a depender do período em que ocorrer, em congênita e perinatal.

Na forma congênita, há formação anormal da árvore biliar extra-hepática, geralmente associada a outras anomalias congênitas. A anomalia associada mais comum é a síndrome da poliesplenia, encontrada em 8 a 12% dos pacientes com atresia (SOKOL et al., 2003). Essa síndrome é caracterizada por uma poliesplenia/asplenia que pode vir acompanhada de situs inversus, veia porta pré-duodenal, veia cava inferior duplicada ou interrompida em continuação com a veia ázigos/hemiázigos, má-rotação intestinal, lobulação hepática simétrica, anomalias da vesícula biliar, atresia duodenal/jejunal, atresia esofágica, pulmões bilobados, anomalias geniturinárias como agenesia ou hipoplasia renal e/ou doença policística renal (CARVALHO; IVANTES; BEZERRA, 2007).

Já na forma de atresia biliar perinatal, o ducto biliar é patente ao nascimento, mas uma inflamação ou reação de esclerose, causada por injúria perinatal, resulta na obstrução da árvore biliar (SOKOL et al., 2003). Essa forma é responsável por 80% dos casos de atresia e, geralmente, não está associada a outras anomalias congênitas (SOKOL et al., 2003).

A atresia tem três diferentes tipos de apresentação, a depender do local de obstrução da árvore biliar. O tipo I é caracterizado por obstrução do ducto biliar comum e ocorre em 5% dos casos(DAVENPORT, 2005). No tipo II, a atresia ocorre no ducto hepático e está presente em cerca de 3% dos casos(DAVENPORT, 2005). Já o tipo III ocorre a nível do porta-hepatis e representa o tipo mais comum de atresia biliar, sendo responsável por mais de 90% dos casos(DAVENPORT, 2005).

A patogênese da AVB continua um mistério. Há muitas teorias a respeito, como: alterações secundárias a infecção viral, defeito na morfogênese, predisposição genética, defeitos na circulação pré-natal e desregulação autoimune (CARVALHO;IVANTES;BEZERRA, 2007).

A infecção materna ou neonatal pelo Citomegalovírus, reovirus tipo 3, rotavírus e/ou papilomavírus pode estar relacionada à etiologia da atresia biliar, por serem vírus hepatotrópicos, usualmente encontrados nas crianças com esta doença. (CARVALHO;IVANTES;BEZERRA, 2007)

As hipóteses de que a atresia decorre de um defeito na morfogênese é baseada na possibilidade de haver um processo de remodelamento do ducto biliar originário da membrana da placa ductal(DANESINO; SPADONI;BUZZI, 1999). Outra explicação que justifica essa hipótese é a relação da atresia congênita com outras mal-formações, como a síndrome da poliesplenia(DANESINO; SPADONI;BUZZI, 1999).

É muito freqüente a relação de atresiabiliar com alterações na veia ou artéria hepáticas. Os ductos biliares são irrigados pela artéria hepática. Quando há uma obstrução a essa artéria, a isquemia conseqüente no ducto promove mal-formação e até lesão com necrose na árvore biliar, caso já formada(HABER;RUSSO, 2003). A hipótese de resposta autoimune se baseia na presença do HLA aberrante do epitélio do ducto biliar associado aexpressão de antígenos inapropriados na superfície, em resposta a um insulto como infecção, sendo prontamente reconhecidos pelos linfócitos T circulantes, provocando inflamação e fibrose no epitélio ductal(HABER;RUSSO, 2003).

O principal exame diagnóstico para AVB é a biópsia hepática. A histologia típica mostra proliferação ductal portal e ductularperiportal, formação de tampões biliares, expansão porta, pontes fibrosas porta-porta e transformação gigantocelular (ZERBINI et al., 1997; ROQUETE, 2000). O quadro de obstrução se apresenta com proliferação do ducto biliar e anastomoses biliares (ZERBINIet al., 1997).

Muitas crianças com AVBnão-tratadas evoluem ao óbito por complicações pela cirrose biliar e pela hipertensão portal nos primeiros dois anos de vida(MCKIERNAN;

BAKER; KELLY, 2000). Por isso, é fundamental fazer um diagnóstico precoce e encaminhamento a um centro de referência, pois a desobstrução mecânica antes dos 60 dias de vida, por meio de uma portoenterostomia hepática, aumenta as chances de sucesso do procedimento cirúrgico e de um melhor prognóstico (CHARDOT et al., 2001; DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). A cirurgia de Portoenterostomia de Kasai é o melhor método para restabelecer o fluxo biliar, além de proporcionar um maior tempo de fígado nativo, quando realizada no intervalo de 45-60 dias de vida (CHARDOT et al., 2001; DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). O transplante de fígado subsequente pode ser necessário, em casos que a cirurgia de Kasai não obtiver sucesso ou em casos de cirrose biliar complicada (HSIAO et al., 2008). Entretanto, o sucesso da cirurgia de Kasai tem reduzido a necessidade do transplante e melhorado a qualidade de vida dos pacientes (HSIAO et al., 2008).

Nos lactentes com mais de três meses de idade, com diagnóstico tardio de AVB e, nos casos de colestase intra-hepática com insuficiência hepática progressiva, é recomendado o encaminhamento para centros de transplante hepático. Por tudo isso, faz-se necessário um diagnóstico precoce e, por conseguinte, um acompanhamento regular desses pacientes em um centro de referência especializado em hepatopatias na infância.

2.1.2. Cisto de colédoco

O cisto de colédoco, segunda causa mais frequente de CNEH, caracteriza-se por anomalias nos ductos intra e extra-hepáticos através da dilatação ductal e estase biliar. Sua incidência varia de 1:13.000 a 1:2.000.000 nascidos vivos, sendo mais frequente entre os orientais, com predomínio do sexo feminino (3:1) (ROQUETE, 2000). A expressão clínica no lactente é semelhante à da AVB, porém seu diagnóstico é facilmente estabelecido pela US abdominal, que mostra dilatação da via biliar com colédoco alargado e vesícula biliar aparentemente normal (FIGIEL et al., 2012). O tratamento é cirúrgico: consiste na hepatojejunostomia em Y de Roux com ressecção do cisto. A cirurgia deve ser realizada precocemente com a finalidade de reduzir a estase biliar e o risco subsequente de colangite e malignização para colangiocarcinoma. (MATTAR, 2009; ROQUETE, 2000).

2.2. Colestase neonatal intra-hepática

2.2.1. Hepatite neonatal idiopática

O diagnóstico de HNI ocorre quando, após extensa investigação, não se consegue identificar nenhuma causa específica para a colestase (MATTAR, 2009). Responde por 13% a 78% dos casos de CNIH, e por 15% dos casos totais de colestase neonatal (BELLOMO-BRANDÃO; PORTA; HESSEL, 2008; DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

Pode ser esporádica ou ter relação familiar, apresentando prognósticos diferentes. Entre os casos esporádicos, 60% se recuperam totalmente, 10% têm inflamação ou fibrose persistente e 30% morrem. Já os casos de natureza familiar, apenas 30% se recuperam, enquanto 60% falecem e 10% desenvolvem cirrose (ROQUETE, 2000). Com os avanços nos métodos propedêuticos há uma tendência em diminuir o número de casos de hepatite idiopática e aumentar o diagnóstico de outras enfermidades. A HNI não tem indicação de tratamento específico, apenas acompanhamento clínico e laboratorial (ROQUETE, 2000).

2.2.2. Hepatites infecciosas

As infecções neonatais são a causa mais comum de CNIH (BELLOMO-BRANDÃO; PORTA; HESSEL, 2008). Qualquer infecção bacteriana grave no período neonatal pode provocar icterícia, como a infecção do trato urinário (ITU) por *Escherichia coli*. Na septicemia, geralmente associada a esta infecção, as manifestações de origem hepática representam um componente do envolvimento de múltiplos órgãos, com resolução após tratamento sistêmico adequado (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009).

Além da ITU, destaca-se a infecção por sífilis congênita, infecções virais como CMV, rubéola, HVB e HIV, e por protozoários, como a toxoplasmose (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009).

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Diante de uma gestante, a bactéria pode atravessar a placenta e infectar o feto a partir da 14ª semana de gestação, aumentando o risco de infecção fetal com o avançar da gravidez (DE SANTIS et al., 2012). A doença não tratada, pode levar a perda fetal precoce, natimortos, prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal e sífilis congênita (SC). A SC apresenta taxa de 8,7 casos por 100.000 habitantes (DE SANTIS et al., 2012). Cerca de 60% dos neonatos com SC são assintomáticos, sendo que o baixo peso ao nascer pode ser o único sinal de infecção (DE SANTIS et al., 2012). Na apresentação da sífilis congênita precoce, hepatomegalia está presente na maioria das crianças e esplenomegalia em metade

delas. A icterícia ocorre em 33% dos casos, como consequência da hepatite infecciosa ou por hemólise. O diagnóstico de hepatite neonatal por SC é dado pela confirmação da infecção neonatal pelo exame clínico, US fetal, radiografia de ossos longos, sorologia materna e da criança, e pelo aumento da BD associada a elevação de transaminases, FA e pela biópsia hepática (DE SANTIS et al., 2012).

A infecção pelo CMV é uma importante causa de infecção congênita no mundo, apresentando incidência de 0,3-2,2% dos nascidos vivos (MILEWSKA-BOBULA, 2003). Cerca de 90% das crianças serão assintomáticas ao nascimento, e 10% a 30% das crianças gravemente afetadas evoluirá para óbito (MILEWSKA-BOBULA, 2003). O diagnóstico pré-natal é feito pela pesquisa do DNA viral por amniocentese. A infecção congênita pode ocorrer devido a uma infecção primária materna, com taxa de transmissão vertical de 40% a 50%, ou como uma recidiva, com taxa de transmissão vertical de 0,5% a 2% (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009). As manifestações clínicas, quando presentes, são variadas, como hepatoesplenomegalia, icterícia, retardo no crescimento intrauterino, calcificações cerebrais, púrpura, microcefalia e coriorretinite (BELLOMO-BRANDÃO et al., 2009). O acometimento histopatológico hepático envolve inflamação portal focal, necrose focal de hepatócitos com estase biliar e inclusões virais nas células dos ductos biliares. Entretanto, a lesão hepática evolui satisfatoriamente na maioria dos casos (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

A infecção pelo vírus da rubéola durante as primeiras 12 semanas de gestação provoca infecção congênita ou abortos espontâneos em 80% a 90% dos casos (EDLICH et al., 2005). Por essa razão, a vacinação prévia materna é tão importante, mecanismo que tem reduzido a incidência da doença. A síndrome da rubéola congênita pode se manifestar com lesão hepática, cardiopatia congênita em 80% dos casos (estenose valvar, persistência do canal arterial), surdez neurosensorial, catarata (50%), púrpura, retardo no crescimento intrauterino, deficiência do hormônio de crescimento e tireoidopatias (EDLICH et al., 2005; DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). O acometimento hepático pode se manifestar com colestase neonatal, hepatomegalia (65%) e esplenomegalia (59%) (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

A infecção pelo vírus da hepatite B é problema de saúde pública mundial. Pode causar hepatite aguda, crônica, fulminante, cirrose hepática e até carcinoma hepatocelular (CHANG, 2007). A infecção ocorre principalmente durante a primeira infância nas áreas endêmicas, sendo

a transmissão vertical responsável por cerca de 50% dos casos de infecção crônica (CHANG, 2007). Durante a gravidez, a HVB não aumenta a mortalidade materna, a morbidade ou o risco de complicações fetais. Entretanto, pode causar hepatite fulminante no neonato (CHANG, 2007). Além disso, a HVB em lactentes ou na primeira infância pode levar a uma alta taxa de cronicidade, além de ser uma das principais causas de carcinoma hepatocelular na idade adulta (SILVEIRA, 2009). Logo, nota-se a importância da cobertura vacinal materna e dos recém-nascidos e crianças.

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) está cada vez mais afetando a saúde e o bem estar de crianças. A infecção tem caráter mais agressivo nesta faixa etária quando comparada aos adultos, com 30% de óbito até o primeiro ano de vida e 50% até os dois anos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2013). A doença hepática manifesta é muito comum, com mais de 90% dos pacientes apresentando elevação de enzimas hepáticas e hepatomegalia em 60 a 70% dos casos (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012). Pode ocorrer necrose hepatocelular, secundária a vírus hepatotrópicos ou ao uso de drogas hepatotóxicas, como a própria terapia antirretroviral. Devido à imunossupressão causada pelo HIV, é muito comum outras infecções virais associadas, como o vírus da hepatite B, CMV, vírus da hepatite C, herpes-vírus e vírus varicela-zóster (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012). O HIV parece aumentar a capacidade infectante do vírus B, sendo esta coinfeção, a causa mais comum de hepatite viral crônica nos pacientes com HIV (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012).

A maioria dos lactentes com toxoplasmose congênita é assintomático ao nascimento. Entretanto, a toxoplasmose pode provocar hiperbilirrubinemia direta em 40% dos lactentes e hepatoesplenomegalia em 60% (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Pode também se manifestar com comprometimento hepático tardio, com hepatoesplenomegalia e aminotransferases elevadas, com possibilidade de progressão para disfunção hepatocelular grave, fibrose e ascite. O protozoário pode ser identificado na placenta dos lactentes infectados ou em amostras do sedimento do líquido espinhal, não sendo comum seu achado no fígado (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Sorologias persistentemente elevadas na mãe ou no lactente são sugestivas de infecção. O tratamento pode impedir a progressão do acometimento hepático (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012).

2.2.3. Fibrose cística

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva que ocorre por desordem do transporte iônico, podendo afetar pulmões, pâncreas, fígado e intestino (SHAPIRA et al., 1999). Apresenta frequência de 1:2000-3000 nascidos vivos (FIGIEL et al., 2012). Os sinais e sintomas incluem infecções pulmonares recorrentes, insuficiência pancreática, colestase neonatal e elevados níveis de cloro no suor (FIGIEL et al., 2012).

A doença hepática é uma complicação relativamente frequente e precoce da FC (COLOMBO, 2007). Anormalidades hepatobiliares em pacientes com FC são de natureza variada, e podem ser atribuídas a defeito genético subjacente ou relacionadas à doença sistêmica e desnutrição. Maior relevância clínica é dada à cirrose biliar focal, resultante da obstrução biliar e fibrose progressiva periportal, devido à extensão do processo fibrogênico. Este processo, inicialmente focal, pode provocar uma cirrose biliar multilobular, hipertensão portal e, eventualmente, insuficiência hepática (COLOMBO, 2007; MOYER; BALISTRERI, 2009). Complicações da doença hepática representam a terceira causa mais frequente de morte em pacientes com FC (HERMAN; DOCKTER; LAMMERT, 2010).

2.2.4. Hipoplasia dos ductos biliares interlobulares (Ductopenia)

A ductopenia existe sob duas formas: síndrome (síndrome de Alagille ou displasia artério-hepática) e não-sindrômica.

A síndrome de Alagille é uma doença autossômica dominante com um amplo espectro de apresentações clínicas. Sua prevalência é de 1:70.000-100.000 nascidos vivos (UBEROS; MORENO; MUNOZ-HOYOS, 2012). Os critérios diagnósticos incluem: achado histopatológico de escassez de ductos biliares à biópsia hepática (ductopenia) associado a pelo menos três das cinco principais manifestações clínicas extra-hepáticas. Estas podem ser: colestase neonatal, embriotoxon posterior, anomalias cardíacas (estenose ou atresia da artéria pulmonar, ducto arterioso patente, tetralogia de Fallot), anomalias vertebrais (vértebra em asa

de borboleta) e fácies características (fronte e queixo proeminentes, olhos encovados, hipertelorismo, raiz nasal plana) (UBEROS; MORENO; MUNOZ-HOYOS, 2012).

Há casos de apresentação mais branda da síndrome, manifestando-se com icterícia prolongada por hiperbilirrubinemia conjugada e/ou sinais e sintomas cardíacos em recém-nascidos (UBEROS; MORENO; MUNOZ-HOYOS, 2012). A grande maioria dos casos se apresenta com icterícia, déficit de crescimento ou sintomas cardiovasculares antes dos 6 meses de vida.

A colestase se apresenta com hepatoesplenomegalia, coagulopatia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e até xantomas (UBEROS; MORENO; MUNOZ-HOYOS, 2012). A colestase crônica ocorre em aproximadamente 95% dos casos, o que pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática, com necessidade de transplante hepático em 15% dos casos (TURNPENNY; ELLARD, 2012).

A forma não-sindrômica apresenta a mesma patologia de hipoplasia ductal, com consequente colestase neonatal. Entretanto, não há outros achados extra-hepáticos típicos da forma sindrômica (FIGIEL et al., 2012).

2.2.5. Doenças metabólicas

O fígado é o sítio primário para a maioria dos erros inatos do metabolismo, por participar da síntese, armazenamento, geração de energia e eliminação de substâncias tóxicas do organismo (FAGUNDES; FERREIRA; ROQUETE, 2012). Defeitos em qualquer uma das etapas citadas são responsáveis por desencadear doenças metabólicas raras e, muitas vezes, potencialmente graves (MATTAR, 2009). As doenças metabólicas são responsáveis por cerca de 20% dos casos de colestase neonatal (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). O diagnóstico precoce possibilita a imediata instituição do tratamento adequado e evita evolução significativa da doença (BEZERRA, 2003).

Galactosemia é uma desordem do metabolismo dos carboidratos, resultado da deficiência da enzima galactose 1-fosfato uridiltransferase (FIGIEL et al., 2012). A forma clássica da doença se apresenta com: déficit do crescimento, sintomas digestivos (vômitos e diarreia), hipoglicemia ocasional, alterações hepáticas (hepatomegalia, coagulopatia, icterícia, hipertensão porta, ascite), alterações oculares (catarata, descolamento de retina e hemorragia

intra-ocular), retardo mental, tubulopatia renal e sepse por *Escherichia coli*(ROQUETE, 2000). A expressão clínica varia da forma leve, com diarreia e vômitos coincidentes com a ingestão de alimentos com galactose (leite e derivados), até a insuficiência hepática aguda grave (ROQUETE, 2000).A primeira suspeita de galactosemia pode ser detectada pelo teste do pezinho ampliado (FAGUNDES; FERREIRA; ROQUETE, 2012).O diagnóstico é sugerido pela presença de substâncias redutoras na urina, e confirmado pela presença de atividade da enzima galactose-1-fosfato uridil-transferase em eritrócitos, leucócitos, ou fígado(FIGIEL et al., 2012).Achados ultrassonográficos de esteatose hepática e na tomografia computadorizada (TC) de derivação porto-sistêmica também sugerem galactosemia(FIGIEL et al., 2012). A instituição de uma dieta isenta de galactose pode reverter o quadro, desde que iniciada precocemente (ROQUETE, 2000). A amamentação está formalmente contraindicada (FAGUNDES; FERREIRA; ROQUETE, 2012).

A intolerância hereditária à frutose é decorrente da deficiência da enzima aldolase B, transmitida por herança autossômica recessiva(ROQUETE, 2000). A doença se inicia com a introdução da sacarose/frutose na dieta, sendo a hipoglicemia o sintoma mais comum e, por vezes, o inicial (FAGUNDES; FERREIRA; ROQUETE, 2012). Associado ao quadro pode havercolestase, vômitos, cólicas, diarreia, inapetência, atraso no desenvolvimento e coagulopatias (BEZERRA, 2003).Quanto mais precocemente a dieta rica em frutose for introduzida, mais graves serão as manifestações clínicas. O diagnóstico é confirmado pela detecção direta da enzima em fragmento de tecido hepático ou de intestino delgado(ROQUETE, 2000). O tratamento consiste em retirar todo alimento ou medicamento da dieta, que contenha frutose, sacarose e sorbitol(ROQUETE, 2000).

Tirosinemiahepatorrenal, ou tirosinemia hereditária tipo 1, é um distúrbio do metabolismo da tirosina, provocado pela deficiência da enzima hidrolasefumarilacetoacetato(BEZERRA, 2012).Manifesta-se sob a forma aguda ou crônica. A forma aguda geralmente já se apresenta no primeiro mês de vida, com disfunção hepática progressiva e síndrome de Fanconi(BEZERRA, 2012). Apresenta alta mortalidade nos primeiros seis meses de vida se o lactente não for submetido a transplante hepático (ROQUETE, 2000). Naforma crônica,as principais manifestações são o raquitismo resistente à vitamina D e crises neurológicas, podendo apresentar tubulopatia renal grave (BEZERRA, 2012). A principal complicação da tirosinemia é o desenvolvimento dehepatocarcinoma, que pode afetar até 37% dos pacientes com mais de 2 anos, exigindo monitorização com alfa-fetoproteína e US abdominal semestrais(ROQUETE, 2000; BEZERRA, 2012).Ao laboratório, encontramos níveis elevados de fenilalanina, tirosina e metionina séricos, e sumário de urina com elevação da succinil-

acetona, aminoacidúria, fosfatúria, glicosúria e hipercalcúria. O tratamento consiste na restrição dietética de fenilalanina e tirosina, sendo efetiva apenas sobre a tubulopatia. A doença hepática requer transplante hepático (ROQUETE, 2000).

O hipotireoidismo está envolvido na redução do consumo hepático de oxigênio, na produção e fluxo biliar, e na redução da excreção de sais biliares (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012). Como consequência, em casos avançados da doença, há elevação do colesterol, triglicérides e bilirrubina. É comum a apresentação com hepatomegalia e discreta elevação nas enzimas hepáticas (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012). No período neonatal, cerca de 20% dos pacientes com hipotireoidismo congênito apresentam icterícia prolongada (DE TOMMASO; HESSEL; BELLOMO-BRANDÃO, 2012).

2.2.6. Deficiência de alfa 1-antitripsina

A alfa 1-antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína polimórfica, sintetizada pelos hepatócitos e macrófagos alveolares (FARIA et al., 2005). Sua principal função é inibir a elastaseneutrofílica e contribuir para o sistema imune como uma proteína anti-inflamatória (KALSHEKER, 2009). A A1AT é codificada por um único gene Pi (inibidor da protease) altamente polimórfico, sendo as variantes deficientes (S e Z) responsáveis pela redução dos seus níveis (DE TOMMASO, 2009). O genótipo PiZZ está associado a doença hepática na maioria dos casos (KALSHEKER, 2009).

A deficiência de A1AT predispõe os indivíduos que fumam ao desenvolvimento de enfisema pulmonar na quarta-quinta década da vida e à cirrose hepática na infância, em cerca de 10% dos casos, com a apresentação inicial de icterícia neonatal prolongada (KALSHEKER, 2009). É responsável por cerca de 10% dos casos de colestase neonatal (DOS SANTOS; DE CARVALHO; SEIXAS, 2012). Sua deficiência constitui a causa genética mais comum de doença hepática em crianças e lactentes, sendo a hepatite neonatal a manifestação clínica mais frequente, em 5 a 10% dos casos (DE TOMMASO, 2009). O diagnóstico é feito através da detecção de baixos níveis séricos de A1AT, biópsia hepática (FREGONESE; STOLK, 2008) e / ou análise por fenotipagem/genotipagem, sendo este o método padrão-ouro na confirmação diagnóstica (DE TOMMASO, 2009). Em casos confirmados da doença, todos os irmãos do paciente devem ser submetidos a exames de triagem (FREGONESE; STOLK, 2008).

O único tratamento efetivo para a doença hepática na infância é o transplante de fígado(KALSHEKER, 2009).

2.2.7. Colestase por Nutrição Parenteral Total (NPT)

Em recém-nascidos, principalmente prematuros que requerem NPT prolongada, a doença hepática provocada pela nutrição representa importante causa de mortalidade precoce(DOS SANTOS; DE CARVALHO;SEIXAS, 2012).A colestase por NPT é mais comum: em neonatos prematuros, neonatos baixo peso ao nascer, na presença de sepse, e diante do uso prolongado de NPT (GUGLIELMI, 2008).As complicações relacionadas a NPT variam de discreto aumento nas enzimas hepáticas até esteatose, esteato-hepatite, colestase, colangite, fibrose e cirrose (DOS SANTOS; DE CARVALHO;SEIXAS, 2012). A suspeita de colestase por NPT deve ser sempre levantada diante de um recém-nascido que esteja em nutrição parenteral, como nos casos de enterocolite necrotizante e mal-formações intestinais congênitas(GUGLIELMI, 2008).A maioria das crianças quando abordadas com instituição de abordagens preventivas e de uma dieta enteral, apresenta reversão da doença hepática. Entretanto, a elevação persistente de bilirrubinas aponta para mau prognóstico, com alta mortalidade por insuficiência hepática. Nestes casos, o transplante hepático pode ser considerado (DOS SANTOS; DE CARVALHO;SEIXAS, 2012).

1. Referências

- ALAGILLE, D. Cholestasis in the first 3 months of life. *Progr Liv Dis*1979;6:471-85.
- BELLOMO-BRANDÃO, M.A.;PORTA, G.;HESSEL, G. Avaliação clínica e laboratorial de 101 pacientes com colestase neonatal intra-hepática. *ArqGastroenterol*. 2008;45(2): 152-5.
- BELLOMO-BRANDÃO, M.A. et al. Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol* - Vol. 15, No 4, 2009
- BELLOMO-BRANDÃO, M.A. et al. Cytomegalovirus frequency in neonatal intrahepatic cholestasis determined by serology, histology, immunohistochemistry and PCR. *World J Gastroenterol*. Vol. 15(27): 3411–3416, 2009.
- BELLOMO-BRANDÃO, M.A. et al. Diagnóstico diferencial de colestase neonatal - parâmetros clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria* - Vol. 86, Nº 1, 2010
- BEZERRA, J.A. Outras doenças metabólicas do fígado. In: FERREIRA, C.T.;CARVALHO, E.;SILVA L.R. ed. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.
- BEZERRA, J.A. Distúrbios do metabolismo das proteínas. In: SILVA, L.R.;FERREIRA, C.T.; De CARVALHO, E. *Hepatologia em Pediatria*. São Paulo: Manole, 2012.
- CARVALHO, E.;IVANTES, C.A.P.; Bezerra, J.A. Extrahepaticbiliaryatresia: currentconceptsand future directions. *J Pediatr*(Rio J). 2007;83(2):105-120
- DE CARVALHO, E. et al. Atresia das vias biliares: Experiência Brasileira. *J Pediatria* (Rio J) 2010; 86 (6):473-9.
- CHANG, M.H. Hepatitis B virusinfection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12(3):160-7.
- CHARDOT, C. et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr*2001;138:224–8.
- CHARDOT, C. Biliary Atresia. *Orphanet J of Rare Diseases* 2006, 1:28.
- CHEN, S.M. et al. Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006; 117:1147-54.
- COLOMBO, C. Liver disease in cystic fibrosis. *CurrOpinPulm Med*. 2007;13(6):529-36.
- DANESINO, C.;SPADONI, E.;BUZZI, A. Familial biliary atresia. *AmJMed Genet*. 1999;85:195.

- DAVENPORT, M. Biliary atresia. *SeminPediatr Surg.* 2005;14:42-8.
- EDLICH, R.F. et al. Rubella and congenital rubella (German measles). *J LongTermEffMedImplants.*2005;15(3):319-28.
- FAGUNDES, E.D.T.;FERREIRA, A.R.;ROQUETE, M.L.V. Distúrbios do metabolismo dos carboidratos. In: SILVA, L.R.;FERREIRA, C.T.; DECARVALHO, E. *Hepatologia em Pediatria.* São Paulo: Manole, 2012.
- DE FARIA, E.J. et al. Association between alpha 1 antitrypsin deficiency and cystic fibrosis severity. *J Pediatr.* 2005; 81(6):485-90.
- FIGIEL, S.C. et al. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis. *Radiology Case.* 2012 Feb; 6(2):29-38
- FREGONESE, L.; STOLK, J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet Journal of Rare Disease.*2008; 3:16.
- GUGLIELMI, F.W. et al. Cholestasis Induced by Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis* 12 (2008) 97–110.
- HABER, B.A.;RUSSO, P. Biliary atresia. *GastroenterolClin North Am.* 2003;32:891-911.
- HERRMANN, U.;DOCKTER, G.;LAMMERT, F. Cystic fibrosis-associated liver disease.*Best Pract Res ClinGastroenterol.*2010;24(5):585-92.
- HESSEL, G. et al. The role of the abdominal ultrasonography and percutaneous liver biopsy in the differential diagnosis of neonatal cholestasis.*ArqGastroenterol* 1994;31:75-82.
- HSIAO, C.H. et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology.* 2008;47:1233-40.
- KALSHEKER, N.A. Alpha 1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J ClinPathol.* 2009; 62(10):865-9.
- MAGGIORE, O. et al. Diagnostic value of serum g-glutamyltranspeptidase activity in liver diseases in children. *J PediatrGastroenterolNutr*1993;12:21–6.
- MATTAR, R.H.G. da M. Diagnóstico diferencial de colestase intra e extra-hepática em recém-nascido e lactente. In: TOMMASO, A.M.A.;PORTA, G.; ed. *Manual de hepatologia pediátrica.* São Paulo: ATHENEU, 2009.
- MCKIERNAN, P.J.;BAKER, A.J.;KELLY, D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.
- MCLIN, V.A.;BALISTRERI, W.F. Approach to Neonatal Cholestasis. In: WALKER, W.A.;DURIE, P.R.;HAMILTON, J.R.;WALKER-SMITH, J.A.;WATKINS, J.B. editors.

Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 4rd ed. Ontario: BC Decker; 2004. p. 1079-93.

- MILEWSKA-BOBULA, B. Congenital cytomegalovirus infection-clinical characteristics including prenatal diagnosis. *Med. WiekuRozwoj.* 2003; 7(3):123-7.

-MOYER, V. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J PediatrGastroenterolNutr* 2004;39:115-28.

- MOYER, K.;BALISTRERI, W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis.*CurrOpinGastroenterol.* 2009;25(3):272-8.

- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Pediatric HIV.United States of America, 2013.Disponível em: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=988&Itemid=905>. Acesso em: 20 jun. 2013.

- ROQUETE, M.L.V. Colestase Neonatal. *J. Pediatric.* 76 (Supl.2): 187-197, 2000.

- DE SANTIS, M.et al.Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and ClinicalManagement – Artigo de revisão. *InfectiousDiseases in ObstetricsandGynecology.* 2012

- DOS SANTOS, J.L.; DE CARVALHO, E.; SEIXAS, R.B.P.M. Colestase neonatal. In: SILVA, L.R.; FERREIRA, C.T.; DE CARVALHO, E. *Hepatologia em Pediatria.* São Paulo: Manole, 2012.

-SHAPIRA, R. et al. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999;81:125–128.

-SOKOL, R.J. Medical management of neonatal cholestasis. In: BALISTRERI, W.F.; STOKEN, J.T. *Pediatric hepatology.* New York: Hemisphere; 1990. p.41-76.

- SOKOL, R.J. et al. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2003;37:4-21.

- SOKOL, R.J. et al. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop.*Hepatology.* 2007;46:566-81.

- DE TOMMASO, A.M.A. Deficiência de alfa 1-antitripsina. In: TOMMASO, A.M.A.; PORTA, G. ed. *Manual de hepatologia pediátrica.* São Paulo: ATHENEU, 2009.

- DE TOMMASO, A.M.A.; HESSEL, G.; BELLOMO-BRANDÃO, M.A. O fígado nas doenças sistêmicas. In: SILVA, L.R.; FERREIRA, C.T.; DE CARVALHO, E. Hepatologia em Pediatria. SãoPaulo: Manole, 2012
- TURNPENNY, P.D.; ELLARD,S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012 March; 20(3): 251–257.
- UBEROS, J.; MORENO, L.; MUÑOZ-HOYOS, A. Hypertension and Biliary Ductopenia in a Patient with Duplication of Exon 6 of the *JAG1* Gene. Clin Med Insights Pediatr.2012; 6: 61–66.
- ZERBINI, M.C. et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. Mod Pathol. 1997;10:793-9.