

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação
é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatría no contexto do 16º Congresso Nacional
de Pediatría, para seu uso pessoal, tal como
submetido pelo autor

© 2015 pelo autor

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

PROTOCOLO DE COLESTASE NEONATAL

A VISÃO DO NEONATOLOGISTA

JOANA SALDANHA

Serviço de Neonatologia

Director: Carlos Moniz

Departamento de Pediatria

Directora: Maria do Céu Machado

16 CONGRESSO
NACIONAL DE
PEDIATRIA
22-24 OUTUBRO 2015 | ALBUFEIRA



Coolestase na UCIN



RNMBP, 3 semanas de vida, icterícia ligeira mas com agravamento, fezes “amareladas”
DMH, surfactante, VM, NEC, dieta zero, APT,PCA, Ibuprofeno, Fototerapia, Antibioticos,
Cateteres. Análises: Bilirrubina total 12 mg/dl, directa 7 mg/dl

Colestase neonatal

Definição

Fisiopatologia

Etiologia

Factores de

Risco

Complicações

Diagnostic

Tratamento

Bílis - absorção de ácidos gordos e vit. lipossolúveis no intestino
- excreção drogas, toxinas, xenobioticos etc

➤ Aumento dos níveis séricos e intrahepáticos dos constituintes da bílis:

- Ácidos biliares
- Bilirrubina conjugada
- Colesterol, fosfolípidos, proteínas,electrolitos
- Drogas, vitaminas, esteroides e produtos do metabolismo lipídico
- Metais- ferro, cobre, manganês, zinco

COMPOSICION DE LA SECRECION BILIAR
(% por peso seco)



Colestase neonatal

Definição

Fisiopatologia

Etiologia

Factores de

Risco

Complicações

Diagnostico

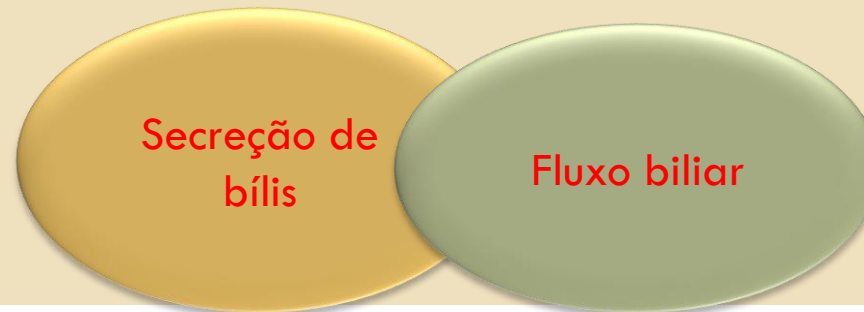
Tratamento

Icterícia

urina escura, fezes claras,
hepatomegália, dismorfias,
prematuridade, RCIU, etc etc
prurido

Bilirrubina total < 5mg/dl : conjugada > 1 mg/dl

Bilirrubina total > 5 mg/dl : conjugada > 20%



Coolestase neonatal

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE

HOSPITAL DE
SANTAMARIA

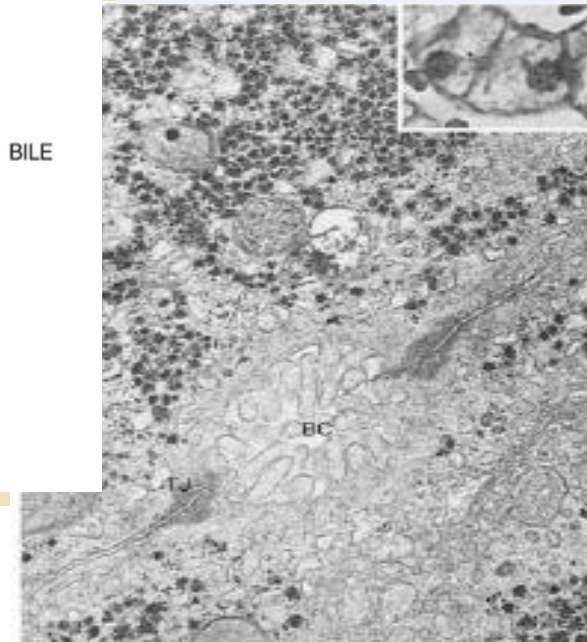
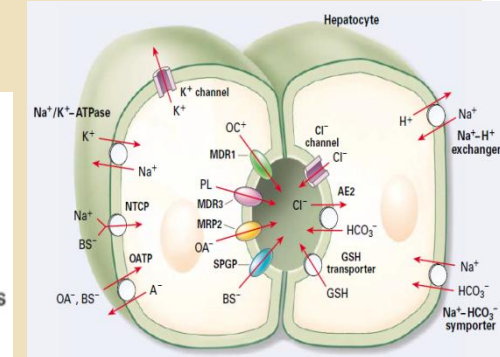
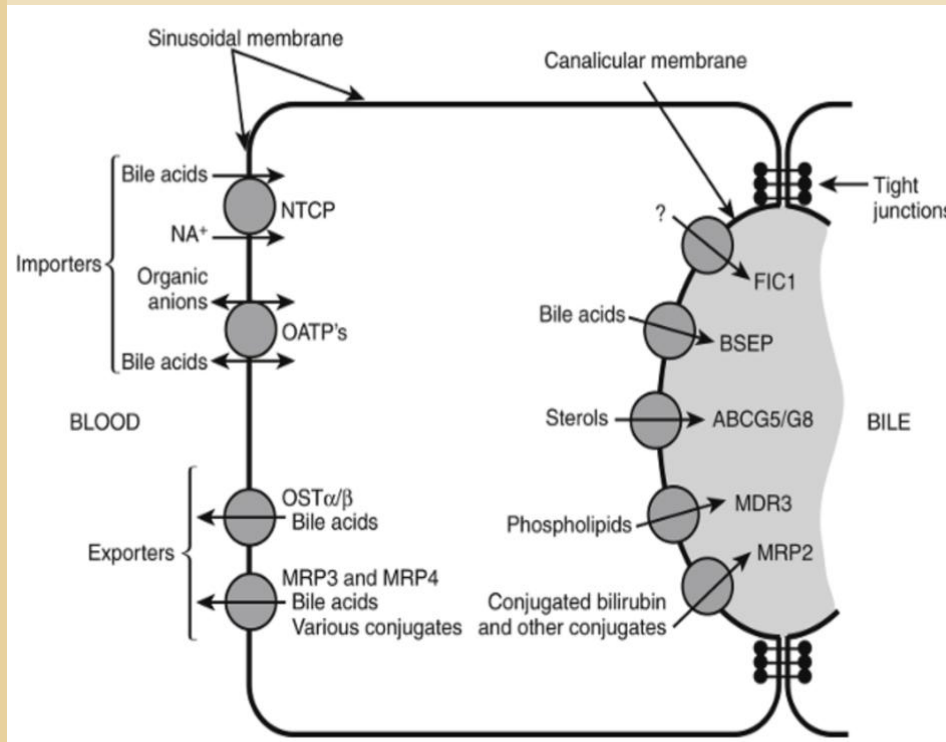
Hospital
PulidoValente



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
Risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

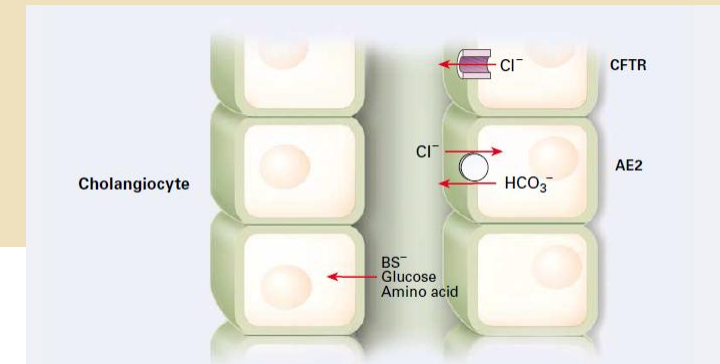
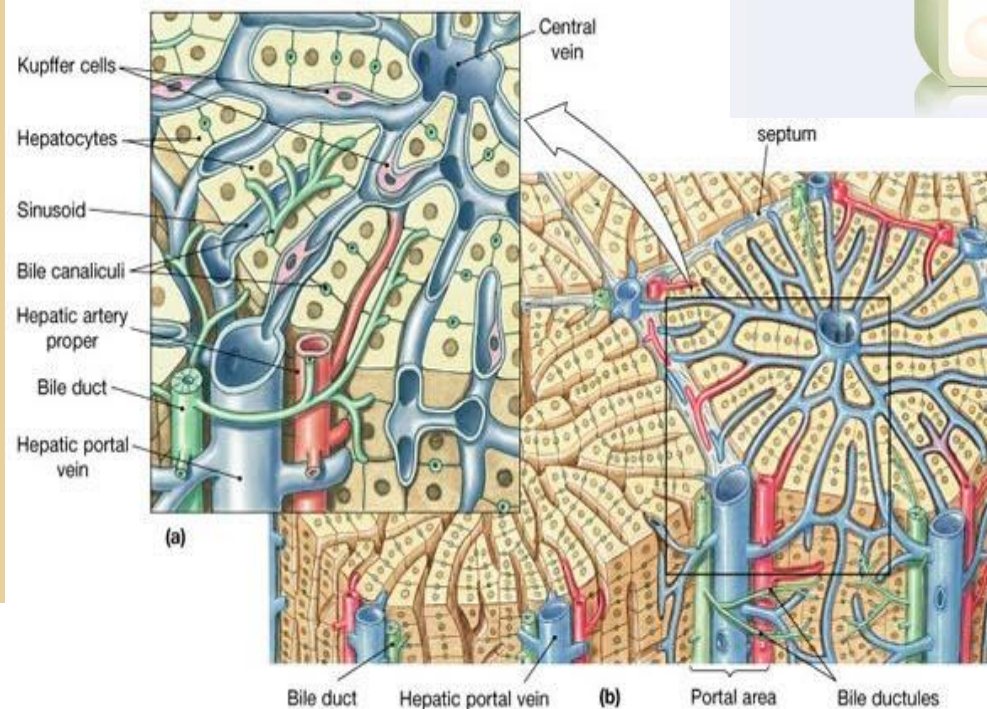
Defeitos primários de transporte hepatocelular/ excreção de bÍlis



Colestase neonatal

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
Risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

❑ Secundária a alterações da função ductal biliar ou sua estrutura



Colestase neonatal

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

Alterações hepatocelulares da excreção bilirrubina

➤ Hepatites primárias

- Hepatite neonatal idiopática (de células gigantes)

- Hepatite infecciosa

VHB , Rubéola, CMV, Toxoplasma, Coxsackie , Echoviruses 14 e 19, Herpes simplex e Varicela-zoster , Sífilis, *Listeria*, *Tuberculose*

➤ “Hepatites tóxicas”

- Doenças infecciosas sistémicas
- *Escherichia coli* (sepsis ou infeções urinárias)
- *Pneumococcus* , *Proteus* , *Salmonella*
- Diarreia idiopática
- Obstrução intestinal
- Alimentação parentérica
- Necrose isquémica

Colestase neonatal

Definição

Fisiopatologia

Etiologia

Factores de
risco

Complicações

Diagnostico

Tratamento

➤ Doenças hematológicas

- ❑ Eritroblastose fetal (formas graves)
- ❑ Porfíria eritropoietica congénita

➤ Doenças genético-metabólicas

- ❑ Def α_1 -Antitripsina, Galactosemia, Tirosinemia, Fructosemia
- ❑ Glicogen storage disease tipo IV
- ❑ Niemann-Pick, Gaucher, Wolman disease
- ❑ Sind. Zellweger
- ❑ Trisomia 18
- ❑ Fibrose quística
- ❑ Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)
- ❑ Hemocromatose
- ❑ Hipopituitarismo hereditário

Colestase neonatal

Definição

Fisiopatologia

Etiologia

Factores de

risco

Complicações

Diagnostico

Tratamento

- **Alterações ductais na excreção de bilirrubina**
 - ❑ **Atresia biliar extrahepática**
 - Isolada
 - Trisomia18
 - Síndrome poliesplenia-heterotaxia
 - ❑ **Atresia biliar intrahepática (não sindrômica *paucity of bile ducts*)**
 - ❑ **Sínd Alagille(DisplasiaArteriohepatica)**
 - ❑ **Atresia intrahepática associada a linfedema**
 - ❑ **Estenose extrahepática e quisto do colédoco**
 - ❑ **Síndrome da bÍlis espessa**
 - ❑ **Tumores hepáticos e tracto biliar**
 - ❑ **Linfadenopatia periductal**

Colestase na UCIN

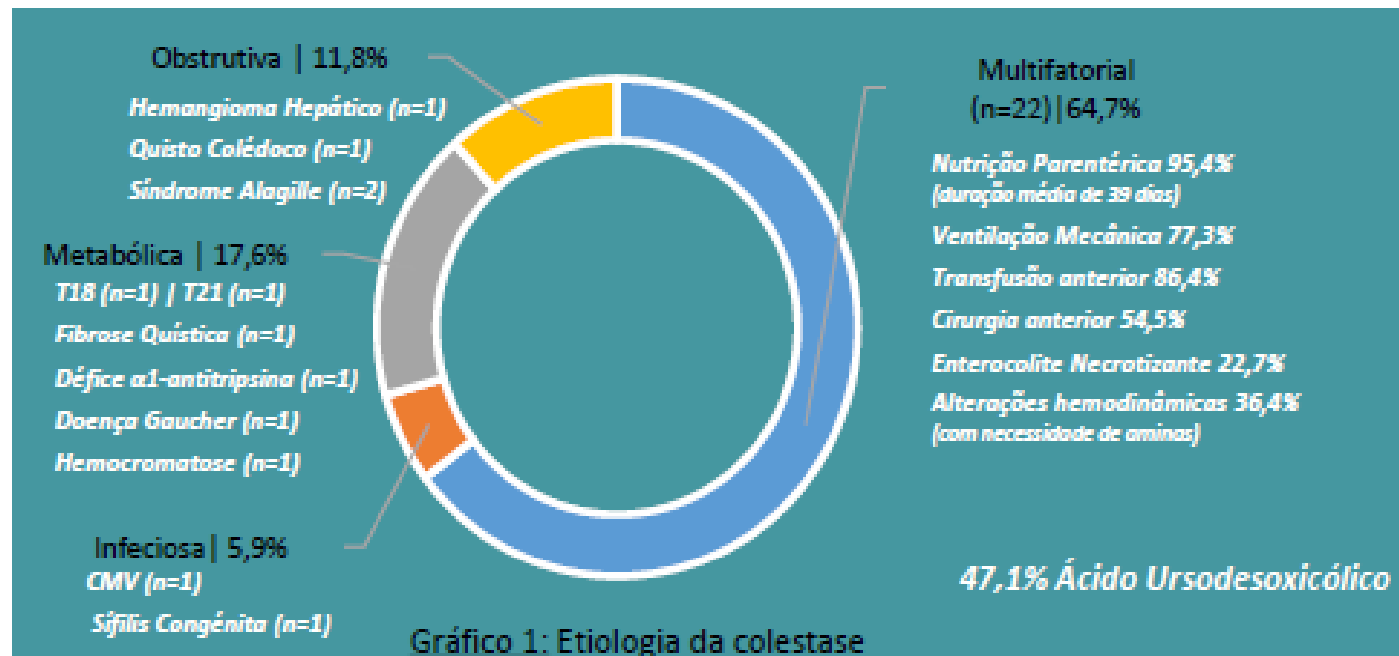
Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

- RN termo- 1/2000-2500
- RN internados em UCIN- 10-30%

Fischler B, Lamireau T. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014 Jun;38(3):263-7

UCIN do HSM: 34 RN com colestase

Mediana idade 31 sem. 62% RNMBP. 32,4% RCIU



Colestase na UCIN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

Factores associados a Colestase Neonatal Transitória

Prematuridade

Restrição de crescimento intra-uterino (RCIU)

Pré-eclâmpsia com hipertensão arterial materna

Gemelaridade

Asfixia neonatal

Dificuldade respiratória

Apneia

Enterocolite necrotizante

Líquido amniótico meconial

Hipoglicemia

Infecção bacteriana

Malformações congénitas (cardíacas, digestivas)

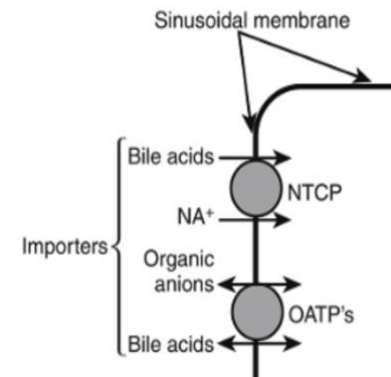
Alimentação parentérica total

Coolestase na UCIN

Definição
Importancia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostic
Tratamento

Coolestase na prematuridade:

- ❖ Síntese de SB e *pool* total - cerca 1/3 RN de termo
- ❖ Conjugação predominante com taurina
- ❖ Imaturidade de todos os mecanismos de destoxificação hepática
- ❖ Menor expressão dos transportadores “importadores” do hepatócito



Indução maturativa – aumenta o *pool* de bÍlis para valores dos RN de termo

Colestase na UCIN

Definição
Importancia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

Colestase na sepsis/infecção:

➤ Inflamação:

endotoxinas--citoquinas($\text{TNF-}\alpha$ $\text{IL-1}\beta$)

supressão da expressão dos genes:

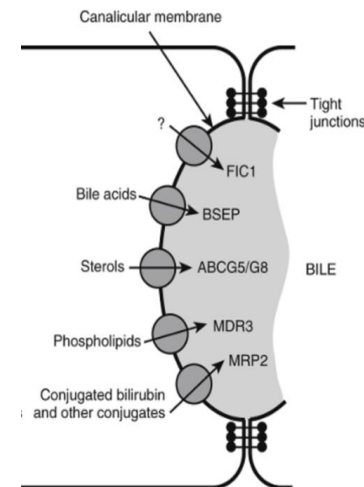
-NTCP e OATP- diminui entrada SB
para hepatócito

- BSEP

-MRP2- hiperbil conjugada

❖ Sepsis e ITU a E Coli, NEC

❖ Comorbilidades- pausa alimentar e APT, fármacos,
instabilidade hemodinâmica, hemólise



Colestase na UCIN

Definição
Importancia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostic
Tratamento

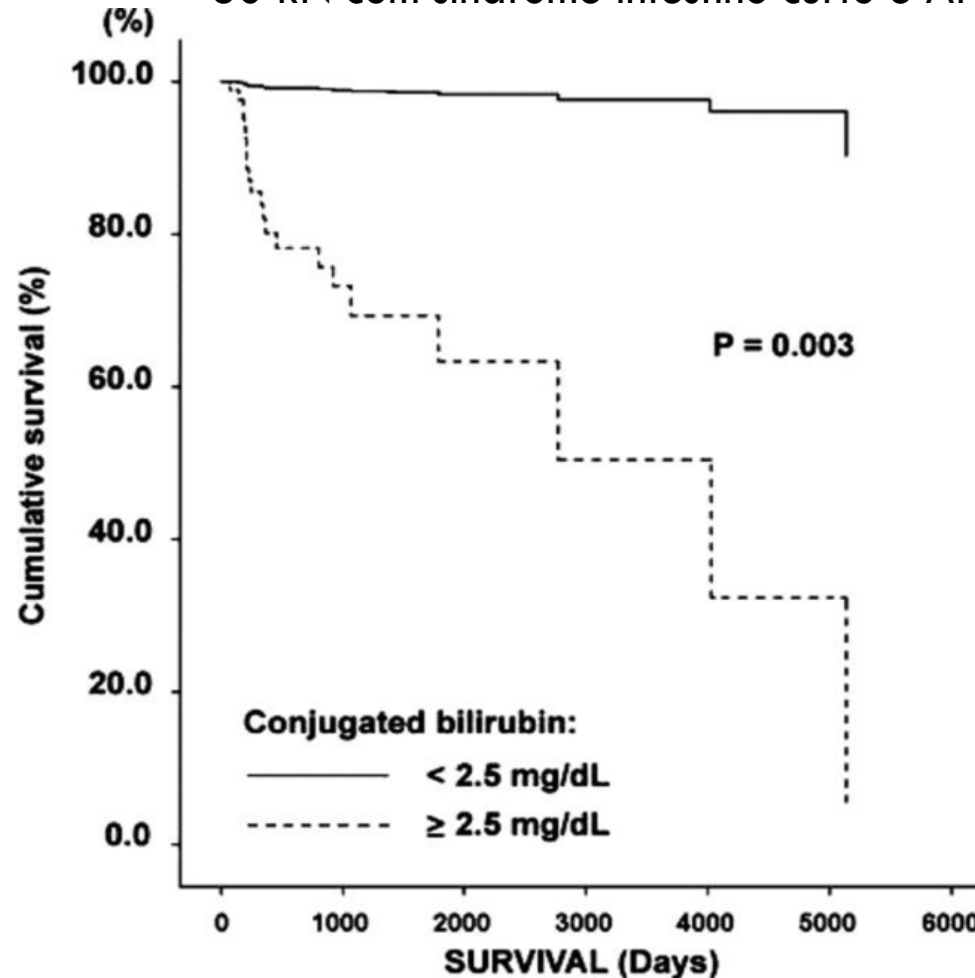
Coolestase da APT:

- Geralmente transitória e multifactorial:
- Prematuridade extrema, NEC, malf intestinais e parede abdominal, sind hipomobilidade
- Lípidos derivados da soja- omega 6PUFA
- Aminoácidos e oligoelementos
- Exposição à luz lípidos e vitaminas aumenta libertação de peróxidos
- Duração
- Desuso do tracto GI
- Risco de infecção- acessos centrais
- Melhor com lípidos de óleo de peixe?

Colestase neonatal

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

80 RN com síndrome intestino curto e APT



Colestase na UCIN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

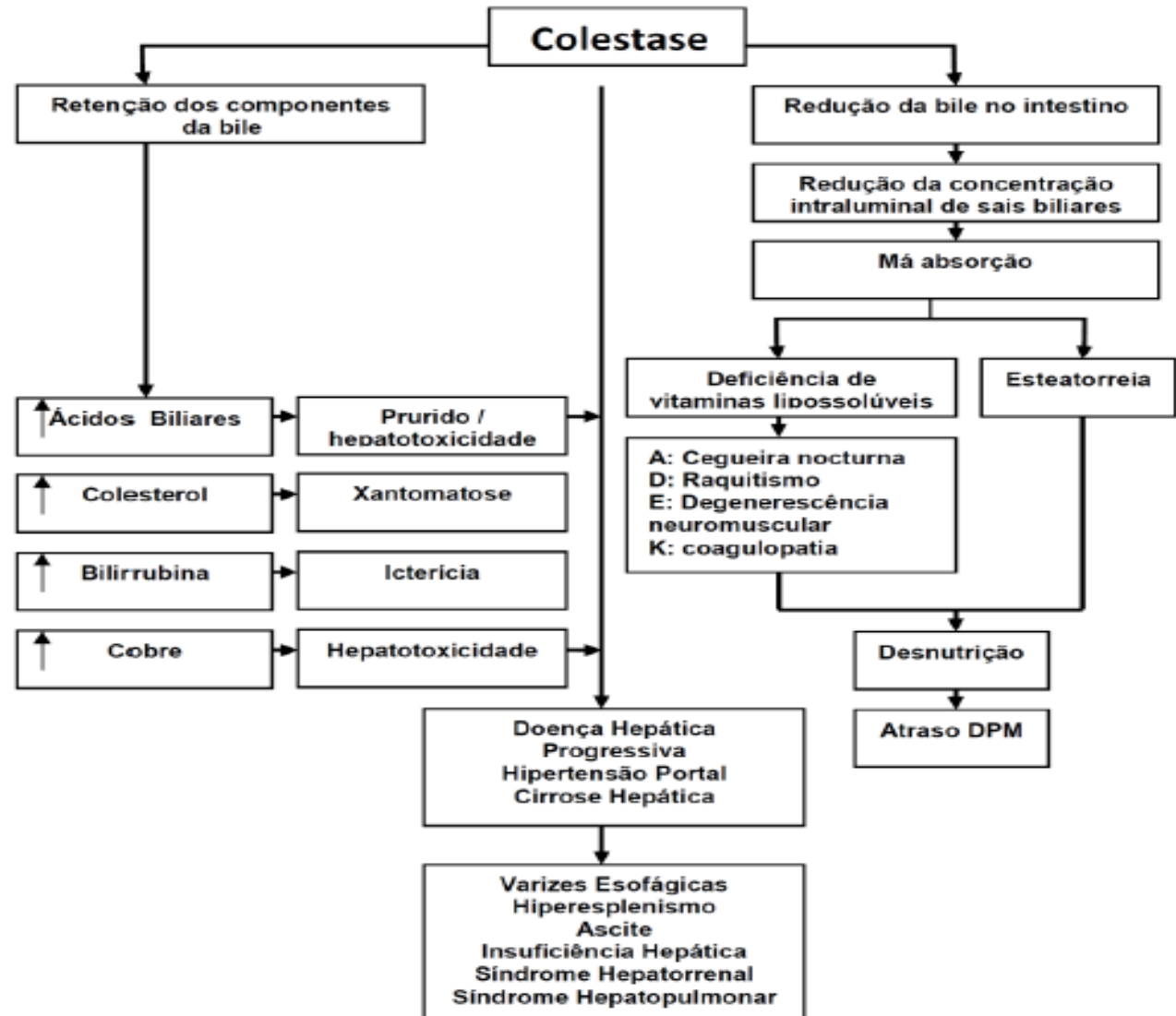
Definição
Importancia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

Coolestase relacionada com fármacos:

- Imaturidade hepática neonatal:
 - dos mecanismos protectores contra apoptose
 - diminuição da expressão de genes de sistemas de transporte
 - mecanismos anti-oxidantes deficientes
- ❖ Toxicidade directa-paracetamol
- ❖ Necrose de hepatocitos e colangiocitos
- ❖ Alt no transporte ácidos biliares
- ❖ Alt da viscosidade da bÍlis- cefalosporinas

Colestase neonatal

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento



Colestase na UCIN

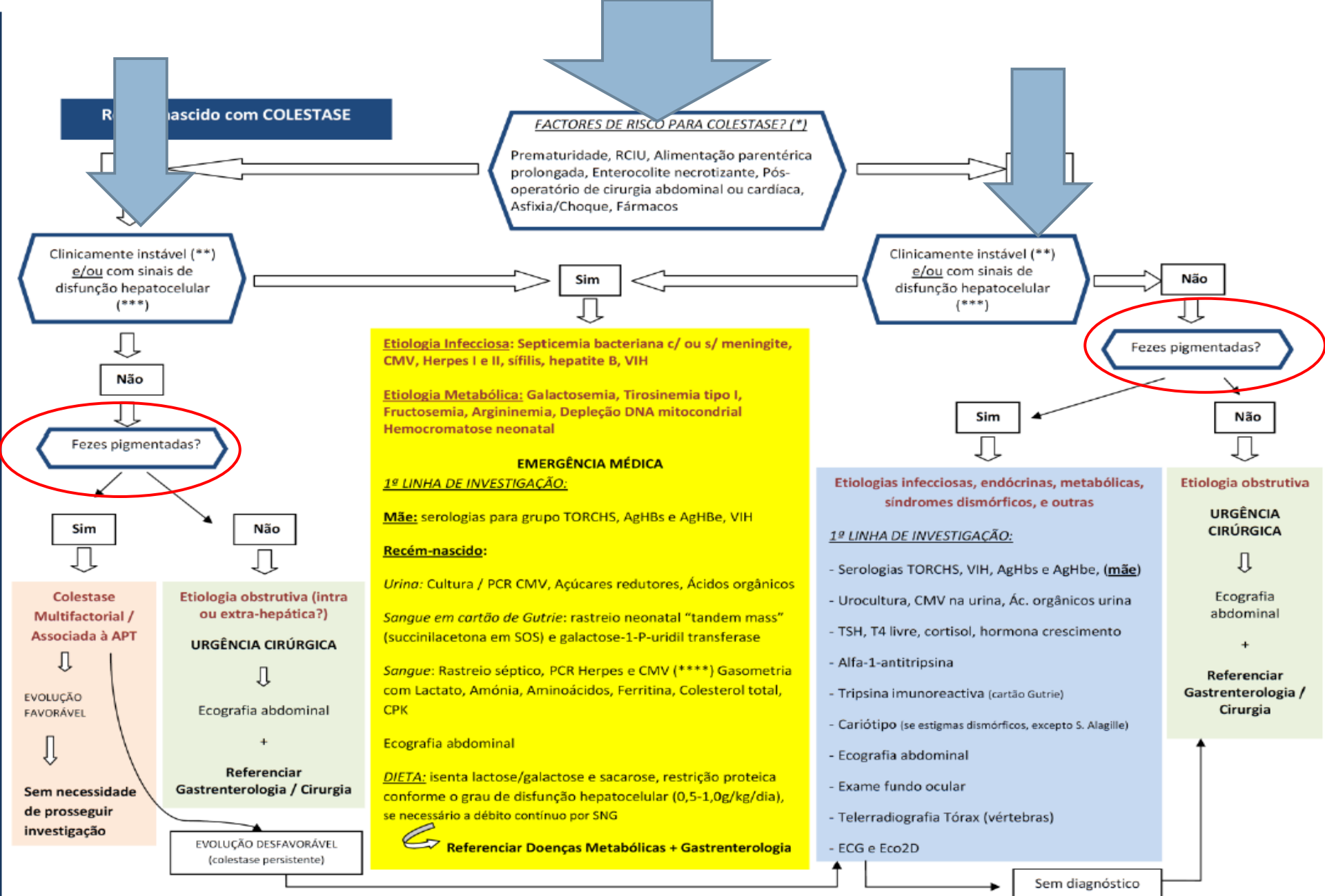
Definição
Importancia
Etiologia
Factores de
risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

Marcha diagnóstica :

Provável etiologia

Gravidade do quadro clinico

- Sem expoliar/ lesar o RN
- Sem exagerar em exames inúteis
- Sem atrasar diagnostico



Hipoalbuminémia
Hipoglicémia,
Alt coagulação,
AST, ALT, GGT

Clinicamente instável (**)
e/ou com sinais de
disfunção hepatocelular
(***)

Febre, gemido,
hipotonia,
letargia/irritabilidade
convulsões, coma
vômitos, ascite,
sintomatologia
hemorrágica

Etiologia Infecciosa: Septicemia bacteriana c/ ou s/ meningite, CMV, Herpes I e II, sífilis, hepatite B, VIH

Etiologia Metabólica: Galactosemia, Tirosinemia tipo I, Fructosemia, Argininemia, Depleção DNA mitocondrial Hemocromatose neonatal

EMERGÊNCIA MÉDICA

1ª LINHA DE INVESTIGAÇÃO:

Mãe: serologias para grupo TORCHS, AgHBs e AgHBe, VIH

Recém-nascido:

Urina: Cultura / PCR CMV, Açúcares redutores, Ácidos orgânicos

Sangue em cartão de Gutrie: rastreio neonatal "tandem mass" (succinilacetona em SOS) e galactose-1-P-uridil transferase

Sangue: Rastreio séptico, PCR Herpes e CMV (****) Gasometria com Lactato, Amónia, Aminoácidos, Ferritina, Colesterol total, CPK

Ecografia abdominal

DIETA: isenta lactose/galactose e sacarose, restrição proteica conforme o grau de disfunção hepatocelular (0,5-1,0g/kg/dia), se necessário a débito contínuo por SNG



Referenciar Doenças Metabólicas + Gastrenterologia

FACTORES DE RISCO PARA COLESTASE? (*)

Prematuridade, RCIU, Alimentação parentérica prolongada, Enterocolite necrotizante, Pós-operatório de cirurgia abdominal ou cardíaca, Asfixia/Choque, Fármacos

Sim

Clinicamente instável (**)
e/ou com sinais de
disfunção hepatocelular
(BRBL)

Estável

Fezes pigmentadas?

Sim

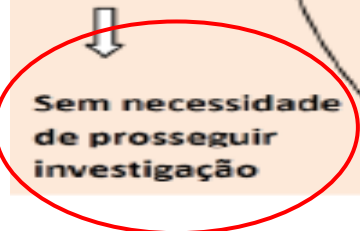
**Colestase
Multifactorial /
Associada à APT**

EVOLUÇÃO
FAVORÁVEL

**Sem necessidade
de prosseguir
investigação**

EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL
(colestase persistente)

Continuar investigação



FACTORES DE RISCO PARA COLESTASE? (*)

Prematuridade, RCIU, Alimentação parentérica prolongada, Enterocolite necrotizante, Pós-operatório de cirurgia abdominal ou cardíaca, Asfixia/Choque, Fármacos

Não

Clinicamente instável (**) e/ou com sinais de disfunção hepatocelular (***)

Não

Fezes pigmentadas?

Sim

Não

Etiologias infecciosas, endócrinas, metabólicas, síndromes dismórficas, e outras

1ª LINHA DE INVESTIGAÇÃO:

- Serologias TORCHS, VIH, AgHbs e AgHbe, (mãe)
- Urocultura, CMV na urina, Ác. orgânicos urina
- TSH, T4 livre, cortisol, hormona crescimento
- Alfa-1-antitripsina
- Tripsina imunoreactiva (cartão Gutrie)
- Cariótipo (se estigmas dismórficos, excepto S. Alagille)
- Ecografia abdominal
- Exame fundo ocular
- Telerradiografia Tórax (vértebras)
- ECG e Eco2D

Etiologia obstrutiva

URGÊNCIA CIRÚRGICA

Ecografia abdominal

+

**Referenciar
Gastroenterologia /
Cirurgia**

Sem diagnóstico

Colestase na UCIN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
Risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

1-Terapêutica de suporte:

- **Promoção do fluxo biliar:**
 - 1ª linha- Acido Ursodesoxicólico
 - 2ª linha- Rifampicina

- **Prevenção dos deficits de vitaminas e oligoelementos:**
 - Vitaminas ADEK
 - Doseamento de Ferro, Acido Fólico, Vit B12, Cálcio e Zinco

Colestase na UCIN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
Risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

➤ Prevenção da desnutrição:

- Aumento do aporte calórico 120-150% das necessidades basais
- APT- aa só 1-2 gr/kg, suspender CU e ZN. Substituir base de soja por óleo de peixe?
- Via entérica o mais rápido possível
- TCM

2-Terapêutica específica de cada situação quando disponível

Colestase na UCIN

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente



CENTRO
ACADÉMICO
DE MEDICINA
DE LISBOA

Definição
Fisiopatologia
Etiologia
Factores de
Risco
Complicações
Diagnostico
Tratamento

- Diagnostico precoce
- Bom senso na marcha etiológica
- Terapêutica atempada
- Abordagem multidisciplinar



Muito obrigada pela atenção!