

Colestase Neonatal. Uma Realidade em Cuidados Intensivos Neonatais *

A. OLIVEIRA, H. GUIMARÃES, A. SOUTO, A. MARTINS, M. MATEUS, M. C. D'OREY, N. TEIXEIRA SANTOS

*Departamento de Pediatria, Serviço de Neonatologia
Hospital de S. João – Porto*

Resumo

A hepatite neonatal e a atrésia biliar, foram durante muitos anos responsáveis pela maioria dos casos de colestase em recém-nascidos. Estudos mais recentes demonstram que a sépsis e a nutrição parenteral são actualmente as principais causas.

O objectivo deste estudo foi identificar a etiologia, a morbidade e a mortalidade nos recém-nascidos com colestase internados na nossa unidade.

Estudámos 12 recém-nascidos, 9 do sexo masculino, 3 do sexo feminino, com peso ao nascimento de 2505+/-110 g (935-3280) e idade gestacional 36.5+/-2 semanas (27-41) internados de Janeiro de 1992 a Dezembro 1994. Os diagnósticos foram: sépsis -9 (75%); fibrose quística 1 (8%); sífilis congénita -1 (8%) e hepatite de células gigantes - (8%). Cardiopatia congénita foi diagnosticada em 2 (16%) e malformações gastrointestinais em 3 (25%).

Seis (50%) necessitaram de alimentação parentérica. O início da colestase foi em média de 10.5 dias de vida. O tempo médio de internamento foi de 34.5 dias. Três (25%) faleceram por patologia de base não relacionada com a colestase.

A ecografia foi efectuada em todos os casos. A cintigrafia hepatobilíar e a biópsia hepática em 2 (16.6%). O fenobarbital foi utilizado no tratamento de 3 (25%).

Concluimos que a sépsis esteve presente na maioria dos casos e que também na maior parte deles se encontraram outras razões simultaneamente responsáveis pela colestase, o que confirma a etiologia multifactorial desta patologia. A existência de colestase nas U.C.I.N. é uma realidade, e todos os esforços devem ser realizados na tentativa da sua prevenção nomeadamente com o cumprimento rigoroso das normas de assépsia, bem como com a introdução precoce da alimentação entérica.

Palavras-chave: Colestase, Recém-nascido, Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais.

Summary

Some years ago, neonatal hepatitis and biliary atresia made up the majority of cases of cholestasis. New studies have shown that frequency of causes has changed, and today cholestasis resulting from sepsis, acidosis, parenteral nutrition is the majority of cases in newborn.

We have studied 12 newborns, 9 males, 3 females; birth weight: 2505+/-110 g (935-3280); gestational age: 36.5+/-2 weeks (27-41); admitted in neonatal intensive care unit between January 92 – December 94.

The aim of this study was to identify the etiology of cholestasis, morbidity and mortality in cholestatic newborns in our NICU.

Diagnosis were: Sepsis -9 (75%), cystic fibrosis -1 (8%); congenital syphilis -1 (8%); and giant cell hepatitis -1 (8%). Cardiac anomalies were identified in 2 (16%) and gastrointestinal in 3 (25%).

Six (50%) received parenteral nutrition.

The beginning of cholestasis was 10.5 +/-2 days and the discharge was 34.5+/- 5 days. The mortality was 25%.

Ultrasonography was performed in all cases. Hepatobilary scintigraphy and biopsy in 2 (16.6%).

Phenobarbital was the treatment in 3 (25%).

We concluded that sepsis was present in the majority of the cases, but in most of them we found at same time, other reasons accounting for cholestasis. Mortality and Morbidity are related to the etiology of cholestasis.

Our study confirm the etiology multifactorial of cholestasis.

Key-words: Cholestasis; newborn; Neonatal Intensive Care.

* Trabalho apresentado no IV Congresso Europeu de Gastrenterologia realizado em Berlim (17-21 de Setembro 95), no V Congresso Panamericano e Ibérico de Medicina Intensiva realizado em Lisboa (4-7 Junho 95), e no IV Congresso Português de Pediatria realizado na V Feira (27-29 de Abril 95).

Entregue para publicação em 05/07/96.

Aceite para publicação em 30/10/96.

Introdução

A colestase é uma entidade bem conhecida nas unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN). É secundária a uma diminuição do fluxo biliar, que leva a uma acumulação no sangue de substâncias normalmente excretadas pela bile (a bilirrubina, o colesterol, e os ácidos biliares) ⁽¹⁻³⁾.

São múltiplas as causas de colestase, estando em todas as situações implicada obstrução mecânica e/ou funcional da excreção hepática e da secreção biliar ⁽¹⁻³⁾.

É traduzida analiticamente por uma hiperbilirrubinemia directa igual ou superior a 1.5 mg/dl ou excedendo 15% da bilirrubina total ⁽¹⁻³⁾.

A identificação da etiologia da colestase (causas intra e extra-hepáticas) – impõe uma investigação urgente e exaustiva no sentido de iniciar uma terapêutica eficaz antes do aparecimento de lesões hepáticas irreversíveis, particularmente nas situações com indicação cirúrgica cujas mais frequentes neste grupo etário são a atrésia biliar, a perfuração do ducto biliar comum, o quisto do colédoco e o síndrome da bile espessa. O «timing» cirúrgico determina o prognóstico ^(3, 4).

Durante muitos anos a hepatite neonatal e a atrésia das vias biliares foram responsáveis pela maioria dos casos de colestase no recém-nascido (RN). As estatísticas actuais revelam que a colestase em RN de pré-termo internados em UCIN's é na maioria dos casos secundária a sépsis, nutrição parenteral total, ou fármacos e muito mais frequente que a secundária às outras duas causas no RN de termo ⁽³⁾.

Pretendemos pois, com este trabalho identificar a existência de colestase e sua etiologia, bem como a morbilidade e a mortalidade nos RN hospitalizados na UCIN do Hospital S. João no período compreendido de Janeiro 92 a Dezembro 94.

Material e Métodos

Foram analisados 1642 processos clínicos referentes aos recém-nascidos hospitalizados na UCIN do Hospital S. João no período compreendido entre 1/1/92 a 31/12/94.

Foram selecionados todos os casos em que havia registo de colestase. Foi aceite como definição de colestase uma hiperbilirrubinemia directa igual ou superior a 1.5 mg/dl ou um valor excedendo 15% da bilirrubina total.

Resultados

Estudaram-se 12 recém-nascidos: 9 (75%) do sexo masculino e 3 (25%) do sexo feminino. O peso ao nascimento foi de 2505 +/- 110 g (935-3280); a idade gestacional de 36.5 +/- 2 semanas (27-41).

Os motivos de admissão foram os seguintes: doença da membrana hialina (DMH) 2 (17%), sépsis 2 (17%), cardiopatia congénita 2 (17%), atraso de crescimento intrauterino (A.C.I.U.) (18%); gastosquisis 1 (8%), vólvulo e malrotação 1 (8%), oclusão intestinal secundária a fíleo meconial 1 (8%), policitemia 1 (8%), icterícia prolongada 1 (8%).

QUADRO I
Características individuais dos recém-nascidos

DOENTE (n.º)	SEXO	IDADE GESTACIONAL (semanas)	PESO (gramas)
1	M	27	935
2	F	32	1310
3	F	35	1300
4	M	36	2400
5	F	37	1820
6	M	37	2700
7	M	38	3180
8	M	38	3236
9	M	38	3650
10	M	39	3560
11	M	40	2700
12	M	41	3280
TOTAL:	M-9	MÉDIA	MÉDIA
12	F-3	- 36,5 +/- 2	- 2505 +/- 110

Destes recém-nascidos, 6 (50%) necessitaram de alimentação parentérica total – Quadro II.

QUADRO II
Motivo de admissão, início da colestase, e duração da alimentação parentérica total

DOENTE (n.º)	MOTIVO DE ADMISSÃO	INÍCIO DA COLESTASE	DURAÇÃO DA A.P.T.
1	DMH	D 35	D 29 a D 35
2	DMH	D 10	D 9 a D 18
3	Gastosquisis	D 12	D 5 a D 30
4	Sépsis	D 18	D 9 a D 15
5	A.C.I.U.	D 10	_____
6	Policitemia	D 5	_____
7	Ileo Meconial	D 6	D 4 a D 8
8	Icterícia prolongada	D 15	_____
9	Cardiopatia congénita	D 16	_____
10	Sépsis	D 4	_____
11	Cardiopatia congénita	D 26	D 4 a D 13
12	Vólvulo e malrotação	D 6	e D 28 a D 36

D = dias de vida

APT = alimentação parentérica total

As causas mais prováveis de colestase, o tratamento efectuado e a evolução destes recém-nascidos encontram-se representados no Quadro III.

O aparecimento de sinais clínicos e/ou biológicos de sépsis foi em todos os casos anterior ao aparecimento de colestase.

Verificou-se uma elevação das transaminases e da gammaglutamiltransferase em 4 RN ^(1, 8, 11, 12).

QUADRO III

Etiologia, tratamento e evolução à data da alta dos RN com colestase

DOENTE (n.º)	ETOLOGIA DA COLESTASE	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO
1	Sépsis/APT	Etiológico	Falecido
2	Sépsis	Etiológico	Colestase
3	Sépsis/APT	Etiológico	Falecido
4	Sépsis/APT	Etiológico	Sem colestase
5	Fibrose Quística	Etiológico/Fenobarbital	Colestase
6	Sépsis/APT	Etiológico	Colestase
7	Sépsis	Etiológico	Colestase
8	Sifilis	Etiológico	Colestase
9	Hepatite	Etiológico	Colestase
10	Sépsis	Etiológico	Colestase
11	Sépsis	Etiológico/Fenobarbital	Sem colestase
12	Sépsis	Etiológico	Falecido

O doseamento de α 1 anti-tripsina e a imunofenotipagem foi normal em todos os casos.

A pesquisa de substâncias redutoras na urina foi negativa em todos os RN. A ecografia hepatobiliar não revelou alterações significativas (nomeadamente dilatações da árvore biliar extra – hepática). Apenas em 2 RN^(8, 12), não foi possível a visualização da vesícula biliar, pelo que foi efectuada cintigrafia hepatobiliar (HIDA Tecn 99), tendo esta sido normal.

A biópsia hepática foi realizada também nos RN^(8, 12), tendo demonstrado no primeiro caso, alterações inflamatórias inespecíficas, e no segundo numerosas células gigantes, desorganização lobular, necrose e inflamação, alterações típicas de hepatite neonatal de células gigantes.

Durante o internamento faleceram 3 (25%) dos RN com o diagnóstico de colestase, estando a causa de morte não relacionada com a insuficiência hepática, mas sim com a patologia de base (sépsis).

Sete (58%), mantinham critérios de colestase à data da alta. Cinco RN frequentaram a consulta externa de neonatologia: em dois a bilirrubinemia directa normalizou aos 2 meses de idade, um dos recém-nascidos com cardiopatia congénita faleceu com 3 meses mantendo nessa data valores elevados de bilirrubina directa, e dois recém-nascidos abandonaram a consulta de neona-tologia ao fim de 2 consultas, sendo desconhecidos os valores das bilirrubinas nessa data.

Comentários

A colestase neonatal, traduz uma patologia importante consequente a anomalias estruturais hepatobiliares, infecções, doenças metabólicas e genéticas, toxicidade medicamentosa e nutricional sendo por vezes a etiologia desconhecida^(1, 2, 3).

A colestase em RN de pré-termo internados em UCIN's representa um grupo com etiologia completamente dife-

rente, relativamente aos RN de termo saudáveis, sendo na maioria dos casos secundária à sépsis e à alimentação parentérica^(1, 2, 3).

Quanto à etiologia da colestase, tal como está descrito na literatura, a sépsis foi a mais frequente sendo o diagnóstico de 9 (75%) RN, coexistindo em 4 destes RN a alimentação parentérica total como factor predisponente associado e a própria prematuridade. No RN n.º 2 não consideramos a APT como factor precipitante uma vez que a elevação da bilirrubina directa ocorreu um dia após o início da APT. A colestase em RN internados em unidades de cuidados intensivos neonatais é uma entidade multifactorial, não sendo possível na maioria dos casos identificar isoladamente uma causa. Representam assim factores predisponentes para esta patologia; a prematuridade, a existência de infecções graves, a impossibilidade de utilização da via entérica, e o recurso à alimentação parentérica total^(1, 2, 3, 5).

A alimentação parentérica embora possa originar colestase em qualquer doente com alimentação parentérica total prolongada, é mais comum em RN de pré-termo. Os factores implicados na lesão hepática são: a carga calórica excessiva, o alto aporte proteico e a não utilização simultânea da via enteral levando à não estimulação hormonal e da motilidade intestinal favorecendo desta forma a estase biliar e a proliferação bacteriana com formação de ácidos biliares tóxicos secundários^(1, 2, 3, 7).

O fenobarbital foi utilizado em três (25%) RN na dose de 5 mg/Kg/dia, dado o seu efeito colerético e hipocolesterolizante. Atendendo aos múltiplos efeitos laterais (sedação, interacção com outras drogas, efeitos cognitivos) e ausência de efeito cito-protector hepatocitário, actualmente damos preferência ao ácido ursodesoxicólico^(3, 6).

Em conclusão, a colestase nas UCIN é uma realidade, e todos os esforços devem ser realizados na tentativa da sua prevenção, nomeadamente com a adopção de: 1) medidas rigorosas de assépsia na prevenção da sépsis nosocomial; 2) introdução precoce da alimentação entérica descontínua, na tentativa de estimular a motilidade digestiva e diminuir a necessidade de APT.

BIBLIOGRAFIA

1. Behrman RE, Vaughn CV. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.
2. Avery GB, Fletcher MA, Macdonald G. Pathophysiology and management of the newborn. 4th ed. Philadelphia: JB Lipincott Company, 1994.
3. Shah HA, Spivak W. Neonatal Cholestasis: New approaches to diagnostic, evaluation and therapy. *Pediatric Clinics of North America* 1994; 41 (5): 943-63.
4. Holland RM, Lilly JR. Surgical jaundice in infants: other than biliary atresia. *Seminars in Pediatric Surgery* 1992; 1(2): 125-9.
5. Baker AJ, Portmann B, Westaby D. Neonatal Sclerosing Cholangitis in Two Siblings: A Category of progressive intrahepatic cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993; 17: 317-22.

6. Debray D, Parient D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing Cholangitis in children. *Journal of Pediatrics* 1994 Jan; 49-56.
7. Lai MW, Chang MW, Hsu SC. Differential Diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis: A Prospective Study. *Journal of Pediatr Gastroenterology and Nutrition* 1994; 18: 121-7.
8. Whittington P F, Freese DK, Alonso ME, Schwatzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and Biochemical Findings in Progressive Familiar Intrahepatic Cholestasis. *Journal of Pediatr Gastroenterology and Nutrition* 1994; 18: 134-41.
9. Alonso ME, Snover DC, Montag A. Histologic Pathology of Liver in Progressive Familiar Intrahepatic Cholestasis. *Journal of Pediatr Gastroenterology and Nutrition* 1994; 8: 128-33.
10. Linder N; Regev A, Gazit G, Carplus G. Noninvasive Determination of Neonatal Hyperbilirubinemia: Standardization for Variation in Skin Color. *American Journal of Perinatology* 1994 May; 11 (3): 223-5.
11. Dillon P, Belchis D, Tracy T, Cilley R, Hafer L, Krummel T. Increased Expression of Intercellular Adhesion Molecules in Biliary Atresia. *American Journal of Pathology* 1994 Aug; 145(2): 263-7.
12. Bancroft J, Bucuvalas J, Ryckman FC, Dudgeon D. Antenatal Diagnosis of Choledochal Cyst. *Journal of Pediatr Gastroenterology and Nutrition* 1994; 18: 142-5.

Correspondência: Arménia Oliveira V. Macedo

Serviço de Pediatria – Hospital S. João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200 PORTO