

Colestase neonatal: Uma abordagem desafiadora para pediatras diante dos principais diagnósticos diferenciais e tratamentos

Neonatal cholestasis: A challenging approach for pediatricians facing the main differential diagnoses and treatments

Coletasis neonatal: Un abordaje desafiante para los pediatras ante los principales diagnósticos diferenciales y tratamientos

Recebido: 05/05/2024 | Revisado: 13/05/2024 | Aceitado: 14/05/2024 | Publicado: 17/05/2024

Renata Dias Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1892-578X>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: renatadifer@yahoo.com.br

Leonardo Rodrigues Resende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4325-6255>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: leonardoitauna@yahoo.com.br

Resumo

Os sinais clínicos da colestase neonatal como icterícia, acolia, colúria são facilmente perceptíveis. Porém, cabe ao pediatra a rápida diferenciação da causa da hiperbilirrubinemia colestática devido ao quadro de urgência pediátrica cujo diagnóstico tardio pode ser potencialmente grave e letal. Este estudo objetivou identificar as principais causas de icterícia colestática em recém-nascidos e lactentes e como o pediatra pode realizar uma abordagem diagnóstica precoce e iniciar tratamento. Por se tratar de um artigo de revisão integrativa propõe auxiliar de forma prática a abordagem dos principais diagnósticos diferenciais da icterícia colestática e terapêuticas disponíveis. As bases bibliográficas pesquisadas: Cochrane, Embase, Medline e Pubmed. Os critérios de seleção foram artigos gratuitos na íntegra entre 2019 e 2024, em português, inglês ou espanhol, e presença de ao menos dois dos descritores. Assim, diante de um RN icterício com mais de duas semanas de vida o pediatra deve solicitar dosagem de bilirrubinas, pois a colestase é sempre patológica com valores da forma direta superiores a 1,0mg/dl e as causas podem ser extra ou intra-hepática com um quadro desafiador de diagnósticos diferenciais. Na extra-hepática temos a atresia biliar cuja abordagem cirúrgica precoce leva a prognóstico mais favorável. Por isso na investigação da colestase neonatal o pediatra precisa partir das doenças mais comuns priorizando as com tratamento cirúrgico devido risco de mortalidade. Sendo indispensável à investigação a realização da anamnese do binômio mãe-lactente, exame físico detalhado, avaliação das características das fezes, exames laboratoriais e de imagens, se necessário, biópsia com histopatológico e encaminhamento para especialista.

Palavras-chave: Colestase; Neonatal; Hiperbilirrubinemia; Atresia biliar; Colestase intra-hepática.

Abstract

The clinical signs of neonatal cholestasis such as jaundice, acholia, choluria are easily noticeable. However, it is up to the pediatrician to quickly differentiate the cause of cholestatic hyperbilirubinemia due to the pediatric emergency situation whose late diagnosis can be potentially serious and lethal. This study aimed to identify the main causes of cholestatic jaundice in newborns and infants and how pediatricians can carry out an early diagnostic approach and initiate treatment. As this is an integrative review article, it proposes to practically assist in addressing the main differential diagnoses of cholestatic jaundice and available therapies. The bibliographic bases searched: Cochrane, Embase, Medline and Pubmed. The selection criteria: free articles in full between 2019 and 2024, in Portuguese, English or Spanish, and the presence of at least two of the descriptors. Therefore, in the case of a jaundiced newborn over two weeks old, the pediatrician must request a bilirubin measurement, as cholestasis is always pathological with direct values greater than 1.0 mg/dl and the causes can be extra or intrahepatic with a challenging picture of differential diagnoses. In the extra hepatic we have biliary atresia whose early surgical approach leads to a more

favorable prognosis. Therefore, when investigating neonatal cholestasis, the pediatrician needs to start from the most common diseases, prioritizing those with surgical treatment due to the risk of mortality. It is essential to the investigation to carry out anamnesis of the mother-infant binomial, detailed physical examination, evaluation of the characteristics of the feces, laboratory and imaging tests, if necessary, biopsy with histopathology and referral to a specialist.

Keywords: Cholestasis; Neonatal; Hyperbilirubinemia; Biliary atresia; Intrahepatic cholestasis.

Resumen

Los signos clínicos de la colestasis neonatal, como ictericia, acolia y coluria, son fácilmente perceptibles. Sin embargo, corresponde al pediatra diferenciar rápidamente la causa de la hiperbilirrubinemia colestásica debido a la situación de urgencia pediátrica cuyo diagnóstico tardío puede ser potencialmente grave y letal. Este estudio tuvo como objetivo identificar las principales causas de ictericia colestásica en recién nacidos y lactantes y cómo los pediatras pueden realizar una aproximación diagnóstica temprana e iniciar el tratamiento. Al tratarse de un artículo de revisión integradora, se propone ayudar prácticamente a abordar los principales diagnósticos diferenciales de la ictericia colestásica y las terapias disponibles. Las bases bibliográficas investigadas: Cochrane, Embase, Medline y Pubmed. Los criterios de selección: artículos gratuitos completos entre 2019 y 2024, en portugués, inglés o español, y la presencia de al menos dos de los descriptores. Por lo tanto, en el caso de un recién nacido con ictericia mayor de dos semanas, el pediatra debe solicitar una medición de bilirrubina, ya que la colestasis siempre es patológica con valores directos mayores a 1,0 mg/dl y las causas pueden ser extra o intrahepáticas con un cuadro desafiante de diagnóstico diferencial, en el extrahepático tenemos la atresia biliar cuyo abordaje quirúrgico precoz conlleva un pronóstico más favorable, por lo que al investigar la colestasis neonatal el pediatra debe partir de las enfermedades más comunes, priorizando aquellas con tratamiento quirúrgico por el riesgo de mortalidad, siendo fundamental en la investigación la realización de anamnesis del binomio madre-bebé, examen físico detallado, evaluación de las características de las heces, pruebas de laboratorio y de imagen, si es necesario, biopsia con histopatología y derivación al especialista.

Palabras clave: Colestasis; Neonatal; Hiperbilirrubinemia; Atresia biliar; Colestasis intra-hepática.

1. Introdução

A colestase neonatal apresenta sinais clínicos como icterícia, acolia fecal, colúria e hepatomegalia facilmente perceptíveis e que podem caracterizar anormalidades do ducto biliar, disfunção hepatocelular e/ou metabólica em recém-nascidos e lactentes. O diagnóstico precoce e a identificação da causa são etapas fundamentais para a redução da morbimortalidade. Assim diante de um RN ou lactente icterico com mais de duas semanas de vida em uso de fórmula infantil o pediatra deve solicitar dosagem da hiperbilirrubinemia para diferenciação da icterícia fisiológica da patológica (Abbey, et al., 2019).

A icterícia colestática é sempre patológica com valores da bilirrubina direta superiores a 1,0mg/dl e as causas da doença podem ser extra ou intra-hepática com um quadro desafiador de diagnósticos diferenciais (Fligor et al., 2022). Entre as causas extra-hepáticas, Wu et al. (2022) alertam para urgência pediátrica da atresia biliar cujo diagnóstico tardio após sessenta dias de vida reduz o percentual de êxito na cirurgia de hepatoportoenterostomia de Kasai levando ao transplante hepático infantil e aumento na mortalidade.

Conforme destacado por Feldman e Sokol (2021) nos últimos vinte anos com os avanços na técnica de sequenciamento do DNA humano foi possível determinar de forma mais rápida e econômica causas genéticas das doenças colestáticas que acometiam grupos familiares com padrão genético/hereditário como, por exemplo, as colestases intra-hepáticas familiares progressivas (Pfics). Também houve avanços na determinação de fatores de risco causadores de colestase neonatal como o uso de nutrição parenteral por tempo prolongado, presença de doenças infecciosas no binômio mãe-rn entre outros. Assim como possibilitou o desenvolvimento de medicamentos para prevenção e tratamento como o ácido ursodesoxicólico e os mais recentes inibidores do transporte de ácidos biliares ileais (ASBT) com estudos clínicos aprovados nas principais agencias de saúde europeia (EU) e americana (FDA) conforme descrito por Shirley (2022).

Por isso devido à complexidade de diagnósticos na colestase neonatal o presente estudo foi elaborado para auxiliar o pediatra a buscar na literatura como iniciar a investigação a partir das causas mais comuns e com terapêutica disponível priorizando doenças com tratamento cirúrgico (atresia biliar e cisto colédoco) e de maior gravidade devido risco de mortalidade. Lustosa e Nogueira (2019) destacaram ser indispensável à realização da anamnese analisando binômio mãe-lactente além de exame físico detalhado, escala cromática das fezes, solicitação de exames laboratoriais e de imagens e, se necessário, investigação mais específica orientada por especialista gastroenterologista como biopsia hepática com histopatológico e sequenciamento do genoma humano.

Assim este estudo objetivou identificar as principais causas de icterícia colestática em recém-nascidos e lactentes e como o pediatra pode realizar uma abordagem diagnóstica precoce e iniciar tratamento.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão biográfica integrativa elaborada a partir das recomendações da diretriz Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Statement) atualizada para relatar revisões sistemáticas elaborado por Page et al.(2020).A busca de dados bibliográficos utilizou as plataformas Cochrane, Embase, Medline e Pubmed com uso de descritores em ciências da saúde combinados com operadores booleanos obedecendo aos critérios de seleção estabelecidos para análise do tema.

2.1 Estratégia de busca

A revisão utilizou os descritores em ciência da saúde: neonatal cholestasis, conjugated hyperbilirubinemia, biliary atresia, treatment aplicados com operadores lógicos ou booleanos (Latorraca et.al, 2019) tipo AND ou OR nas plataformas de dados Cochrane,Embase,Pubmed e Medline como exemplo: (neonatal cholestasis/[title/abstract]) and (conjugated hyperbilirubinemia/[title/abstract]) or (biliary atresia/[title/abstract]) and (treatment/ title/abstract and (treatment/[]); (neonatal cholestasis and ([title/abstract] and (conjugated hyperbilirubinemia/[title/abstract])).

Foram selecionados para avaliação posterior os artigos que contivessem ao menos dois dos descritores pesquisados presentes no título ou resumo. Além disso, a pesquisa foi delimitada utilizando filtros temporais; de análise do tipo de estudo; idioma e de download gratuito.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os estudos selecionados deveriam apresentar-se como: artigos originais publicados nas plataformas analisadas entre o período de janeiro de 2019 e fevereiro de 2024, em idioma inglês, português ou espanhol, abordando a colestase neonatal com diagnósticos diferenciais e tratamentos em texto completo gratuito e disponível na íntegra e pertencer a tipos de estudo como ensaio clínico, metanálise, ensaio controlado randomizado, revisão, revisão sistemática.

2.3 Organização de dados

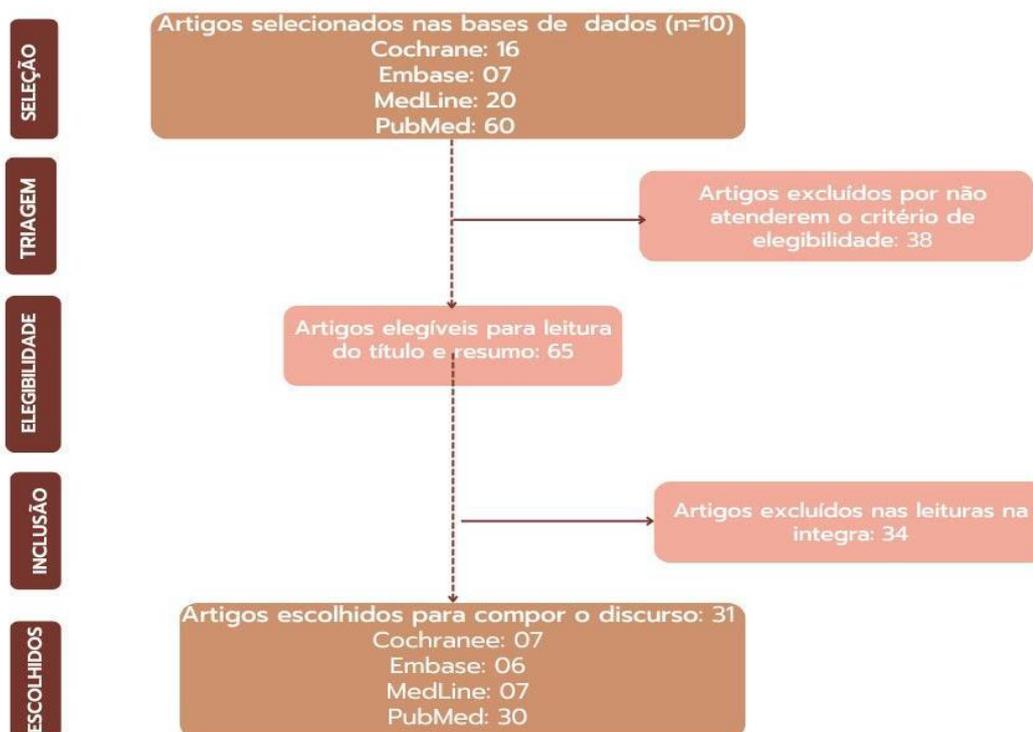
Os artigos selecionados para comporem a discussão desta revisão foram armazenados em pastas criadas para esta finalidade e seus resultados foram tabulados através da planilha Excel.

3. Resultados

Após análise dos critérios de seleção foram identificados 103 artigos relevantes sendo 60 obtidos da plataforma Pubmed e 20 artigos da plataforma Medline, 16 artigos da Cochrane e sete artigos da Embase. Após exclusão de artigos não

relevantes sobre a temática abordada restaram 65 artigos para leitura de título e resumo. Destes analisados criticamente foram selecionados 31 artigos (Figura 1) para comporem a discussão desta revisão e estão listados em ordem cronológica decrescente no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma demonstrativo das etapas de seleção dos artigos que compuseram a elaboração da revisão.



Fonte: Autores (2024).

Quadro 1 - Artigos selecionados para discussão da revisão.

Título	Ano	Estudo	Plataforma
Pediatric Cholestatic Diseases Common and Unique Pathogenic Mechanisms	2024	Revisão	Pubmed
Factors associated with cholestasis in newborns with gastroschisis	2024	Revisão	Pubmed
Effect of Kasai procedure on liver transplantation in children with biliary atresia: a systematic review and updated meta-analysis	2024	Revisão e meta-análise	Pubmed
Treatment of Cholestasis in Infants and Young Children	2023	Revisão	Pubmed/Medline
Recent studies on non-invasive biomarkers useful in biliary atresia - a literature review	2023	Revisão	Pubmed
Differentiating biliary atresia from other causes of infantile cholestasis: An appraisal of the histomorphological changes on liver biopsy	2023	Estudo observacional	Pubmed
Severity assessment to guide empiric antibiotic therapy for cholangitis in children after Kasai portoenterostomy: a multicenter prospective randomized control trial in China.	2023	Estudo multicêntrico prospectivo randomizado	Pubmed/ Cochrane
A Randomized Control Trial to Evaluate the Effect of Local Instillation of Mitomycin-C at the Porta after Kasai Portoenterostomy in Patients of Biliary Atresia	2023	Ensaio de controle randomizado	Pubmed/Cochrane
Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. <i>Clinics in liver disease</i> ,	2022	Revisão	Pubmed/Embase
Current and emerging adjuvant therapies in biliary atresia. <i>Frontiers in pediatrics</i> ,	2022	Revisão	Pubmed

Diagnostic Efficacy of Advanced Ultrasonography Imaging Techniques in Infants with Biliary Atresia (BA): A Systematic Review and Meta-Analysis.	2022	Revisão e meta-análise	Pubmed
Study protocol of Phase 2 open-label multicenter randomized controlled trial for granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) in post-Kasai Type 3 biliary atresia.	2022	Ensaio multicêntrico Randomizado	Pubmed/Cochrane/Embase
Ultrasound elastography in the diagnosis of biliary atresia in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test.	2022	Revisão e meta-análise	Pubmed
A novel model based on immune-related genes for differentiating biliary atresia from other cholestatic diseases	2022	Revisão	Pubmed
Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal.	2022	Revisão	Pubmed
Genetic Factors and Their Role in the Pathogenesis of Biliary Atresia	2022	Revisão	Pubmed
Maralixibat:First Approval. Drugs,	2022	Análise	Pubmed
Fat-soluble vitamin assessment, deficiency and supplementation in infants with cholestasis.	2022	Revisão	Pubmed/Medline
Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention.	2021	Revisão	Pubmed
Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial	2021	Ensaio clinico randomizado	Embase/Cochrane
Assessment of Lactobacillus casei rhamnosus (LGG) therapy in children with biliary atresia - Randomized placebo controlled trial.	2021	Ensaio duplo cego controlado	Pubmed/Cochrane/Embase
Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis.	2020	Revisão	Pubmed/Embase
Ultrasound findings in paediatric cholestasis: how to image the patient and what to look for.	2020	Revisão	Pubmed/Medline
Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies.	2020	Revisão	Pubmed
Prophylactic Antibiotics Did Not Decrease Recurrent Cholangitis in Patients with Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy	2020	Estudo retrospectivo	Pubmed/ Cochrane
Does the Treatment After Kasai Procedure Influence Biliary Atresia Outcome and Native Liver Survival?	2020	Estudo retrospectivo	Pubmed/Medline
A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease	2019	Revisão	Pubmed/Medline/Embase
Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics.	2019	Revisão	Pubmed/Medline
Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants.	2019	Metanálise	Pubmed/Cochrane
Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis.	2019	Revisão	Pubmed
Neonatal jaundice.	2019	Revisão	Pubmed/Medline

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

Para Quelhas et al. (2022) a icterícia colestática neonatal caracteriza-se por hiperbilirrubinemia conjugada com valor laboratorial maior que 1mg/dl ou 17 µmol/L associado à bilirrubina total menor que 5mg/dl ou a fração direta maior que vinte por cento da bilirrubina total sendo esta superior a 5mg/dl. Já Cho e Kim (2019) destacam que o consorcio multi-institucional rede de investigação de doenças hepáticas infantis (ChilDReN) considera colestase com valor de bilirrubina direta maior que 2,0mg/dl.

A colestase pode ser considerada um distúrbio patológico raro com incidência estimada de um caso para cada 2500 nascidos vivos (Sutton et al., 2024). Conforme destacam Heinz e Vittorio (2023) pode representar obstrução biliar, alteração

hepatocelular, genética ou metabólica que necessita de diagnóstico precoce e determinação da etiologia para garantir o manejo adequado e redução de morbimortalidade.

Sabendo dos desafios encontrados pelos pediatras para iniciar a investigação da colestase devido à possibilidade de centenas de diagnósticos diferenciais destacamos dos trabalhos de Feldman e Sokol entre os anos de 2019 e 2021 as informações mais relevantes da anamnese e exame físico de um RN/lactente icterico durante a abordagem inicial conforme representado nos Quadros 2 e 3 a seguir.

Quadro 2 - Informações da anamnese na investigação de colestase neonatal.

Dados maternos no pré-natal	Doença possível
Anormalidade ultrassonográfica obstétrica	Cisto de colédoco, atresia biliar, fibrose cística, cálculo biliar, anomalias extra-hepáticas, ascite (doenças metabólicas)
Colestase intra-hepática da gravidez	PFIC, doença mitocondrial
Infecções maternas durante gravidez	Infecções STORCHH
Antecedentes familiares	Doença possível
Perda fetal repetida ou óbito precoce	Doenças metabólicas, doença hepática gestacional aloimune
Consanguinidade	Doenças hepáticas autossômicas recessivas
Colestase neonatal em familiares de 1º grau	Fibrose cística, deficiência de AAT, PFIC, Síndrome de Alagille
Doença hepática em irmãos ou natimortos	Doença genética ou erro inato do metabolismo
Enfisema precoce	Deficiência de alfa-1 antitripsina
História do Rn/Lactente	Doença possível
Idade gestacional <37sem (prematuidade)	Risco para hepatite neonatal e doença hepática gestacional aloimune
Hidropsia, hemólise aloimune, deficiência de G6PD	colestase neonatal, síndrome do bebê bronzeado
Tipo de nutrição (LM, fórmula, nutrição parenteral)	Galactosemia, intolerância hereditária a frutose, colestase associada à nutrição parenteral
Sangramentos excessivos/Vômitos	Deficiência de vitamina K, insuficiência hepática/Doenças metabólicas, obstrução intestinal
Baixo ganho ponderal	Síndrome de Alagille, doenças genético-metabólicas, infecções
Alterações nas fezes e evacuações / avaliação cromática das fezes	Atraso na primeira evacuação (fibrose cística, hipotireoidismo); Diarreia (infecções, doenças metabólicas); Fezes acólicas ou hipopigmentadas (obstrução biliar); Acolia fecal persistente: atresia biliar e colestase intra-hepática intensa (síndrome de Alagille, fibrose cística, deficiência de alfa-1 antitripsina e colangite esclerosante)

Legenda: PFIC: colestase intra-hepática progressiva familiar/ STORCHH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e hepatites / AAT: alfa-1 antitripsina/ G6PD:glicose -6 -fosfato desidrogenase. Fonte: Adaptado de Feldman e Sokol (2019 e 2021).

Quadro 3 - Informações do exame físico na investigação de colestase neonatal.

Características ao exame físico	Alterações/Doenças possíveis
Estado geral do RN/lactente	Bom /ótimo estado geral (atresia biliar) Regular/grave (infecções, erro inato do metabolismo)
Crânio/fácies dismórfica/implantação de orelhas	Microcefalia ou hidrocefalia (infecções congênicas), nariz em "sela" (sífilis congênita), Síndrome de Alagille (fronte ampla, sulco nasal largo, fácies triangular, orelhas de implantação baixa); síndrome de Zellweger, anomalia cromossômica
Pele, subcutâneos e anexos	Linfedema (síndrome de Turner e síndrome de Aagenaes), dermatites graves e resistentes (linfocitose hemofagocítica), cutis laxa e hipertricose (deficiência de transaldolase), eczema grave (síndrome NISCH)
Avaliação auditiva	Hipoacusia/acusia: Infecções congênicas, PFIC1, mutações no gene TJP2, mitocondriopatias
Avaliação oftalmológica	Catarata (galactosemia, rubéola, doença de Zellweger); Coriorretinites (infecções congênicas), embriotoxon posterior (síndrome de Alagille); displasia do septo óptico (pan-hipoptuitarismo), depósitos na córnea (tirosinemia), mancha vermelha na mácula (Niemann-Pick tipo A e B, Doença de Gaucher tipo II, doença de Farber)

Avaliação cardiológica	Presença de sopro com dextrocardia (atresia biliar), estenose pulmonar periférica (síndrome de Alagille)
Avaliação abdominal	Massa palpável no quadrante superior direito (cisto de colédoco); ascite, circulação colateral visível, tamanho e consistência do fígado, tamanho do baço, hérnia umbilical
Ossos / esqueleto / articulações	Vértebras em borboleta (síndrome de Alagille), osteocondrite ou periostite (sífilis congênita), lesões líticas (histiocitose), raquitismo renal (tirosinemia, cistinose); múltiplas contraturas articulares (Niemann tipo C)
Genitália	Micropênis (pan-hipoptuitarismo)
Anormalidades neurológicas (irritabilidade, letargia, disfagia, hipotonia ou convulsões)	Doença neurológica (infecções intrauterinas, doença de Niemann-Pick, Doença de Gaucher, Doença de Zellweger); distúrbio mitocondrial, distúrbio peroxissomal

Legenda: NISCH: Síndrome da ictiose neonatal-colangite esclerosante; PFIC: colestase intra-hepática progressiva familiar. Fonte: Adaptado de Feldman e Sokol (2019 e 2021).

Para auxiliar na investigação e diagnóstico da colestase, Rabani et al. (2021) destacam que o médico deve solicitar exames laboratoriais e de imagem avaliando o binômio mãe-filho com destaque para bilirrubina fracionada ou valores dos níveis de ácidos biliares em cartões de sangue seco além do programa de cartela cromática das fezes. No Brasil, segundo Lustosa et al. (2019) a triagem utilizando a escala de cores das fezes foi instituído em 2009 pelo ministério da saúde na caderneta da criança auxiliando pais e pediatras na identificação precoce de casos de hipoacolia/acolia.

A fim de auxiliar o pediatra nesta primeira solicitação de exames analisando a histórico obstétrico materno e condições clínicas/físicas do lactente diante de um caso de colestase neonatal no Quadro 4 destaca do trabalho de Feldman e Sokol (2020) as informações mais pertinentes na prática clínica.

Quadro 4 - Exames laboratoriais e de imagem na investigação de colestase neonatal.

Tipos de exames	Alterações/Doenças possíveis
Hemograma com plaquetas	Anemia: presença de infecção Plaquetopenia: fungemia, doenças de depósito.
Urinalise (EAS), urocultura com antibiograma Função renal (uréia e creatinina) no soro	Infecção urinária Tubulopatias (galactosemia, tirosinemia, síndrome ARC)
Glicemia /Lactato (no soro)	Hipoglicemia: infecções, pan-hipoptuitarismo, hipocortisolismo, doença metabólica, mitocondriopatias Aumento de lactato :mitocondriopatias ,infecções
Bilirrubinas com frações	Colestase:BD >1,0mg/dl com BT<5mg/dl; BD>20% BT (com BT>5 mg/dl)
Gamaglutamil-transferase (GGT)	Aumentado (>150-200 U/L): atresia biliar, síndrome de Alagille, PFIC3, síndrome NISCH; colangite esclerosante neonatal Reduzido (<125 U/L): PFIC1, PFIC2, PFIC4, PFIC5 e PFIC6, defeitos na síntese ou conjugação de ácidos biliares, distúrbios do metabolismo, síndrome ARC e na colestase causada por deficiência da TJP2, pan- hipoptuitarismo
Aminotransferases (TGO/TGP)	Aminotransferases normais ou baixas (doença hepática aloimune gestacional)
TAP e RNI	TAP ou RNI prolongado: má absorção, deficiência de vitamina K, sepse, insuficiência hepática, parvovírus, herpes, doença hepática aloimune gestacional
Proteinograma (albumina / globulina) /EFP	Albumina baixa: desnutrição ou disfunção hepática Banda alfa-1 reduzida ou ausente: deficiência de AAT
Coolesterol total e frações /triglicerídeos	Hipercolesterolemia (síndrome de Alagille), colestase intensa crônica
Solicitar/chechar: teste do pezinho, sorologias maternas, sorologias para infecções de transmissão vertical e PCR na urina para CMV, PCR para Herpes e Listeria	TTNN alterado: hipotireoidismo congênito, fibrose cística, galactosemia, toxoplasmose, sífilis, citomegalovirose e rubéola congênita.
TSH e T4 livre Teste do cortisol às 8h	Aumento de TSH (hipotireoidismo); Redução de TSH e T4L (pan-hipoptuitarismo) Redução de cortisol: hipocortisolismo
Ultrassonografia de abdome total	Atresia biliar: sinal do triângulo da fibrose e veia porta pré-duodenal; presença de cisto de colédoco, vesícula biliar ausente ou malformada, polisplenia, asplenia, ascite e esteatose hepática (doenças metabólicas)

Legenda: EAS: elementos anormais de sedimentos; Síndrome ARC: artrogripose, disfunção renal e colestase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; BT: bilirrubinas totais, BD: bilirrubina direta; GGT: Gamaglutamil-transferase ou transpeptidase; TAP: tempo de protrombina. RNI: razão normalizada internacional ; EFP: eletroforese de proteínas; AAT: alfa -1 antitripsina; TTNN: testes de triagem neonatal. Fonte: Adaptado de Feldman e Sokol (2020)

Em relação às causas da colestase, Kapoor et al. (2019) destacam diferenças entre recém-nascidos prematuros e termos. A prematuridade representa de 10 a 20% dos casos de colestase neonatal e os principais fatores causadores são a imaturidade da circulação entero-hepática, o uso de nutrição parenteral por tempo prolongado, infecções bacterianas, lesões intestinais como enterocolite e malformações como gastrosquise (Bigio et al., 2024).

Entre as causas cirúrgicas de colestase, Abbey e Naranje (2019) pontuam como doenças mais prevalentes o cisto de colédoco, colelitíase e atresia biliar, sendo esta última responsável por cerca de 20 a 45% dos casos. Enquanto a hepatite neonatal idiopática e as infecções com destaque para o citomegalvírose (CMV) juntamente com os distúrbios genéticos /metabólicos como a síndrome de Alagille, a deficiência de alfa -1 antitripsina, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) entre outros respondem por cerca de 10 a 20 % dos casos (Halder et al, 2023). O quadro 5 destaca as principais causas etiológicas intra-hepática e extra-hepática da colestase entre as mais de cem doenças já identificadas conforme relatam os trabalhos de Quelhas et al. (2022) e Feldman e Sokol (2021).

Quadro 5 - Principais causas etiológicas da colestase neonatal com genes causadores entre parênteses.

<p>Colestase Extra-hepática Atresia biliar Cisto de colédoco; Colelitíase; bile espessada Perfuração espontânea do ducto biliar comum; Lama biliar/tampão mucoso; tumor</p>
<p>Colestase intra-hepática</p>
<p>1. Hepatite Neonatal Idiopática</p>
<p>2. Toxinas /Medicamentos Ceftriaxona, eritromicina, rifampicina, endotoxina, produtos fitoterápicos, biliatresona</p>
<p>3. Erros Genéticos e Inatos do Metabolismo Deficiência de alfa-1-antitripsina (SERPINA1) Síndrome de Alagille (JAGGED1, NOTCH2) Artrogripose/Renal/Colestase (VPS33B, VIPAR) Deficiência de citrina (citrulinemia adulta tipo 2) (SLC25A13) Defeitos na síntese de ácidos biliares (AKR1D1, AMACR, CYP7B1, HSD3B7, CYP7A1, CYP27A1) Defeitos de conjugação de ácidos biliares (BAAT, SLC27A5) Defeitos de oxidação de ácidos graxos (SCAD, LCAD) Galactosemia (GALT) Doença de armazenamento de glicogênio tipo IV (GBE1) Intolerância hereditária à frutose (ALDOB) Fibrose cística (CFTR) Colestase intra-hepática familiar progressiva Distúrbios da cadeia respiratória mitocondrial (DGUOK, MPV17, POLG) Doença de Niemann Pick tipo C (NPC1, NPC2) Síndrome de colangite esclerosante de ictiose neonatal (CLDN1) Distúrbios peroxissomais (PEX1, PEX6, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX7) Defeitos do citoesqueleto (TJP2, MYO5B, UNC45, USP53, KIF12, PLEC) Defeitos no transporte biliar (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, NR1H4, OSTα/β, WDR83OS, ABCC12) Síndrome de Smith Lemni Opitz (DHCR7) Tirosinemia tipo 1 (FAH) Defeitos do ciclo da uréia Doenças de armazenamento lipídico (SCP2) Outros defeitos (LSR, PPM1F)</p>
<p>4. Distúrbios na Embriogênese das Estruturas Biliares Síndrome de Alagille (JAG1; NOTCH2); Síndrome de colestase e linfedema (Aagenaes).</p>

Ciliopatias: Malformações da placa ductal: Síndrome de Caroli/Fibrose hepática congênita associada a ARKPD (PKHD1); Caroli (doença e síndrome); Síndrome de Joubert com Fibrose Hepática Congênita (COACH); síndrome de Meckel; Displasia renal-hepático-pancreática (NPHP3). Colangite esclerosante neonatal sem icterícia (DCDC2)
5. Distúrbios na síntese de ácidos biliares primários e síntese de conjugação: deficiência de 3β-hidroxi-Δ5-C27-esteróide oxidoreductase (HSD3B7); Deficiência de oxosteróide 5β-redutase (AKR1D1); Deficiência de esterol 27-hidroxilase – Xantomatose cerebrotendinosa (CYP27A1); Deficiência de oxisterol 7α-hidroxilase (CYP7B1); Deficiência de 2-metilacil-CoA racemase (AMACR). Conjugação : Deficiência de ácido biliar-CoA ligase - Hipercolanemia familiar (BAAT e TJP2).
6. Transporte e Secreção de Compostos Colefílicos Regulação dos receptores nucleares: PFIC5 (defeito funcional do FXR, gene NR1H4). Tráfego intracelular de sais biliares: PFIC6 (proteína miosina VB, gene MYO5B); Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase (manutenção da polaridade apical, genes VPS33B, VIPAS39). Secreção da membrana canalicular: sais biliares -proteína BSEP (PFIC2, BRIC2, gene ABCB11); fosfolipídios -proteína MDR3 (gene ABCB4); colesterol -sitosterolemia (ABCG5, ABCG8).
7. Complexos Juncionais Hepatocelulares: PFIC4 (TJP2); Síndrome de NISCH (CLDN1).
8. Distúrbios Complexos ou Multiorgânicos Distúrbio de translocação de fosfatidilserina: PFIC1, BRIC1 (ATP8B1); Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase (VPS33B, VIPAS39); Xantomatose cerebrotendinosa (CYP27A1); Defeitos Congênitos de Glicosilação (CDG) (ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1). Distúrbios peroxissomais — transtorno do espectro de Zellweger/adrenoleucodistrofia neonatal/doença de Refsum neonatal/síndrome de Heimler (família do gene PEX). Colestase intra-hepática neonatal causada por deficiência de CITRIN (NICCD) - Citrulinemia tipo II (SLC25A13). Distúrbio da cadeia respiratória mitocondrial -Síndrome de depleção mitocondrial (DGK, POLG, MPV17, DGUOK); Deficiência do complexo III da cadeia respiratória – síndrome GRACILE (BSC1L); Deficiência de 3-hidroxi acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD) (HADHA).
9. Doenças Hepáticas Metabólicas Com comprometimento do Sistema Biliar -Doença da Alfa 1-antitripsina (SERPINA 1); Fibrose cística (CFTR, variante ΔF508). Sem envolver sistema biliar — Doença de armazenamento de glicogênio tipo IV (GBE1). Intoxicação Metabólica – Galactosemia (GALT); Intolerância Hereditária à Frutose (ALDOB); Tirosinemia 1 (FAH). Doença Endócrina – Hipotireoidismo; Hipopituitarismo. Distúrbio do metabolismo lipídico (armazenamento) — Síndrome de Wolman (LIPA); doença de Niemann-Pick (NPC 1 e 2); doença de Gaucher tipo II (GBA); Doença de Farber tipo IV (ASAHI).
10. Ambientais: Infecções Congênito-Bacterianas Bacterianas -Sífilis; sepsse bacteriana; infecção do trato urinário; Tuberculose; Listeriose. Viral -Citomegalovírus; Rubéola; Herpes Simples; Hepatite (A, B, C); HIV; Parvovírus B19; Varicela zoster; Paramixovírus; Sepsse viral entérica; Ecovírus; vírus Coxsackie; Adenovírus. Parasitária -Toxoplasmose.
11. Distúrbios Imunológicos Lúpus Eritematoso Neonatal; Hepatite Neonatal com Anemia Hemolítica Autoimune; Doença hepática aloimune gestacional (GALD).
12. Outros Colestase transitória. Doença hepática associada à nutrição parenteral (PNALD). Cirrose hepática; Histiocitose X; Linfocitose hemofagocítica(LHH); Hepatite Fibrosante com Leucemia Transitória (Trissomia 21); Choque e Hipoperfusão; Asfixia neonatal; Obstrução intestinal; Lesão hepática induzida por drogas (DILI).

Fonte: Adaptado de Feldman e Sokol (2021) e Quelhas et al. (2022).

A atresia biliar (AB) tem incidência variável mundialmente com estimativa de um caso para cada cinco a vinte mil nascidos vivos, com maior número de ocorrência em lactentes oriundos de países do leste asiático (Mysore et al,2019). Para Antala e Taylor (2022) a diferenciação entre a atresia biliar e as causas intra-hepáticas de colestase ainda permanece um grande desafio, embora tenha havido grandes avanços na área de diagnóstico por imagem e genético/molecular nos últimos vinte anos.

Na área imunomolecular de diagnóstico diferencial da AB, Lew-Tusk et al (2023) comentam sobre novas tecnologias como biomarcadores microRna circulantes e Li et al., (2022) sobre a relevância de estudos envolvendo o conjunto de dados de microarray BA GSE46960 associado a outras doenças causadoras de colestase intra-hepática e como a expressão gênica hepática pode ser útil para tratamento clínico.

Gunda et al. (2022) destacam que a AB pode ser diagnosticada utilizando vários métodos de imagem e não deve ser limitado seu diagnóstico a presença de sintomas clássicos como icterícia com acolia ou colúria, pois nem sempre podem estar presentes precocemente. Além da experiência clínica do médico não pode ocorrer atrasos na realização de exames de imagem

como colangiografia introperatória (COI), colangiografia retrógrada endoscópica (ERC), ultrassonografia do tipo convencional, com 3D/4D, com contraste (CEUS) e a associada com elastografia por onda de cisalhamento (SWE) (Li e Wang, 2022).

Segundo Di Serafino et al. (2020) a ultrassonografia abdominal geralmente é o primeiro exame de imagem não invasivo a ser solicitado diante de um lactente icteríco entre 2 a 6 semanas de vida, porém mantendo bom ganho ponderal com níveis séricos de gama glutamil transferase (GGT) aumentado, hepatomegalia firme ou endurecida e hipo/acolia fecal persistentes.

Nos casos duvidosos do diagnóstico de atresia biliar, métodos invasivos devem ser utilizados para identificação de padrão obstrutivo como a biópsia hepática percutânea e a colangiografia intraoperatória, considerada o padrão ouro para o diagnóstico de AB e com maior risco de morbidade segundo Gunda et al. (2022). Uma vez realizado o diagnóstico, impreterivelmente antes de dois meses de vida do lactente, tem na portoenterostomia hepática de Kasai (KHPE) a principal opção de tratamento cirúrgico com possibilidade de altas taxas de recanalização de ductos biliares e melhora da icterícia protelando em meses há anos a necessidade de transplante hepático (Liu et al.,2024).

Fligor et al. (2022) esclarecem que após a cirurgia de Kasai a maioria dos pacientes que não conseguiu uma desobstrução biliar efetiva provavelmente vão evoluir com a doença hepática ativa caracterizada por colestase, colangite recidivante, cirrose progressiva, hipertensão portal, insuficiência hepática e malignidade e com menores chances de sobrevivência sem a realização de transplante hepático.

A fim de tentar amenizar as complicações da doença hepática colestática Kriegermeier e Green (2020) defendem o uso de terapias adjuvantes já consolidadas no meio científico há anos como ácido ursodeoxicólico (UDCA) na dose de 10 a 20mg/kg/dia; ácido cólico para distúrbios da síntese de ácidos biliares; os sequestrantes de sais biliares (exemplos colestiramina e o colesevelam) e a rifampicina usado para controle de prurido colestático através de sua ação agonista ao receptor nuclear PXR. A suplementação de vitaminas lipossolúveis (Mancell et al.,2022) e o aporte nutricional também tem sido objeto de vários estudos bem como a melhora da microbiota como relatado por Orłowska et al. (2021).

Fligor et al. (2022) também destacam a importância das terapias adjuvantes pos-KHPE ratificando o uso do UDCA e dos sequestrantes de sais biliares para tratamento da colestase pediátrica. No entanto, assim como no trabalho de Pietrobattista et al. (2020) houveram controvérsias quanto ao uso experimental de esteróides e de glicocorticóides em altas doses para aumento do fluxo biliar e redução de bilirrubina assim como o uso profilático de antibióticos orais e/ou endovenosos para tratamento da colangite após KHPE conforme descrito por Tarro et al. (2020), Chen et al. (2021) e Wang et al. (2023).

Entre as novidades e futuras possibilidades nas terapias adjuvantes para tratamento da colestase infantil destacamos do estudo de Fligor et al (2022): Os moduladores químicos de estresse do retículo endoplasmático como o butirato de 4-fenil (4-PBA) que atuam no dobramento de proteínas cujas alterações na cadeia ocasionam defeitos no ciclo da uréia e na proteína CFTR da fibrose cística .Os agonistas de FXR e TGR5 e outros ligantes de receptores de ácidos biliares .Os agentes antifibroticos como Cenicriviroc (CVC) para impedir o recrutamento celular através da inibição dupla de CCR2/CCR5 e a mitomicina-C(MMC) instilada precocemente após cirurgia de Kasai nos ductos porta e intra hepático reduzindo o processo de fibrose como relata estudo de Solanki et al.(2024).

Também merecem destaque as terapias gênicas e uso de fator estimulador de colônias (GCSF) para melhorar o fluxo biliar (Nguyen et al ,2022). Assim como os promissores inibidores apical do transportador de ácidos biliares dependente de sódio ASBT (maralixibat) que auxiliam a excreção de ácidos biliares nas fezes (Shirley, 2022).

5. Conclusão

A colestase em recém-nascidos e lactentes representa alteração biliar, hepatocelular/ou metabólica e deve ser diferenciada da hiperbilirrubinemia indireta (forma mais comum) através da dosagem das bilirrubinas. Diante da complexidade de diagnósticos diferenciais intra e extra-hepático deve-se iniciar a investigação a partir de causas mais simples analisando o binômio mãe-lactente com a solicitação de exames pertinentes e sempre pensar na possibilidade de atresia biliar diante de um lactente icterico mantendo bom estado geral e hepatomegalia com hipo/acolia, pois representa uma urgência pediátrica e o atraso ao encaminhamento cirúrgico leva ao pior prognóstico com transplante hepático infantil e aumento na morbimortalidade.

Devido aos avanços das últimas duas décadas na bioinformática e na medicina como o sequenciamento do genoma, do exoma completo e do sequenciamento de próxima geração (NGS) possibilitou o diagnóstico de doenças intra-hepáticas de origem genético-cromossômica a um custo financeiro menor e auxiliaram na formulação de medicamentos mais específicos com menos efeitos colaterais cabendo ao pediatra as orientações familiares e encaminhamento do lactente colestatóico ao especialista o quanto antes para melhor condução do caso.

Espera-se que a abordagem desse tema de grande complexidade, mas ao mesmo tempo muito recorrente nos consultórios e salas de urgência no atendimento em pediatria desperte o interesse para novas pesquisas na área da medicina molecular e diagnóstico possibilitando custear pesquisas para dinamizar desenvolvimento de medicamentos com custo mais acessível a fim de garantir melhor qualidade de vida para nossas crianças.

Referências

- Abbey, P., Kandasamy, D., & Naranje, P. (2019). Neonatal Jaundice. *Indian journal of pediatrics*, 86(9), 830–841. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02856-0>
- Antala, S., & Taylor, S. A. (2022). Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. *Clinics in liver disease*, 26(3), 341–354. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.001>
- Bigio, J. Z. D., Tannuri, A. C. A., Falcão, M. C., Matsushita, F. Y., & de Carvalho, W. B. (2024). Factors associated with cholestasis in newborns with gastroschisis. *Revista Paulista De Pediatria*, 42, e2022152. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022152>
- Chen, G., Liu, J., Huang, Y., Wu, Y., Lu, X., Dong, R., Shen, Z., Sun, S., Jiang, J., & Zheng, S. (2021). Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. *Pediatric surgery international*, 37(8), 1089–1097. <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04916-z>
- Cho, S. J., & Kim, G. E. (2019). A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease. *Seminars in diagnostic pathology*, 36(6), 375–388. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.07.004>
- Di Serafino, M., Gioioso, M., Severino, R., Esposito, F., Vezzali, N., Ferro, F., Pelliccia, P., Caprio, M. G., Iorio, R., & Vallone, G. (2020). Ultrasound findings in paediatric cholestasis: how to image the patient and what to look for. *Journal of ultrasound*, 23(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00362-9>
- Feldman, A. G., & Sokol, R. J. (2019). Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(6), 346–360. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0132-z>
- Feldman, A. G., & Sokol, R. J. (2020). Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Seminars in pediatric surgery*, 29(4), 150945. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>
- Feldman, A. G., & Sokol, R. J. (2021). Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *NeoReviews*, 22(12), e819–e836. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>
- Fligor, S. C., Hirsch, T. I., Tsikis, S. T., Adeola, A., & Puder, M. (2022). Current and emerging adjuvant therapies in biliary atresia. *Frontiers in pediatrics*, 10, 1007813. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1007813>
- Gunda, S. T., Chambara, N., Chen, X. F., Pang, M. Y. C., & Ying, M. T. (2022). Diagnostic Efficacy of Advanced Ultrasonography Imaging Techniques in Infants with Biliary Atresia (BA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(11), 1676. <https://doi.org/10.3390/children9111676>
- Halder, A., Patra, S., Mandal, B., Ray, G., Ghosh, R., Mukherjee, S., & Chatterjee, U. (2023). Differentiating biliary atresia from other causes of infantile cholestasis: An appraisal of the histomorphological changes on liver biopsy. *Indian journal of pathology & microbiology*, 66(4), 790–798. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_215_22

- Heinz, N., & Vittorio, J. (2023). Treatment of Cholestasis in Infants and Young Children. *Current gastroenterology reports*, 25(11), 344–354. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00891-8>
- Kapoor, V., Malviya, M. N., & Soll, R. (2019). Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD013163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013163.pub2>
- Kriegermeier, A., & Green, R. (2020). Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Frontiers in medicine*, 7, 149. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00149>
- Latorraca, C. D. O. C., Rodrigues, M., Pacheco, R. L., Martimbianco, A. L. C., & Riera, R. (2019). Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. *Diagn Tratamento*, 24(2), 59–63.
- Lew-Tusk, A., Pęksa, M., & Stachowicz-Stencel, T. (2023). Recent studies on non-invasive biomarkers useful in biliary atresia - a literature review. *Acta biochimica Polonica*, 70(3), 475–480. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6858
- Li, Y., Jiang, J., & Wang, H. (2022). Ultrasound elastography in the diagnosis of biliary atresia in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test. *Translational pediatrics*, 11(5), 748–756. <https://doi.org/10.21037/tp-22-159>
- Liu, S., Yang, Q., Ji, Q., Wang, Z., Sun, R., & Zhan, J. (2024). Effect of Kasai procedure on liver transplantation in children with biliary atresia: a systematic review and updated meta-analysis. *Translational pediatrics*, 13(1), 10–25. <https://doi.org/10.21037/tp-23-504>
- Li, T., Zheng, Q., Zhang, R., Liu, S., Lin, Y., & Zhan, J. (2022). A novel model based on immune-related genes for differentiating biliary atresia from other cholestatic diseases. *Pediatric surgery international*, 39(1), 45. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05322-9>
- Lustosa, A. M. P.; Nogueira, H. B. R. et al. *Gastroenterologia Pediatrica*. Fortaleza. Apex, 2019, 132p
- Mancell, S., Islam, M., Dhawan, A., & Whelan, K. (2022). Fat-soluble vitamin assessment, deficiency and supplementation in infants with cholestasis. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 35(2), 273–279. <https://doi.org/10.1111/jhn.12957>
- Mysore, K. R., Shneider, B. L., & Harpavat, S. (2019). Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 69(4), 396–403. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002450>
- Nguyen, H. P. A., Ren, J., Butler, M., Li, H., Qazi, S., Sadiq, K., Dao, H. T., & Holterman, A. (2022). Study protocol of Phase 2 open-label multicenter randomized controlled trial for granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) in post-Kasai Type 3 biliary atresia. *Pediatric surgery international*, 38(7), 1019–1030. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05115-0>
- Orłowska, E., Czubkowski, P., Wołochowska, K., Jarzębicka, D., Motyl, I., & Socha, P. (2021). Assessment of *Lactobacillus casei rhamnosus* (LGG) therapy in children with biliary atresia - Randomized placebo controlled trial. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 45(6), 101753. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101753>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2022). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista panamericana de salud pública*, 46, e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>
- Pietrobattista, A., Mosca, A., Liccardo, D., Alterio, T., Grimaldi, C., Basso, M., Saffioti, M. C., Corte, C. D., Spada, M., & Candusso, M. (2020). Does the Treatment After Kasai Procedure Influence Biliary Atresia Outcome and Native Liver Survival?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 71(4), 446–451. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002837>
- Quelhas, P., Jacinto, J., Cerski, C., Oliveira, R., Oliveira, J., Carvalho, E., & Dos Santos, J. (2022). Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(10), <https://doi.org/10.3390/healthcare10102012>
- Rabbani, T., Guthery, S. L., Himes, R., Shneider, B. L., & Harpavat, S. (2021). Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods. *Current gastroenterology reports*, 23(12), 28. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00825-2>
- Solanki, S., Kanojia, R. P., Gupta, P. K., Singhai, P., Lal, S. B., & Mahajan, J. K. (2023). A Randomized Control Trial to Evaluate the Effect of Local Instillation of Mitomycin-C at the Porta after Kasai Portoenterostomy in Patients of Biliary Atresia. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 28(4), 307–313.
- Shirley M. (2022). Maralixibat: First Approval. *Drugs*, 82(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01649-0>
- Sutton, H., Karpen, S. J., & Kamath, B. M. (2024). Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. *Annual review of pathology*, 19, 319–344. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-025623>
- Tarro, T. M., Song, L., Carter, B. A., Yeh, M., Pannaraj, P. S., & Mohandas, S. (2020). 579. Prophylactic Antibiotics Did Not Decrease Recurrent Cholangitis in Patients with Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(Suppl 1), S354–S355. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.773>
- Wu, L. N., Zhu, Z. J., & Sun, L. Y. (2022). Genetic Factors and Their Role in the Pathogenesis of Biliary Atresia. *Frontiers in pediatrics*, 10, 912154. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.912154>
- Wang, P., Zhang, H. Y., Yang, J., Zhu, T., Wu, X., Yi, B., Sun, X., Wang, B., Wang, T., Tang, W., Xie, H., Tou, J., Han, Y., Liu, X., Zhan, J., Liu, Y., Li, Y., Lv, Z., Lu, L., Zhao, B., & Feng, J. (2023). Severity assessment to guide empiric antibiotic therapy for cholangitis in children after Kasai portoenterostomy: a multicenter prospective randomized control trial in China. *International journal of surgery (London, England)*, 109(12), 4009–4017. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000682>