



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

DÉBORA KEMPF DA SILVA

ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA
Protocolo Assistencial

Porto Alegre

2024

DÉBORA KEMPF DA SILVA

ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA
Protocolo Assistencial

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Pediatria.

Orientador(a): Sandra Maria Gonçalves Vieira
Coorientador(a): Caroline Hendges Klein

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Kempf da Silva, Débora
ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA: ABORDAGEM
DIAGNÓSTICA Protocolo Assistencial / Débora Kempf da
Silva. -- 2024.
14 f.
Orientadora: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Coorientadora: Caroline Hendges Klein.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Pediatria, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Icterícia neonatal prolongada. 2. Causas de
icterícia neonatal. 3. Abordagem diagnóstica da
icterícia neonatal prolongada. 4. Protocolo
Assistencial. I. Gonçalves Vieira, Sandra Maria,
orient. II. Hendges Klein, Caroline, coorient. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*A toda a minha família e aos pediatras e
especialistas em subespecialidades pediátricas
que fizeram parte da minha formação.*

RESUMO

Introdução: a icterícia neonatal prolongada representa um sinal clínico de grande relevância e de considerável prevalência na prática pediátrica. Deve-se conhecer os passos da investigação da icterícia neonatal prolongada com o intuito de buscar a sua etiologia através de exames complementares precisos, sem expor o recém-nascido a procedimentos desnecessários.

Objetivo: a elaboração de um protocolo assistencial abrangente que facilite o raciocínio clínico do pediatra, tanto em ambiente ambulatorial como hospitalar, diante de um caso de icterícia neonatal prolongada.

Método: revisão bibliográfica, por intermédio de leitura de artigos científicos e capítulos de livro sobre epidemiologia, definição, abordagem diagnóstica e terapêutica da icterícia neonatal prolongada.

Palavras-chave: icterícia neonatal prolongada, abordagem diagnóstica, protocolo assistencial

INTRODUÇÃO

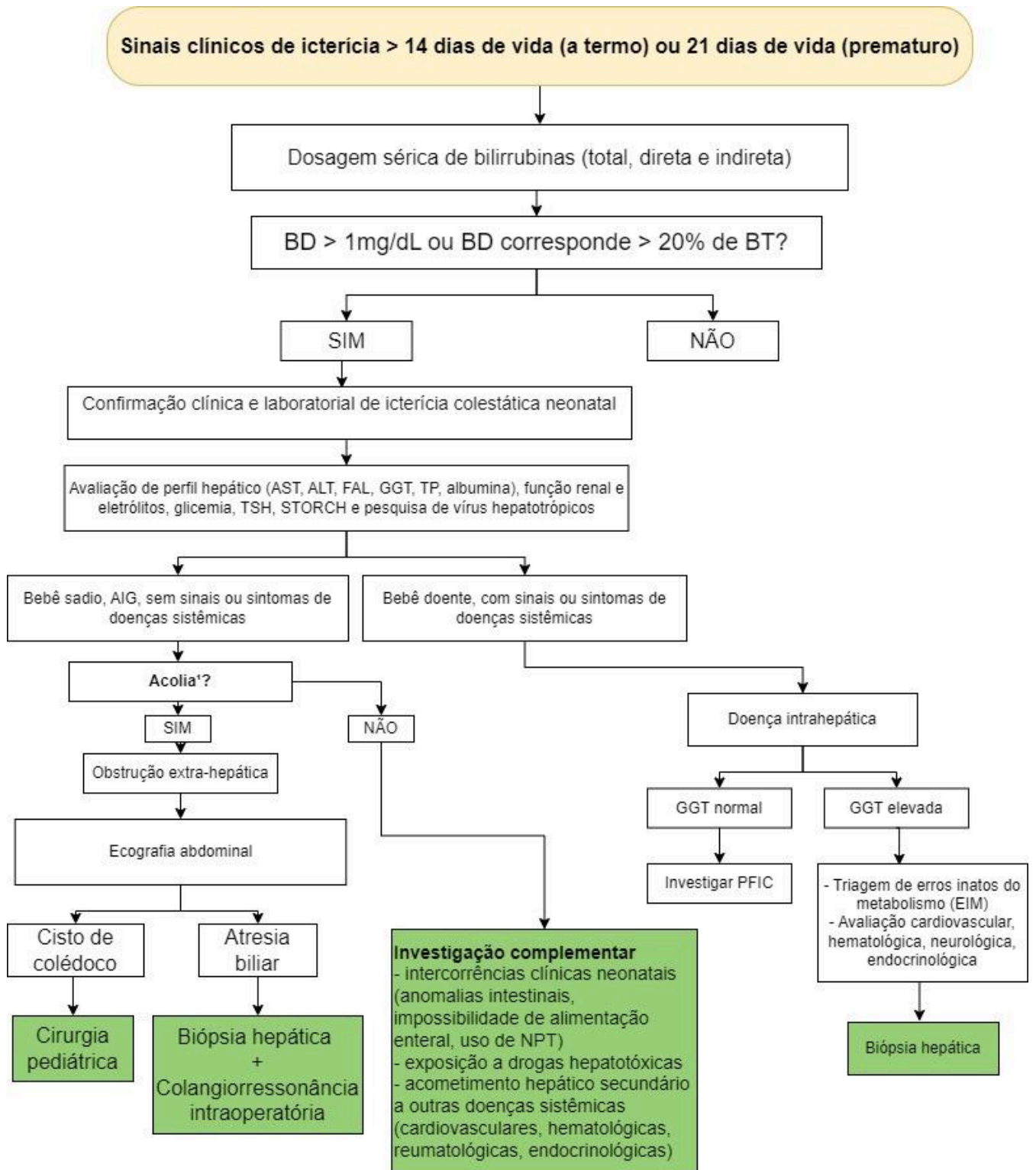
A icterícia é um sinal clínico comum no período neonatal, observada em cerca de 60% dos recém-nascidos (RNs) a termo e 80% dos prematuros. Até o momento, são escassos os dados na literatura sobre a prevalência da icterícia prolongada e suas causas. Em um estudo observacional chinês que incluiu um grande número de RNs com icterícia prolongada, foi possível identificar sua etiologia em 84% dos casos. Nesse estudo, as doenças genéticas estiveram entre as principais causas conhecidas de hiperbilirrubinemia direta, e a icterícia do leite materno (LM) foi a principal causa de hiperbilirrubinemia indireta. A obtenção dos resultados apresentados por esse estudo foi possível graças à disponibilidade de sequenciamento genético, o que não reflete a realidade atual da maioria dos centros terciários no Brasil.

As causas de icterícia prolongada do RN são diversas, e cada uma está associada a um plano terapêutico distinto. Por exemplo, a icterícia relacionada ao LM apresenta curso benigno e assim, os RNs podem apenas ser observados clinicamente. Por outro lado, a icterícia às custas de hiperbilirrubinemia direta é sempre patológica e requer investigação imediata. Neste grupo, há causas cujo diagnóstico precoce modifica o curso da doença. Assim são as infecções congênitas, o hipotireoidismo, alguns erros inatos do metabolismo e a atresia biliar.

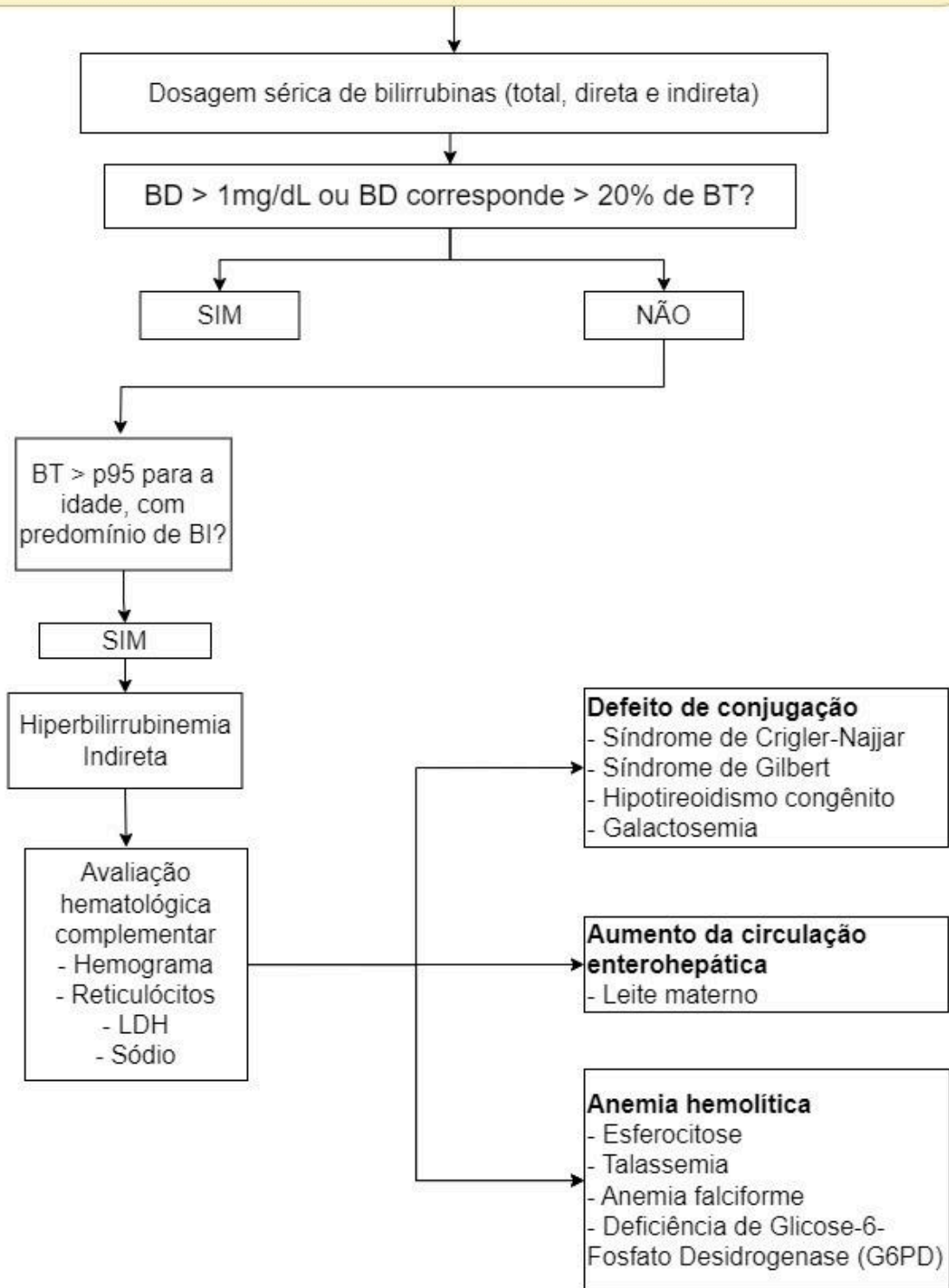
Alguns fatores podem estar relacionados ao aumento do risco para o desenvolvimento de icterícia prolongada: aleitamento materno exclusivo (AME), consanguinidade parental, história familiar de acometidos, colestase gestacional, infecção congênita, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, evento hipóxico-isquêmico, malformações urogenitais e uso de nutrição parenteral total (NPT). Frequentemente são identificados casos de icterícia prolongada de causa multifatorial, especialmente em prematuros que apresentaram sepse neonatal e fizeram uso prolongado de NPT, mas vale ressaltar que esse é um diagnóstico de exclusão.

A elevação das bilirrubinas nos lactentes será visivelmente observada, na forma de icterícia (coloração amarelada da pele e da esclera), quando os níveis laboratoriais dessas estiverem maiores ou iguais a 5mg/dL. São características sugestivas de icterícia patológica: surgimento precoce (em menos de 24 horas de vida), icterícia prolongada e elevação de bilirrubina direta (BD) em níveis superiores a 1mg/dL ou correspondentes a mais de 20% das bilirrubinas totais (BT). O objetivo deste protocolo é apresentar os passos da abordagem diagnóstica da icterícia prolongada no neonato, definida pela icterícia que persiste por mais de 14 dias em recém-nascidos (RNs) a termo que recebem aleitamento materno exclusivo (AME) e por mais de 21 dias em prematuros ou RNs a termo que recebem fórmula de primeiro semestre.

1 PROTOCOLO ASSISTENCIAL - ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA



Sinais clínicos de icterícia > 14 dias de vida (a termo) ou 21 dias de vida (prematureo)



2 ICTERÍCIA NEONATAL PROLONGADA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Investigação de icterícia prolongada no lactente

Define-se icterícia prolongada neonatal, como a presença de icterícia que persiste por mais de 14 dias em RNs a termo que recebem AME e por mais de 21 dias em prematuros ou RNs a termo que recebem fórmula de primeiro semestre.

A icterícia (coloração amarelada da pele e da esclera), torna-se clinicamente evidente quando os níveis séricos da bilirrubina total (BT) são maiores ou iguais a 5 mg/dL. A detecção de icterícia é mais difícil em bebês negros, sendo muito importante a inspeção dos olhos. A hiperbilirrubinemia é secundária a um desequilíbrio entre a produção de bilirrubina e o desenvolvimento da capacidade excretora nos primeiros dias de vida. São características sugestivas de icterícia prolongada patológica: o surgimento precoce (em menos de 24 horas de vida), a elevação de bilirrubina direta (BD) em níveis superiores a 1mg/dL ou em valores correspondentes a mais de 20% das BTs. O objetivo do protocolo é determinar os passos da abordagem diagnóstica da icterícia prolongada no neonato.

Epidemiologia

A icterícia é um sinal clínico comum no período neonatal. Aproximadamente 60% dos RNs a termo e 80% dos prematuros desenvolvem icterícia na primeira semana de vida. Até 10% dos bebês em AME poderão permanecer ictericos até o primeiro mês de vida. Alguns fatores podem estar relacionados ao aumento do risco para o desenvolvimento de icterícia prolongada como: aleitamento materno exclusivo, história familiar de algumas doenças genéticas, colestase gestacional, infecção congênita, restrição do crescimento intra-uterino, prematuridade, evento hipóxico-isquêmico, malformações urogenitais, uso de nutrição parenteral total (NPT). Nos casos de icterícia prolongada faz-se importante a identificação de colestase. A icterícia colestática afeta aproximadamente 1 em cada 2.500 bebês a termo e poderá ser facilmente confundida com icterícia fisiológica. A colestase é sempre patológica e indica disfunção hepatobiliar. A detecção precoce é importante para o tratamento e prognóstico ideais. As causas mais comuns de colestase nos primeiros meses de vida são a atresia biliar:AB (25%-40%), seguida por distúrbios monogênicos (25%) e distúrbios multifatoriais (por exemplo, relacionados à nutrição parenteral).

Diagnóstico e investigação

A investigação inicial da icterícia prolongada inclui anamnese e exame físico detalhados e a realização de exames complementares específicos:

1. Anamnese - incluindo história gestacional, dados perinatais (tipo de parto, peso ao nascimento, história de hipoglicemia neonatal, evolução do ganho ponderal, aleitamento materno), resultado do teste de triagem neonatal (“teste do pezinho”), coloração das fezes (Figura 2) e da urina.
2. Exame físico - peso e estatura; presença de ascite, circulação colateral e hepatoesplenomegalia; dismorfias (ex.: fácies de Alagille); hérnia umbilical

(quando associada à icterícia prolongada pode sugerir hipotireoidismo congênito)

3. Exames complementares descritos no fluxograma

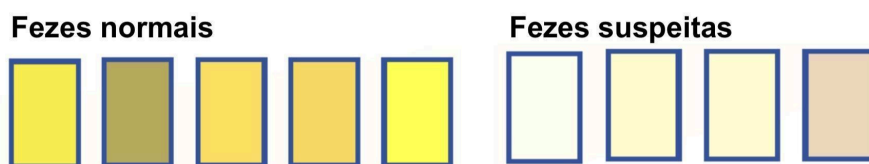


Figura 2. Escala cromática das fezes. Fonte: Santos et. Al, 2012

Ao ser detectada elevação de bilirrubina direta ($>1\text{mg/dL}$ ou $> 20\%$ da bilirrubina total), define-se icterícia colestática neonatal. Nos primeiros 5 dias de vida, níveis de BD de $0,3\text{-}0,4\text{mg/dL}$ e quando BD corresponde a 10% da BT são sugestivos de colestase. Diante deste diagnóstico, prossegue-se a avaliação com exames complementares: avaliação hepática (AST, ALT, FAL, GGT, TP, albumina), função renal e eletrólitos, glicemia, TSH, STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes) e pesquisa de vírus hepatotrópicos (hepatites A, B e C, parvovírus B19, vírus Epstein Barr, HIV, Coxsackievirus, Adenovirus).

De forma concomitante com a coleta de exames, a avaliação do estado geral da criança determina os passos seguintes da investigação. Diante de um bebê saudável, eutrófico, a termo, sem sinais ou sintomas de doença sistêmica (irritabilidade, desnutrição, disfunção ventilatória, sonolência, vômitos, desidratação, instabilidade térmica), verifica-se se há indícios clínico-laboratoriais sugestivos de obstrução extra-hepática, caracterizados por colestase neonatal, elevação de GGT, fezes acólicas (observação da coloração das fezes por 7 dias). Tais achados sugerem obstrução extra-hepática, sendo necessária prosseguir a realização de ecografia abdominal. Salientamos que os RNs com AB são comumente a termo, com peso e comprimento adequados para a idade gestacional.

Por outro lado, quando há características clínicas de um bebê doente, com sinais e sintomas de doença sistêmica, prematuridade, baixo peso de nascimento ou baixo ganho pômbero-estatural, deve-se suspeitar e prosseguir a investigação de doença intra-hepática. Nestas situações, a mensuração da atividade da GGT (normal ou elevado) determinará o próximo passo da abordagem diagnóstica. Diante de um valor de GGT elevado para a faixa etária **em uma criança clinicamente doente**, investigam-se os erros inatos do metabolismo e a presença de doenças sistêmicas (cardiovasculares, hematológicas, neurológicas). Em alguns casos, haverá a necessidade de biópsia hepática para esclarecimento diagnóstico. As colestases familiares intra-hepáticas, na sua maioria cursarão com atividade normal de GGT. Atualmente, o uso racional de painéis genéticos ou mesmo o sequenciamento do genoma têm sido ferramentas importantes para o diagnóstico da icterícia colestática.

No momento em que se determina hiperbilirrubinemia neonatal indireta, sem aumento de bilirrubina direta, a investigação complementar hematológica é fundamental para determinar a existência de anemia hemolítica e os passos seguintes da busca por uma etiologia, através da coleta de hemograma, reticulócitos e LDH.

Hiperbilirrubinemia Indireta

Os mecanismos envolvidos na patogênese da hiperbilirrubinemia indireta podem estar relacionados: ao aumento na produção de bilirrubina (anemias hemolíticas), a defeitos na sua conjugação (Síndromes de Crigler-Najjar e Gilbert, hipotireoidismo congênito) ou ao aumento da circulação enterohepática (leite materno).

Leite materno: é a principal causa de hiperbilirrubinemia indireta e está relacionada a substâncias presentes no LM que reduzem a excreção de bilirrubinas. É um diagnóstico de exclusão e geralmente surge na segunda semana de vida e pode persistir até a décima semana nos lactentes em AME. A icterícia do LM deve ser diferenciada da icterícia associada à amamentação, a qual se relaciona à baixa ingestão e ocorre mais precocemente. Embora não seja recomendação rotineira, o teste terapêutico com a suspensão do LM transitoriamente por 48h e substituição por fórmula láctea poderá ajudar a elucidar o diagnóstico.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD): trata-se de uma doença hereditária recessiva ligada ao X e manifesta-se por destruição de hemácias, com consequente anemia hemolítica. Pode ser responsável por quadros prolongados de icterícia neonatal induzida por determinados medicamentos ou infecções. A doença é diagnosticada pela dosagem sérica de G6PD e não tem tratamento. A hemólise e a icterícia podem ser evitadas suspendendo-se o uso de fármacos indutores de hemólise, como paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, antimaláricos, sulfonamidas, cloranfenicol, nitrofurantoína, fenitoína e sulfametoxazol-trimetoprima.

Síndrome de Crigler-Najjar: esta é uma doença autossômica recessiva, associada à deficiência da enzima uridina difosfato glicuronil transferase (UGT), responsável pela conjugação da BI com o ácido glicurônico. Esta conjugação permite a excreção da bilirrubina na forma de BD ou bilirrubina conjugada. Os pacientes com síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 apresentam deficiência enzimática completa, e os níveis de BI são tão elevados que podem causar *kernicterus*. Na síndrome de Crigler-Najjar tipo 2, a deficiência enzimática é parcial e os níveis reduzidos da UGT são suficientes para conjugar parte da bilirrubina, causando danos menores.

Síndrome de Gilbert: doença hereditária com mecanismos variados de herança, benigna, desencadeada por redução na atividade funcional da enzima UGT para níveis em torno de 50% a 75%. Há uma diminuição intermitente na conjugação da BI, podendo ou não ocorrer icterícia, sem evidência de hemólise. Existe variabilidade fenotípica e sazonal, precipitada por fatores como jejum prolongado, desidratação, uso de medicamentos, infecções e fadiga.

Esferocitose: anemia hemolítica hereditária, de herança autossômica dominante em 80% dos casos e ocorre por defeito na formação da membrana eritrocitária. Na passagem pelo baço, os esferócitos e microesferócitos são fagocitados e destruídos, induzindo hemólise crônica e esplenomegalia por sequestro. O grau de anemia é variável; o teste de Coombs direto é negativo, diferentemente das anemias imunohemolíticas.

Talassemia: hemoglobinopatia hereditária que também causa anemia hemolítica. Há deficiência na síntese das cadeias de globina, alfa ou beta, com amplo espectro de apresentação clínica, desde icterícia até deformidades ósseas. A gravidade do quadro

clínico depende da quantidade total de cadeia produzida nos dois alelos, podendo ser classificada em *major* ou *minor*. Os achados são: anemia, microcitose, hipocromia, hiperbilirrubinemia indireta, aumento do lactato desidrogenase (LDH) e reticulocitose.

Hiperbilirrubinemia Direta

A colestase é definida como qualquer diminuição do fluxo biliar, por alterações anatômicas ou funcionais do sistema de formação ou excreção da bile, manifestada frequentemente pelo aumento da GGT e da fosfatase alcalina (FA) e seguida pela elevação da BD ou conjugada. A icterícia colestática é identificada quando os níveis de BD são maiores do que 1mg/dL ou quando esta corresponde a mais de 20% da BT. Os níveis elevados de GGT isoladamente são pouco específicos na avaliação da colestase neonatal, bem como os níveis elevados de FA. Estes podem estar aumentados tanto fisiologicamente pelo crescimento ósseo quanto pela existência de doença óssea metabólica, como por exemplo, a osteopenia não rara em prematuros. Deve-se atentar para o fato de que os valores de referência de GGT são mais elevados no período neonatal.

A icterícia colestática é sempre patológica e indica disfunção hepatobiliar. Os principais diagnósticos etiológicos são atresia biliar (26%), hepatite neonatal idiopática (26%), infecções (11,5%), nutrição parenteral (6%), doença genético-metabólica (4%), deficiência de alfa-1 antitripsina (4%) e asfixia/isquemia neonatal (4%). O citomegalovírus é uma causa infecciosa não rara de colestase.

Diante de um quadro de colestase, a prioridade deverá ser excluir causas tratáveis, que tenham o seu prognóstico modificado pela identificação precoce, como são alguns erros inatos do metabolismo e a AB. Seguem abaixo as manifestações clínicas das principais causas de colestase neonatal, bem como sua abordagem diagnóstica inicial

Alterações Anatômicas

- **Atresia Biliar (25-45%)*:** icterícia, acolia ou hipocolia, hepatomegalia, em RN a termo, em bom estado geral, incluindo nutricional. Poderá haver malformações sistêmicas associadas e/ou sinais periféricos sugestivos de doença hepática crônica (ascite, esplenomegalia, circulação colateral, desnutrição. Investigação com ecografia de abdome, biópsia hepática e colangiografia intraoperatória. Estes últimos são o padrão-ouro diagnóstico.
- **Cisto de colédoco*:** icterícia, acolia ou hipocolia flutuantes/intermitentes. Poderá haver massa abdominal palpável. Na maioria das vezes é clinicamente indistinguível de AB. Investigação com ecografia de abdome e colangiografia intraoperatória.
- **Litíase ou barro biliar:** acolia ou hipocolia persistentes ou intermitentes. Investigação com ecografia de abdome e colangiografia intraoperatória.
- **Colangite esclerosante neonatal:** acolia ou hipocolia. Investigação com biópsia hepática e colangiografia intraoperatória. Em geral, GGT muito elevada (>800UI/L).

Doenças hepatocelulares

- **Hepatite neonatal:** colestase neonatal transitória e prematuridade. Aumento de transaminases e biópsia hepática com padrão de hepatite neonatal.
- **Infecções congênitas* (STORCH – sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes; hepatites por vírus hepatotrópicos):** história de infecção materna durante a

gestação, PIG. Triagem auditiva e oftalmológica alteradas e hepatoesplenomegalia. Investigação com sorologias virais e quantificação de carga viral.

- **Deficiência de alfa-1 antitripsina:** colestase associada ou não à acolia/hipocolia. Investigação com dosagem sérica de alfa-1 antitripsina. Os valores de alfa-1 antitripsina menores que 90 mg/dL apresentam um valor preditivo positivo superior a 90%. O diagnóstico definitivo é por isoeletrofocalização ou identificação do genótipo específico (PiZZ).

- **Colestase intra-hepática progressiva familiar (PFIC):** quadro clínico variável de acordo com o tipo de PFIC. Prurido é o sintoma mais comum, podendo ser incapacitante. História familiar de colestase. Valores normais de GGT sugerem o diagnóstico. Há atualmente 12 tipos diferentes de PFICs. Análise molecular; imunohistoquímica tecidual (fígado)

- **Doença aloimune gestacional* (GALD):** maior risco em prematuridade, PIG. Pode cursar com insuficiência hepática aguda grave, cirrose congênita. Sugerem o diagnóstico: coagulopatia, aumento significativo de bilirrubinas totais, ferritina sérica e alfafetoproteína. As transaminases geralmente são discretamente elevadas. Há evidência de siderose extra-hepática (biópsia de glândula salivar e RNM de abdome).

Doenças Multissistêmicas

- **Síndrome de Alagille:** fácies típicas, baixo ganho ponderal, sopro cardíaco, história familiar de colestase. Investigação com RX de coluna (vértebra em borboleta), avaliação oftalmológica, ecocardiograma e biópsia hepática (ductopenia pode não estar presente nos primeiros 6 meses). Análise molecular.

- **Fibrose cística:** atraso na eliminação de mecônio ou íleo meconial, história familiar de colestase, diarreia crônica, desnutrição. No lactente pode-se observar a forma hipoalbuminêmica associada à hemólise. Valores de IRT elevados no teste de triagem neonatal sugerem o diagnóstico, confirmado pela identificação de mutação no gene que codifica a proteína CFTR. A biópsia hepática não está indicada.

- **Doenças mitocondriais:** hipotonia e fácies sindrômicas. Investigação com análise genética, costuma haver aumento de lactato.

- **Hipotireoidismo congênito*:** hipoatividade, baixo ganho ponderal, constipação, hérnia umbilical, atraso na eliminação de mecônio. TSH elevado.

- **Pan-hipopituitarismo*:** asfixia neonatal, desidratação, irritabilidade e letargia. Exames apresentam hipoglicemia, hipocortisolismo, TSH baixo. Necessária investigação com RNM de sela túrcica e biópsia hepática (pode haver ductopenia).

Erros Inatos do Metabolismo

- **Galactosemia*:** vômitos, hipoglicemia, sepse por E.coli, insuficiência hepática, catarata. Nos casos de galactosemia clássica há atividade reduzida ou ausente da enzima GALT eritrocitária (diagnóstico prejudicado se a criança recebeu transfusão de hemácias).

- **Tirosinemia tipo 1*:** insuficiência hepática, síndrome de Fanconi, hipoglicemia, cirrose, raquitismo hipofosfatêmico. Há aumento significativo de alfafetoproteína. O diagnóstico é firmado pelo aumento do metabólito succinilacetona no plasma ou na urina.

Legenda: * - causas com possibilidade e indicação de tratamento imediato. PIG - pequeno para a idade gestacional. RNM - ressonância nuclear magnética. IRT - tripsinogênio

imunorreativo. CFTR - gene regulador de condutância transmembranar de Fibrose Cística.
TSH - tireotrofina.

Manejo da Colestase Neonatal

Como já enfatizado, o objetivo principal é diagnosticar precocemente causas tratáveis, quando o tratamento determinará o prognóstico do paciente. Independente do tratamento específico, medidas de suporte devem ser adotadas. Estas incluem: abordagens farmacológicas, nutricionais e cirúrgicas.

A instituição de dietas com restrição de lactose e galactose, por exemplo, é a base do tratamento da galactosemia. Medicamentos como o ácido ursodesoxicólico podem ser utilizados em casos selecionados quando há permeabilidade da via biliar, com o objetivo de promover o fluxo biliar. Recomendam-se doses de 15 a 20mg/kg/dia. A suplementação das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) é sempre indicada.

O paciente com colestase crônica apresenta risco aumentado para desnutrição necessitando de maior aporte calórico (125-140%) em comparação ao recomendado para sua faixa etária e peso. Dessa forma, recomenda-se o uso de fórmulas infantis contendo maior quantidade de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e de ácidos graxos, o que permite maior absorção de gordura independentemente do fluxo biliar.

O seguimento ambulatorial do lactente com colestase multifatorial é recomendado. A maioria dos casos apresenta resolução do quadro ainda no primeiro ano de vida.

Referências Bibliográficas

- Xiao T, Wang J, Wang H, Mei H, Dong X, Lu Y, Cheng G, Wang L, Hu L, Lu W, Ni Q, Li G, Zhang P, Qian Y, Li X, Peng X, Wang Y, Shen C, Chen G, Dou YL, Cao Y, Chen L, Kang W, Li L, Pan X, Wei Q, Zhuang D, Chen DM, Yin Z, Wang J, Yang L, Wu B, Zhou W. Aetiology and outcomes of prolonged neonatal jaundice in tertiary centres: data from the China Neonatal Genome Project. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022 Jul 18:fetalneonatal-2021-323413.
- Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Dec 2;78(12):699-704. doi: 10.12968/hmed.2017.78.12.699. PMID: 29240507.
- Sng A, Ng YPM, Amin Z. Prolonged Neonatal Jaundice with umbilical hernia: A cause not to be missed. *Pediatr Neonatol.* 2022 Jul;63(4):426-427. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.12.004. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35168908.
- Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. [Updated 2021 Nov 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Pinto RB, Silveira TR. Colestase neonatal: uma abordagem prática. *Bol Cient Pediatr.* 2016;05(3):92-102.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):154-168.
- Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020 Aug;29(4):150945. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150945. Epub 2020 Jul 23. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015 Nov 20;15:192. doi: 10.1186/s12887-015-0506-5. PMID: 26589959; PMCID: PMC4654877.
- Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, Dos Santos J. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis-A Critical Appraisal. *Healthcare (Basel).* 2022 Oct 12;10(10):2012. doi: 10.3390/healthcare10102012. PMID: 36292464; PMCID: PMC9602084.

Elaborado por: Débora Kempf da Silva

Responsável: Sandra Maria Gonçalves Vieira