

COLESTASE EM LACTENTES: UM TEMA DO PEDIATRA

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE HEPATOLOGIA (GESTÃO 2022-2024)

PRESIDENTE: Gilda Porta

SECRETÁRIA: Irene Kazue Miura

CONSELHO CIENTÍFICO: Adriana Maria De Tommaso, Cibele Dantas Ferreira Marques,
Daniela Gois Meneses, Marise Elia de Marsillac,
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas, Nilza Maria Medeiros Perin

INTRODUÇÃO

Com a evolução dos conhecimentos médicos, houve a necessidade de criar as áreas de atuação em Pediatria, para que as crianças e os adolescentes com doenças de maior complexidade pudessem receber a assistência adequada. Entretanto, não podemos perder a visão de que “a criança é uma só” e necessita ser avaliada com

uma visão global, onde o Pediatra tem papel fundamental. Ademais, os profissionais da atenção básica da saúde, são os responsáveis pela suspeição diagnóstica de doenças que requerem urgência diagnóstica/terapêutica. Mesmo que a criança com uma doença colestática que necessita de especialista para confirmar diagnóstico e orientar o tratamento quem sempre deve fazer a suspeição é o Pediatra. Ele deve acompanhar o paciente simultaneamente com o especialis-

ta. Assim, este tema é da Pediatria, e a responsabilidade de diagnosticar precocemente é do Pediatra!

Este Guia Prático de Atualização tem como objetivos: a) divulgar os conhecimentos relacionados à colestase neonatal; b) enfatizar a importância do reconhecimento precoce da colestase neonatal, pois frequentemente a icterícia constitui um sinal pouco valorizado em recém-nascidos (RN) e lactentes, o que contribui para o encaminhamento tardio do paciente colestático; c) revisar as etiologias da icterícia do RN e do lactente; d) apresentar as recomendações atuais referentes à abordagem diagnóstica da colestase em RN e lactentes. Em documentos próximos serão abordados: atresia biliar, causas infecciosas da colestase neonatal, colestases familiares, doenças genético-metabólicas que cursam com colestase e consequências da colestase (quais são e como abordar).

O LACTENTE ICTÉRICO

A icterícia é um sinal comumente observado nos primeiros dias de vida da criança. Está presente, na primeira semana de vida, em cerca de 60% a 80% dos RN. Na maioria destes, trata-se de icterícia fisiológica, decorrente do aumento da bilirrubina indireta (BI). Entretanto, em algumas situações, a icterícia pode ser sinal de doença hepática, quando há aumento da bilirrubina direta (BD) e traduz a presença de doença hepatocelular ou biliar. O esclarecimento precoce do diagnóstico etiológico e do tratamento adequado podem exercer influência decisiva na sobrevida e na qualidade de vida. Sendo assim, podemos considerar a colestase neonatal uma urgência em Pediatria.

A icterícia consiste na coloração amarelada da pele, escleróticas e membranas mucosas. É decorrente da deposição da bilirrubina nestes tecidos, quando esta se encontra em níveis elevados no plasma (hiperbilirrubinemia).

Torna-se clinicamente evidente quando a concentração sérica de bilirrubina total ultrapassa 2,5 a 3mg/dL. Como a icterícia é ocasionada por uma anormalidade no metabolismo da bilirrubina, estabelecer os passos da sua formação e excreção é fundamental para a compreensão do seu diagnóstico diferencial.

A bilirrubina é o principal produto de degradação do heme, cujas fontes no organismo, são a hemoglobina, a mioglobina e as hemoproteínas. A principal fonte de bilirrubina é a hemoglobina proveniente da destruição de eritrócitos maduros, a qual contribui com cerca de 80% a 85% da produção total. Os restantes 15% a 20%, são provenientes da destruição prematura, na medula óssea ou no baço, de eritrócitos recém-formados; e do heme não eritroide e de hemoproteínas hepáticas tais como mioglobina, citocromo e catalases, formados no fígado.

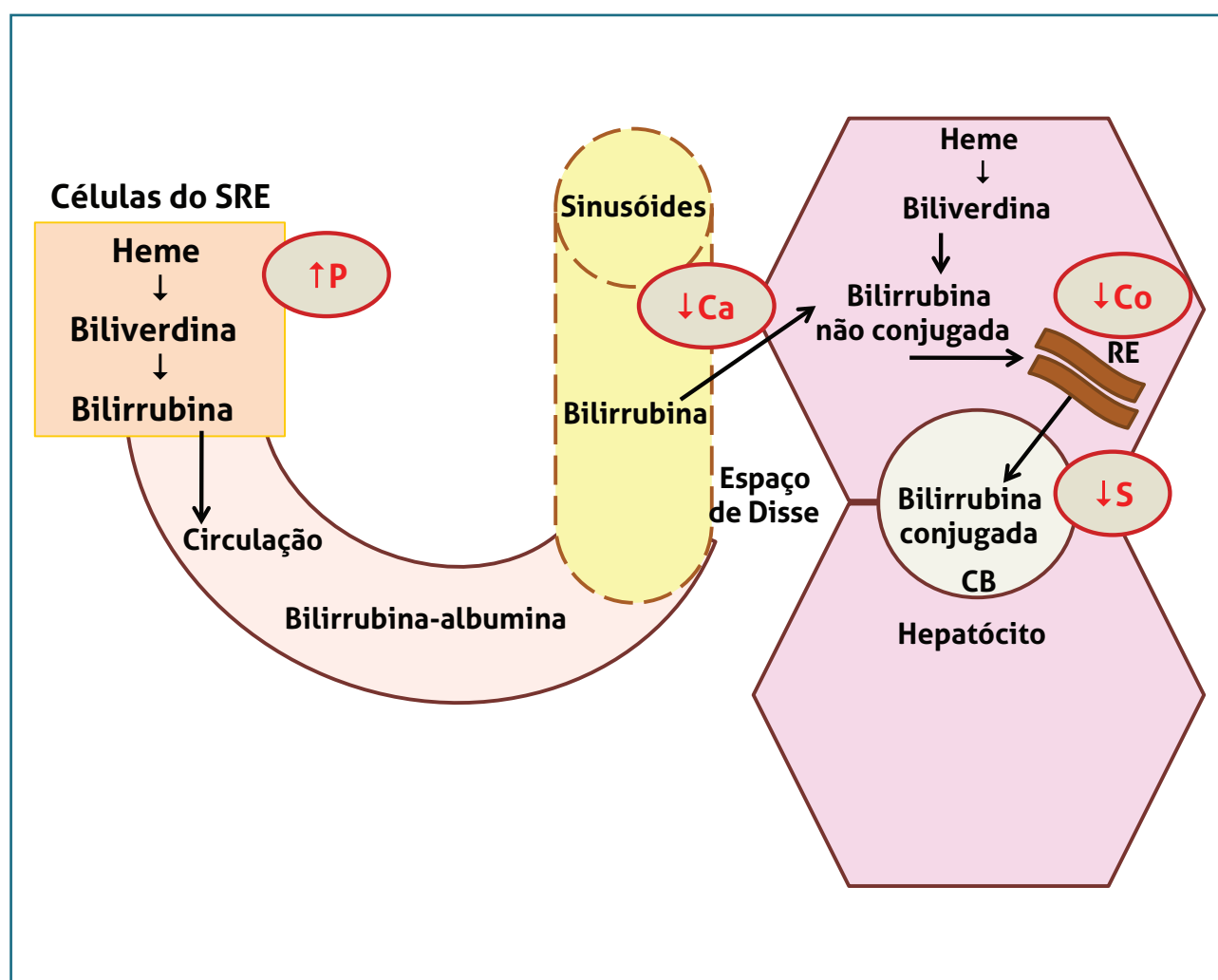
Em condições fisiológicas, a maioria dos eritrócitos normais é sequestrada da circulação após 120 dias de vida, pelas células reticuloendoteliais do baço, do fígado e da medula óssea. Nestas células, ocorre a lise dos eritrócitos e a degradação da hemoglobina. A globina é degradada, o anel de ferroprotoporfirina é quebrado e o ferro parcialmente reutilizado para a síntese do heme. O produto tetrapirrólico resultante é a biliverdina, que é convertida em bilirrubina pela enzima biliverdina redutase. Essa forma de bilirrubina é denominada não conjugada ou indireta (BI) e é lipossolúvel. A BI liga-se à albumina, forma pela qual é transportada no plasma. A BI é rapidamente captada pelo hepatócito e transportada ao retículo endoplasmático, por meio de transportadores, onde é convertida pela ação da enzima uridina difosfatase glicuronosiltransferase (UGT) em compostos solúveis em água que são o monoglicuronato (15% do total) e o diglicuronato (85% do total) de bilirrubina (bilirrubina conjugada ou direta). Esses compostos são transportados através da membrana canalicular para a bile, processo que requer energia, sendo uma das etapas mais susceptíveis de comprometimento na vigência de lesão hepática. Uma vez excretada do hepatócito para o canalículo biliar,

a bilirrubina é transportada por meio da bile, pelas vias biliares, para o intestino (duodeno).

Assim, o metabolismo da bilirrubina envolve seis passos importantes: a formação da bilirrubina indireta nas células do retículo endotelial; o transporte da bilirrubina indireta pelo plasma, ligada à albumina; a captação da BI pelo hepatócito; a conversão da bilirrubina não conjugada em conjugada, no hepatócito; o transporte da bilirrubina conjugada pela membrana biliar; e o fluxo da bilirrubina pelo sistema biliar até o intestino. A alteração em qualquer um destes passos pode ocasionar a icterícia.

De modo resumido, a icterícia pode ocorrer por: aumento da produção da bilirrubina, diminuição de sua captação, redução da conjugação pelos hepatócitos e diminuição da sua secreção. Os três primeiros processos cursam com elevação da BI, enquanto a diminuição da secreção biliar apresenta-se com aumento da bilirrubina conjugada (BD). Assim, definir se a icterícia é decorrente do aumento da BI ou da BD ou de ambas é o primeiro passo importante para o diagnóstico diferencial do paciente icterico. A Figura 1 ilustra o metabolismo da bilirrubina e as principais etapas responsáveis pela elevação da bilirrubina.

Figura 1. Metabolismo da bilirrubina. A figura demonstra as etapas que mais comumente são responsáveis pela elevação da bilirrubina (aumento da produção e diminuição da captação, da conjugação e da secreção biliar).



SRE: sistema reticuloendotelial, RE: retículo endoplasmático, CB: canalículo biliar, P: produção, Ca: captação, Co: conjugação, S: secreção.

ICTERÍCIA POR AUMENTO DA BILIRRUBINA INDIRETA

A icterícia com predomínio da BI pode ser decorrente do aumento de sua produção, diminuição da sua captação e/ou conjugação pelo hepatócito. A distinção entre estes processos pode ser realizada pelo nível dos reticulócitos, e representa o segundo passo importante no diagnóstico diferencial do paciente icterico. Se estes estão elevados, deve-se avaliar as causas de aumento de produção, como a hemólise, o cefalohematoma e o hiperesplenismo. Se os reticulócitos estão em níveis normais, a icterícia é ocasionada pela diminuição da captação (jejum, sepse e uso de fármacos, como a rifampicina) ou da conjugação. (Tabela 1)

Os distúrbios da conjugação são associados à atividade diminuída da enzima UGT e podem ser decorrentes de doenças hereditárias (síndromes de Crigler-Najjar e Gilbert) ou adquiridas (fármacos, doença hepatocelular e sepse).

A icterícia fisiológica, comumente observada no período pós-natal imediato, é secundária a um atraso de maturação da UGT, redução na captação hepática e conjugação da BI, bem como diminuição da excreção da BD. Em geral, tem início após 24 horas de vida e torna-se visível no segundo ou terceiro dia de vida, com aumento da BI. O pico máximo de hiperbilirrubinemia indireta, no RN de termo, ocorre entre o quarto e o quinto dias de vida, com melhora em torno do final da primeira semana, podendo permanecer até o final da segunda semana. Após este período, não se pode mais considerar a icterícia como fisiológica.

Uma segunda causa frequente de icterícia neonatal, por aumento da hiperbilirrubinemia indireta, é a icterícia relacionada ao leite materno. Em geral, nessa situação, a icterícia inicia-se após o quarto dia de vida, atinge o pico máximo na segunda semana e permanece até a oitava semana de vida. Entretanto, pode persistir além da décima semana nos lactentes em aleitamento materno exclusivo. RN e lactentes com icterícia pelo leite materno são, em geral, saudáveis, com ganho de peso adequado, coloração de fezes, urina e exa-

me físico normais. Os níveis séricos totais ou de BI raramente excedem 12 mg/dL. Vários componentes do leite materno tais como pregnanodiol, cortisol, estriol, ácidos graxos não esterificados, β -glucuronidase e fator de crescimento epidérmico têm sido implicados na sua patogênese, além de mutações da enzima envolvida no primeiro passo da conjugação da bilirrubina: a UGT1A1.

Outras causas menos comuns de hiperbilirrubinemia indireta resultam de mutações genéticas no gene da UGT. O fenótipo mais grave é a síndrome de Crigler-Najjar, que resulta na glicuronidação ineficiente da bilirrubina. Esta síndrome pode se apresentar em duas formas, que manifestam diferentes graus de hiperbilirrubinemia: a tipo I, com hiperbilirrubinemia grave; e a tipo II, com formas mais leves. O defeito genético observado na síndrome de Crigler-Najjar tipo II parece diminuir a glicuronidação da bilirrubina e do fenol, por meio da redução da ligação da bilirrubina à UGT1, deixando outras isoformas da UGT codificadas pelo locus do gene UGT não acometidas. O impacto dessa mutação não é tão grave, e os pacientes são capazes de produzir o monoglicuronídeo de bilirrubina e uma pequena fração de diglicuronídeo, o que permite um fenótipo hiperbilirrubinêmico mais leve. Na tipo I, como existe ausência da atividade enzimática da UGT, os níveis séricos de bilirrubina podem ser maiores que 20mg/dL, o que acarreta o risco de Kernicterus e de óbito. Na tipo II, como a diminuição da enzima é moderada, os níveis séricos de bilirrubina podem ser maiores que 6mg/dL, mas não ultrapassam 20mg/dL.

A síndrome de Gilbert também é causa de hiperbilirrubinemia indireta e, embora possa ocorrer uma mutação na região codificadora do gene UGT1, a alteração mais comum ocorre na região reguladora do gene UGT1, na qual a mutação do elemento TATAA diminui a expressão de transcrição da UGT1. Como nesta síndrome, a diminuição da atividade da UGT1 é leve, os níveis de bilirrubina costumam ser menores que 6mg/dL.

Em resumo, a atividade da UGT é ausente na síndrome de Crigler-Najjar tipo I, muito reduzida na tipo II, e reduzida na síndrome de Gilbert. Dessa forma, a evolução clínica dos pacientes

com síndrome Crigler–Najjar tipo II e de Gilbert é favorável, enquanto as crianças com Crigler–Najjar tipo I necessitam de uso prolongado de fototerapia e, em última análise, de transplante hepático, em vista do grande risco de encefalopatia por impregnação do córtex cerebral e dos

gânglios da base pela bilirrubina. A síndrome de Crigler–Najjar tipo I não responde ao uso de fenobarbital, enquanto a Crigler–Najjar tipo II e a síndrome de Gilbert apresentam resposta parcial a este fármaco. A função do fígado e a histologia hepática estão normais nestas três entidades.

Tabela 1. Causas de hiperbilirrubinemia indireta no lactente: vide final do capítulo

Condições	Frequência	Achados clínicos
Icterícia fisiológica	Muito comum (60%)	– Geralmente benigna – Vide no capítulo de Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal da SBP – Fezes sempre pigmentadas
Hemólise	Comum	– Incompatibilidade ABO – Deficiência de G6PD – Defeitos de membrana eritrocitárias
Icterícia pelo leite materno	Comum	– Altos níveis de hormônio materno no leite – Deconjugação intestinal – Pode haver sobreposição com icterícia fisiológica – Fezes sempre pigmentadas – Não necessita fototerapia
Hipotiroidismo	Comum	– T4L, TSH alterado
Síndrome de Gilbert	Raro	– Doença genética autossômica recessiva no gene UGT 1A1 que reduz a função da enzima em até 30%
Síndrome de Crigler–Najjar tipo 1	Raro	– Doença genética autossômica recessiva no gene UGT 1A1 resultando numa enzima não funcionante – Alto risco de kernicterus
Síndrome de Crigler–Najjar tipo 2	Raro	– Doença genética autossômica recessiva no gene UGT 1A1 – Clinicamente é menos grave que o tipo 1 – Dependente de fenobarbital em geral por toda a vida

ICTERÍCIA POR AUMENTO DE BILIRRUBINA DIRETA

De modo diferente da hiperbilirrubinemia indireta, que pode ser fisiológica, a elevação da BD correlaciona-se sempre com estados patológicos e traduz a diminuição da secreção biliar por doença hepatocelular ou biliar, ou seja, colestase. Este é um quadro que representa uma urgência e que deve ser identificado precocemente pelo pediatra.

Colestase é o termo utilizado para descrever, do ponto de vista fisiopatológico, os estados patológicos em que o fluxo de bile do fígado diminui ou é completamente interrompido, em função de causas variadas, quer por alterações anatômicas ou funcionais do sistema biliar. Do ponto de vista clínico, os principais achados são a icterícia, a hipocolia ou acolia fecal, a colúria, o prurido e os xantomas. As vezes as fezes podem ter coloração normal. Em relação às alterações laboratoriais, o diagnóstico de colestase é sugerido pelo aumento da BD, dos ácidos biliares, das

enzimas hepatocitárias (AST, ALT), canaliculares [gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA)], e muitas vezes do colesterol. No exame histopatológico, a colestase com céls gigantes podendo haver acúmulo de pigmento bilirrubínico nos hepatócitos e canaliculos biliares, além de outros achados relacionados à etiologia do caso.

Há doenças colestáticas como as síndromes de Dubin-Johnson e Rotor, que são distúrbios genéticos de transmissão autossômica recessiva, cursando com aumento da bilirrubina sérica e direta. Estas síndromes não caracterizam quadro colestático, pois não existe diminuição da secreção biliar, mas apenas uma alteração na excreção da bilirrubina. No caso da síndrome de Dubin-Johnson, há uma mutação do transportador *canicular multispecific organic anion transporter* (CMOAT).

A frequência da colestase neonatal é difícil de ser avaliada, situando por volta de 1:2.500 nascidos vivos. Por ser um evento relativamente raro, quando comparado à icterícia fisiológica do RN e àquela associada ao aleitamento, tem baixo nível de suspeição nos serviços de atenção básica, o que pode atrasar o diagnóstico e desenca-

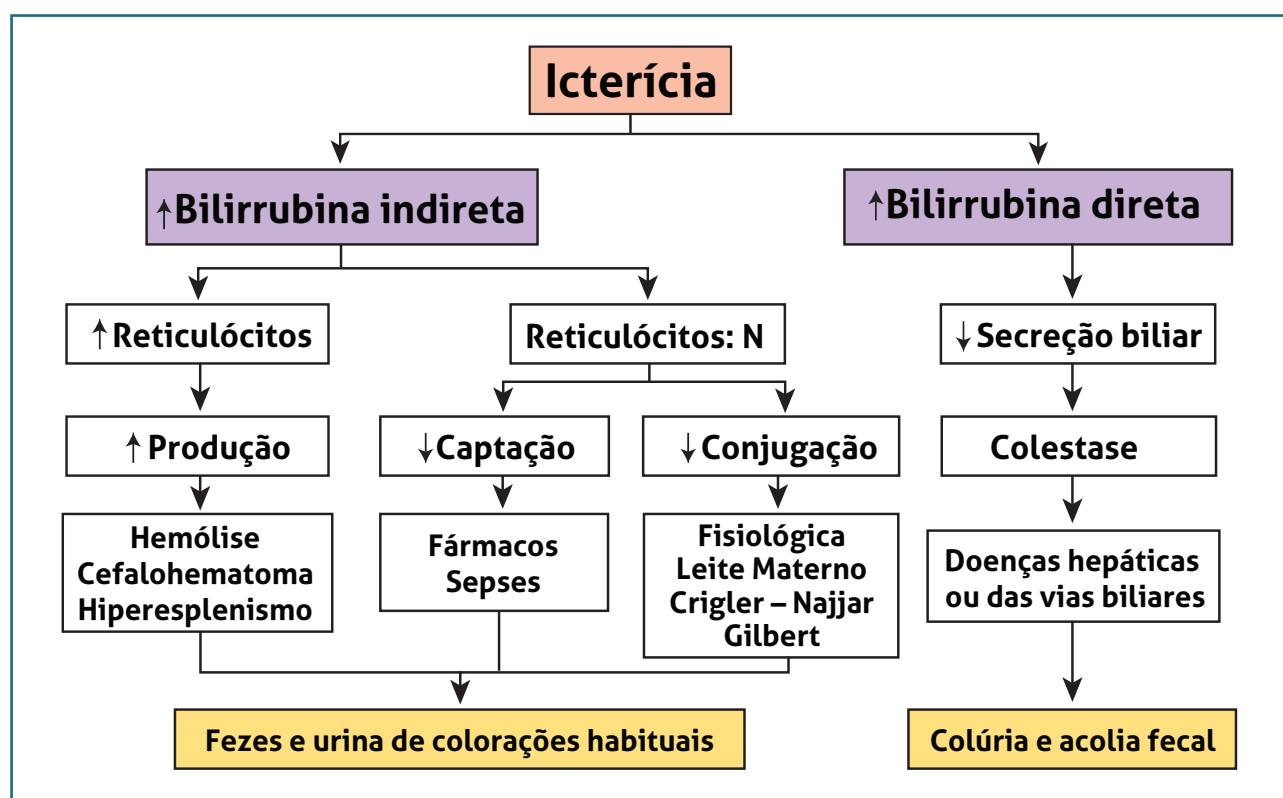
dear graves consequências para a saúde do bebê enfermo, que poderiam ser, de outra forma, evitadas, ou, pelo menos, minimizadas.

A colestase neonatal requer exploração clínica e laboratorial urgente, e a terapia deve ser iniciada o mais rápido possível para minimizar as consequências da doença em questão e da própria colestase. Recentemente, as Sociedades Norte Americana (NASPGHAN) e Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) determinaram que, de acordo com as novas recomendações:

**Todo RN ou lactente que apresente
BD > 1,0 mg/dl (17µmol/L),
merece investigação diagnóstica.**

A Figura 2 descreve os passos para o diagnóstico diferencial do lactente icterício e demonstra que com dois exames de baixo custo e boa disponibilidade (dosagem de bilirrubinas totais e frações e reticulócitos), é possível iniciar a definição do processo responsável pela icterícia e elaborar o diagnóstico diferencial do caso em questão.

Figura 2. Diagnóstico diferencial do lactente com icterícia.



COLESTASE NEONATAL

O primeiro passo da abordagem diagnóstica é identificar a colestase, pela preocupação em minimizar suas consequências, tanto as relacionadas à etiologia, como aquelas consequências que podem ocorrer em qualquer causa da colestase, como a hemorragia intracraniana, pela deficiência de vitamina K.

Do ponto de vista clínico, a colestase se manifesta por icterícia, hipocolia/acolia fecal, colúria, prurido e xantomas. Em algumas etiologias as fezes são coradas. Destas manifestações, a icterícia é o sinal que mais chama a atenção do clínico, mas enfatiza-se que avaliar a coloração das fezes e da urina sempre faz parte da avaliação do paciente icterico, pois auxilia no diagnóstico diferencial entre os casos com colestase e os sem colestase. Isto porque como a BI circula firmemente ligada à albumina, não é filtrada pelos glomérulos renais e também não é secretada pelos túbulos renais, não havendo eliminação urinária da BI. Nestes casos, o paciente não apresenta colúria e as fezes são coradas, pois a drenagem da secreção biliar para o intestino não está comprometida. Por outro lado, quando existe diminuição da secreção biliar e aumento da BD, uma fração desta não se liga à albumina, ou o faz de maneira reversível, sendo filtrada pelos rins e eliminada na urina, o que altera a coloração da urina, que se torna com aspecto de chá forte ou de coca-cola (colúria) nas crianças maiores, ou de cor amarelada nos RN, que normalmente apresentam urina incolor. Em relação à cor das fezes, a detecção da hipocolia/acolia fecal contribui para o diagnóstico precoce dos pacientes com colestase e, por este motivo, foi incluída a escala colorimétrica das fezes para seguimento dos RN e lactentes na caderneta de saúde da criança. A Figura 3 exemplifica a colúria e as fezes acólicas de paciente com atresia biliar, comparando com fezes de coloração normal de criança sem morbididades. Na Figura 4 está a cartela colorimétrica das fezes, com definição de fezes normais e suspeitas.

Os xantomas ocorrem pelo acúmulo do colesterol (Figura 5), enquanto a fisiopatologia do prurido é complexa e ainda não foi totalmente elucidada.

Figura 3.

A - Fezes de coloração normal.

B1 e B2 - Fezes acólicas de pacientes portadores de atresia biliar.

C - Colúria

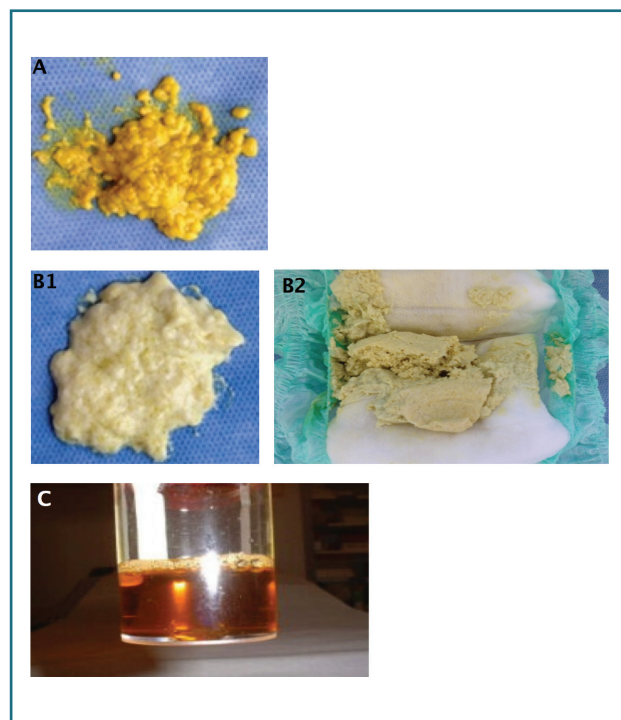


Figura 4. Escala cromática das cores das fezes, com definição de fezes normais e as suspeitas, em relação à presença de colestase neonatal.

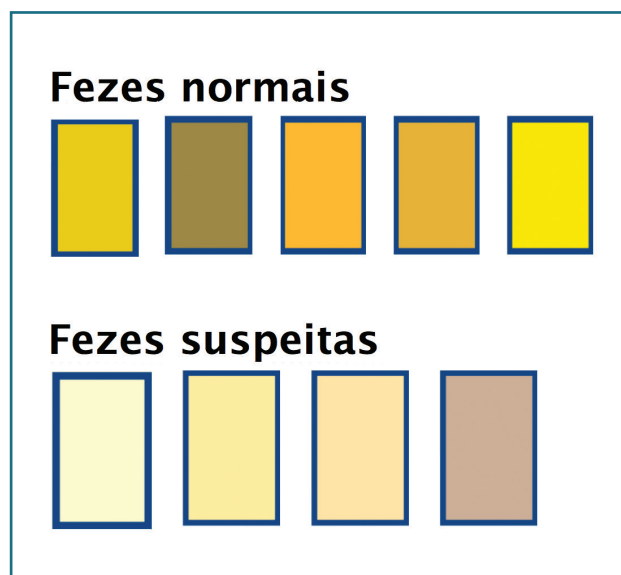
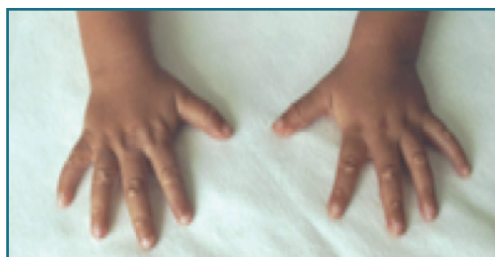


Figura 5. Xantomas em mãos de criança com colestase.



Quando o quadro colestático tem como manifestação clínica a icterícia, a doença é mais facilmente reconhecida. Entretanto, em alguns lactentes com colestase as consequências da deficiência das vitaminas lipossolúveis podem ser os únicos sinais/sintomas da presença de colestase. Nestas crianças a hiperbilirrubinemia pode não ser clinicamente evidente e o atraso no diagnóstico pode causar graves problemas, como a hemorragia intracraniana decorrente da deficiência de vitamina K. Assim, as coagulopatias devem ser sempre investigadas nos lactentes com hiperbilirrubinemia direta, e a administração imediata de vitamina K deve ser instituída.

Após a identificação da icterícia colestática, procede-se a investigação do diagnóstico etiológico. Inicialmente, deve-se sempre estabelecer se a doença é obstrutiva ou não, isto é, se o tratamento será clínico ou cirúrgico. Nos RN e lactentes jovens, investigar a possibilidade de atresia biliar é muito importante, pois a correção cirúrgica precoce aumenta as chances de drenagem biliar bem-sucedida após a portoenterostomia. Após excluir causas obstrutivas como atresia biliar, cisto de colédoco é fundamental identificar causas tratáveis e genéticas da colestase.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O RN e o lactente apresentam uma reconhecida propensão colestática, por imaturidade dos

mecanismos relacionados à produção da bile, especialmente no que se refere ao metabolismo dos ácidos biliares. Por este motivo, doenças que não ocasionam colestase no adulto, o fazem no RN e no lactente, como é o caso da infecção do trato urinário. Assim, no período neonatal, o diagnóstico diferencial da colestase é amplo, englobando doenças com diferentes prognósticos.

Progressos importantes na descoberta de muitas doenças e na elucidação de seus mecanismos fisiopatológicos ocorreram nas últimas três décadas. Na década de 1970, o diagnóstico diferencial do RN com aumento da BD se limitava à atresia biliar, que era responsável por 25% dos casos; às infecções virais, como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e outros vírus (3%), e a algumas doenças genético-metabólicas, como galactosemia, tirosinemia, fibrose cística e miscelâneas (7%). Nesta época, a maioria dos pacientes (65%) ficava como portador de hepatite neonatal idiopática, um termo conveniente para definir os pacientes com colestase, sem causa específica de diagnóstico etiológico. Nas últimas décadas, uma grande mudança deste perfil ocorreu graças aos avanços da genética molecular que permitiu o reconhecimento de muitas doenças que antes eram classificadas como hepatite neonatal idiopática. Os maiores progressos ocorreram no campo dos erros inatos do metabolismo e nas alterações genéticas de processos fundamentais do metabolismo ou da função excretora hepática, como: alteração da fisiologia da membrana (transporte), biossíntese de ácidos biliares e disfunção de organelas.

Na elucidação do diagnóstico etiológico deve-se ter como prioridade, a identificação de situações que ameaçam a vida e que têm possibilidade de tratamento, como a atresia biliar, as metabólicas (galactosemia, tirosinemia), as doenças infecciosas; erros inatos do metabolismo dos sais biliares e as endocrinopatias (hipopituitarismo). O Quadro 1 descreve as principais etiologias da colestase neonatal.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial da colestase neonatal.

Alterações dos ductos biliares extra-hepáticos	Atresia biliar Cisto de colédoco Coledocolitíase Perfuração espontânea das vias biliares extra-hepáticas Colangite esclerosante neonatal
Doenças hepatocelulares (colestases familiares)	Deficiência de alfa-1-antitripsina Alteração na síntese dos ácidos biliares Defeito na conjugação dos ácidos biliares Colestases intra-hepáticas familiares 1, 2, 3, 4, 5, 6 Colestase neonatal transitória
Doenças multissistêmicas	Síndrome de Alagille Síndrome da artrogripose-disfunção renal Distúrbio congênito da glicolisação Fibrose cística Doença mitocondrial Síndrome de colangite esclerosante neonatal com ictiose Pan-hipopituitarismo Trissomia 21
Erros inatos do metabolismo	Defeito no ciclo da ureia: – Deficiência de citrina – Deficiência de ornitina transcarbamilase Alteração no metabolismo de carboidrato: – Galactosemia Alteração no metabolismo dos aminoácidos: – Tirosinemia Alteração no metabolismo dos lipídeos: – Niemann-Pick tipo C – Deficiência de esfingomielinase- também chamada ASMD (doença de Niemann-Pick) A, A/B, B – Deficiência da lipase ácida lisossomal (doença de Wolman) Doença de Gaucher
Causas infecciosas	Infecção do trato urinário Sífilis Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Herpes vírus Vírus das hepatites A, B COVID

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Apesar dos avanços nos métodos complementares diagnósticos, a história clínica comple-

ta e o exame físico minucioso continuam sendo fundamentais e obrigatório. Os achados variam de apenas icterícia leve, até os sinais de insuficiência hepática grave. Na atresia biliar a criança, na grande maioria das vezes, tem bom peso de

nascimento, apresenta-se com icterícia desde os primeiros dias de vida, acolia e colúria, com aspecto “saudável” nos primeiros meses de vida. Com menor frequência pode haver outros Sintomas e/ou sinais como poliesplenia, cardiopatias congênicas (variado o tipo), má-rotação intestinal e situs inversus. Os RN com baixo peso ao nascimento, microcefalia, púrpura e coriorretinite, devem ser submetidos à pesquisa de infecções congênicas. Alterações dismórficas são observadas nas cromossomopatias. A irritabilidade, os vômitos, a letargia, os sinais de hipoglicemia e a acidose metabólica chamam a atenção para os erros inatos do metabolismo. As anormalidades neurológicas são observadas nas síndrome de Zellweger, nas mitocondriopatias e como consequência de complicações como os episódios de hipoglicemia, hiperamonemia e hemorragia intracraniana.

Embora os transtornos que causam insuficiência hepática fulminante sejam incomuns, um alto grau de suspeição deve ser mantido, já que o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são a única esperança de sobrevivência, como ocorre nos casos de galactosemia, tirosinemia e hemocromatose. Há casos de falência hepática aguda e fulminante sem causa etiológica. Devemos em todos os casos pesquisar. Nos pacientes sem etiologia realizar exoma pois beneficiará a crianças e o aconselhamento genético. Os Quadros 2 e 3 descrevem dos dados da história clínica e do exame físico, importantes para o raciocínio diagnóstico da colestase neonatal; e o Quadro 4 resume as causas herdadas de colestase neonatal, muito estudadas atualmente, com um raciocínio diagnóstico, para facilitar na prática clínica (Quadro 5).

Quadro 2. Dados da história clínica de lactentes colestáticos, que podem ser sugestivos do diagnóstico etiológico.

História familiar	
Consanguinidade	Aumento do risco de doenças autossômicas recessivas
Colestase neonatal nos pais ou irmãos	Fibrose cística Deficiência de alfa-1-antitripsina Colestase intrahepática familiar progressiva (PFIC) Síndrome de Alagille
História de perda fetal repetida ou morte precoce	Hemocromatose neonatal/doença hepática aloimune da gestação Defeito da oxidação de ácidos graxos Doenças metabólicas
Esferocitose e outras doenças hemolíticas	Podem agravar a hiperbilirrubinemia conjugada, sem doença hepática parenquimatosa
História pré-natal	
Achados da ultrassonografia no pré-natal	Cisto colédoco, que pode ser isolado ou associado com atresia biliar Colelitíase Anomalias intestinais, mal formações cardíacas Suspeita de síndromes
Colestase da gravidez	Mutações do gene da PFIC Alterações mitocondriais
Esteatose hepática aguda da gravidez e síndrome HELLP	Deficiência neonatal da 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase de cadeia longa (LCHAD)

continua...

... continuação

Infecções maternas	Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Sífilis congênita Herpes vírus COVID
Oligodramnio	Hemocromatose neonatal Fibrose hepática congênita, forma fetal (neste caso, associado à hipoplasia pulmonar e fácies de Potter)
História do RN/lactente	
Idade gestacional	Prematuridade, como fator de risco para colestase neonatal
Hemólise aloimune Deficiência de G6PD Hidropsia fetal	Risco aumentado de colestase neonatal
Infecção neonatal	Infecção do trato urinário Sepse Citomegalovírus Vírus da imunodeficiência humana Sífilis Outras
Triagem neonatal	Pan-hipopituitarismo Galactosemia Defeitos da oxidação dos ácidos graxos Fibrose cística Tirosinemia Doença de Gaucher ASMD
Fonte de nutrição: aleitamento materno, fórmula infantil, composição dos alimentos	Galactosemia Intolerância hereditária à frutose Checar a presença de galactose/frutose/sacarose/sorbitol na composição de alimentos.
Nutrição parenteral	Doença hepática associada à nutrição parenteral
Medicamentos usados	Checar a presença de galactose/frutose/sacarose/sorbitol na composição dos medicamentos.
Alterações no crescimento	Doenças genéticas e metabólicas ASMD Doença de Gaucher
Alterações na visão	Displasia septo-óptica
Alterações na audição	Infecções Congênitas PFIC1 PFIC4 Doença mitocondrial

continua...

... continuação

Vômitos	Doença metabólica (galactosemia, tirosinemia tipo 1, intolerância hereditária à frutose) Obstrução intestinal Estenose pilórica
Atraso na eliminação de mecônio/constipação	Fibrose cística Pan-hipopituitarismo
Diarreia	Infecção PFIC1 Fibrose cística Doenças metabólicas (intolerância hereditária à frutose, galactosemia) Tirosinemia tipo I Erros da síntese dos sais biliares primários
Hipoacolia/acolia fecal	Colestase Obstrução biliar
Urina (cheiro e cor)	Colúria (hiperbilirrubinemia conjugada) Doença metabólica
Hemorragia (coagulopatia)	Deficiência de vitamina K Tirosinemia tipo 1 Erros do metabolismo dos sais biliares primários (deficiência de 2 metilacil-CoA-racemase)
Disposição (irritabilidade/ letargia)	Doenças metabólicas Sepse Pan-hipopituitarismo
Cirurgia abdominal	Enterocolite necrotizante Atresia intestinal
Sintomas neurológicos	Defeitos do ciclo da Ureia Peroxisomopatias Mitocondriopatias Síndromes dos defeitos de glicosilação (CDGs) Doenças de depósito
Hipoglicemia	Infecções Insuficiência hepática aguda, independente da etiologia Mitocondriopatias Pan-hipopituitarismo Seguindo jejum curto, com cetoacidose: Galactosemia Tirosinemia tipo 1 Intolerância hereditária à frutose Seguindo jejum mais longo, sem cetoacidose: Defeito de oxidação de ácidos graxos Se no momento da hipoglicemia apresenta insulina normal: dosar cortisol (desordem glandular).

continua...

... continuação

História de sepse	Colestase secundária à sepse Galactosemia: sepse recorrente por Gram negativo
Hemorragia gastrointestinal	Insuficiência hepática
"Hiato saudável" (12 a 18 horas iniciais de vida)	Ausente: infecções congênitas. Presente: distúrbios metabólicos por intoxicação (galactosemia, tirosinemia tipo 1 e intolerância hereditária à frutose) necessitam de exposição a substâncias e acumulação de metabólitos tóxicos.

Quadro 3. Dados do exame físico de lactentes colestáticos, importantes para o diagnóstico etiológico.

Exame físico	Sugere
Estado geral	Aspecto saudável - suspeitar de atresia biliar. Aparência de "doente" - suspeitar: Infecção (sepse, herpes, lues, entre outras). Intoxicações metabólicas (Galactosemia, Tirosinemia tipo 1, frutosemia). Defeitos do ciclo da ureia Hemocromatose neonatal PFICs Defeitos da cadeia respiratória (depleção do DNA mitocondrial) Deficiência da fosfomanoseisomerase (CDG 1b) ASMD A, A/B, B Doença de Gaucher Niemann-Pick tipo C Glicogenose tipo IV Erros da biossíntese de sais biliares PFIC2 Linfocitose hemofagocítica
Icterícia pode ser moderada, grave	Atresia biliar
Acolia persistente	Doença mecânica obstrutiva extra-hepática (atresia biliar - mais comum, cisto de coledoco, perfuração de colédoco).
Ictiose, alopecia e hipotricose	Colangite esclerosante neonatal - doença genética
Eritrodermia, máculas purpúricas e erupções	Linfocitose eritrofagocítica
Edema, Hidropsia fetal Anasarca	Fibrose cística
Fácies	Face triangular, fronte ampla, base nasal larga, olhos profundos, sugerem síndrome de Alagille.
Dismorfismo	Síndrome de Alagille Doenças dos peroxissomos Trissomias do 13 e do 18

continua...

... continuação

Exame físico	Sugere
Embriotoxon posterior (exame com lâmpada de fenda)	Síndrome de Alagille
Catarata	Galactosemia Infecções congênitas
Alterações de visão	Doenças de depósito
Sinais/sintomas neurológicos	Defeitos do ciclo da ureia Alterações dos peroxissomos e mitocondriopatias Defeitos de glicosilação Doenças genético-metabólicas de depósito
Malformação cardíaca	Atresia biliar Síndrome de Alagille
Cardiomiopatia	Glicogenose tipo IV Defeitos de oxidação de ácidos graxos
Hepatomegalia importante	Defeito de glicosilação tipo 1 Glicogenoses Doença de Wolman/Doença de depósito de esteril-éster ASMD Outras doenças lisossomais (mucopolissacaridoses, mucolipidoses, etc).
Hepato esplenomalia	Doença de Gaucher ASMD

Quadro 4. Causas genéticas da colestase**I - COLESTASES HERDADAS****SÍNDROME DE ALAGILLE**

Gene - JAG1 ou NOTCH2

DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-AT (A1AT)

Gene - SERPINA 1

CITRULINEMIA TIPO II, COLESTASE INTRAHEPÁTICA NEONATAL DEVIDO À DEFICIÊNCIA DE CITRINA)

Gene - SLC25A13

ARTROGRIPOSE, DISFUNÇÃO RENAL E COLESTASE 1

Gene - VPS33B (15q26.1)

ARTROGRIPOSE, DISFUNÇÃO RENAL E COLESTASE 2

Gene - VIPAS39

DOENÇA POLICÍSTICA RENAL E HEPÁTICA 1 AUTOSSÔMICA RECESSIVA (ARPKD)

Gene - PKHD1

continua...

... continuação

II - COLESTASES INTRA-HEPÁTICAS PROGRESSIVAS FAMILIARES*PFIC 1 – deficiência de FIC1*

Gene - ATP8B1

PFIC2 – deficiência de BSEP

Gene - ABCB11

PFIC3- deficiência de MDR3

Gene - ABCB4

PFIC4

Gene - TJP2

PFIC 5 - disfunção do FXR

Gene - NR1H4

PFIC 6

Gene SLC51A

PFIC 7

Gene USP53

PFIC 8

Gene KIF12

PFIC 9

Gene ZFYVE19

PFIC 10

Gene MYO5B

PFIC 11

Gene SEMA7A

PFIC 12

Gene VPS33B

3. Defeitos da biossíntese dos sais biliares*Tipo 1 - deficiência de 3BETA-HIDROXI-C27-ESTEROIDE DESIDROGENASE/ISOMERASE (OXIREDUCTASE)*

Gene - HSD3B7

Tipo 2 - deficiência de Δ^4 -3-OXOSTEROIDE 5 β -REDUTASE

Gene - AKR1D1 (SRD5B1)

Tipo3 - deficiência de 7-OXISTEROL-HIDROXILASE

GENE - CYP7B1

Tipo 4 - DEFICIENCIA ALFA-METIALCIL-COA RACERMASE

GENE - AMACR

*Tipo 5 - MUTAÇÃO DO GENE ABCD3**Tipo 6 - MUTAÇÃO DO GENE ACOX2**Defeito da 27 - hidroxilase - xantomatose cérebro tendinoso*

continua...

... continuação

III - COLANGITE ESCLEROSANTE NEONATAL

ICTIOSE, VACUOLIZAÇÃO DE LEUCÓCITOS, ALOPÉCIA, E COLANGITE ESCLEROSANTE (ORPHA 59303)

Gene - CLDN1

COLANGITE ESCLEROSANTE NEONATAL POR MUTAÇÃO NO GENE DOUBLECORTIN DOMAIN CONTAINING PROTEIN 2

Gene - DCDC2

V - DOENÇAS DE DEPÓSITO

LISOSSOMAL

ASMD (Niemann-Pick)

Genes - ASMD A, ASMD A/B, ASMD B

NIEMANN PICK C

Genes - NPC1 e NPC2

DOENÇA DE FARBER

Gene ASAH (8p21.3-p22)

DOENÇA DE GAUCHER TIPO 3

Gene - GBA DE GLICOGÊNIO

DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO DE TIPO IV
(GSD4, Doença de Andersen, ou amilopectinose)

Gene - GBE1 (3p12)

VI - ALTERAÇÕES DOS PEROXISSOMOS

Espectro da doença de Zellweger/Síndrome de Zellweger/adrenoleucodistrofia neonatal/
Doença de Refsum neonatal/Síndrome de Heimler (ORPHA79189).

SÍNDROME DE ZELLWEGER (SZ)

Genes - PEX1, PEX2, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX16, e PEX19.

DOENÇA DE REFSUM NEONATAL

Gene - PEX1 e PEX12

DEFICIÊNCIA DE MEVALONATO QUINASE

Gene - MVK

DEFICIÊNCIA DE ALFA-METILACIL-CoA RACEMASE

Gene - AMACR

VII - DEFEITOS DA CADEIA RESPIRATÓRIA

DEFICIÊNCIA DO COMPLEXO III

Gene BCS1L

SÍNDROME DE DEPLEÇÃO MITOCONDRIAL

Genes - dGK, POLG, MPV17

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA DE INÍCIO MAIS TARDIO EM CRIANÇAS
(SÍNDROME DE ALPERS- HUTTENLOCKER, SAH)

Gene - POLG.

continua...

... continuação

VIII - OUTRAS**FIBROSE CÍSTICA**Gene - CFTR – mutação ΔF -508 associada à insuficiência pancreática exócrina na doença**ERROS INATOS DO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS**

GALACTOSEMIA – Gene GALT

INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE – Gene ALDOB

ERROS INATOS DO METABOLISMO DOS AMINOACIDOS

TIROSINEMIA TIPO 1 – Gene FAH

Outras causas raras de colestase neonatal

MUCOLIPIDOSE TIPO II (DOENÇA DE CÉLULA I)

Gene - GNPTA (colestase neonatal muito raramente)

MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VII (PARTE DA SÍNDROME DE SLY)

Gene - GUSB

Quadro 5. Colestases genéticas: raciocínio diagnóstico

Observação 1 - A investigação genética deve ser preferentemente ampla, pois as manifestações clínicas podem variar amplamente. Os dados abaixo visam apenas facilitar o direcionamento da investigação genética.

Observação 2 - Sepse necessita ser descartada sempre. Sepse recorrente pode sugerir distúrbio metabólico.

Colestase neonatal com GGT normal

PFIC 1 – Gene ATP8B1

PFIC 2 – Gene ABCB11

PFIC 4 – Gene TJP2

PFIC 5 – Gene NR1H4

PFIC 10 – Gene MYO5B

Colestase neonatal com GGT elevada

PFIC 3 – Gene ABCB4

Artrogripose, disfunção renal e colestase 1 – Gene VPS33B**Artrogripose, disfunção renal e colestase 2** – Gene VIPAS39**Deficiência de 3beta-hidroxi-c27-esteroide desidrogenase/isomerase** - Gene HSD3B7**Deficiência ácido biliar coenzima a: aminoácido N-aciltransferase** - Gene BAAT**Oligodrâmnio**

Doença policística renal e hepática 1 autossômica recessiva (ARPKD) - gene PKHD1

Dismorfismo

Deficiência de mevalonatoquinase - Gene MVK

Síndrome de Zellweger - Genes PEX

Síndrome de Refsum neonatal - Genes PEX1, PEX2

Síndrome de Alagille - genes JAG1, Notch2

continua...

... continuação

Distúrbio neurológico

Síndrome de Zellweger - Genes PEX

Síndrome de Refsum neonatal - Genes PEX1, PEX2 Síndrome de Niemann-pick C - Genes NPC1,

NPC2 Síndrome de Gaucher tipo 2 - Gene GBA Deficiência de mevalonatoquinase - Gene MVK

Síndrome de depleção mitocondrial - Genes dGK, POLG, MPV17

Insuficiência hepática de início mais tardio em crianças (síndrome de Alpers-Huttenlocker) - Gene POLG

Anomalias cerebrais anatômicas

Artrogripose, disfunção renal e colestase 1 - Gene VPS33B

Artrogripose, disfunção renal e colestase 2 - Gene VIPAS39

Síndrome de Zellweger - Genes PEX

Insuficiência hepática aguda (hiperbilirrubinemia conjugada acentuada, com ↑ rápido de aminotransferases, ↑ amônia, coagulopatia não-responsiva à vitamina K grave (INR > 2,0 ou TP > 20 segundos), ou moderada (INR > 1,5 ou TP > 15 segundos), encefalopatia (em bebês com 28 dias de vida ou mais)).

- Deficiência de complexo III - Gene BCS1L

- Síndrome de depleção mitocondrial- Genes dGK, POLG, MPV17

- Insuficiência hepática de início mais tardio em crianças (síndrome de Alpers-Huttenlocker) - Gene POLG

- Glicogenose tipo IV- Gene GBE1

- Niemann-Pick tipo C- Genes NPC1,NPC2

- Deficiência de α 4-3-oxosteroide 5 β -redutase- Gene AKR1D1 (SRD5B1)

- PFIC II- ABCB11

- Deficiência ácido biliar coenzima a: aminoácido n-aciltransferase - GeneBAAT

Observação 1 - bebês com 28 dias ou mais podem apresentar encefalopatia, secundária à insuficiência hepática aguda → suspeitar na presença de irritabilidade, crises de choro inexplicáveis, alteração do ritmo do sono (sono diurno).

Observação 2 - Na vigência de níveis muito elevados de aminotransferases e coagulopatia grave, deve-se avaliar o tratamento empírico para herpes simples e doença aloimune gestacional

Observação 3 - Bebês com coagulopatia grave, não-responsiva à vitamina K, com aminotransferases normais, com características de doença aloimune gestacional, devem ser triados através das dosagens séricas de alfafetoproteína e ferritina.

Hipoglicemia

- Deficiência de complexo III - Gene BCS1L

- Síndrome de depleção mitocondrial - Genes dGK, POLG, MPV17

Observação 1 - A Glicogenose IV não leva à hipoglicemia.

Observação 2 - Além de infecção, suspeitar de infecção insuficiência hepática aguda, ou distúrbio metabólico (p.ex. galactosemia, tirosinemia tipo 1, intolerância hereditária à frutose), ou pan-hipopituitarismo.

Observação 3 - Seguindo jejum curto, associada à cetoacidose: sugere também intoxicação metabólica (galactosemia, tirosinemia tipo 1, intolerância hereditária à frutose).

Acidose láctica continuada

Deficiência do complexo III - Gene BCS1L

Síndrome de depleção mitocondrial - Genes dGK, POLG, MPV17

continua...

... continuação

Disfunção tubular renal (glicosúria, aminoacidúria, uricosúria, hiperfosfatúria, levando à ↑pH urinário e acidose metabólica)

Deficiência de complexo III - Gene BCS1L

Artrogripose, disfunção renal e colestase 1 - Gene VPS33B

Artrogripose, disfunção renal e colestase 2 - Gene VIPAS39

Insuficiência renal

Doença policística renal e hepática 1 autossômica recessiva (ARPKD) – gene PKHD1

Rins policísticos

Doença policística renal e hepática 1 autossômica recessiva (ARPKD) – gene PKHD1

Síndrome de Zellweger - Genes PEX

Distúrbio neuromuscular (hipotonia, fraqueza muscular e/ou cardiomiopatia e/ou insuficiência cardíaca)

Glicogenose tipo IV- Gene GBE1

Pele (Ictiose, alopecia e hipotricose)

Ictiose, vacuolização de leucócitos, alopecia, e colangite esclerosante - Gene CLDN1

Alterações laboratoriais

Citopenia (trombocitopenia, anemia e neutropenia)

Síndrome de Niemann-pick C - Genes NPC1, NPC2

Síndrome de Gaucher tipo 2 - Gene GBA

Os exames complementares, de modo geral, têm dois objetivos diferentes. O primeiro - avaliar a presença de colestase e definir a gravidade da doença e do acometimento hepático. No seguimento, definida a presença da colestase (aumento de bilirrubina direta e ácido biliar), os exames buscam diagnosticar a etiologia da doen-

ça. Como o diagnóstico diferencial é amplo, estes devem ser solicitados conforme a principal suspeita, direcionada pelos achados clínicos. O Quadro 6 ilustra os exames solicitados, nos diferentes níveis de investigação no lactente colestático, enfatizando a necessidade de individualizar cada caso, a idade da criança e o estágio da doença.

Quadro 6. Métodos complementares diagnósticos

Identificação da colestase neonatal



Exames nível 1

Objetivos: definir gravidade da doença hepática e etiologia da colestase.

Sangue: Hemograma, reticulócitos e plaquetas, eletrólitos, cálcio, fosfato, magnésio, ureia, creatinina INR (TAP), TTPA

AST, ALT, FA, GGTP, BTF, proteinograma e glicose. Alfa-1-antitripsina/fenótipo (Pi)

TSH e T4L

CMV, herpes (simples, zoster, humano tipo 6), hepatite B, rubéola, reovírus tipo 3,

Adeno e enterovírus, parvovírus B19, HIV, toxoplasmose, sífilis.

continua...

... continuação

Urina: análise de urina, cultura, substâncias redutoras

Considere culturas bacterianas de sangue, urina e outros fluidos, especialmente se a criança estiver clinicamente "doente".

Imagem: Ultrassonografia de abdome em jejum

Rx de tórax (doença pulmonar e cardíaca)

Rx de coluna: anomalias da coluna vertebral, como vértebras de borboleta

Ecocardiograma

DISIDA: cintilografia de vias biliares (avaliar obstrução das vias biliares extra-hepáticas)

Teste do suor

Avaliação oftalmológica (geral, lâmpada de fenda e fundo de olho)



Exames nível 2

Geral: ácidos biliares séricos, cortisol.

Metabolismo: amônia, lactato, colesterol, galactose-1-fosfato uridiltransferase nas hemácias, succinilacetona (sangue ou urina) e ácidos orgânicos urina.

Gasometria arterial Saturação da Transferrina, ferritina Colesterol e frações, triglicerídios

Eletroforese de proteínas

Alfafetoproteína (consultar tabelas para faixas etárias) CK - CKMB

US transfontanelar

Paracentese, se ascite: cultura, bile e bioquímica.

Líquor: bioquímica, lactato, cultura.

Urina: cetonas, glicose, fosfato, cálcio, proteínas.

Considere o exame de urina para o perfil de metabólitos do sal biliar.



Exames nível 3

Genética: avaliação de painel de genes/exoma

Biópsia do fígado (o tempo e a abordagem variam de acordo com a instituição e especialização)

Dosagens hormonais e de fatores de crescimento: TSH, T4, Cortisol, ACTH, GH, Insulina

Focalização isolelétrica: PI, variantes da GALT, padrões de transferrina séricas

Fenotipagem para alfa 1 antitripsina serica

Eletrólitos no suor (com iontoforese de pilocarpina), mutação se <2kg.

Ensaio enzimáticos em eritrócitos, leucócitos, culturas (fibroblastos da pele, linfócitos, fígado)

Análise da acilcarnitina no plasma e cultura de fibroblastos: Tandem MS(MS/MS), FAB/MS

Oligossacarídios na urina: cromatografia, estudos enzimáticos

Aminoácidos em plasma e urina: cromatografia, HPLC, MS, MS/MS, cromatografia líquida de alta performance (UPLC) — -MS/MS

SBs (total e individualizados): HPLC, preferencialmente MS.

SBs (defeitos da síntese) e VLCFAs (peroxissomopatias): cromatografia gasosa, espectrometria de massa (GS — -MS)

Testes genéticos — Affymetrix ou PCR, NGS

Fenótipos dos diferentes tipos de colestase intra-hepática familiar

A suspeita diagnóstica é realizada após excluirmos atresia biliar, def de alfa 1 antitripsina que são doenças mais comuns de colestase nos primeiros meses de vida.

Sempre pensar no diagnóstico diferencial de colestases na infância as colestase intra-he-

pática familiar principalmente no primeiro ano de vida.

A Gamaglutamiltranspeptidase (GGT) é um exame importante para diagnóstico diferencial nas colestases intra-hepáticas familiares.

A tabela 1 mostra os diferentes tipos de colestase intra hepática.

Tipos	PFIC 1	PFIC2	PFIC 3	PFIC 4	PFIC5	PFIC 6	PFIC 7	PFIC 8	PFIC 9	PFIC10	PFIC11	PFIC 12
Gene	ATP8B1	BSEP	MDR3	TJP2	NR1H4	SLC51A	USP53	KIF12	ZFYVE19	MYO5B	SEMA7A	VPS33B
AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Outras malformações	Baixa estatura Falha no crescimento Diarreia	Baixa estatura Falha no crescimento Diarreia, má absorção lipídeos, vitaminas	Diarreia, má absorção lipídeos, vitaminas		Falha no crescimento - 1 paciente com hidropsia	Diarreia, má absorção lipídeos, vitaminas	Perda audição, diarreia	Pâncreas hipoplásico	Hemorragia gastrointestinal, diarreia	Diarreia crônica (alguns pacientes) Atrofia microvilosidades (raro)		Dextros Coliose (1 paciente)
Clinica	Icterícia Hepatomegalia Esplenomegalia prurido	Icterícia Hepatomegalia, esplenomegalia, prurido Carcinoma hepatocelular	Icterícia Hepatomegalia, esplenomegalia, prurido	Icterícia Hepatomegalia, Carcinoma hepatocelular (crianças)	Icterícia Hepatomegalia	Icterícia Hepatomegalia	Icterícia Hepatomegalia, alguns esplenomegalia, prurido	Icterícia Hepatomegalia, esplenomegalia Hipertensão porta	Icterícia Hepatomegalia, Prurido esplenomegalia Hipertensão portal	Icterícia Hepatomegalia, prurido	Icterícia Hepatomegalia	Icterícia Hepatomegalia, Esplenomegalia, Prurido intratável
Histologia	Colestase intra-hepática, Transformação gigante celular, fibrose em ponte, cirrose	Transformação gigante celular, fibrose em ponte, cirrose	Proliferação, fibrose porta, cirrose	Junções estreitas alongadas entre os hepatócitos e canaliculos biliares	Reação ductular, Colestase intra-hepática, transformação, balonização de hepatócitos, fibrose hepática, cirrose	Colestase fibrose portal e periportal	Colestase hepatocelular, canalicular, células gigantes fibrose	Proliferação ductos biliares, fibrose hepática, Colangite esclerosante	- Fibrose periductal - Reação ductular - Proliferação de ductos biliares - Mal formação da placa ductal - Cirrose micronodular Colangiopatia esclerosante	Colestase hepatocelular Transformação gigante celular Fibrose	Colestase intrahepática, figado tamanho aumentado	Transformação gigante celular
Lab.	Aumento BD, ácidos biliares, GGT normal Diminuição colesterol	Aumento, ácidos biliares, BD, fosfatase alcalina GGT normal ou pouco aumentado	Aumento, ácidos biliares, BD, Aumento GGT, AST, ALT	GGT normal ou pouco aumentado	GGT normal Aumento AST, ALT, alfa-fetoproteína Hipoglicemia Hiperamonemia	Aumento GGT, AST, ALT	Aumento AST, ALT, BD GGT normal Hipocalcemia (alguns pacientes)	Aumento GGT, colesterol, BD, ácidos biliares, AST, ALT Aumento alfa-fetoproteína	Aumento GGT, colesterol, BD, ácidos biliares, AST, ALT	Aumento, BD, ácidos biliares, AST, ALT GGT normal	Aumento colesterol, ácidos biliares, AST, ALT GGT normal Bilirrubinas normais Fosfatase alcalina normal	Aumento leve AST, ALT, BD ácidos biliares GGT normal - proteinúria aumentada leve aumento microglobulina

continua...

... continuação

Tipos	PFIC 1	PFIC2	PFIC 3	PFIC 4	PFIC5	PFIC 6	PFIC 7	PFIC 8	PFIC 9	PFIC10	PFIC11	PFIC 12
Gene	ATP8B1	BSEP	MDR3	TJP2	NR1H4	SLC51A	USP53	KIF12	ZFYVE19	MYO5B	SEMA7A	VPS33B
AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Base molecular	Mutação na ATPase classe 1, tipo 8B, membro gene 1 (ATP8B)	Mutação no ATP-, membro da subfamília B do gene 11 (ABCB11)	Mutação no ATP-, membro da subfamília B, membro do gene 4 (ABCB4)	Mutação na junção estreita no gene da proteína 2 (TJP2),	Mutação no receptor nuclear da subfamília 1, grupo H membro do gene 4 (NR1H4,	Mutação no portador da família 51, subunidade do gene (SLC51A,	Mutação na ubiquitina específica peptidase gene 53 (USP53)	Mutação na família da cinesina membro do gene 12 (KIF12	Mutação no braço de domínio do zinco FYVE contendo proteína 19 (ZFYVE19)	Mutação no gene da miosina 5B (MYO5B)	Mutação no gene na semaforina (SEMA7A)	Mutação no endossoma e lisossoma VPS33B associado ao gene (VPS33B)

SITUAÇÃO NO BRASIL

Uma pesquisa multicêntrica que incluiu 513 crianças com atresia biliar, de todas as regiões brasileiras, revelou encaminhamento tardio para os centros de nacionais de referência independentemente da região ou da categoria da cidade, fosse capital ou cidade do interior.

Neste contexto, para mudar a realidade brasileira, os hepatologistas pediátricos brasileiros, em um esforço nacional, desenvolveram estratégias colaborativas a fim de melhorar a situação destes pacientes. Esses profissionais, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde, incluíram o sistema colorido de graduação das cores das fezes à Caderneta de Saúde da Criança, distribuída pelo Ministério da Saúde aos pais de cada recém-nascido (Figura 6) e lançaram uma campanha nacional de "Alerta Amarelo" para a conscientização dos pais e dos pediatras sobre a importância do diagnóstico precoce nos casos de colestase

neonatal. Além disso, foi criando um Grupo de Estudo em Hepatologia Pediátrica (GEHPed) do Brasil, que tem como objetivo avaliar, de forma prospectiva, o perfil dos pacientes brasileiros, identificando seus problemas e sugerindo possíveis soluções. Por meio destas ações, buscou-se uma nova era na condução da colestase no Brasil.

A campanha do alerta amarelo orienta que se o RN ou lactente apresentar: acolia/hipocolia fecal e colúria (em qualquer idade) ou persistir com icterícia com idade igual ou maior que 14 dias, deve ser avaliado do ponto de vista clínico (global e coloração das fezes e urina) e laboratorial (bilirrubinas). Se as fezes foram "suspeitas" ou a criança apresentar aumento de BD, a criança deve ser encaminhada imediatamente para serviços especializados. Este procedimento simples conseguiu melhorar o prognóstico de pacientes com atresia biliar em vários países. A Figura 7 resume a campanha do Alerta Amarelo, que deve ser divulgada em todas as regiões brasileiras, com os centros de referência.

Figura 6. Cartela colorimétrica das fezes na caderneta de saúde da criança.

Caderneta de
Saúde da Criança

CUIDADOS COM A SAÚDE DA CRIANÇA

Sinais de perigo

São sinais que indicam que a criança pode estar com uma doença grave. Os sinais de perigo variam com a idade.

Crianças com menos de 2 meses

Se a criança tiver menos de 2 meses de idade, você deve procurar **IMEDIATAMENTE** o serviço de saúde mais próximo de sua casa, quando observar algum dos seguintes sinais de perigo:

- Está muito „molinha“ e „caidinha“ – movimentando-se menos que o normal.
- Está muito sonolenta, com dificuldade para acordar.
- Convulsão (ataque) ou perda de consciência.
- Dificuldade ou cansaço para respirar ou respiração rápida.
- Não consegue mamar.
- Vomita tudo o que ingere.
- Umbigo com vermelhidão ao redor ou com secreção malcheirosa.
- Temperatura do corpo baixa, menor ou igual a 35,5 ºC.
- Febre – temperatura maior ou igual a 37,8 ºC.
- Pus saindo da orelha.
- Cor amarelada da pele (icterícia), atingindo os braços e as pernas do bebê.
- Cor amarelada da pele em crianças com mais de 2 semanas.
- Urina escura.
- Fezes claras. Observe a cor das fezes da criança usando a escala de cores abaixo. Se a cor das fezes for suspeita, procure com urgência o serviço de saúde.



Fezes normais



Fezes suspeitas

29

Figura 7. Cartaz da Campanha Alerta Amarelo



ALERTA AMARELO

IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE DOENÇAS HEPÁTICAS EM RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES

Pais e Profissionais de Saúde

A icterícia em recém-nascidos é comum e, na maioria dos casos fisiológica, quando se associa ao aumento da bilirrubina indireta(BI). Entretanto, se for decorrente do aumento da bilirrubina direta(BD), traduz a presença de doenças do fígado ou das vias biliares e necessita exploração clínica urgente. Como a icterícia é comum, este é um sinal muitas vezes pouco valorizado ou, mesmo, negligenciado, nos cuidados dos recém-nascidos e lactentes, o que atrasa o diagnóstico de doenças, nas quais a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente dependem do tratamento precoce. Assim, a campanha do Alerta Amarelo orienta que:

- Avaliar a cor das fezes e da urina faz parte do exame físico da criança com icterícia (amarelão);
- Se a urina for escura (colúria) ou as fezes forem claras (hipocolia ou acolia), devem ser solicitados exames de sangue (hemograma, bilirrubinas e reticulócitos), em qualquer idade do paciente. A Figura 1 demonstra a cartela de cores das fezes e define o que são fezes normais e as suspeitas (esbranquiçadas);
- Se o bebê mantiver icterícia com idade igual ou maior que 14 dias de vida, solicitar exames hemograma, bilirrubinas e reticulócitos).



Fezes normais

Fezes suspeitas

Figura 1. Cartela de cores das fezes

Se os exames demonstrarem aumento da BILIRRUBINA DIRETA, o paciente deverá ser encaminhado ao ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital da Criança de Brasília, com a solicitação de Parecer Especializado, nas quartas-feiras pela manhã. Enfatizamos que as consultas para campanha do "Alerta Amarelo" serão autorizadas para os pacientes portadores de aumento da **bilirrubina direta**, conforme a definição de colestase a seguir:

BD > 1mg/dL se o nível de BT < 5mg/dL ou BD>2 mg/dL ou maior que 20% do total, se BT > 5mg/dL



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Simon GA, Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. I. de Carvalho E, dos Santos JL, da Silveira TR, et al. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):473-9.
02. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. 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;64(1):154-168.
03. Porta G, Hirschfeld APM. Icterícia. In: Porta G, Koda YKL. *Gastroenterologia e Hepatologia. Pediatria Instituto da Criança. Hospital das Clínicas*. 1ª ed. São Paulo, Manole; 2011: 80-87.
04. OMIM Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 2024.
05. Nicastro E & D'Antiga. Genetic Cholestatic disorders. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation (English Edition)* 1st ed. 2019 pp 227-245.
06. Santos JL. Protocolo de investigação de colestase neonatal. Material distribuído no 1º Workshop Internacional de Colestase Neonatal do HCPA. Novembro, 2015.
07. Santos JL, Carvalho E, Seixas RBPM. Colestase Neonatal. In Silva LR, Ferreira CT, Carvalho. *Hepatologia em Pediatria* 1ª ed. Manole. Barueri SP. 2012. 219-262.
08. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol*. 2016;65(3):631-42.



Diretoria Plena

Triênio 2022/2024

PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º VICE-PRESIDENTE:
Anamária Cavalcante e Silva (CE)

SECRETÁRIO GERAL:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

3º SECRETÁRIO:
Claudio Hoinoff (RJ)

DIRETOR FINANCEIRO:
Sidnei Ferreira (RJ)

1º DIRETOR FINANCEIRO:
Maria Angelica Barcellos Svaier (RJ)

2º DIRETOR FINANCEIRO:
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE: Adelmá Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE: Marylene Silva do Vale (MA)

SUDESTE: Marisa Lages Ribeiro (MG)

SUL: Cristina Targa Ferreira (RS)

CENTRO-OESTE: Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)
Marisa Lages Ribeiro (MG)
Marylene Silva do Vale (MA)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

SUPLENTE:
Analiária Moraes Pimentel (PE)

Dolores Fernandez Fernandez (BA)

Rosana Alves (ES)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Sulim Abramovici (SP)

CONSELHO FISCAL

TITULARES:
Cláudia Rodrigues Leone (SP)
Licia Maria Moreira (BA)
Carlinde de Souza Machado e Silva Filho (RJ)

SUPLENTE:
Jocileide Sales Campos (CE)

Ana Márcia Guimarães Alves (GO)

Gilberto Pascolat (PR)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

MEMBROS:
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)
Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)
Evelyn Eisenstein (RJ)
Rossiceli de Souza Pinheiro (AM)
Helenilce de Paula Fiod Costa (SP)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Edson Ferreira Liberal (RJ)

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

Maria Angelica Barcellos Svaier (RJ)

Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Sidnei Ferreira (RJ)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Mauro Batista de Moraes (PR)

Kerstin Tanigushi Abagge (SP)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:
Hélio Villaca Simões (RJ)

COORDENAÇÃO ADJUNTA:
Ricardo do Rego Barros (RJ)

MEMBROS:
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA

COORDENAÇÃO:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Luciana Cordeiro Souza (PE)

MEMBROS:
João Carlos Batista Santana (RS)
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)
Ricardo Mendes Pereira (SP)
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA DA PEDIATRIA

DIRETOR:
Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

DIRETORIA ADJUNTA:
Sidnei Ferreira (RJ)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Gilberto Pascolat (PR)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Britto Filho (PB)
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)
Anenias Coelho de Andrade (PI)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)
Carlinde de Souza Machado e Silva Filho (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)
Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)

DIRETORIA CIENTÍFICA

DIRETOR:
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA
Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E GRUPOS DE TRABALHO:
Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS
Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Rosana Alves (ES)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)

Tulio Konstanyter (SP)

Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORR
Renato Soibermann Procianny (RS)

Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP
Werther Brown de Carvalho (SP)

TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP
Claudio Leone (SP)

Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP
Hany Simon Júnior (SP)

Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Emanuel Savi Cavalcanti Sarinho (PE)

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA
Fábio Ancona Lopez (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Dirceu Solé (SP)

Clóvis Artur Almeida da Silva (SP)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamária Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS
Fábio Ancona Lopez (SP)

Dirceu Solé (SP)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

DIRETORA:
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cláudia Rodrigues Leone (SP)
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Ana Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)

Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS - REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA
Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)

Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS - SUPORTE BÁSICO DE VIDA
Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Resende Silva Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

COORDENAÇÃO GERAL:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO OPERACIONAL:
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)

Renata Dejtiar Waksman (SP)

MEMBROS:
Adelmá Alves de Figueiredo (RR)
Márcia de Freitas (SP)
Nelson Grisard (SC)
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP
Clóvis Francisco Constantino (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamária Cavalcante e Silva (CE)

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

Claudio Hoinoff (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Maria Angelica Barcellos Svaier (RJ)

Donizetti Dimer Giambardino (PR)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

Cassio da Cunha Ibiapina (MG)

Luiz Anderson Lopes (SP)

Silvia Regina Marques (SP)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA
Joel Alves Lemounier (MG)

Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)

Mariana Tschopke Aires (RJ)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:
Renato Soibermann Procianny (RS)

MEMBROS:
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Guilherme Bezerra Alves (PE)

Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)

Magda Lahorgue Nunes (RS)

Dirceu Solé (SP)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

EDITORES CIENTÍFICOS:
Cláudio Couto Sant'Anna (RJ)

Mariene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORIA ADJUNTA:
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:
Sidnei Ferreira (RJ)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Mariana Tschopke Aires (RJ)

Maria De Fatima Bazhuni Pombo Sant'Anna (RJ)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Rafaela Baroni Aurilio (RJ)

Leonardo Rodrigues Campos (RJ)

Alvaro Jorge Madeira Leite (CE)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Márcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

CONSULTORIA EDITORIAL
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Fábio Ancona Lopez (SP)

Dirceu Solé (SP)

Angélica Maria Bicudo (SP)

EDITORES ASSOCIADOS:
Danilo Blank (RS)

Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)

Renata Dejtiar Waksman (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Angélica Maria Bicudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:
Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:
Rosana Alves (ES)

Alessandra Carla de Almeida Ribeiro (MG)

Angélica Maria Bicudo (SP)

Suzi Santana Cavalcante (BA)

Ana Lucia Ferreira (RJ)

Silvia Wanick Sarinho (PE)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Victor Horácio da Costa Junior (PR)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Tânia Denise Resener (RS)

Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)

Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)

Jefferson Pedro Piva (RS)

Sérgio Luis Amantéa (RS)

Susana Maciel Wuillaume (RJ)

Aurimery Gomes Chermont (PA)

Silvia Regina Marques (SP)

Claudio Barssanti (SP)

Marylene Silva do Vale (MA)

Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

COORDENADOR:
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

MEMBROS:
Cassio da Cunha Ibiapina (MG)

Luiz Anderson Lopes (SP)

Ana Tereza Miranda Soares de Moura (RJ)

Adelmá Alves de Figueiredo (RR)

André Luis Santos Carmo (PR)

Marylene Silva do Vale (MA)

Fernanda Wagner Fredo dos Santos (PR)

MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

COORDENAÇÃO:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Mario Santoro Junior (SP)

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

Sidnei Ferreira (RJ)

Jefferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:
Claudio Barsanti (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

REDE DE PEDIATRIA
AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA
Ana Isabel Coelho Montero

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA
Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA
Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA
João Cândido de Souza Borges

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL
Luciana de Freitas Velloso Monte

ES - SOCIEDADE ESPIRITOSANTENSE DE PEDIATRIA
Carolina Strauss Estevez Gadelha

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO
Márcia Gomes Penido Machado

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA
Márcia Gomes Penido Machado

MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL
Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA
Paula Helena de Almeida Gattass Bumli

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA
Márcia do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO
Alexandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ
Ramon Nunes Santos

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA
Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Cláudio Hoinoff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA
Cristiane Figueiredo Reis Maiorquin

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA
Érica Patrícia Cavalcante Barbalho

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL
Jose Paulo Vasconcellos Ferreira

SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA
Nilza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA
Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO
Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA
Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia e Hemoterapia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação e Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Pediatria Internacional dos Países de Língua Portuguesa
- Povos Originários do Brasil
- Políticas públicas para neonatologia
- Radiologia e Diagnóstico por Imagem
- Saúde digital
- Saúde mental
- Saúde oral