Relação do diagnóstico e tratamento direcionado para as causas da Colestase Neonatal

https://doi.org/10.56238/levv15n39-054

Beatriz Semprini dos Santos
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: beatriz_semp@hotmail.com

Florença Faria Carneiro
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: flor.faria.carneiro@hotmail.com

Gabriela Morales Malagi
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: gabimalagi@hotmail.com

Isabela Wilxenski de Moraes
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: isamoraes98888@gmail.com

Julia Alari Moura de Souza
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: juh_mour@hotmail.com

Maria Clara Antoniassi Caron
Graduanda de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: mariaclaraantoniassicaron@gmail.com

Nathalia Resende Pereira Vaz
Graduada em Medicina
Universidade de Franca (UNIFRAN)
Pediatra pela Santa Casa de Misericórdia de Franca (SCMF)
E-mail: nathaliarpvaz@gmail.com

Pedro Arantes Leme Silva Dessimoni
Graduando de Medicina
Universidade de Franca – (UNIFRAN)
E-mail: dessimonipedro@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Identificar a relação do diagnóstico e tratamento direcionado para as causas da colestase neonatal. Métodos: Foi realizada uma busca, em fevereiro de 2023, utilizando a base de dados PubMed, recorrendo à seguinte sintaxe: cholestasis AND neonatal AND causes NOT (Review OR qualitative studies OR theoretical study). Resultados: A partir da busca realizada foram encontrados 59 artigos, dos quais 52 foram excluídos por consenso dos autores. As razões para este fato foi: porque não abordaram a colestase como objeto principal (X=40), por se tratarem de artigos eminentemente teóricos (X=8) e por não apresentarem os dados referentes às causas das variáveis objeto deste estudo (X=4). Após os procedimentos metodológicos descritos, os 07 artigos passaram-se por uma leitura assídua e foram selecionados apenas 04 artigos para revisão sistemática. Conclusão: Através da análise dos dados apresentados, mostra-se a importância do diagnóstico precoce da CN e identificação de sua etiologia, pois algumas causas levam à morte dos pacientes se não tratadas precocemente.

Palavras-chave: Colestase, Colestase Neonatal, Icterícia, Etiologia.

1 INTRODUÇÃO

A colestase neonatal (CN) é definida como diminuição da formação ou fluxo biliar devido a disfunção hepatobiliar ou colangiopatia obstrutiva no período neonatal. O rastreamento da CN é identificando bilirrubina (BD) e ácidos biliares diretos (ou conjugados) elevados. Ocorre em cerca de 1 em 2.500 recém-nascidos a termo. (CHOI HJ, et al., 2022). Para Cochran WJ (2021), o manejo da colestase neonatal requer cautela, pois sua etiologia pode ser determinada por exames laboratoriais, imagem hepatobiliar e, às vezes, biópsia hepática e cirurgia. O tratamento depende da causa.

A CN nunca é fisiológica, mas um sinal de distúrbios hepatobiliares e/ou metabólicos, alguns dos quais podem ser fatais se não forem detectados e tratados prontamente. A avaliação imediata é essencial para identificar uma causa tratável e fornecer um prognóstico preciso (WANG H et al., 2022).

Geralmente se apresenta com icterícia, fezes cor de barro, prurido, urina escura, hepatoesplenomegalia, atraso no desenvolvimento e, em alguns casos, malformações congênitas, como polisplenia/asplenia, doenças cardíacas congênitas, má rotação do intestino e anomalias esqueléticas (BILAL H, et al., 2022).

De acordo com Lane E e Murray KF (2017), as etiologias identificáveis mais comuns são atresia biliar (AB) (25–35%), colestase intra-hepática hereditária (25%) e doença metabólica (20%), com outros fatores de risco incluindo idade gestacional pequena (PIG), doença hemolítica aloimune, história neonatal de cirurgia e quaisquer eventos adversos neonatais (asfixia, sepse, nutrição parenteral total).

A icterícia torna-se clinicamente aparente quando as concentrações séricas de bilirrubina excedem 2 a 3 mg/dL em crianças maiores e 5 mg/dL em recém-nascidos. A icterícia colestática é caracterizada por hiperbilirrubinemia direta - bilirrubina direta > 20% da bilirrubina total (ou > 1 mg/dL, se bilirrubina total < 5 mg/dL) (FISCHER HS, et al., 2020).

Segundo os estudos de Fawaz R, et al. (2017), bioquimicamente, é caracterizada por níveis séricos elevados de bilirrubina direta, transaminases e fosfatase alcalina. A gama-glutamil transpeptidase (GGT) geralmente é elevada, mas pode ser normal ou baixa. A biópsia hepática desempenha um papel fundamental no diagnóstico de várias etiologias da CN. Achados histológicos comuns na biópsia hepática são hiperplasia do ducto biliar, embolia do ducto biliar e edema periportal com arquitetura lobular intacta na atresia biliar. A hepatite neonatal idiopática apresenta células gigantes, infiltrados inflamatórios mistos e lesões lobulares, a PFIC apresenta colestase intrabiliar e a síndrome de Alagille apresenta características de dispersão do ducto biliar. O diagnóstico precoce e o manejo oportuno geralmente reduzem a mortalidade e a morbidade em longo prazo (AMATO MD, et al., 2016).

O diagnóstico de colestase pela detecção de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos (RN) que desenvolvem icterícia após 14 dias de vida é um marco que pode mudar o prognóstico de várias doenças causadas pela CN (MELO A, et al., 2018).

O objetivo deste estudo foi identificar a relação do diagnóstico e tratamento direcionado para as causas da colestase neonatal. A pesquisa foi sistematicamente organizada com base em uma estrutura teórica projetada para sintetizar vários estudos publicados para avançar na compreensão do tópico apresentado.

Desta forma, a relevância do presente trabalho visa avançar no conhecimento baseado no diagnóstico e tratamento eficaz das causas da colestase neonatal e sua relação na população em certa medida.

2 MÉTODOS

Para atingir esse objetivo, decidiu-se realizar uma revisão sistemática para descrever e sintetizar as evidências disponíveis sobre esse tópico e questões de pesquisa na literatura usando estudos retrospectivos.

Os critérios de inclusão para esses estudos foram: (a) artigos originais e quantitativos (portanto, editoriais, cartas ao editor, artigos teóricos, estudos de caso e estudos qualitativos foram excluídos); (b) as pesquisas foram baseadas em causas de colestase neonatal; (c) está completo e disponível gratuitamente; (d) está publicado entre 2022 a 2023 e em língua inglesa.

Relativamente à estratégia de pesquisa foi realizada uma busca, em fevereiro de 2023, utilizando a base de dados PubMed, recorrendo à seguinte sintaxe: cholestasis AND neonatal AND causes NOT (Review OR qualitative studies OR theoretical study).

A partir da busca realizada foram encontrados 59 artigos, dos quais 52 foram excluídos por consenso dos autores. As razões para este fato foi: porque não abordaram a colestase como objeto principal (X=40), por se tratarem de artigos eminentemente teóricos (X=8) e por não apresentarem os dados referentes às causas das variáveis objeto deste estudo (X=4). Após os procedimentos metodológicos descritos, os 07 artigos passaram-se por uma leitura assídua e foram selecionados apenas 04 artigos para revisão sistemática.

3 RESULTADOS

O quadro 1 apresenta os resultados de uma revisão sistemática de quatro artigos selecionados para melhor apresentar os dados e responder à questão central. Os artigos serão apresentados em ordem cronológica.

1. Em 2022, os autores Huanhuan Wang, Lin Yang, Jin Wang, objetivaram investigar o diagnóstico etiológico para os recém-nascidos com colestase durante o período neonatal

após testes moleculares emergentes de forma abrangente. As etiologias mais comumente identificáveis no artigo foram: atresia biliar (BA) (25–35%), colestase intra-hepática genética (25%), e doenças metabólicas (20%), outros fatores de risco incluem pequena idade gestacional (SGA), cirurgia neonatal, doença hemolítica aloimune e um histórico de algum evento prejudicial neonatal (asfixia, sepse e nutrição parenteral total). Conclui-se que as causas da colestase em neonatos são complicadas, o diagnóstico molecular pode melhorar o diagnóstico etiológico para recém-nascidos com colestase. Mas ainda assim, uma grande quantidade de causas é remediável e transitória durante o período neonatal, o teste genético pode ajudar a descartar causas genéticas e aumentar a confiança no julgamento do prognóstico.

2. Os pesquisadores Ho Jung Choi, Inki Kim, Hye-Jin Lee, Hyun Ju Oh, Mi Kyoung Ahn, Woo Im Baek, Yeong Eun Kim, SeakHee Oh, Byong Sop Lee, Jung-Man Namgoong, Dae Yeon Kim, (2022), investigaram a etiologia e o resultado da colestase neonatal em um hospital terciário, desenvolvendo um modelo de previsão de NCM para esses pacientes. O manejo da colestase neonatal requer cautela porque suas causas são conhecidas por ser atresia biliar (BA) e doença hepática monogênica em aproximadamente 25–40% e 25% dos casos, respectivamente. Concluiu-se que várias etiologias da colestase neonatal foram identificadas em um hospital terciário, resultando em resultados desfavoráveis de grande proporção.

3. De acordo com o estudo dos autores Hazrat Bilal, Muhammad Irshad, Nagina Shahzadi, Almas Hashmi e Hashmat Ullah (2022). O objetivo foi determinar a frequência da apresentação clínica e o perfil laboratorial no diagnóstico do espectro etiológico da colestase neonatal. As causas mais comuns de colestase neonatal são atresia biliar e hepatite neonatal idiopática. Outras causas podem ser atribuídas a infecções como sepse, infecção do trato urinário, TORCH (toxoplasmose, vírus da rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simplex e HIV), distúrbios metabólicos como galactosemia, tirosinemia, intolerância hereditária à frutose e colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) e doenças endócrinas. As causas comuns de colestase neonatal neste estudo são galactosemia, hepatite idiopática e atresia biliar.

4. Quanto ao estudo de Xiufang Yang, Guosheng Liu e Bing Yi (2022). O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre PNAC e *Mdr3* através da detecção de mutações do gene *Mdr3* e da expressão de *Mdr3 P-gp* em hepatócitos. O PNAC pode causar lesão

hepática irreversível, cirrose hepática, insuficiência hepática e até mesmo morte. Os resultados desta pesquisa mostram que essas quatro mutações do gene *Mdr3* podem estar intimamente relacionadas ao desenvolvimento do PNAC.

Quadro 1. Principais resultados dos estudos incluídos

Autores	País	Objetivos	Causas
WANG H et al.	China	Investigar o diagnóstico etiológico para os recém-nascidos com colestase durante o período neonatal após testes moleculares emergentes.	Atresia biliar, colestase intra-hepática genética, doenças metabólicas, pequena idade gestacional (SGA), cirurgia neonatal, doença hemolítica aloimune e asfixia, sepse e nutrição parenteral total.
CHOI HJ, et al.	Coreia do Sul	Investigaram a etiologia e o resultado da colestase neonatal em um hospital terciário, desenvolvendo um modelo de previsão de NCM para esses pacientes.	Atresia biliar (BA) e doença hepática monogênica em aproximadamente 25–40% e 25% dos casos.
BILAL H, et al.	Paquistão	Determinar a frequência da apresentação clínica e o perfil laboratorial no diagnóstico do espectro etiológico da colestase neonatal.	As causas comuns de colestase neonatal neste estudo são galactosemia, hepatite idiopática e atresia biliar.
YANG X, et al.	China	Investigar a relação entre PNAC e *Mdr3* através da detecção de mutações do gene *Mdr3* e da expressão de *Mdr3 P-gp* em hepatócitos.	Mostrou-se que essas quatro mutações do gene *Mdr3* podem estar intimamente relacionadas ao desenvolvimento do PNAC.

Fonte: Elaboração própria

4 DISCUSSÃO

Na colestase, a principal falha é a excreção de bilirrubina, resultando em excesso de bilirrubina conjugada no sangue e diminuição de sais biliares no trato gastrointestinal. A má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) devido à bile insuficiente no trato gastrointestinal leva a deficiências de vitaminas, deficiências nutricionais e baixo crescimento (YANG X, et al., 2022).

A colestase (icterícia) pode ser resultado de disfunção intra-hepática ou extra-hepática, embora algumas condições possam se sobrepor. A doença extra-hepática mais comum é a atresia biliar (AB) (CHOI HJ, et al., 2022).

Segundo Harpavat S, et al. (2020), a AB é uma obstrução do sistema biliar causada pela esclerose progressiva das vias biliares extra-hepáticas. Na maioria dos casos, a AB se desenvolve nas

primeiras semanas de vida, possivelmente após inflamação e cicatrização dos ductos biliares extra-hepáticos (e às vezes intra-hepáticos). Raramente ocorre em bebês prematuros ou recém-nascidos no nascimento. A causa da resposta inflamatória é desconhecida, mas vários organismos infecciosos foram implicados, incluindo o reovírus tipo 3 e o citomegalovírus.

Relativamente ao estudo de Fabris L, et al. (2019), colangiócitos raramente se apresentam como colestase neonatal; esses cistos são mais comuns em pacientes com doença renal policística autossômica recessiva. A síndrome do ducto biliar grosso também pode ser uma causa de colestase neonatal extra-hepática e é mais comum em lactentes com fibrose cística.

As causas intrahepáticas podem ser infecciosas, aloimunes, metabólicas/genéticas ou tóxicas. A infecção pode causar colestase. As infecções podem ser virais (vírus do herpes simples, citomegalovírus, rubéola), bacterianas (bactéria gram-positiva e gram-negativa, infecção do trato urinário devido a E. coli) ou parasitárias (toxoplasmose). A sepse neonatal recebendo nutrição parenteral também pode causar colestase (WANG NL, et al., 2020).

Como corrobora Feldman AG, Sokol RJ. (2019), a doença hepática aloimune da gravidez envolve a passagem de anticorpos IgG maternos através da placenta, induzindo complexos de ataque à membrana mediados pelo complemento para danificar o fígado fetal. Entre as causas metabólicas, existem muitos erros inatos do metabolismo, como galactosemia, tirosinemia, deficiência de alfa-1-antitripsina, distúrbios do metabolismo lipídico, deficiências de ácidos biliares, doenças mitocondriais e deficiências de oxidação de ácidos graxos. Outros defeitos genéticos incluem síndrome de Alagille, fibrose cística e síndrome de artrogripose-disfunção renal-colestase (ARC). Existem também mutações genéticas que interferem na produção e excreção normais da bile; as doenças resultantes são chamadas colestase intra-hepática progressiva familiar.

Para Wang NL, et al. (2020), a causa da intoxicação deve-se principalmente ao uso prolongado de nutrição parenteral em recém-nascidos extremamente prematuros ou recém-nascidos com síndrome do intestino curto. A síndrome da hepatite neonatal idiopática (hepatite de células gigantes) é uma doença inflamatória do fígado em recém-nascidos. Sua incidência diminuiu e está se tornando menos comum, pois uma melhor pesquisa diagnóstica tornou possível identificar a causa específica da colestase.

5 DIAGNÓSTICO DA COLESTASE NEONATAL

Os neonatos apresentam imaturidade dos mecanismos relacionados à produção de bile, principalmente no metabolismo dos ácidos biliares. Por esse motivo, doenças que não causam colestase em adultos também podem causar em crianças, como infecções do trato urinário. Assim, no período neonatal, o diagnóstico diferencial de colestase é amplo e inclui distúrbios com diferentes prognósticos (QUEIROZ TCN, et al., 2013).

Harpavat S, et al. (2020) relatou que cerca de 70% a 80% da colestase infantil é causada por hepatite neonatal idiopática e atresia biliar. Clinicamente, as manifestações da hepatite neonatal idiopática são semelhantes às da AB. No entanto, enquanto os primeiros pacientes são geralmente do sexo masculino, pequenos para a idade gestacional e com defeitos de crescimento, os últimos são predominantemente do sexo feminino e apresentam melhor estado nutricional. As manifestações clínicas da doença obstrutiva extra-hepática são indistinguíveis da AB, sendo os cistos de colédoco o exemplo mais comum.

De acordo com os estudos de Hertel PM, et al. (2021), Qualquer criança com icterícia deve ser avaliada para colestase após a segunda semana de vida e os níveis de bilirrubina medidos de forma total e direta. Alguns especialistas defendem que bebês que recebem amamentação exclusiva com icterícia só precisam ser avaliados após 3 semanas de idade. A abordagem inicial deve ter como objetivo diagnosticar doenças tratáveis (por exemplo, atresia biliar extra-hepática, em que a intervenção cirúrgica precoce melhora os resultados em curto prazo).

A colestase é reconhecida pela elevação da bilirrubina total e direta. Os testes necessários para avaliar melhor a função hepática são albumina sérica, tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial (PT/PTT), enzimas hepáticas, fração de bilirrubina e amônia (estes de colestase). Uma vez confirmada a colestase, determine sua etiologia (avaliação diagnóstica da colestase neonatal) e evidências de má absorção (baixos níveis de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K ou PT prolongado indicando baixos níveis de vitamina K) (BILAL H, et al., 2022).

A ultrassonografia abdominal geralmente é o primeiro exame; não é invasiva e pode avaliar o tamanho do fígado e certas anormalidades na vesícula biliar e no ducto biliar comum. No entanto, não é específico. O mapeamento hepatobiliar também deve ser realizado usando ácido hidroxi iminodiacético (cintilografia HIDA); a excreção intestinal do meio de contraste exclui a AB, mas a AB e a hepatite neonatal grave e outras causas de colestase podem levar à excreção insuficiente. Bebês com colestase geralmente recebem fenobarbital por 5 dias antes da varredura HIDA em uma tentativa de aumentar a excreção (RASHED YK, et al., 2013).

Segundo os estudos de Boskovic A, et al. (2014), quando um diagnóstico não é feito, a biópsia hepática e, às vezes, a colangiografia cirúrgica geralmente são feitas precocemente. Pacientes com AB geralmente apresentam dilatação das veias portais, hiperplasia do ducto biliar e aumento da fibrose. A hepatite neonatal é caracterizada por desenvolvimento lobular com células gigantes multinucleadas. A doença hepática aloimune registra altos depósitos de ferro no fígado.

6 TRATAMENTO DA COLESTASE NEONATAL

O tratamento específico é direcionado com a causa. Se não houver terapia específica, deve-se priorizar terapia de suporte e terapia nutricional, incluindo suplementação de vitaminas A, D, E e K.

Para os bebês que utilizam leite por meio de fórmulas, a fórmula deve conter triglicerídeos em cadeia, porque a absorção é melhor quando os sais biliares são deficientes. A ingestão calórica deve ser adequada e os lactentes podem requerer >130 calorias/kg/dia. Em lactentes com secreção biliar, o ácido ursodesoxicólico na dose de 10 a 15 mg/kg uma ou duas vezes ao dia pode aliviar o prurido (BILAL H, et al., 2022).

Para Harpavat S, et al. (2020), lactentes com suspeita de AB requerem exploração cirúrgica com colangiografia intraoperatória. Se a AB for confirmada, uma portoenterostomia (técnica de Kasai) deve ser realizada. O ideal é que esse procedimento seja feito nos primeiros 1 ou 2 meses de vida. Após esse período, o prognóstico a curto prazo deteriorou-se significativamente. Após a cirurgia, muitos pacientes desenvolvem problemas crônicos significativos, incluindo colestase persistente, colangite ascendente recorrente e baixo ganho de peso. Antibióticos profiláticos (sulfametoxazol/trimetoprima) geralmente são prescritos um ano após a cirurgia para prevenir a colangite ascendente. Apesar do tratamento ideal, a maioria das crianças desenvolve cirrose e requer transplante de fígado.

Como não há marcadores e/ou testes estabelecidos para doença hepática aloimune na gravidez, o tratamento com imunoglobulina IV (IVIg) ou transfusão de troca deve ser realizado precocemente para reverter a lesão hepática contínua, haja vista que nenhum diagnóstico definitivo tenha sido feito (FISCHER HS, et al., 2020).

Cartão com graduação de cores das fezes, com números de cores diferentes, que os pais escolhem de acordo com as fezes de seu filho até um mês de idade, é um método simples e eficiente para triagem da AB. Esse método foi iniciado na década de 90 no Japão. É utilizado em Taiwan desde 2002 e foi aperfeiçoado e difundido em todo o país a partir de 2004 e os resultados têm sido motivadores. A caderneta de saúde da criança, distribuída pelo Ministério da Saúde a todos os pais de recém-nascidos brasileiros, possui um cartão colorido com graduação de cores das fezes para que os pais façam comparação com as fezes de seus filhos, com o intuito de conscientizá-los de que quando elas tiverem cor de argila, forem esbranquiçadas, é anormal e eles devem procurar auxílio médico assim que a cor anormal for identificada - espera-se que na fase inicial da doença (LIEN TH, et al., 2011).

Alerta Amarelo é uma campanha da Academia Brasileira de Pediatria e do Grupo de Pesquisa em Hepatologia Pediátrica (GEHPed) para orientar pais e médicos sobre a necessidade do reconhecimento precoce de doenças hepáticas em recém-nascidos e lactentes, a cartilha Alerta Amarelo, além de informações gerais também, disponibiliza um cartão colorido com classificação de cores de fezes, uma ferramenta para ajudar pais e médicos a identificar hipo biliar fecal ou bile insuficiente (MELO A, et al., 2018).

A avaliação da cor das fezes e da urina faz parte do exame de um bebê com icterícia. Acolia fecal e colúria são indicações de um processo colestático que requer avaliação médica e medição da

bilirrubina sérica (VAZ MA et al., 2018). Divulgar a importância da análise da cor das fezes, seja por meio de campanhas como o alerta amarelo ou por escala de cores, é fundamental não só para os pais, mas também para os profissionais de saúde (LIEN TH, et al., 2011).

O maior desafio para o médico é distinguir entre colestase intra-hepática e extra-hepática no recém-nascido, e o sucesso nessa distinção inicial por vários métodos de investigação diferentes permite ao médico focar sua pesquisa na possível etiologia da condição (MELO A, et al., 2018).

7 CONCLUSÃO

O encaminhamento tardio de pacientes com suspeita de CN é um dos principais fatores para o insucesso da correção cirúrgica. Portanto, é uma diretriz geral medir a bilirrubina em todo recém-nascido que permanece ictérico duas semanas após o nascimento, com o objetivo de diagnosticar prontamente a causa da colestase e, mais importante, iniciar o tratamento. Através da análise dos dados apresentados, mostra-se a importância do diagnóstico precoce da CN e identificação de sua etiologia, pois algumas causas levam à morte dos pacientes se não tratadas precocemente. Além disso, reconhece-se a importância de novas pesquisas sobre CN, pois poucas publicações recentes sobre esse tema são específicas para cada etiologia da doença.

REFERÊNCIAS

AMATO MD, et al. Cholestase em pediatria. Rev Col Gastroenterol. 2016;31:409–417.

BILAL H, et al. Neonatal Cholestasis: The Changing Etiological Spectrum in Pakistani Children. Cureus. 2022;14(6):e25882.

BOSKOVIC A, et al. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. Turk J Gastroenterol. 2014;25(2):170-4.

COCHRAN WJ. Colestase Neonatal. Manual MSD. Geisinger Clinic. 2021.

CHOI HJ, et al. Clinical characteristics of neonatal cholestasis in a tertiary hospital and the development of a novel prediction model for mortality. EBioMedicine. 2022;77:103890.

FABRIS L, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: A roadmap to understand acquired liver diseases. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(8):497–511.

FAWAZ R, 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.

FELDMAN AG, SOKOL RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(6):346-360.

FISCHER HS, et al. Early exchange transfusion to treat neonates with gestational alloimmune liver disease: An 11-year cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(4):444–449.

HARPAVAT S, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. JAMA. *2020;*323(12):1141–1150.

HERTEL PM, et al. Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDReN). Presentation and Outcomes of Infants With Idiopathic Cholestasis: A Multicenter Prospective Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;73(4):478-484.

LANE E, MURRAY KF. Neonatal Cholestasis. Pediatr Clin North Am. 2017;64:621-39.

LIEN TH, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. Hepatology. 2011;53(1):202-8.

MELO A. Avaliação do conhecimento de profissionais da saúde quanto à campanha do alerta amarelo e conduta na colestase neonatal. Programa de Iniciação Científica – PIC/UniCEUB – Relatórios de Pesquisa. 2015;(1).

QUEIROZ TCN, et al. Yellow alert: icterus after two weeks of life is equal of medical evaluation. Rev Med Minas Gerais. 2013; 23(2): S20-S26.

RASHED YK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in Egypt. Egito Pediatr Assoc Gaz. 2013;61:42–45.

VAZ MA, et al. Atresia Biliar: Investigação e diagnóstico precoce. Rev Med Saúde, Brasília. 2018;5(1):79-89.

YANG X, et al. Mdr3 gene mutation in preterm infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. Mol Genet Genomic Med. 2022;10(3):e1875.

WANG H et al. Etiology of neonatal cholestasis after emerging molecular diagnostics. Transl Pediatr. 2022;11(3):359-367.

WANG NL, et al. Molecular findings in children with inherited intrahepatic cholestasis. Pediatr Res. 2020;87(1):112-117.