

Terapêutica da Colestase Neonatal

Cláudia Patrícia Fernandes Ribeiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

Co-orientadora: Doutora Cristina Sofia de Jesus Monteiro

abril de 2021

Dedicatória e Agradecimentos

Aos meus pais, os meus pilares, que lutam todos os dias para me proporcionarem a concretização deste grande sonho de ser Médica, que me acompanham nesta longa caminhada sem nunca me faltar com nada e me mostram que o Amor e a Fé movem montanhas e que os impossíveis apenas o são até acontecerem.

Ao meu irmão, companheiro de tantas jornadas, ombro amigo de todas as horas, o meu farol e alavanca para a força e perseverança interiores.

Aos meus avós, que me ajudaram como só eles sabem, que fizeram de mim a neta mais abençoada.

À minha Família, porque mesmo não estando fisicamente presente no dia a dia, desempenham o seu papel como é raro de se ver.

Aos meus amigos e companheiros de faculdade, os meus parceiros de aventuras, a família que eu escolhi e que me apoiou, fez crescer e aprender.

Aos meus orientadores, por me fazerem chegar à concretização de um projeto tão ambicionado, impulsionarem as minhas ideias e clarearem as incertezas.

Resumo

A Colestase Neonatal diz respeito a um grupo de doenças raras, caracterizado por distúrbios do fluxo biliar que impedem parcial ou totalmente a chegada da bÍlis ao duodeno. Se não identificada e tratada precocemente, pode ser fatal, representando uma causa significativa de morbimortalidade e a principal indicação para transplante hepático em idade pediátrica. A sua etiologia representa um grupo em expansão de entidades definidas molecularmente com apresentações clÍnicas sobrepostas. O diagnóstico oportuno é essencial para a correta e precoce identificação das causas e atuação atempada, com vista à melhoria do prognóstico dos pacientes. Esta geralmente engloba cuidados de suporte direcionados para as consequências resultantes, tratamento médico e cirúrgico. Agentes como o ácido ursodesoxicólico, sequestradores de ácidos biliares e a rifampicina têm sido os pilares do tratamento, pese embora a resposta clÍnica seja insuficiente e os seus efeitos sobre a progressão da doença sejam limitados. Estudos recentes têm permitido identificar novos alvos promissores, contribuindo para alargar o leque de opções terapêuticas. Na presente monografia consta uma pequena revisão da anatomia hepatobiliar, fisiologia da secreção e fluxo biliares, marcha diagnóstica, etiologia e mecanismos compensatórios, debruçando-se maioritariamente sobre os alvos e opções terapêuticas atuais e emergentes para a Colestase Neonatal.

Palavras-chave

Colestase Neonatal; Doença Hepática; Fisiopatologia; Terapêutica; Atresia Biliar.

Abstract

Neonatal cholestasis refers to a group of rare diseases, characterized by bile flow disorders that partially or totally prevent the arrival of bile in the duodenum. If it is not identified and treated early, it can be fatal, representing a significant cause of morbimortality and the main indication for pediatric liver transplantation. Its etiology represents an expanding group of molecularly defined entities with overlapping clinical presentations. Timely diagnosis is essential for the correct and early identification of causes and timely action, aiming to improve the prognosis of patients. This generally encompasses supportive care directed at the resulting consequences, medical and surgical treatment. Agents such as ursodeoxycholic acid, bile acid sequestrants and rifampicin have been the mainstays of treatment, although the clinical response is insufficient and its effects on disease progression are limited. Recent studies have allowed the identification of promising new targets, contributing to widen the range of therapeutic options. This monograph contains a small review of hepatobiliary anatomy, physiology of bile secretion and flow, diagnostic, etiology and compensatory mechanisms, focusing mainly on current and emerging targets and therapeutic options for Neonatal Cholestasis.

Keywords

“Neonatal Cholestasis”; “Liver Disease”; “Pathophysiology”; “Therapeutics”; “Biliary Atresia”.

Índice

Dedicatória e Agradecimentos	iii
Resumo + Palavras-Chave	v
Abstract + Keywords	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	2
3. Anatomia Hepatobiliar	3
4. Fisiologia da Secreção e Fluxo Biliares, e das Funções dos Componentes da	7
5. Colestase Neonatal e Marcha Diagnóstica	13
6. Etiologia da Colestase Neonatal	16
7. Mecanismos Compensatórios	23
8. Alvos Terapêuticos	25
9. Tratamento da Colestase Neonatal	27
9.1 Tratamento de suporte	27
9.1.1 Tratamento medicamentoso das consequências colestáticas	29
9.1.2 Tratamento do Prurido	34
9.2 Especificidades da terapêutica da Colestase Neonatal	40
9.2.1 Causas Extra-hepáticas	40
9.2.2 Causas Intra-hepáticas	43
9.2.2.1 Síndrome de Alagille	43
9.2.2.2 Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (PFIC) e Colestase Intra-hepática Recorrente Benigna (BRIC)	44
9.2.2.3 Défice de α 1-antitripsina (dA1AT)	45
9.2.2.4 Erros Inatos da Síntese de Ácidos Biliares	46
9.2.2.5 Colangite Esclerosante Neonatal (NSC) e Colangite Esclerosante Neonatal - Ictiose (NISCH)	46
9.2.2.6 Doença Hepática Associada à Fibrose Quística (CFALD)	46
9.2.2.7 Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral (PNALD)	47
9.2.2.8 Doenças Hepáticas Metabólicas	48
10. Conclusão	50
11. Referências Bibliográficas	51
12. Anexos	59
12.1 Documento Justificativo	59
12.2 Resposta ao pedido de ultrapassagem do limite de palavras	60

Lista de Figuras

Figura 1: Anatomia hepatobiliar.....	3
Figura 2: Alvos para novas terapêuticas da Colestase Neonatal em desenvolvimento.....	26

Lista de Tabelas

Tabela 1: Causas de Colestase Neonatal.	16
Tabela 2: Causas de Colestase Neonatal, patogênese, manifestações clínicas e abordagem diagnóstica.....	18
Tabela 3: Recomendações para reposição de vitaminas e oligoelementos no paciente colestático.	28
Tabela 4: Tratamento médico comprovado específico para a causa.	40

Lista de Acrónimos

A1AT	α 1-Antitripsina
AB	Atresia Biliar
ABCB	ATP-Binding Cassette
ABCC	ATP-Binding Cassette Subfamily C Member
ABCG	ATP Binding Cassette Subfamily G Member
AD	Autosomal Dominant
ADPLD	Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease
AE	Anion Exchangers
AFP	Alfafetoproteína
ALT	Alanina Aminotransferase
AR	Autosomal Recessive
ARKPD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
ASBT	Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
ATRA	Ácido Transretinóico
ATX	Autotaxina
AQP	Aquaporinas
BAAT	Bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase
BAL	Bile acid-CoA ligase
BAR	Bile Acid Activated Receptors
BD	Bilirrubina Direta
BRIC	Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis
BSEP	Bile Salt Export Pump
BSIJ	Boletim de Saúde Infantil e Juvenil
BT	Bilirrubina Total
CA	Cholic Acid
CAR	Constitute Androstane Receptor
CBP	Colangite Biliar Primária
CCR	Carcinoma Colorretal
CDCA	Chenodeoxycholic Acid
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CFALD	Cystic Fibrosis Associated Liver Disease

CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
COX	Ciclooxygenase
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografia Por Ressonância Magnética
CYP	Citocromo P450
dA1AT	Défice de α 1-Antitripsina
DCA	Deoxycholic acid
FA	Fosfatase Alcalina
FAB-MS	Fast Atom Bombardment–Mass Spectrometry
FDA	Food And Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FOLE	Fish Oil-Based Lipid Emulsions
FXR	Farnesoid X Receptor
GC-MS	Gas Chromatography–Mass Spectrometry
GGT	Gama Glutamyl Transferase
GPBAR	G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor
GSH	Glutathione
HNF	Hepatocyte Nuclear Factor
HSC	Hepatic Stellate Cells
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
LCA	Lithocholic Acid
LPA	Lysophosphatidic Acid
LRH	Liver Receptor Homolog
MCTs	Medium Chain Triglycerides
MDR	Multidrug Resistance Protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRP	Multidrug Resistance-associated Protein
NAC	N-acetilcisteína
NF-Kb	Nuclear Factor – kappa B
NICCD	Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused By Citrin Deficiency
NISCH	Neonatal Ichthyosis-sclerosing Cholangitis
NPT	Nutrição Parenteral Total
NSC	Neonatal Sclerosing Cholangitis

NTCP	Sodium/Taurocholate Cotransporting Polypeptide
OATP	Organic-Anion-Transporting Polypeptides
OCA	Obeticholic Acid
OST α -OST β	Organic Solute Transporter Alpha-Beta
PNALD	Parenteral Nutrition Associated Liver Disease
PFIC	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
PXR	Pregnane X Receptor
RXR	Retinoid X Receptor
SA	Síndrome de Alagille
SHP	Small Heterodimer Partner
SNC	Sistema Nervoso Central
TGPS	Tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato
TGR	Takeda G protein-coupled Receptor
TJP	Tight Junction Protein
TP	Tempo de Protrombina
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
T4L	Tiroxina Livre
TTPa	Tempo De Tromboplastina Parcial Ativada
TUDCA	Tauroursodeoxycholic Acid
UDCA	Ursodeoxycholic Acid
4-PB	4-fenilbutirato
3- β -HSD	3- β -hidroxi- δ 5-C27-esteroide-desidrogenase
δ 4O5- β -R	δ -4-3-oxosteroide-5 β -redutase

1. Introdução

Colestase é o termo utilizado para descrever os estados patológicos que cursam com distúrbios do fluxo biliar, por alterações anatómicas ou funcionais deste sistema. Conseqüentemente, os pacientes colestáticos apresentam concentrações séricas elevadas de substâncias habitualmente excretadas na bÍlis, com repercussão clínica e laboratorial. Desenvolve-se um quadro clínico frequentemente sintomático e rapidamente progressivo, dominado pelo aparecimento de icterícia. Esta, quando por predomÍnio da bilirrubina indireta nos recém-nascidos é comum e, na maioria das vezes, fisiológica. Todavia, o aumento da bilirrubina direta traduz a presença de doença hepatocelular ou biliar e requer exploração clínica urgente. Trata-se de uma patologia com elevada morbidade e mortalidade e, deste modo, pode considerar-se a colestase neonatal uma urgência em gastroenterologia pediátrica.

As doenças colestáticas crônicas que se apresentam com mais frequência na infância incluem a Atresia Biliar (AB), a causa mais comum na idade pediátrica, a Síndrome de Alagille (SA), doenças de colestase intra-hepática familiar progressiva (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC), erros na síntese dos ácidos biliares, doença hepática associada à fibrose quística (Cystic Fibrosis - Associated Liver Disease, CFALD), Colangite Esclerosante Neonatal (Neonatal Sclerosing Cholangitis, NSC), certas doenças metabólicas e a doença hepática associada à nutrição parenteral (Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, PNALD).

A sua identificação precoce, o correto diagnóstico etiológico e, principalmente, a instituição de tratamento adequado exercem influência decisiva na qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes. Contudo, o tratamento da colestase ainda se encontra em fase embrionária e não atende à maioria das reais necessidades, mostrando-se eficaz apenas numa escassa quantia das doenças colestáticas. Em última análise, muitos pacientes são submetidos a transplante hepático, sendo que esta patologia representa a sua principal indicação na população pediátrica. Esforços têm sido desenvolvidos no sentido de colmatar estas lacunas, estando atualmente em estudo uma série de novos e promissores fármacos, que serão abordados nesta monografia.

2. Materiais e Métodos

Para a redação desta monografia, foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica sobre a terapêutica atualmente disponível para a Colestase Neonatal, tendo como população alvo a pediátrica (idades compreendidas desde o nascimento até aos 18 anos). Para efetuar esta mesma investigação foi utilizada principalmente a base de dados da *PubMED*.

A pesquisa inicial resultou num total de 163 artigos, posteriormente submetidos a uma seleção da qual resultaram 77 referências bibliográficas. De acordo com a seleção realizada, neste estudo foram utilizados ensaios clínicos, artigos de revisão, meta-análises e artigos randomizados controlados, redigidos exclusivamente em português ou inglês, atribuindo maior relevância aos conteúdos mais recentes. Foram excluídos estudos envolvendo modelos animais. Foi igualmente procurada informação em livros. A pesquisa foi referente aos últimos 10 anos, incluindo especialmente as seguintes palavras-chave: (((neonatal OR infantil OR infant) AND (cholestasis OR "liver disease")) AND ((intrahepatic OR extrahepatic))) AND ((pathophysiology OR physiology OR therapeutics OR therapy OR drugs OR treatment OR medication)).

No processo de pesquisa foram considerados como critérios de inclusão dos pacientes:

1. Pacientes com colestase iniciada no período neonatal;
2. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica não curativa, ou seja, pacientes cirúrgicos que mantêm quadro colestatóico no pós-operatório;
3. Pacientes que apresentem colestase crónica após o tratamento anti-infeccioso ou pós-Transplante Hepático;
4. Prematuros que mantêm colestase após recurso a nutrição parenteral total.

No processo de pesquisa foram igualmente aplicados os seguintes critérios de exclusão dos pacientes:

1. Pacientes cuja terapêutica cirúrgica conduziu à resolução do quadro de colestase;
2. Pacientes cuja colestase se desenvolveu no contexto de um quadro infeccioso, solucionando-se após resolução do referido quadro;
3. Pacientes submetidos a Transplante Hepático curativo, ou seja, pacientes cujo transplante levou ao desaparecimento do quadro colestatóico.

A informação utilizada na elaboração desta monografia foi obtida nos artigos nela referenciados.

3. Anatomia Hepatobiliar

As considerações formuladas neste capítulo inicial basearam-se, fundamentalmente, nos textos de revisão de CHEN et al, 2018 e BOYER, 2013 e no livro “*The Liver*” de ARIAS, 2020, não se deixando, porém, de recorrer a outros autores.

O sistema hepatobiliar, ilustrado na figura 1, é o conjunto formado pelo fígado, vesícula biliar e vias biliares (1). O fígado é o maior órgão do corpo humano, situando-se no Quadrante Superior Direito (QSD), profundamente às 7^a a 11^a costelas direitas (2). Desempenha uma série de funções importantes para a manutenção da homeostase do organismo, nomeadamente:

- Filtra tanto o sangue portal, que transporta compostos nutricionais e tóxicos do meio ambiente através do trato gastrointestinal, como o sangue sistêmico em circulação contendo produtos do metabolismo do próprio corpo;
- Constitui o único canal no corpo humano capaz de remover e promover a eliminação de substâncias insolúveis em água, através do sistema biliar;
- Metaboliza a maioria dos compostos nutricionais e neutraliza e prepara para remoção os produtos tóxicos quer endógenos quer exógenos (3).

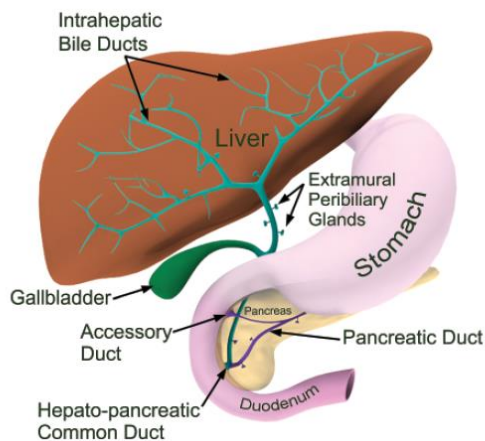


Figura 1: Anatomia hepatobiliar.

Fonte: (3) Arias I. *The liver: Biology and Pathobiology*. 6th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2020.

Do ponto de vista histológico, o fígado é constituído principalmente por 2 tipos celulares:

1. Hepatócitos (principais células parenquimatosas do tecido hepático): células altamente polarizadas, exibindo 3 domínios funcionalmente distintos: o domínio basolateral (ou sinusoidal), o domínio lateral e o domínio canalicular,

sendo que nas várias superfícies de membrana expressam especializações moleculares como recetores, bombas, canais de transporte e proteínas transportadoras.

2. Colangiócitos: revestem os canais do sistema biliar que drena o parênquima hepático e garante o fluxo da biliar, cuja composição pode ser modificada por estas células através de mecanismos de secreção e absorção. São igualmente polarizadas, com um domínio basolateral e outro luminal (apical), cuja membrana de superfície é expandida por microvilosidades e um único cílio primário que funciona como sensor de stress mecânico, osmolar e/ou químico. Os colangiócitos também desempenham um importante papel imunorregulador, estando na primeira linha de defesa contra componentes microbianos do trato biliar, xenobióticos e antigénios estranhos. São equipados com recetores de reconhecimento de patógenos (PRR), todos os membros dos receptores toll-like (TLR1–10), bem como moléculas de sinalização relacionadas. Produzem produtos antibacterianos (por exemplo, defensinas, lactoferrina, lisozima e IgA de transporte) para o lúmen e expressam moléculas MHC de classe I e II e células apresentadoras de antígenos (3).

Para o correto funcionamento destes 2 tipos celulares principais, existem ainda outros tipos de células de suporte, perfeitamente adaptadas à arquitetura e função hepáticas: células endoteliais fenestradas, células mesoteliais da cápsula de Glisson, células de Kupffer, os macrófagos residentes no fígado, células estreladas hepáticas (HSC), entre outras. Estas últimas armazenam vitamina A e, na vigência de processos lesivos ao fígado, adquirem um fenótipo produtor de colagénio. São responsáveis pela formação de uma membrana basal espessa que caracteriza a fibrose sinusoidal e, ao bloquear os espaços de Disse, causa hipertensão portal e perda de contacto entre o sangue sinusoidal e as microvilosidades dos hepatócitos. Ao nível da matriz extracelular hepática, os componentes da membrana basal presentes ao redor dos sinusóides apresentam-se de uma forma “não estruturada”, o que juntamente com as células endoteliais fenestradas permite uma comunicação eficiente entre o sangue e os hepatócitos (3).

A unidade funcional e morfológica do fígado é a subunidade microcirculatória hepática (3), um compartimento do parênquima que corresponde à menor unidade biliar-sangue. Não apresenta bordas estruturais ou anatómicas e não pode ser reconhecido em cortes histológicos, sendo exclusivamente definida do ponto de vista funcional.

O parênquima hepático encontra-se organizado em lóbulos que assumem a forma de um hexágono, cujo centro é composto pela veia hepática terminal e cujos vértices são ocupados pelos espaços porta onde se localizam as tríades portais. Cada uma é constituída

por um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática e um ramo do ducto biliar interlobular. Entre os lóbulos existem numerosos vasos designados por capilares sinusóides, que contém no seu interior as células endoteliais e as células de Kupffer, e convergem para a veia hepática terminal no centro do lóbulo hepático. A separar os sinusóides dos hepatócitos estão estreitas fendas, chamadas de espaço de Disse.

O ácino hepático, composto pelas subunidades microcirculatórias, reflete a posição que os hepatócitos ocupam em relação ao seu suprimento sanguíneo: os mais próximos do espaço porta, que estão em contato, por via dos capilares sinusoides, com sangue mais oxigenado e com maior quantidade de nutrientes, constituem a denominada zona 1; os hepatócitos mais distantes do espaço porta, ou seja, aqueles situados perto da veia central, recebem menor concentração de oxigénio e nutrientes, e constituem a zona 3; a zona intermediária é conhecida como zona 2. Cada zona apresenta assim características específicas em termos de oxigenação, metabolismo e expressão génica, cumprindo distintas funções. Em situações lesivas, estas zonas respondem de forma diferente, sendo que a primeira região a ser afetada pela hipoxia é a zona 3 que apresentará alterações microanatômicas desde necrose até fibrose, e a menos afetada é a zona 1. Por outro lado, distúrbios relacionados ao sistema biliar serão inicialmente expressos no espaço porta e, portanto, na zona 1.

Outro aspeto fundamental da organização hepática é o seu padrão vascular único, que está ao cargo de 2 grandes vasos:

- A veia porta, que transporta sangue com reduzida pressão, pobre em oxigénio, mas rico em nutrientes, produtos tóxicos absorvidos no trato gastrointestinal, hormonas e fatores de crescimento gerados visceralmente;
- A artéria hepática, que fornece ao fígado sangue com níveis sistémicos de oxigénio e pressão, e garante o suprimento sanguíneo: 1) dos sinusoides, e portanto dos hepatócitos, ao misturar-se com o sangue portal; 2) das estruturas biliares, através do plexo vascular peribiliar, sendo que em humanos este é a única fonte de irrigação sanguínea, o que faz com que situações de lesão vascular arterial conduzam a colangiopatia isquémica; 3) do interstício do espaço porta; 4) da cápsula hepática; e 5) dos vasa vasorum dos vasos principais (3).

Por outro lado, o sangue proveniente do fígado é drenado pelas veias hepáticas ou centrais e atinge a circulação sistémica através da veia cava inferior.

Pelo acima exposto, constata-se que o sangue circula numa direção centrípeta desde a periferia até à veia central. Em sentido oposto, a bÍlis produzida pelos hepatócitos circula

nos canalículos biliares formados pelos lados apicais de dois hepatócitos adjacentes, gerando assim um mecanismo de contracorrente (3).

Através de estruturas de interface denominadas canais de Hering, a rede de canalículos biliares é drenada para os ductos biliares interlobulares que vão convergindo em ramos de calibre e complexidade cada vez maiores, até formarem os ductos biliares hepáticos direito e esquerdo, que se unem, já a nível extra-hepático para formar o ducto hepático comum (4). Este recebe o ducto cístico, proveniente da vesícula biliar, originando o ducto colédoco que convergirá com o ducto pancreático, constituindo a ampola de Vater (hepatopancreática), antes de dar entrada no duodeno através da papila maior deste (2).

A vesícula biliar é um órgão anexo, que se localiza na face inferior do lobo hepático direito (2). A sua vascularização fica ao cargo da artéria cística, ramo direto da artéria hepática direita, e da veia cística, ramo da veia porta direita. Dela emerge o ducto cístico, atrás referido.

4. Fisiologia da Secreção e Fluxo Biliares, e das Funções dos Componentes da BÍlis

A bÍlis é um fluido amarelo-esverdeado produzida no fÍgado e composta por Água (maioritariamente), eletrólitos, Ácidos biliares, fosfolÍpidos, colesterol, bilirrubina, proteínas, vitaminas e outras substâncias como drogas exógenas, xenobióticos e toxinas ambientais (1, 4). Os Ácidos biliares assumem maior destaque, como o componente orgânico mais abundante (1), desempenhando um conjunto de importantes funções, entre as quais se destaca a emulsificação e, através da formação de micelas, solubilização dos componentes lipídicos da dieta, facilitando a sua digestão e a absorção. Adicionalmente, a secreção biliar é uma via importante na regulação da homeostase do colesterol, eliminação da bilirrubina resultante do catabolismo da hemoglobina, excreção de substância lipofÍlicas exógenas potencialmente prejudiciais como as drogas ou os seus metabólitos e, ainda, na proteção do organismo contra infeções entéricas através da secreção de imunoglobulina A e citocinas inflamatórias e estimulação do sistema imunológico inato no intestino (1, 4). No fÍgado e intestino, os Ácidos biliares servem como ligantes endógenos de recetores nucleares e recetores de Ácidos biliares acoplados à proteína G da superfície celular, que regulam a homeostase metabólica e as respostas imunológicas (3).

Nos hepatócitos, o colesterol é convertido nos Ácidos biliares primários, cólico (CA) e quenodesoxicólico (CDCA), por meio de uma de duas vias:

- A principal é a via clássica ou neutra, que produz cerca de 90% dos Ácidos biliares (3). Apresenta como etapa limitante a hidroxilação do colesterol na posição C-7 α , pela ação da enzima colesterol 7 α -hidroxilase microsossomal do citocromo P450 (CYP7A1), produzindo, na dependência da modificação ou não da posição C-12 em C4, CA ou CDCA, respetivamente (3, 5). Esta via é rigidamente regulada pelo mecanismo de *feedback* dos Ácidos biliares;
- A via alternativa ou Ácida, contribui maioritariamente para a produção do Ácido CDCA, ainda que tenha a capacidade de produzir ambos os Ácidos biliares primários (3). Esta via apresenta como etapa inicial a conversão do colesterol para 27-hidroxi-colesterol e Ácido 3 β -hidroxi-5-colestenóico, pela ação da enzima esteroI 27-hidroxilase (CYP27A1), seguida pela C7 α -hidroxilação pela oxisteroI 7 α -hidroxilase (CYP7B1) (3, 7, 8). Esta via é constitutivamente ativa, não sendo regulada pelo *feedback* dos Ácidos biliares.

A etapa final da síntese dos ácidos biliares decorre nos peroxissomos e consiste na sua conjugação com glicina ou taurina, através da intervenção de enzimas como a BAAT (*Bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase*) e a BAL (*bile acid CoA ligase*) (7, 9, 10), aumentando assim a sua solubilidade e diminuindo a sua citotoxicidade (1). Esta etapa de conjugação origina os ácidos biliares glicocólico, taurocólico, glicoquenodesoxicólico e tauroquenodesoxicólico. Conjugados, os ácidos biliares são secretados para o lúmen dos canalículos biliares por um mecanismo ativo, dependente de ATP, através da bomba de exportação de sais biliares codificada pelo gene ABCB11 (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) (1, 3, 4, 5), constituindo assim a bÍlis canalicular. Existem ainda outros transportadores na membrana canalicular que são responsáveis por secretar diferentes componentes da bÍlis (5). O colesterol, é secretado através dos transportadores ABCG5 e ABCG8 (genes ABCG5/ABCG8), que formam um heterodÍmero, também chamado de *sterolin* (5). Relativamente aos fosfolípídios, a fosfatidilcolina, pela ação da flopase P-glicoproteÍna 3 multirresistente (*Multidrug Resistance Protein Type 3*, MDR3, gene ABCB4), é translocada do folheto lipídico interno para o folheto lipídico externo da membrana canalicular, ficando disponível para ser seletivamente extraída pelos ácidos biliares da bÍlis onde é incorporada nas vesÍculas e micelas (1, 11). No sentido inverso, pela ação da flipase FIC1 (ATP8B1), a fosfatidilserina move-se do folheto lipídico externo para o folheto lipídico interno, estabilizando a integridade da membrana canalicular. A FIC1 é igualmente necessária para a expressão funcional do MDR3 (5). A bilirrubina conjugada e outras moléculas glicuronizadas são secretadas através da proteÍna 2 associada à multirresistência (*Multidrug Resistance-associated Protein Type 2*, MRP2, gene ABCC2) (3, 4, 5). O glutatÍo, um componente fundamental sintetizado nos hepatócitos e colangiócitos, responsável pelo equilÍbrio redox das células hepáticas, é segregado para a bÍlis através da proteÍna 1 associada à multirresistência (*Multidrug Resistance-associated Protein Type 1*, MRP1, gene ABCC1), sendo depois recaptado de forma a evitar stress oxidativo. Outros componentes da bÍlis, como Água, bicarbonato, cloreto e outros eletrólitos, desempenham um papel importante na homeostase biliar e a sua regulação tem lugar no interior dos colangiócitos (5). Estes apresentam cílios primários na membrana apical que ativam vias de sinalização intracelular, as quais detetam mudanças nas taxas de fluxo biliar e osmolaridade, bem como outros constituintes moleculares. Na membrana apical dos colangiócitos dos ductos biliares atuam transportadores como: 1) o CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, gene CFTR), um importante canal de cloreto para a secreção de bicarbonato na bÍlis; 2) canais de Água ou aquaporinas (AQP), nomeadamente AQP 0, 8 e 9; e 3) o contra-transportador cloreto/bicarbonato (*Anión Exchangers*, AE2, gene SLC4A2), que protege o hepatócito de aumentos no pH intracelular, localizado não apenas na membrana apical dos colangiócitos, mas também na superfície da

membrana canalicular (4, 5). Estes processos de diluição e alcalinização que ocorrem no interior dos ductos biliares, são estimulados pela Secretina e permitem originar a bÍlis ductular.

Ainda ao nível dos ductos biliares, salienta-se o *shunt* colehepático. Após secreção, os ácidos biliares podem ser reabsorvidos pelos colangiócitos e transportados de volta aos sinusóides, onde são recaptados pelos hepatócitos, para uso metabólico ou re-excreção na bÍlis (4, 12, 13). Este mecanismo é particularmente relevante para os derivados de ácidos biliares específicos, nomeadamente os ácidos ursodesoxicólico (UDCA) e nor-ursodesoxicólico (Nor-UDCA) (5).

A bÍlis ductular segue pela árvore biliar até chegar à vesícula biliar onde fica armazenada e sofre um contínuo processo de concentração, ultrapassando a concentração micelar crítica, o que favorece a formação de uma bÍlis enriquecida em micelas. Estas estruturas são cruciais no processo de transporte, digestão e absorção de nutrientes lipofílicos como lípidos, vitaminas lipossolúveis e outros compostos semelhantes (14, 15). Nos períodos interdigestivos, é pouca a bÍlis que entra no duodeno devido ao tónus elevado do esfíncter de Oddi, apesar dos jatos de ejeção a cada complexo motor migratório, em resposta à ação da acetilcolina. A entrada de nutrientes no duodeno, principalmente ácidos gordos, leva a libertação de colecistocinina pelas células I do epitélio intestinal, promovendo a contração da vesícula e o relaxamento do referido esfíncter, através do qual a bÍlis flui livremente para o duodeno (16). Já no intestino, os ácidos biliares juntamente com os fosfolípidos, formam micelas que facilitam o processo de digestão. Após exercer as suas funções, a grande maioria dos ácidos biliares são reabsorvidos por meio do ASBT (*Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter*, gene SLC10A2), uma proteína de transporte expressa na membrana apical dos enterócitos no íleo terminal, e secretados para a circulação portal ao longo da membrana basolateral através de um transportador heterodimérico OST α -OST β (*Organic Solute Transporter Alpha-Beta*, genes OSTA e OSTB, respetivamente) (1, 3). Os ácidos biliares chegam ao fígado, via veia porta, onde se difundem para os espaços perisinusoidais de Disse, entrando em contacto com a membrana basolateral dos hepatócitos. Aqui, são reabsorvidos através de dois sistemas de transporte: um dependente de Na⁺, representado pelo NTCP (*Sodium/Taurocholate Cotransporting Polypeptide*, gene SLC10A1), em que o acoplamento do transporte do ácido biliar ao gradiente de Na⁺ fornece a energia para o transporte ativo dos ácidos biliares séricos; e outro independente de Na⁺, do qual fazem parte os transportadores OATP1A2, OATP1B1 e OATP1B3 (*Organic-Anion-Transporting Polypeptides*, genes SLCO1A2, SLCO1B1 e SLCO1B3, respetivamente), também envolvidos na absorção de bilirrubina e outros aniões orgânicos (1, 5). No hepatócito, os ácidos biliares reciclados são adicionados ao *pool*, ficando

novamente disponíveis para serem excretados pelo transportador BSEP através da membrana canalicular, completando assim o processo cíclico conhecido como circulação enterohepática. Os ácidos biliares circulam cerca de 6 a 10 vezes por dia, totalizando um *pool* de 2 a 4g, com apenas 0,2-0,6g destes a serem excretados nas fezes (5, 12). Esta quantidade é repostada pelo fígado através da síntese de novo de ácidos biliares, assegurando a manutenção do *pool*. Uma pequena parte dos ácidos biliares primários que não é absorvida, sofre a ação de bactérias da flora intestinal, sendo convertidos nos ácidos biliares secundários (ácido litocólico, LCA e ácido desoxicólico, DCA). Esta conversão consiste numa desconjugação (perda da glicina ou taurina) e 7-desidroxilação pela ação da enzima 7 α -desidroxilase bacteriana intestinal (o CDCA transforma-se em LCA e o CA transforma-se em DCA). Ambos os ácidos biliares secundários podem ser reabsorvidos passivamente no cólon, em maior ou menor grau, e recaptados pelos hepatócitos. O DCA pode ser novamente conjugado e excretado nos ductos biliares, juntando-se aos restantes ácidos biliares circulantes e passando por um novo circuito enterohepático, enquanto o LCA, altamente hidrofóbico e tóxico, é sulfatado e conjugado, sendo finalmente eliminado nas fezes. O CDCA pode ainda sofrer epimerização do grupo 7 α -hidroxil, resultando na formação de ácido 7-cetolítico, que é posteriormente modificado no fígado para formar o ácido biliar terciário UDCA, mais polar e hidrofílico (8, 14). Este segue juntamente com os resultantes ácidos biliares podendo ser novamente conjugado com taurina e originar assim o conhecido ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) (8).

O *pool* de ácidos biliares é assim constituído por 80% de ácidos biliares primários, CA e CDCA, e cerca de 20% de ácidos biliares secundários, DCA, LCA, UDCA e outros em quantidades insignificantes. Em condições fisiológicas normais, a concentração de ácidos biliares na circulação sanguínea é muito baixa, sendo que no caso de estar aumentada, deve-se principalmente à extração incompleta dos ácidos biliares pelo fígado, situação em que serão posteriormente, eliminados por excreção renal (3).

A homeostase dos ácidos biliares é rigidamente controlada por mecanismos de deteção de ácidos biliares, que regulam a síntese hepática e a reabsorção intestinal destes. Quando a concentração de ácidos biliares aumenta no sistema entero-hepático, estes inibem a transcrição de genes relacionados à sua síntese e transporte intestinal, levando à diminuição da produção hepática e aumento da perda fecal. Pelo contrário, quando a sua concentração diminui, essas duas vias são reguladas positivamente. Neste processo estão envolvidos vários recetores nucleares conjuntamente designados por recetores ativadas por ácidos biliares (*Bile Acid Activated Receptors*, BAR), de entre os quais se destaca o FXR (*Farnesoid X Receptor*, gene NR1H4), um recetor nuclear altamente expresso nos hepatócitos e enterócitos do intestino delgado distal e cólon (3). Estes recetores

desempenham um papel fundamental na regulação da homeostase lipídica (1, 5, 17) e da homeostase dos ácidos biliares, regulando genes envolvidos na síntese, secreção, conjugação, transporte, absorção e desintoxicação destes (15). Vários ácidos biliares servem como ligantes de FXR, sendo o agonista natural mais forte o CDCA. Agonistas menos potentes incluem o DCA e o LCA, enquanto o UDCA não ativa o FXR (3). Quando a concentração de ácidos biliares aumenta dentro dos hepatócitos, como ocorre na lesão hepática colestática, estes podem ativar o FXR, induzindo uma associação entre este e outro recetor nuclear, o RXR (*Retinoid X Receptor*), levando à formação de um heterodímero que conduz à síntese de uma proteína supressora denominada SHP (*Small Heterodimer Partner*) (6). Esta inibe a atividade de transativação do homólogo-1 relacionado ao fígado (LRH-1) e desloca o Fator Nuclear de Hepatócito 4 (HNF4), resultando na diminuição da transcrição de CYP7A1 e CYP7B1 e, conseqüentemente, da biossíntese de ácidos biliares (5, 6, 12). Outro importante mecanismo de *feedback* dependente de FXR requer a participação do FGF-19 (6), um fator de crescimento de fibroblastos, que é produzido pelos enterócitos do íleo terminal e via circulação portal chega até aos hepatócitos, onde se liga ao recetor de FGF, FGFR4. A sinalização decorrente desta ligação é fundamental na supressão da síntese de ácidos biliares ao reprimir a expressão de CYP7A1 (6, 14, 17). Outras ações mediadas pelo FXR, com o objetivo de reduzir a concentração de ácidos biliares no fígado, passam pela diminuição da expressão do ASBT, através da repressão do LRH-1 (*Liver Receptor Homolog 1*), resultando assim na diminuição da reabsorção de ácidos biliares ao nível do íleo distal; e repressão da expressão do NTCP e OATP que, conseqüentemente diminui a absorção hepática dos ácidos biliares a partir da circulação portal (5). O FXR pode igualmente regular positivamente a transcrição de ABCB11 e conseqüentemente a expressão de BSEP, através da flipase FIC 1 previamente descrita (3). Adicionalmente, a ativação do FXR conduz ao aumento da transcrição de MDR3, ABCG5/ABCG8 e, principalmente num contexto colestático, ao aumento de expressão do OST α/β heterodimérico, MRP3 e MRP4 na membrana basolateral do hepatócito. Esta representa uma via alternativa de exportação de ácidos biliares quando a excreção canalicular é bloqueada, reduzindo a sua concentração intracelular e nesse sentido mitigando os seus efeitos tóxicos nas células (1, 3, 5, 6). Simplificando, o efeito líquido da ativação do FXR consiste, na promoção do transporte e excreção e na redução da síntese e captação dos ácidos biliares, promovendo um aumento na colerese e diminuição da concentração intracelular de ácidos biliares, que ajuda a manter a homeostase dentro do hepatócito (3, 5, 6).

Outro dos recetores ativados por ácidos biliares é o TGR5 (*Takeda G protein-coupled Receptor 5*, também conhecido como *G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1* (GPBAR1)), um recetor de superfície celular específico para ácidos biliares ligado à membrana. É expresso principalmente no fígado, nas células endoteliais sinusoidais, células

de Kupffer e dos colangiócitos, bem como no tecido adiposo, baço, vesícula biliar e tecidos do cólon (especialmente células L intestinais). A sua ação passa por inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação dos macrófagos e das células de Kupffer no fígado, em parte pela supressão da sinalização de fator nuclear kappa B (NF- κ B). TGR5 está também envolvido na modulação da inflamação e motilidade intestinais (6). Estudos mostraram que a ausência deste recetor promove diminuição do tamanho total do *pool* de ácidos biliares, composição mais hidrofóbica destes e aumento da expressão do gene CYP7A1. Foi ainda sugerido o seu papel nas doenças biliares, como Colangite Biliar Primária (CBP) e Colangite Esclerosante Primária (CEP), onde níveis reduzidos deste recetor podem acelerar a progressão da doença (3).

O PPAR α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α*), recetor nuclear predominantemente expresso no fígado e cujos ligantes naturais são os ácidos gordos e seus derivados, regula a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo lipídico (6). Uma importante função dos agonistas PPAR α consiste na regulação positiva da bomba de exportação dos fosfolipídios da membrana canalicular (MDR3/ABCC4), contribuindo para concentrações aumentadas de fosfolipídios biliares, que protegem os colangiócitos dos efeitos tóxicos e potencialmente prejudiciais dos ácidos biliares. Do mesmo modo, também promove a supressão da síntese e secreção de ácidos biliares para a bÍlis (18), exerce efeitos anti-esteatóticos, através da estimulação da oxidação de ácidos gordos, e desempenha ações anti-inflamatórias no trato gastrointestinal e sistemicamente, pela inibição da expressão de genes envolvidos na inflamação. Este conjunto de ações possui benefícios diretos e importantes para pacientes portadores de doença hepática colestática crónica.

Todo este mecanismo de regulação e controlo dos níveis de ácidos biliares é crucial para manter a integridade dos hepatócitos, visto que são compostos anfipáticos de sinalização com atividade detergente que, em concentrações mais elevadas, são tóxicos e podem induzir lesão hepática através de mecanismos como: efeitos citotóxicos diretos devido à solubilização da membrana celular, sobreprodução de espécies reativas de oxigénio induzidas pela bÍlis, ações pró-inflamatórias, recrutamento de células mononucleares através da liberação de citocinas quimioatraentes, regulação positiva da expressão de MHC classe I em hepatócitos (tornando-os mais vulneráveis à destruição imunológica) e indução de apoptose dos hepatócitos (por ativação direta da via Fas) (19). Destaque para as espécies reativas de oxigénio, produzidas principalmente pelas células inflamatórias que se acumulam no fígado nos estágios iniciais da doença colestática, responsáveis pelo desenvolvimento de stress oxidativo com consequente dano hepático. Adicionalmente, parecem ser um importante estímulo para a fibrose hepática através da produção de produtos de peroxidação lipídica que ativam as células estreladas hepáticas (20).

5. Colestase Neonatal e Marcha Diagnóstica

A Colestase Neonatal é atualmente considerada uma urgência em gastroenterologia pediátrica (21). É uma das formas mais comuns de doença hepática da criança, com início nos primeiros 3 meses de vida, atingindo cerca de 1 em cada 2500 recém-nascidos (22, 23). Caracteriza-se por distúrbios do fluxo biliar, sejam decorrentes da produção e/ou secreção prejudicada pelos hepatócitos, sejam por obstrução ao fluxo biliar ao nível dos ductos biliares intra-hepáticos ou sistema biliar extra-hepático (1, 24), impedindo parcial ou totalmente a chegada da bÍlis ao duodeno. Conseqüentemente, verifica-se acumulação dos seus constituintes nos hepatócitos, com posterior regurgitação para o sangue e elevação sérica da concentração dessas substâncias, assim como aumento da pressão biliar e posterior ocorrência de enfartes biliares e vazamento de ácidos biliares e outros constituintes para os tecidos circundantes. Outra consequência reside na má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), culminando em nutrição inadequada e défices nutricionais e de crescimento. Esta condição, se persistente e não tratada, invariavelmente leva a danos irreversíveis do fígado e doença hepática crônica (25), de que são exemplos a cirrose e a insuficiência hepática, representando, deste modo, a principal causa de transplante de fígado pediátrico (1).

Segundo as diretrizes para a avaliação da icterícia colestática em bebês, a todos os recém-nascidos que permanecem ictericos aos 14 dias de vida deve ser realizada uma avaliação mínima que inclui uma história clínica completa, exame físico, avaliação da cor das fezes e dosagem de bilirrubina fracionada. Os principais achados clínicos consistem essencialmente no aparecimento de icterícia, hipocolia ou acolia fecal, colúria, prurido e xantomas. Em relação às alterações laboratoriais, o diagnóstico é sugerido pela elevação dos níveis séricos de Bilirrubina Direta (BD) (valores de BD > 1 mg/dl ou > 17 µmol/L) (26, 27). Na suspeita de Colestase Neonatal, procede-se a investigação da sua etiologia, tendo por base que esta pode ser decorrente de alterações anatômicas ou funcionais alusivas a qualquer parte do sistema biliar. De acordo com a localização anatômica do distúrbio, a colestase pode ser dividida em duas categorias cuja distinção tem crucial impacto na escolha da modalidade terapêutica: intra-hepática e extra-hepática (1, 28). A primeira pode dever-se a uma panóplia de quadros clínicos que cursam com defeitos funcionais hepatocelulares ou lesões obstrutivas do trato biliar intra-hepático que comprometam a síntese ou secreção dos componentes da bÍlis. A segunda é causada por anormalidades estruturais, cujo mecanismo é a obstrução dos ductos biliares localizados fora do fígado. Destaque para a AB, como a causa mais comum e a principal indicação para transplante hepático pediátrico (29, 30). Outras causas possíveis são a obstrução mecânica causada por um quisto do colédoco,

a perfuração espontânea do ducto biliar comum, barro biliar, colelitíase ou neoplasias do trato biliar (14, 31).

Tendo isto por base, importa esclarecer se a patologia é obstrutiva, uma vez que este aspeto tem implicações terapêuticas. Para isso, a escala cromática das fezes foi incluída, no Brasil, no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil (BSIJ) para seguimento dos recém-nascidos e lactentes, com vista à deteção precoce da hipocolia/acolia e conseqüente intervenção (27). É o caso da AB, cuja investigação atempada nos recém-nascidos e jovens lactentes é importante, visto que a correção cirúrgica precoce aumenta as hipóteses de drenagem biliar bem-sucedida após a portoenterostomia.

Qualquer criança com icterícia colestática ou doença hepática deve ser imediatamente encaminhada a um gastroenterologista pediátrico, capaz de levar a cabo a marcha diagnóstica e investigação requeridas pela patologia em questão (32). A história clínica e o exame objetivos são peças fundamentais e podem, desde logo, orientar o diagnóstico. O “aspeto doente” do bebé é um dos critérios iniciais de suspeita diagnóstica e deve suscitar investigação pormenorizada. Outro aspeto crucial é a cor das fezes. Fezes pálidas e acólicas por 7 dias ou mais indicam obstrução extra-hepática com elevada acurácia, enquanto fezes pigmentadas o excluem. A cor da urina, apesar de ser menos útil, também fornece algumas pistas diagnósticas. A constatação de colúria, definida como urina amarelada no lactente ou escura, cor de coca-cola, na infância e adolescência, deve levantar a suspeita de processo colestático (32). Em complemento, pode solicitar-se uma bateria de exames auxiliares de diagnóstico, tais como (27, 33):

- Um estudo analítico com hemograma, reticulócitos e plaquetas, ionograma (sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, fosfato), níveis séricos de ácidos biliares e colesterol, provas da função hepática (AST, ALT, FA, GGT, BTF), renal (creatinina e ureia) e tiroideia (TSH e T4L), estudo da coagulação (INR, TP, TTPA), proteinograma, níveis de glicémia;
- Análise sumária de urina;
- Considerar hemoculturas, uroculturas e cultura de outros fluidos, especialmente se a criança estiver clinicamente “doente”;
- Serologias para CMV, herpes (simples, zoster, humano tipo 6), hepatite B, rubéola, reovirus tipo3, Adeno e enterovirus, parvovírus B19, HIV, toxoplasmose, sífilis;
- Níveis de α 1-Antitripsina (A1AT)/fenótipo;
- Teste do suor;
- Ecografia Abdominal;
- Cintilografia Hepática e de Vias Biliares;

- Testes de causas metabólicas;
- Análises genéticas, nomeadamente sequenciamento dos genes DCDC2 (Colangite Esclerosante Primária de Início Neonatal), CFTR (fibrose quística) e SERPINA1 (dA1AT) e fenotipagem do inibidor de protease (dA1AT);
- Biópsia hepática percutânea;
- Rx de torax;
- Rx de coluna;
- Ecocardiograma;
- Avaliação oftalmológica (geral, lâmpada de fenda e fundo do olho).

De acordo com os resultados obtidos, poderão ser realizados testes mais específicos consoante a suspeita diagnóstica.

De um modo geral, o diagnóstico laboratorial de colestase neonatal é sugerido pela elevação de níveis séricos de bilirrubina direta, ácidos biliares, colesterol e de enzimas canaliculares como a Gama Glutamil Transferase (GGT) (superiores a 3x o limite superior do normal), apesar de um grupo amplo de doenças poderem apresentar níveis de GGT normais ou baixos como é o caso das PFIC's (exceto PFIC 3, cujos níveis se apresentam elevados) e dos Erros Inatos da Síntese dos Ácidos Biliares (28). Destaque para a Fosfatase Alcalina (FA), que tem menor utilidade no diagnóstico de colestase em bebés, crianças ou adolescentes, devido ao intenso metabolismo ósseo que caracteriza estas faixas etárias. Do ponto de vista histopatológico, observa-se acúmulo de pigmento bilirrubínico nos hepatócitos e canálculos biliares, além de outros achados relacionados à etiologia do quadro clínico em questão (27).

O esclarecimento precoce do diagnóstico etiológico e a instituição do tratamento adequado são decisivos na sobrevivência e qualidade de vida de muitos pacientes.

6. Etiologia da Colestase Neonatal

A Colestase Neonatal, como exposto em cima, divide-se em intra-hepática e extra-hepática, consoante a localização anatómica do distúrbio. Cada categoria alberga várias doenças, que se encontram enumeradas na tabela 1.

Tabela 1: Causas de Colestase Neonatal.

CAUSAS INTRA-HEPÁTICAS	
1.	Hepatite Neonatal Idiopática (mecanismo desconhecido)
2.	Transtornos da Embriogénese
2.1	Síndrome de Alagille (SA)
2.2	Malformações da Placa Ductal
2.2.1	ARKPD
2.2.2	ADPLD
2.2.3	Doença de Caroli
2.2.4	Síndrome de Joubert com fibrose hepática congénita (Síndrome de COACH)
2.2.5	Síndrome de Meckel
2.2.6	Displasia Renal-Hepático-Pancreática 1 (gene NPHP3)
3.	Transtornos da Biossíntese e Conjugação dos ácidos biliares – Erros Inatos da Síntese de Ácidos Biliares
3.1	Deficiência de δ -4-3-oxosteroide-5 β -redutase (δ 4O5- β -R)
3.2	Deficiência de 3- β -hidroxi- δ 5-C27-esteroide-desidrogenase (3- β -HSD)
3.3	Deficiência de oxisterol 7 α -hidroxilase (CYP7B1)
3.4	Deficiência de colesterol 7 α -hidroxilase (CYP7A1)
3.5	Deficiência de esterol 27-hidroxilase (CYP27A1)
3.6	Deficiência de BAAT (Hipercolanémia familiar)
3.7	Transtorno funcional da α -Metilacil-CoA Racemase (AMACR) – Defeito congénito da síntese de ácidos biliares tipo IV
4.	Transtornos do Transporte e Secreção pela Membrana
4.1	Transtorno da Secreção Canalicular
4.1.1	Transporte de Sais Biliares – Deficiência de BSEP
4.1.1.1	Persistente e Progressiva (PFIC 2)
4.1.1.2	Recorrente Benigna (BRIC 2)
4.1.2	Transporte de Colesterol – Sitosterolemia
4.1.3	Transporte de Fosfolípidos – Deficiência de MDR3 (PFIC 3)
4.1.4	Transporte Iónico – Fibrose Quística (gene CFTR)
4.2	Transtorno dos Complexos Juncionais entre os Hepatócitos e os Canaliculos Biliares
4.2.1	Anormalidade da TJP2 (PFIC 4)
4.3	Transtornos Complexos ou Multiorgânicos
4.3.1	Distúrbio da Translocação da Fosfatidilserina – Deficiência de FIC1
4.3.1.1	Persistente e progressiva (PFIC 1)
4.3.1.2	Recorrente Benigna (BRIC 1)
4.3.2	Neonatal Sclerosing Cholangitis (NSC)
4.3.3	Cirrose Biliar Primária (CBP)
4.3.4	Disfunção Artrogripose-Renal-Colestase (genes VPS33B, VIPAS39)
4.3.5	Xantomatose Cerebrotendinosa (CYP27A1)
4.3.6	Disfunção da Glicosilação Congénita (genes ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1)
4.3.7	Disfunção Secundária do Metabolismo dos Ácidos Biliares
4.3.7.1	Síndrome de Zellweger
4.3.7.2	Distúrbios dos Peroxissomas com envolvimento de mutação no gene PEX
4.3.7.3	Doença de Refsum Neonatal
4.3.8	Disfunção do Ciclo da Ureia
4.3.8.1	Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) (gene SLC25A13)
4.3.9	Outras
4.3.9.1	Hepatopatias Mitocondriais
4.3.9.1.1	Síndrome de Depleção Mitocondrial (gene DGK, POLG, MPV17)
4.3.9.2	Défice do Complexo III (gene BCS1L)
5.	Distúrbios Funcionais dos Recetores Nucleares dos Ácidos Biliares
5.1	Defeito Funcional do FXR (PFIC 5)
6.	Doenças Hepáticas Metabólicas

<ul style="list-style-type: none"> 6.1 Transtorno Glandular <ul style="list-style-type: none"> 6.1.1 Hipotireoidismo 6.1.2 Hipopituitarismo 6.2 Com envolvimento do Trato Biliar <ul style="list-style-type: none"> 6.2.1 Défice de α1-antitripsina (dA1AT) 6.2.2 Fibrose Quística 6.3 Sem envolvimento do Trato Biliar <ul style="list-style-type: none"> 6.3.1 Transtorno do Metabolismo dos Hidratos de Carbono <ul style="list-style-type: none"> 6.3.1.1 Galactosémia 6.3.1.2 Intolerância Hereditária à Frutose 6.3.1.3 Glicogenose IV 6.3.2 Transtorno do Metabolismo dos Aminoácidos <ul style="list-style-type: none"> 6.3.2.1 Tirosinémia 6.3.2.2 Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) 6.3.3 Transtorno do Metabolismo dos Lípidos <ul style="list-style-type: none"> 6.3.3.1 Síndrome de Wolman 6.3.3.2 Doença de Niemann-Pick 6.3.3.3 Doença de Gaucher tipo II 6.3.3.4 Doença de Farber 	
<ul style="list-style-type: none"> 7. Infecções Congénitas <ul style="list-style-type: none"> 7.1 Bacterianas <ul style="list-style-type: none"> 7.1.1 Sífilis 7.1.2 Sépsis Bacteriana 7.1.3 Infecção do Trato Urinário por E. coli 7.1.4 Tuberculose 7.1.5 Listeriose 7.2 Víricas <ul style="list-style-type: none"> 7.2.1 Citomegalovírus (CMV) 7.2.2 Rubéola 7.2.3 Hérpex Simples 7.2.4 Vírus Hepatotrópicos <ul style="list-style-type: none"> 7.2.4.1 Vírus da Hepatite A 7.2.4.2 Vírus da Hepatite B 7.2.4.3 Vírus da Hepatite C 7.2.5 HIV 7.2.6 Parvovírus B19 7.2.7 Vírus Varicela-Zóster 7.2.8 Paramixovírus 7.2.9 Sépsis Entérica Viral <ul style="list-style-type: none"> 7.2.9.1 Echovírus 7.2.9.2 Coxsackievírus 7.2.9.3 Adenovírus 7.3 Parasitárias <ul style="list-style-type: none"> 7.3.1 Toxoplasmose 	
<ul style="list-style-type: none"> 8. Transtornos Imunes <ul style="list-style-type: none"> 8.1 Lúpus Eritematoso Neonatal 8.2 Hepatite Neonatal com Anemia Hemolítica Autoimune 8.3 Hemocromatose Neonatal 	
<ul style="list-style-type: none"> 9. Parenteral Nutrition Associated Liver Disease (PNALD) 	
<ul style="list-style-type: none"> 10. Miscelânea <ul style="list-style-type: none"> 10.1 Cirrose Hepática 10.2 Histiocitose X 10.3 Hepatite Fibrosante com Leucemia Transitória (Trissomia 21) 10.4 Choque e Hipoperfusão 10.5 Asfixia Neonatal 10.6 Associado à obstrução Intestinal 10.7 Associado ao uso de drogas 	
CAUSAS EXTRA-HEPÁTICAS	
1.	Atresia Biliar (AB)
2.	Cisto do Colédoco
3.	Perfuração Espontânea do Ducto Biliar Comum
4.	Barro Biliar
5.	Colelitíase
6.	Neoplasias do trato biliar

Baseado em (21) Silva Lr, Ferreira Ct, Carvalho E. Hepatologia em Pediatria. 1st ed. Barueri: Manole; 2011. Chapter 11, Colestase Neonatal; p.225-268.

De entre as causas apresentadas, salientam-se a AB, SA, PFIC's, erros na síntese de ácidos biliares, NSC, Hepatite Neonatal Idiopática e certas doenças metabólicas, pela sua relevância clínica na idade pediátrica. Deste modo, assumem maior preponderância, sendo especificamente abordadas nesta monografia. A sua patogénese, manifestações clínicas e abordagem diagnóstica constam na tabela 2.

Tabela 2: Causas de Colestase Neonatal, patogénese, manifestações clínicas e abordagem diagnóstica.

Patologia	Proteína/Gene envolvido/ Hereditariedade	Patogénese	Manifestações clínicas	Abordagem Diagnóstica
DOENÇA OBSTRUTIVA EXTRA-HEPÁTICA				
Atresia Biliar	PKHD1 (forma clínica BASM)	Inflamação progressiva com fibrose dos ductos biliares e colangiopatia intra-hepática progressiva.	Icterícia; Fezes acólicas; Colúria; Progressão para insuficiência hepática crónica. Diferentes variantes clínicas: BASM; Quística; CMV IgM+ no sangue; Isolada.	Níveis séricos elevados de GGT, AST e ALT; Histologia hepática: expansão portal, reação ductular, colestase, fibrose precoce e intensa, plugs em ductulos e/ou ductos biliares; Colangiografia intra-operatória (Gold-standard).
TRANSTORNO DA EMBRIOGÊNESE				
Síndrome de Alagille	JAG1 NOTCH2 Hereditariedade AD	Ductopenia interlobular (relacionada a Displasia arteriohepática).	Colestase crónica; Prurido intenso e refratário; Fáceis típica (triangular, hipertelorismo, olhos fundos e nariz em sela); Anormalidades: Ósseas (vertebra em borboleta); Oculares (<i>Embryotoxon posterior</i>); Cardíacas (tetralogia de Fallot); Cerebrovasculares (Doença de Moyamoya). Risco aumentado de CHC.	Níveis séricos elevados de GGT, AST, ALT e FA; Histologia hepática: rarefação dos ductos biliares; Análise genética; Ecografia abdominal; Rx coluna; Ecocardiograma; Avaliação oftalmológica; Exames de neuroimagem.
COLESTASE INTRA-HEPÁTICA FAMILIAR PROGRESSIVA (PFIC)				
PFIC 1	FIC1/ATP8B1 Hereditariedade AR	Defeitos na translocação da fosfatidilserina, do folheto lipídico externo para o folheto lipídico interno.	Icterícia colestática; Prurido intenso; Baixa estatura; Manifestações multissistémicas: Má absorção; Défices auditivos; Pancreatite; Diarreia persistente. BRIC 1.	Níveis séricos baixos de GGT; Histologia hepática: colestase intracanalicular, pontes fibrosas porta-porta, reação ductular; Microscopia eletrónica de transmissão: bÍlis grosseiramente granular.

PFIC 2	BSEP/ABCB11 Hereditariedade AR	Distúrbios na exportação de ácidos biliares.	Icterícia colestática persistente; Prurido muito severo; Cálculos Biliares; Risco aumentado de CHC e Colangiocarcinoma; Progressão para insuficiência hepática aguda. BRIC 2.	Níveis séricos baixos de GGT; Histologia hepática: colestase canalicular, hepatite de células gigantes, fibrose lobular e portal; Microscopia eletrônica de transmissão: bÍlis finamente granular, amorfa ou filamentosa.
PFIC 3	MDR3/ABCB4 Hereditariedade AR	Defeitos na translocação da fosfatidilcolina, do folheto lipídico interno para o folheto lipídico externo.	Colestase Neonatal de início tardio; Prurido moderado. Cálculos Biliares; Risco aumentado de CHC e Colangiocarcinoma.	Níveis séricos elevados de GGT; Histologia hepática: proliferação ductular e fibrose periportal.
PFIC 4	TJP2/TJP2 Hereditariedade AR	Alteração numa proteína de fase apertada (TJP2), com afetação da conexão entre hepatócitos.	Colestase Neonatal de início precoce. Distúrbios respiratórios e neurológicos. Risco aumentado de CHC.	Níveis séricos normais/baixos de GGT; Histologia hepática: colestase canalicular moderada.
PFIC 5	FXR/NR1H4 Hereditariedade AR	Distúrbios na homeostase dos ácidos biliares.	Colestase Neonatal com rápida progressão para insuficiência hepática fulminante (coagulopatia independente de vitamina K).	Níveis séricos normais/baixos de GGT e aumentados de AFP; Histologia hepática: hepatite de células gigantes, colestase hepatocelular e reação ductular.
PFIC 6	Miosina 5B/MYO5B Hereditariedade AR	Defeito na correta localização do transportador BSEP na membrana canalicular.	Colestase Neonatal; Prurido intenso; Hepatomegalia. Doença de Inclusão de Microvilosidades. Baixa estatura; Diarreia; Achados neurológicos.	Níveis séricos baixos de GGT; Histologia hepática: colestase hepatocelular com fibrose portal e lobular, hepatite de células gigantes.
ERROS INATOS DA SÍNTESE DE ÁCIDOS BILIARES				
3-β-HSD	3-β-hidroxi-δ5-C27-esteróide-desidrogenase (3-β-HSD) / HSDH3B7	Defeito numa etapa intermediária na síntese de ácidos biliares, com acumulação de 7α-hidroxicolesterol.	Icterícia colestática neonatal persistente; Hepatomegalia e/ou esplenomegalia; Insuficiência hepática terminal; Má absorção (esteatorreia, raquitismo e déficit de crescimento).	Níveis séricos normais de GGT; Histologia hepática: hepatite de células gigantes, fibrose, colestase; Níveis urinários de ácidos biliares anormais elevados (FAB-MS e GC-MS); Análise genética.

δ4O5-β-R	δ-4-3-oxosteroide-5β-redutase (δ4O5-β-R) /A, KR1D1	Defeito numa etapa intermediária da síntese de ácidos biliares com acumulação de ácidos 3-oxo-4 colenólicos.	Icterícia colestática neonatal persistente; Hepatomegalia e/ou esplenomegalia; Insuficiência hepática; Má absorção (esteatorreia, raquitismo e défice de crescimento).	Níveis séricos normais de GGT; Histologia hepática: hepatite de células gigantes, transformação pseudo-acinar, colestase hepatocelular e canalicular; Níveis urinários de ácidos biliares anormais elevados (FAB-MS e GC-MS); Análise genética.
DOENÇAS HEPÁTICAS METABÓLICAS COM ENVOLVIMENTO DO TRATO BILIAR				
dA1AT	Fenótipo PiZ da proteína A1-AT /SERPINA1 Hereditariedade AD	Substituição de aminoácidos na proteína A1AT com consequente dobramento molecular anormal, formação de polímeros no RE e acumulação hepatocelular.	Manifestações hepáticas: colestase neonatal auto-limitada; doença hepática crónica e cirrose (raramente); risco aumentado de CHC. Manifestações pulmonares.	Níveis séricos elevados de GGT e baixos de A1AT; Histologia hepática: glóbulos eosinofílicos ácido periódico Schiff-positivos; Fenotipagem (PiZ); Análise genética.
CFALD	CFTR/CFTR Hereditariedade AR	Defeito no movimento do cloreto de sódio, que cursa com um aumento da viscosidade das secreções corporais.	Colestase Neonatal; Atraso na primeira evacuação; Íleo meconial; Anasarca; Ganho inadequado de peso.	Níveis séricos elevados de GGT, AST e/ou ALT; Histologia hepática: fibrose biliar focal; Ecografia; Diagnóstico de FC: triagem neonatal para tripsinogénio imunorreativo + teste do suor + sequenciamento do gene CFTR.
DOENÇAS HEPÁTICAS METABÓLICAS SEM ENVOLVIMENTO DO TRATO BILIAR				
Transtorno do Metabolismo dos Hidratos de Carbono - Galactosémia	GALT/GALT	Incapacidade de metabolizar a galactose em glicose-1-fosfato e consequente acúmulo de metabólitos tóxicos.	Manifestação inicial após ingestão de leite materno ou fórmulas lácteas que contêm lactose; Colestase; Insuficiência hepática; Défices de crescimento; Vômitos e diarreia; Hemorragias. Risco aumentado de sépsis por E. coli.	Triagem neonatal; Pesquisa de substâncias reductoras na urina; Análise enzimática de glóbulos vermelhos e testes genéticos: ausência de atividade da GALT.
Transtorno do Metabolismo dos Aminoácidos - Tirosinémia	FAH/FAH	Defeito na etapa final da degradação da tirosina com consequente acumulação de succinilacetona e ácido aminolevulínico.	Insuficiência hepática aguda; Défices de crescimento; Vômitos; Ascite; Coagulopatia; Síndrome de Fanconi; Convulsões. Risco aumentado de CHC.	Níveis elevados de tirosina sérica; Excreção urinária da succinilacetona e ácido aminolevulínico; Análise genética.

Transtorno do Metabolismo dos Aminoácidos –NICCD	CITRIN /SLC25A13	Defeito numa etapa do ciclo de ureia, com acumulação de ureia e metabólitos tóxicos.	Colestase transitória; Acolia; Hepatomegalia; Défices de crescimento. Risco elevado de CHC e Colangiocarcinoma.	Níveis séricos elevados de GGT, AST, ALT, AFP, citrulina, fenilalanina, metionina, tirosina, arginina e treonina; Hipoproteinemia; Hipoglicemia; Coagulopatia; Histologia hepática: deposição de gordura micro e/ou macrovesicular, alterações necroinflamatórias, deposição de ferro e colestase; Análise genética.
TRANSTORNOS COMPLEXOS OU MULTIORGÂNICOS				
NSC	<i>Doublecortin</i> /DCDC2 Hereditariedade AR	Colangiopatia de início neonatal grave com envolvimento dos ductos biliares intra- e extra-hepáticos e ausência de lesões cutâneas ictiosiformes.	Icterícia; Fezes acólicas; Hepatoesplenomegalia; Cirrose Biliar. Possível associação com doença renal.	Níveis séricos elevados de AST, ALT e FA; CPRE; Histologia hepática: <i>plugs</i> biliares, fibrose portal, reação ductular, infiltrado inflamatório e cirrose biliar; Análise genética.
Síndrome NISCH	CLAUDIN-1/CLDN1 Hereditariedade AR	Alteração numa proteína de fase apertada (CLAUDIN-1), com afetação da conexão intercelular.	Icterícia; Prurido; Hepatomegalia; Ictiose (ressecamento, endurecimento e descamação da pele); Hipotricose do couro cabeludo; Alopecia cicatricial.	Níveis séricos elevados de GGT; Histologia hepática: fibrose extensa sem infiltração gordurosa ou reação ductular; Análise genética.
HEPATOTOXICIDADE				
PNALD	-----	Desorganização da barreira intestinal e aumento da permeabilidade às toxinas bacterianas, com consequente stress inflamatório e hepatopatia	Amplo espectro desde Colestase Neonatal, Esteato-hepatite e Colangite; Hepatoesplenomegalia; Barro biliar.	Níveis séricos elevados de GGT, AST e/ou ALT; Histologia hepática: colestase intensa, proliferação ductular, inflamação portal e fibrose.
IDIOPÁTICA				
Hepatite Neonatal Idiopática	-----	Mecanismo desconhecido (diagnóstico de exclusão)	Colestase Neonatal de evolução lenta, podendo evoluir para insuficiência hepática e morte.	Histologia hepática: colestase intra-hepática inespecífica e hepatite de células gigantes.

Abreviaturas: AB, Atresia Biliar; AD, Autossômico Dominante; AFP, Alfetoproteína; ALT, Alanina Aminotransferase; AST, Aspartato Aminotransferase; AR, Autossômico Recessivo; BASM, *Biliary Atresia* Splenic Malformation; BRIC, Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis; CFALD, Cystic Fibrosis Associated Liver Disease (Doença Hepática Associada a Fibrose Quística); CHC, Carcinoma Hepatocelular;

CMV, Citomegalovírus; dA1AT, Défice de α 1-antitripsina; DII, Doença Inflamatória Intestinal; FA, Fosfatase Alcalina; GGT, Gama Glutamil Transferase; NICCD, Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency (Défice de Citrina); NISCH, Neonatal ichthyosis-sclerosing cholangitis (Colangite Esclerosante Neonatal - Ictiose); NSC, Neonatal Sclerosing Cholangitis (Colangite Esclerosante Neonatal); PNALD, Parenteral Nutrition Associated Liver Disease (Doença Hepática associada à Nutrição Parenteral); PFIC, Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis; RE, Retículo Endoplasmático; SA, Síndrome de Alagille; 3- β -HSD, Deficiência de 3- β -hidroxi- δ 5-C27-esteroide-desidrogenase; δ 4O5- β -R, Deficiência de δ -4-3-oxosteroide-5 β -redutase.

Baseado em: (5) Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7(149):1-15. doi: 10.3389/fmed.2020.00149.; (34) Pinto R, Silveira T. Colestase neonatal: uma abordagem prática. *Boletim Científico de Pediatria*. 2016;5(3):92-102. doi: 2238-0450/16/05-03/92.

7. Mecanismos Compensatórios

Com a instalação do quadro colestático e de modo a conseguir compensar a reduzida capacidade de excreção, os hepatócitos desenvolvem uma série de respostas adaptativas de citoproteção com o objetivo de limitar a acumulação lesiva de constituintes biliares, potencialmente tóxicos (13). Estas consistem em:

1. Diminuição da síntese de ácidos biliares nos hepatócitos pela regulação negativa da enzima CYP7A1 (13);
2. Aumento da excreção de ácidos biliares para o sangue, com conseqüente aumento da expressão, na membrana basolateral, dos transportadores MRP3 e MRP4 (13, 21, 35);
3. Redução da captação hepática de sais biliares e outros solutos, pela redução, nesta área de membrana, da atividade dos transportadores OATP e NTCP (13, 21, 35);
4. Estímulo à hidroxilação e conjugação de ácidos biliares no espaço intracelular, de modo a reduzir a citotoxicidade e aumentar a hidrossolubilidade dessas substâncias, aumentando assim a sua eliminação urinária (13, 21);
5. Estímulo a mecanismos de regulação positiva que facilitam a exportação de sais biliares e outras substâncias tóxicas dos hepatócitos (3);
6. Regulação negativa do transportador ileal ASBT, reduzindo o retorno dos ácidos biliares ao fígado na circulação entero-hepática.
7. Regulação negativa do transportador ASBT expresso nos túbulos proximais do rim, diminuindo a absorção de ácidos biliares a partir do filtrado glomerular e facilitando sua excreção urinária (3);
8. Estimulação do *shunt* cole-hepático. Este processo contribui para reduzir a concentração de ácidos biliares no lúmen dos ductos biliares, e assim proteger os colangiócitos e permitir atividade adicional de destoxificação pelos hepatócitos (21).

Estas alterações compensatórias visam proteger os hepatócitos do acúmulo de ácidos biliares, desviando os que estão em excesso para o sangue, onde podem ser potencialmente absorvidos e excretados pelos rins. Desta forma, várias proteínas de transporte na membrana basolateral, que normalmente atuam removendo seletivamente os ácidos biliares do sangue portal, são agora reguladas negativamente durante a lesão hepática colestática. Em contrapartida, proteínas de transporte na membrana canalicular podem ser reguladas positivamente, estimulando o efluxo de ácidos biliares do hepatócito. Várias dessas ações ocorrem por meio de:

1. Autorregulação da circulação entero-hepática do ácido biliar;

2. Síntese e metabolismo via recetor nuclear do ácido biliar endógeno, FXR;
3. Ação dos ácidos biliares quer sobre outros recetores nucleares como RXR, PXR (Pregnane X Receptor), CAR (Constitute Androstane Receptor) e PPAR α (35), quer sobre cascatas enzimáticas citosólicas envolvidas, por exemplo, na síntese e destoxificação de compostos colefílicos (21).

Caso estas respostas se revelem insuficientes, dano e morte celular podem ocorrer por apoptose ou necrose (13).

8. Alvos Terapêuticos

Nos distúrbios que afetam os canalículos, o objetivo primário é estimular a função secretória, e nas colangiopatias, doenças que envolvem lesão dos colangiócitos, o objetivo principal é a proteção do epitélio, especialmente nas fases iniciais das doenças. São empregues fármacos que atuam sobre os mecanismos adaptativos do organismo à colestase, abordados acima (21).

Uma compreensão mais profunda da síntese e regulação do transporte dos ácidos biliares, o seu papel como moléculas sinalizadoras e os mecanismos subjacentes à toxicidade dos ácidos biliares ao nível dos hepatócitos e colangiócitos, tem permitido a exploração e o desenvolvimento de alvos terapêuticos para doenças colestáticas em pacientes pediátricos (13), que incluem:

1. Diminuição da síntese de ácidos biliares nos hepatócitos pela regulação negativa da enzima CYP7A1;
2. Estratégias para limitar o acúmulo de ácidos biliares e outros constituintes da biliar nos hepatócitos, reduzindo a citotoxicidade, nomeadamente alterando a hidrofobicidade do *pool* biliar;
3. Melhoria da hepatoproteção e promoção da colerese, limitando o dano ao fígado e aos colangiócitos;
4. Estratégias com vista à modulação da inflamação, stress oxidativo e fibrose;
5. Redução de complicações decorrentes da colestase, como o prurido, a desnutrição e a deficiência de vitaminas lipossolúveis;

Recentemente, um novo entendimento das intrincadas vias de sinalização envolvidas no metabolismo e transporte dos ácidos biliares permitiu a descoberta de novos alvos terapêuticos, nomeadamente:

1. Promoção do aumento do dobramento de proteínas;
2. Aumento das enzimas desintoxicantes hepáticas e das substâncias antioxidantes;
3. Interrupção da circulação entero-hepática de ácidos biliares (35);
4. Atuação ao nível dos recetores nucleares (NRs), uma vez que estes estão criticamente envolvidos na regulação dos transportadores hepáticos (18).

A figura 2 ilustra alguns dos principais alvos terapêuticos e como os agentes farmacológicos podem atuar com vista à melhoraria da colestase.

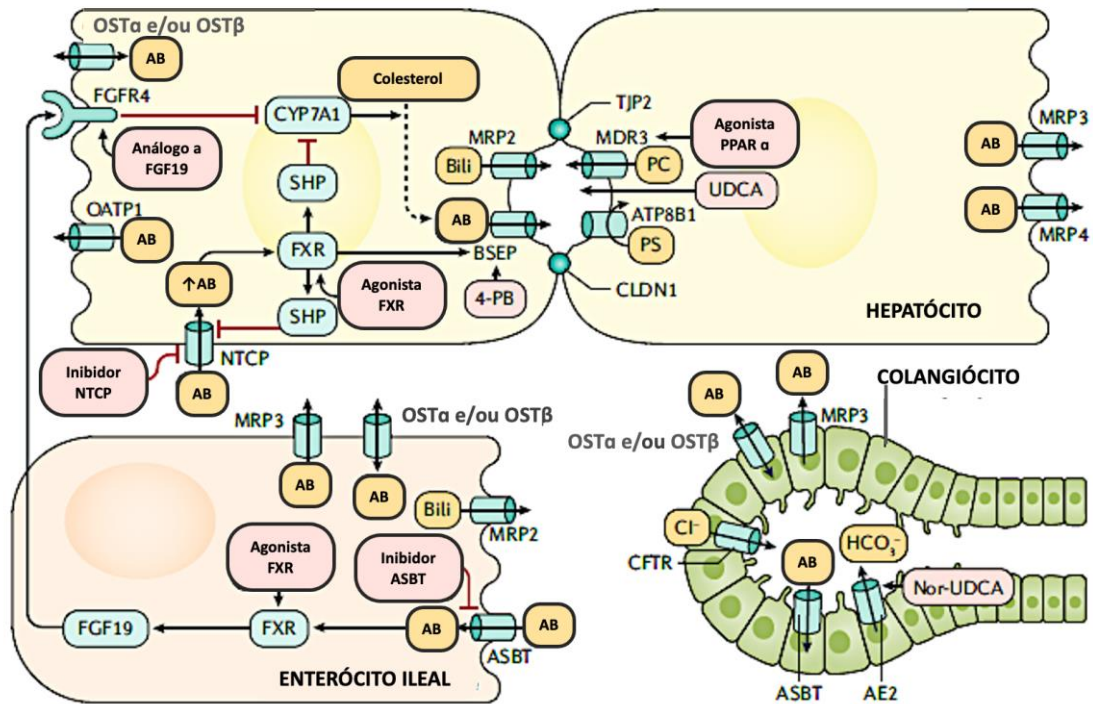


Figura 2: Alvos para novas terapêuticas da Colestase Neonatal em desenvolvimento. Nos hepatócitos, a **regulação negativa dos transportadores da membrana basolateral (NTCP)** por inibidores específicos, pode reduzir a carga de ácidos biliares e subsequentemente a sua toxicidade. A **estimulação das bombas de efluxo canalicular e de hepatócitos (BSEP, MRP2, MRP3, MRP4, OSTα e OSTβ)** usando agonistas do FXR, UDCA, chaperonas moleculares (4-PB) para BSEP ou outros agonistas podem igualmente reduzir a carga de ácidos biliares e melhorar o fluxo biliar e a absorção de gordura. **Estimular a expressão de MDR3 canalicular** por agonistas do PPARα pode aumentar a secreção de fosfatidilcolina, protegendo contra a toxicidade de ácidos biliares nos colangiócitos. Estratégias que **inibem a síntese de ácidos biliares pela supressão da CYP7A1** (usando agonistas do FGF19 e do FXR ou pequenos RNAs de interferência) podem reduzir a toxicidade dos ácidos biliares para o hepatócito. **No enterócito ileal, a inibição da recaptação de ácidos biliares com inibidores do ASBT**, pode diminuir o tamanho do pool e alterar a composição dos ácidos biliares e a sinalização FXR nos enterócitos. A este nível, os agonistas FXR podem aumentar a secreção de FGF19, com subsequente inibição de CYP7A1 no hepatócito. No colangiócito, o nor-UDCA atua no AE2 para **aumentar o pH da bile e proteger o colangiócito da lesão pelos ácidos biliares**.

Abreviaturas: AB, Ácidos Biliares; AE2, Anion Exchangers 2; ASBT, Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter; Bili, Bilirrubina; BSEP, Bile Salt Export Pump; CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CLDN1, Claudin 1; CYP7A1, enzima colesterol 7α-hidroxilase microsossomal do citocromo P450; FGF-19, Fibroblast Growth Factor 19; FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor; FXR, Farnesoid X Receptor; HCO₃⁻, Bicarbonato; MDR3, Multidrug Resistance Protein 3; MRP2, Multidrug Resistance-associated Protein 2; MRP3, Multidrug Resistance-associated Protein 3; MRP4, Multidrug Resistance-associated Protein 4; NTCP, Sodium/Taurocholate Cotransporting Polypeptide; OATP, Organic-Anion-Transporting Polypeptides; OSTα-β, Organic Solute Transporter Alpha-Beta; PPARα, Peroxisome Proliferator-Activated Receptors α; PS, Fosfatidilserina; RNA, Ribonucleic Acid; SHP, Small Heterodimer Partner; TJP2, Tight Junction Protein 2; UDCA, Ursodeoxycholic Acid; 4-PB, 4-fenilbutirato.

Fonte: (26) Feldman A, Sokol R. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology. 2019;16(6):1-15. doi: 10.1038/s41575-019-0132-z.

9. Tratamento da Colestase Neonatal

O tratamento da Colestase Neonatal apresenta 4 objetivos principais:

1. Evitar/tratar as consequências da colestase em geral;
2. Instituir tratamento de doenças específicas, se disponível (ressalvando que a eficácia de diversas terapêuticas é tempo-dependente);
3. Identificar e tratar as manifestações extra-hepáticas associadas;
4. Evitar/tratar as consequências da disfunção hepática e da hipertensão portal, se presentes (21).

Descrevemos em seguida as terapêuticas atualmente disponíveis e aquelas ainda em processo de avaliação experimental.

9.1 Tratamento de suporte

Independentemente da etiologia, a abordagem terapêutica da colestase envolve um tratamento de suporte que é essencial para todos os pacientes e é direcionado para as consequências desta doença.

Relativamente aos efeitos nutricionais, devido à esteatorreia contínua e ao aumento do consumo de oxigênio, os bebês colestáticos frequentemente requerem uma meta mínima de ingestão de energia entre 125% e 140% das necessidades calóricas recomendadas com base no peso corporal ideal, sendo que muitas vezes, para atingir esse objetivo, necessitam de alimentação por sonda nasogástrica ou nutrição parenteral total (NPT). São utilizadas fórmulas infantis contendo Triglicéridos de Cadeia Média (MCTs) ou suplementos de óleo de MCT, que são bem absorvidos pelo intestino delgado na ausência de concentrações intraluminais de ácido biliar acima do limiar para formação de micelas mistas (26). Utilizam-se ainda fórmulas concentradas com hidratos de carbono e lípidos adicionais para aumentar a densidade energética. O aporte de proteínas deve ser adequado, fornecendo cerca de 2 a 3 g/Kg/dia, à exceção dos casos de Recém-nascidos em NPT, nos quais se deve reduzir o aporte de aminoácidos tais como cisteína, tirosina e arginina, para 1 a 2 g/Kg/dia (22). Por ser instável, está desaconselhada a adição de glutamina às soluções parentéricas (36). A má absorção de gorduras, no caso específico da CFALD, pode dever-se à insuficiência pancreática, merecendo, nestes casos, suplementação enzimática (21). Adicionalmente é fundamental instituir suplementação vitamínica e de oligoelementos (tabela 3) com monitorização cuidadosa do status das vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) para

ajuste de doses e prevenção de deficiências que podem ser fatais, nomeadamente as resultantes em hemorragia intracraniana decorrente de coagulopatia por déficit de vitamina K, ou que podem estar na origem das principais morbilidades esqueléticas, musculares, cutâneas e do sistema nervoso central (SNC) e periférico. Deve privilegiar-se a via oral, podendo recorrer-se à via parentérica na ausência de resposta.

Tabela 3: Recomendações para reposição de vitaminas e oligoelementos no paciente colestático.

Vitamina A	5.000 a 25.000 UI/dia, via oral (forma hidrossolúvel) ou 100.00 UI a cada 2 meses, via Intramuscular (IM) (fórmula aquosa)
Vitamina D	Calcitriol (1,25-OH-2D): 0.05 a 0.2 µg/Kg/dia, via oral ou 25-OH-D: 3-5 µg/Kg/dia, via oral
Vitamina E	Alfatocoferol: 25 a 200 UI/kg/dia, via oral ou Tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato (TGPS): 15 a 25 UI/Kg/dia, via oral
Vitamina K	2.5 a 5 mg/dia, via oral ou 3 a 10 mg/mês, via IM – requer controlo com INR
Vitaminas Hidrossolúveis	Dobro da necessidade basal
Zinco	1 mg/kg/dia, via oral
Cálcio	25 a 100 mg/Kg/dia (máximo de 1g)
Fósforo	25 a 50 mg/Kg/dia (máximo de 500 mg)

Baseado em: (22) Pissarra S, Gouvea C, Valente S, Azevedo S, Silva E. Colestase Neonatal na UCIN: abordagem diagnóstica e terapêutica. Secção de Neonatologia, SPP. 2013;1:1-10.; (27) Carvalho E, Santos J, Trevizoli I, Porta G, Margotto P. Colestase Neonatal. p. 1-23.

Além da gestão nutricional, a atuação ao nível das consequências resultantes da hepatopatia colestática crónica, engloba:

- Controlo das varizes esófago-gástricas, prevenção e tratamento de hemorragias digestivas;
- Tratamento da ascite e da infeção do líquido ascítico (destaque para a peritonite bacteriana espontânea) e correção de desequilíbrios hidroeletrólíticos;
- Diagnóstico e tratamento de colangites;
- Identificação e tratamento da encefalopatia hepática, síndrome hepatopulmonar e síndrome hepatorenal;
- Controlo do hiperesplenismo;
- Prevenção e identificação de distúrbios ósseos e osteoporose;
- Identificação e tratamento de deficiências cognitivas secundárias à hepatopatia ou à desnutrição decorrente desta doença (21).

9.1.1 Tratamento medicamentoso das consequências colestáticas inespecíficas

As consequências inespecíficas da colestase independem da sua etiologia e constituem um grave problema comprometendo a qualidade de vida destes doentes. Nos últimos anos ocorreram vastos avanços na compreensão dos mecanismos moleculares da formação, secreção e fluxo normais da bÍlis, que permitiram aprimorar o conhecimento acerca de fisiopatologia da colestase, e simultaneamente identificar novos alvos terapêuticos potenciais (26). Estão estabelecidos 3 pilares do tratamento que recorre a medicamentos que atuam positivamente sobre os mecanismos adaptativos das células hepáticas e do organismo em geral, descritos acima. São eles:

1. Estimular a colerese, visando a redução do acúmulo de ácidos biliares nos hepatócitos;
2. Retardar a progressão fibrogénica para cirrose;
3. Controlar o prurido.

Atualmente, não há medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da colestase neonatal, contudo há um extenso cardápio de fármacos com potenciais efeitos benéficos nesta doença, alguns já em utilização, outros ainda em estudo.

UDCA

O UDCA, um 7β - epímero do CDCA, é um ácido biliar hidrofílico presente em pequenas quantidades na bÍlis humana (3). Os seus potenciais mecanismos de ação assentam na substituição dos ácidos biliares endógenos mais hidrofóbicos por um ambiente mais hidrofílico e, portanto, menos tóxico, concedendo maior proteção aos hepatócitos e colangiócitos nativos e reduzindo a tendência à fibrogénese. O UDCA sofre *shunt* colepático produzindo um efeito hipercolerético (37) que promove a formação e secreção biliar de bicarbonato (“Guarda-chuva de bicarbonato”), garantindo a proteção do epitélio biliar ao neutralizar a toxicidade dos ácidos biliares. Este efeito é igualmente explicado pelo aumento do fluxo biliar desencadeado pela ação positiva deste nas bombas de efluxo canalicular, como MRP2 e BSEP, e bombas de exportação basolateral como MRP3 e MRP4 (26). Além disso, o UDCA também possui propriedades potencialmente citoprotetoras, antiinflamatórias e antifibróticas.

O UDCA é atualmente um dos fármacos mais usados no tratamento da colestase neonatal, usufruindo do seu perfil de baixo risco de efeitos colaterais na dose padrão (10–

20 mg/kg/dia), contudo não deixa de ser um uso *off-label*, uma vez que há pouca evidência da sua eficácia clínica. Este fármaco deve ser evitado ou administrado com cuidado a pacientes com doença obstrutiva do ducto biliar (37) e o seu uso em doses mais elevadas está contraindicado na NSC.

Nor-UDCA

O ácido 24-norursodeoxicólico (Nor-UDCA) é um derivado UDCA com cadeia lateral encurtada, carecendo de um grupo metileno, que resulta numa resistência relativa à conjugação com glicina ou taurina e leva ao desvio colepático deste composto (6). De forma idêntica ao UDCA, contribui para o efeito “Guarda-chuva de bicarbonato”. É um ácido biliar mais hidrofílico e, portanto, menos tóxico, contribuindo assim também para a neutralização da toxicidade biliar (38). Adicionalmente, tem efeitos anti-lipotóxicos, anti-proliferativos, anti-fibróticos e também anti-inflamatórios.

Dadas estas características, o Nor-UDCA parece representar um agente terapêutico atraente para várias doenças colestáticas pediátricas. Estão atualmente a decorrer vários estudos duplo-cego, randomizados, controlados por placebo, de fase II e III, avaliando a eficácia e segurança da aplicação do Nor-UDCA nas doenças hepáticas colestáticas em adultos, nomeadamente na CEP.

Agonistas FXR

O FXR é o principal recetor nuclear envolvido na regulação de processos que suportam a formação, transporte e desintoxicação de ácidos biliares (39). Desempenha uma panóplia de funções cujo resultado final culmina na redução da retenção e da toxicidade dos ácidos biliares nos hepatócitos. Em virtude disso, parece ser um alvo terapêutico ideal para o tratamento de doenças colestáticas.

O Ácido Obeticólico (OCA, ácido 6-etil-quenodeoxicólico), derivado do CDCA, surge como agonista seletivo do FXR e apresenta uma potência 100x superior na ativação deste recetor, em comparação com o CDCA. Este agonista, via sinalização do FXR protege os hepatócitos contra a toxicidade dos ácidos biliares, prejudicando a sua síntese e estimulando a colerese através da regulação positiva dos transportadores de ácidos biliares (40).

Têm sido desenvolvidos outros agonista FXR de segunda geração, nomeadamente o INT-767, um derivado 23-sulfato do OCA, que possui ações agonistas duplas de FXR e

TGR5, com maior afinidade para o primeiro. As suas ações passam pela inibição da síntese de ácidos biliares, simulação de colérese rica em bicarbonato por aumento da secreção de deste e modulação imunológica através da inibição de NFκB (41). Este agente terapêutico potencial está atualmente a entrar em ensaios de fase I.

Apesar de altamente promissores, os agonistas FXR ainda precisam de ser testados em condições colestáticas neonatais, embora o OCA já esteja aprovado pela FDA como terapêutica de segunda linha para patologia colestáticas em adultos (26). Ensaios com moduladores adicionais de FXR (GS- 9674, cilofexor e tropifexor) estão em andamento em adultos. Resultados positivos nestes estudos, particularmente ao nível da melhoria dos marcadores de fibrose, poderão propiciar o desenvolvimento de ensaios futuros na população pediátrica.

Análogo FGF-19

Os análogos de FGF-19 podem ser um alvo terapêutico potencial para doenças hepáticas colestáticas pediátricas, dada a sua ação supressora da síntese de ácidos biliares. No entanto, levanta-se um problema que se prende com o risco potencial de desenvolvimento de colangiocarcinoma, graças às propriedades carcinogénicas do FGF-19 endógeno (6). Numa tentativa de contornar esta questão, foi desenvolvido um análogo de FGF-19 projetado, o NGM282 (M70), com modificações de aminoácidos na extremidade terminal, que mantém a ação reguladora da molécula sobre os ácidos biliares, mas perde a atividade de promoção de tumor (42).

Estão em andamento estudos avaliando o uso desta classe de fármacos em adultos, e o seu uso potencial em crianças pode ser considerado enquanto se aguardam novos dados de segurança e eficácia (5).

Agonistas PPARα

O PPARα é outro recetor nuclear de extrema importância na manutenção da homeostase dos ácidos biliares, colesterol e lípidos, através da regulação de genes responsáveis pela síntese e transporte de ácidos biliares, cuja expressão está muitas vezes alterada nas doenças hepáticas colestáticas (18, 41).

O Fenofibrato, um agonista seletivo do PPARα, e o Bezafibrato, um agonista das 3 isoformas do PPAR (α, γ e δ), através da ativação da isoforma α do PPAR, têm a capacidade de reduzir a síntese de ácidos biliares via regulação negativa das enzimas CYP7A1 e

CYP27A1, diminuir a secreção de ácidos biliares na bÍlis, facilitar a eliminação de ácidos biliares tóxicos via CYP3A1 e aumentar a secreção de fosfolípidos biliares via regulação positiva da expressão de MDR3. Adicionalmente possuem propriedades anti-fibróticas, anti-pruríticas e anti-inflamatórias, via regulação negativa da sinalização do NF-κB (26).

Estudos realizados apoiam fortemente o uso de agonistas do PPARα como alternativas terapêuticas (18), nomeadamente o Fenofibrato já aprovado pela FDA.

Agonistas TGR5

O TGR5 é um recetor de superfície celular específico de ácidos biliares ligado à membrana, cuja ativação desencadeia efeitos anti-inflamatórios e metabólicos (43). Estudos mostraram que a ausência deste recetor promove diminuição do tamanho total do *pool* de ácidos biliares, composição mais hidrofóbica destes e aumento da expressão do gene CYP7A1, evidenciado um potencial terapêutico promissor (38).

Destaque para o INT-767, agonista duplo de FXR e TGR5. Contudo, os agonistas de TGR5 precisam de mais estudos para provar o seu efeito na doença hepática colestática (43).

Inibidores de ASBT

O transportador ASBT é um potencial alvo terapêutico para doenças colestáticas, dado o seu importante papel na absorção ileal dos ácidos biliares. Desta forma, inibindo este transportador, é interrompida a circulação enterohepática, aumentando a excreção fecal e reduzindo o nível de ácidos biliares hepático, o que por sua vez estimula a sua síntese, alterando a composição da bÍlis. Além deste efeito, a inibição da captação ileal de ácidos biliares reduz a ativação do FXR do enterócito ileal, suprimindo a síntese do FGF19 intestinal e o seu efeito de inibição sobre a CYP7A1. Por conseguinte, o efeito combinado dos inibidores de ASBT é tanto uma redução no *pool* de ácidos biliares, quanto um aumento da síntese e secreção de ácidos biliares pelo hepatócito (26). Contudo, a perda de ácidos biliares excede a sua síntese e desta forma, ocorre neutralização da lesão hepática tóxica mediada pelos ácidos biliares e, ainda, redução do prurido (6).

Estudos de segurança/eficácia de fase II e III do uso do inibidor ASBT, Maralixibat (LUM001), estão a decorrer em diferentes centros internacionais em pacientes pediátricos com doenças hepáticas colestáticas, incluindo, mas não se limitando a PFIC e SA. Outros inibidores de ASBT, o Odevixibat (A4250) e o Lopixibat (LUM001) estão atualmente a ser alvo de um estudo de fase III em pacientes pediátricos. A maioria destes estudos avalia

principalmente a melhoria nos sintomas clínicos, como prurido, ou melhoria dos valores laboratoriais séricos, podendo igualmente ajudar a determinar o seu benefício a longo prazo, quer na diminuição da taxa de transplante ou no aumento da sobrevida do fígado nativo (5).

Evidências apontam para um potencial benefício do seu uso, no entanto faltam dados clínicos mais convincentes (38).

Inibidores NTCP

O NTCP é um transportador localizado na membrana basolateral do hepatócito, onde atua mediando a absorção dos ácidos biliares circulantes provenientes da circulação enterohepática. Assim, na mesma linha de pensamento dos inibidores de ASBT, os inibidores de NTCP surgem como potenciais alvos terapêuticos, numa tentativa de bloquear a absorção de ácidos biliares conjugados circulantes, desta feita ao nível dos hepatócitos.

A inibição deste transportador pode ser desencadeada pelo Myrcludex B, um fármaco inicialmente desenvolvido como inibidor peptídico da captação do vírus de hepatite B, e que parece atuar reduzindo a carga de ácidos biliares no fígado (26).

Esta classe de fármacos também se encontra em fase experimental.

Chaperonas

As Chaperonas constituem uma família de proteínas que auxiliam o dobramento proteico, aumentando a entrega de proteínas funcionais às membranas, e participam no processo de encaminhamento da proteína para a sua destruição, caso não seja possível atingir a configuração correta. Perante doenças colestáticas secundárias a mutações genéticas que alteram a síntese, o tráfego ou a funcionalidade das proteínas de transporte canalicular, este parece ser um alvo terapêutico potencial (5, 26).

O 4-fenilbutirato (4-PB), uma chaperona frequentemente usada no tratamento da hiperamonemia secundária a defeitos do ciclo da ureia, pode desenvolver a sua ação noutros locais, nomeadamente através da sua ligação reversível ao sítio ativo de uma enzima portadora de uma mutação *missense*, corrigindo o dobramento incorreto da proteína e aumentando a sua entrega ao local alvo (26). Este efeito pode ser particularmente importante nos quadros de PFIC. Não se sabe, contudo, se pacientes com mutações diferentes beneficiam igualmente com este tipo de fármacos (5).

Temos assistido a um progresso exponencial na área da genética médica, que oferece uma capacidade extraordinária de identificação de mutações específicas, o que permitirá no futuro direcionar a terapêutica individualizada para cada criança, tendo por base o seu genótipo (26). Esta é uma área de potenciais novos alvos terapêuticos, sendo necessários mais estudos para fundamentar os benefícios da sua aplicação (5).

Agentes anti-inflamatórios e anti-fibróticos

Dada a natureza rapidamente progressiva da fibrose e da lesão hepática fibroinflamatória, é desejável uma abordagem multifatorial e, nesse sentido, os medicamentos, além de anticoléstáticos, devem igualmente atuar especificamente na redução da inflamação e fibrose hepática (5, 43).

Existem atualmente vários agentes anti-inflamatórios e/ou anti-fibróticos em fase II e III de investigação, em indivíduos adultos, nomeadamente o uso de Cenicriviroc, um antagonista dos recetores CC-quimiocina 2 (CCR2) e CC-quimiocina 5 (CCR5). Aguardam-se os resultados que, se eficazes, podem despoletar o seu estudo em crianças (5, 26).

N-acetilcisteína

Terapêuticas destinadas a anular o stress oxidativo que ocorre no processo colestático podem ser eficazes e têm sido estudadas (20). Nesse sentido, surgiu a N-acetilcisteína (NAC), um derivado do aminoácido natural cisteína, que serve como substrato para a síntese de glutathiona (GSH), uma molécula crítica na resistência ao stress oxidativo e cuja demanda está aumentada nessas condições. A NAC, ao fornecer ao fígado um suprimento aumentado de cisteína, contribui para o aumento dos níveis de GSH, reduzindo o stress oxidativo. Desta forma, este fármaco desempenha um papel antioxidante, e, por isso, tem sido um alvo crescente de ensaios com a finalidade de avaliar a sua segurança e eficácia em condições colestáticas, nomeadamente a sua adição às soluções de NPT (37). Ainda é uma área recente e aguardam-se resultados e estudos adicionais.

9.1.2 Tratamento do Prurido

O prurido é um dos sintomas mais característicos das doenças colestáticas. Pode apresentar-se desde formas leves e toleráveis até formas graves e altamente debilitantes que comprometem drasticamente a qualidade de vida do doente, limitando as suas atividades

de vida diária, causando grave privação de sono e até impedindo a criança de se concentrar em atividades escolares ou de recreação, o que frequentemente resulta num humor depressivo. O prurido chega mesmo a ser considerado pelos pais como o sintoma mais incapacitante (44) e, em algumas doenças de que é exemplo a SA, pode representar uma das indicações para transplante hepático.

Geralmente, revela-se mais intenso nas palmas das mãos e plantas dos pés, podendo, contudo, ser generalizado. De modo distinto do que ocorre nos distúrbios dermatológicos, lesões cutâneas primárias não são detetáveis. No entanto, o ato intenso de coçar pode causar alterações cutâneas secundárias, como escoriações e prurigo nodular, embora estas possam ser difíceis de discriminar das lesões cutâneas primárias (45). A avaliação da gravidade é levada a cabo pela utilização de 3 sistemas: a Escala Visual Analógica, a Escala de Severidade da Coceira e a Avaliação Semi-quantitativa da Coceira.

O mecanismo patogénico do prurido associado à colestase ainda permanece enigmático. A maioria dos pesquisadores acredita que possa resultar da acumulação, no plasma e noutros tecidos, de substâncias resultantes do processo colestático. Substâncias como ácidos biliares, opióides endógenos, serotonina e histamina foram implicadas, contudo, não foi estabelecida nenhuma ligação causal. Descobertas recentes sugerem que o Ácido Lisofosfatídico (LPA), um potente ativador neuronal, e sua enzima produtora, a Autotaxina (ATX), podem ser elementos-chave neste processo. Estes achados assentam na identificação de uma maior atividade da ATX e de níveis séricos aumentados de LPA em pacientes com distúrbios colestáticos pediátricos com prurido, em comparação com aqueles sem prurido. Inclusive foi realizado um estudo que revelou que a atividade sérica de ATX se correlaciona não apenas com a presença, mas também a intensidade do prurido nessas crianças (44).

O tratamento, tem início em medidas gerais que englobam a hidratação da pele, manutenção das mãos e unhas higienizadas e aparadas e uso de luvas para evitar escoriações com consequentes infeções secundárias (21, 46). Do ponto de vista farmacológico, é adotada uma abordagem terapêutica gradual, com recurso a fármacos estimuladores da colerese e do metabolismo hepatocelular, sequestradores de ácidos biliares no lúmen intestinal, agentes antagonistas dos recetores opioides e dos recetores 5-HT₃ da serotonina e anti-histamínicos. Atualmente, os agentes mais utilizados em Pediatria são o UDCA, como terapêutica de primeira linha, e a rifampicina, como terapêutica de resgate perante quadros de prurido refratário (21, 22), isoladamente ou em combinação, uma vez que esses agentes apresentam diferentes mecanismos de ação, podendo ter um efeito sinérgico. Geralmente, o emprego destes fármacos decorre em modo *off-label*, uma vez que as evidências em favor do seu uso não estão ainda bem fundamentadas (47).

Estimuladores da colerese

Tendo por base os já referidos mecanismos de ação do UDCA, este é considerado terapêutica de primeira linha para o prurido colestático, pese embora, a sua eficácia ainda não tenha sido comprovada (21, 45). São vários os estudos desenvolvidos para avaliação do efeito e segurança do uso deste fármaco, mas nenhum deles ambicionando apurar o papel do UDCA especificamente no tratamento do prurido. Esperam-se mais estudos.

Estimuladores do metabolismo hepatocelular

A Rifampicina é um antibiótico frequentemente utilizado como terapêutica de segunda linha em pacientes pediátricos com prurido colestático refratário à terapêutica com UDCA (22, 45). O seu mecanismo de ação é ainda incerto, contudo tem sido explicado pelo seu efeito ativador do recetor nuclear PXR, do qual é um forte agonista. Esta ativação permite a deteção de substâncias tóxicas estranhas, com conseqüente regulação da expressão de proteínas de transporte hepático e enzimas metabólicas, responsáveis pelo processo de destoxificação e eliminação dessas substâncias via enzimas do citocromo P450, nomeadamente a CYP3A4 (5). O emprego deste fármaco no tratamento do prurido em população pediátrica tem sido nitidamente bem estudado, e os resultados obtidos apontam para a sua segurança e eficácia. No entanto, ressalva-se que a hepatotoxicidade é um dos seus efeitos adversos, com o desenvolvimento de hepatite em aproximadamente 13% dos casos, pelo que é extremamente importante que o seu uso seja monitorizado (5, 21, 45).

Outro dos fármacos deste grupo é o barbitúrico Fenobarbital, um ligante do recetor nuclear CAR que, tal como o Rifampicina, induz enzimas do citocromo P450. Dos estudos realizados com este agente, foi efetivamente relatado o seu papel no alívio do prurido colestático, ainda que, claramente inferior ao da Rifampicina (45). Adicionalmente, o seu efeito sedativo pode interferir na capacidade intelectual e no desenvolvimento neuropsicomotor da criança, razões pelas quais é raramente usado (21).

Sequestradores de Ácidos Biliares

Os sequestradores de ácidos biliares são uma classe de fármacos, não absorvíveis, inicialmente propostos para o tratamento da hipercolesterolemia. O seu efeito sobre os ácidos biliares, permite que sejam igualmente usados no tratamento do prurido colestático. Uma vez no lúmen intestinal, estes fármacos ligam-se aos ácidos biliares, evitando a sua

reabsorção ileal e promovendo a sua excreção fecal, com consequente diminuição do *pool* e dos níveis séricos de ácidos biliares, aliviando a coceira (3, 5, 37).

Desta classe fazem parte a Colestiramina e o Colesevelam. A primeira além da sua atividade sequestradora, atua também sobre a libertação de Colecistocinina, um antiopiáceo endógeno (21, 45). Tem-se mostrado eficaz e segura, contudo apresenta alguns entraves ao seu uso, nomeadamente o seu paladar desagradável e o esquema de administração, que limitam a adesão terapêutica (3, 5). Desenvolve fortes interações com ácidos e substâncias de carga negativa, interferindo com a sua absorção intestinal. De modo a garantir uma captura máxima de ácidos biliares e evitar a interação com outros medicamentos, é conveniente garantir um intervalo de, pelo menos, 4h entre a toma da Colestiramina e a toma de outros fármacos (31). Especial destaque para as interações com o UDCA, um fármaco frequentemente usado no tratamento de doenças pediátricas colestáticas. O Colesevelam é uma opção alternativa com maior afinidade de adsorção para os sais biliares e melhor tolerado pela via oral. Contudo, alguns estudos com este fármaco não mostraram, de forma mais eficiente, o alívio do prurido quando comparado com o placebo. Nesse sentido, na prática clínica, a Colestiramina continua a ser a recomendação de primeira linha (48).

Atendendo ao seu mecanismo de ação, os sequestradores de ácidos biliares apresentam efeitos colaterais gastrointestinais, tais como obstipação, distensão e desconforto abdominal. Adicionalmente, quando aplicados por um período de tempo prolongado, podem conduzir a quadros de má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis com consequentes défices vitamínicos, daí a necessidade de monitorização durante a terapia (5, 21).

Estes fármacos são frequentemente usados *off-label* para o tratamento de prurido colestático pediátrico, carecendo de dados sólidos acerca da sua eficácia e influência no desfecho destas doenças a longo prazo (5).

Antagonistas dos recetores Opioides

Os antagonistas dos recetores opioides, são fármacos empregues no tratamento do prurido colestático refratário às medidas anteriormente referidas. O seu uso fundamenta-se na hiperestimulação dos sistemas serotoninérgico e opioidérgico. Na vigência de processos colestáticos, verifica-se ao nível do SNC, uma sensibilidade aumentada dos recetores aos compostos opioides secretados pelos colangiócitos, os quais têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (21, 45).

A Naltrexona, pese embora o reduzido número de estudos acerca da sua eficácia em idade pediátrica, é recomendada perante casos de prurido colestático refratário. Alguns pacientes podem apresentar reações adversas, como náuseas, vômitos e, principalmente, hepatotoxicidade, razão pela qual a função hepática deve ser monitorizada durante a terapêutica (31). Outro aspeto a ter em conta é a síndrome de abstinência de opioides, que pode ser evitada através da introdução do fármaco em doses mais baixas, com aumentos progressivos, acompanhados de avaliações clínicas e laboratoriais periódicas (21, 45).

São necessários mais estudos para clarificar a eficácia e as indicações acerca do seu uso em idade pediátrica (37).

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

A Sertralina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) amplamente usado como fármaco anti-depressivo, cujo mecanismo de ação, apesar de permanecer indefinido, apoia-se na hiperestimulação do sistema serotoninérgico constatada nos processos colestáticos (21, 45). Aumenta os níveis de serotonina no SNC, que se acredita enviar sinais inibitórios para a via do prurido, diminuindo desta forma a incidência deste sintoma. Não podemos excluir que pelo menos parte da sua ação se possa dever ao efeito antidepressivo, contribuindo para minorar o stress psicológico que aumenta a sensação de prurido e estimula o ato da coceira (48).

A aplicação da Sertralina no tratamento do prurido colestático já tinha sido estudada na população adulta. Relativamente à pediátrica, o primeiro destes estudos é recente e relatou melhorias no prurido com a sua aplicação, sugerindo que pode constituir uma terapêutica útil para o prurido colestático em crianças, podendo ser considerada em casos refratários (46).

Devem ser realizados outros estudos, idealmente randomizados e em populações pediátricas maiores, para avaliar a eficácia e segurança da Sertralina ou de outros ISRS no tratamento do prurido colestático pediátrico.

Antagonistas dos recetores 5-HT₃ da Serotonina

O Ondansetron, antagonista do recetor 5-HT₃ da serotonina, tem sido utilizado, visando, além da sua função antiemética, o controlo do prurido induzido por opioides, aproveitando-se o fato de haver entrecruzamento entre as vias dos opioides e da serotonina no SNC (21). Diferentes estudos têm relatado alguma melhoria sintomática, contudo uma

avaliação comportamental mais detalhada não revela uma eficácia muito significativa enquanto fármaco antipruriginoso. Tem sido proposta, no entanto, a sua aplicação por via endovenosa, perante casos de prurido grave (47).

Ressalva-se a distinção entre a classe anteriormente abordada (ISRS) e esta, ambas úteis na diminuição do prurido colestático. O mecanismo exato por trás deste efeito paradoxal, não está bem estabelecido (45).

Inibidores de ASBT

Os ácidos biliares são substâncias fortemente implicadas na fisiopatologia do prurido colestático e, nesse sentido, os inibidores da ASBT podem ter algum papel no seu tratamento (41).

Como já abordado acima, esta classe de fármacos tem efeito a este nível e têm sido desenvolvidos alguns estudos para avaliar a sua segurança e potencial terapêutico, de que é exemplo o Odevixibat (A4250), que está atualmente em avaliação de fase II em adultos (45). Aguardam-se resultados deste e de novos estudos, de modo a conseguir afirmar a sua posição na população pediátrica.

Anti-histamínicos

A histamina é uma das possíveis substâncias implicadas no desenvolvimento do prurido colestático e, nesse sentido, os anti-histamínicos são propostos no seu tratamento (21). Apresentam alguma eficácia, no entanto, raramente são utilizados, sendo desejáveis mais estudos que possam esclarecer a sua utilidade na população pediátrica.

Outras opções terapêuticas

O corpo de evidências para muitas das opções acima abordadas não é, contudo, muito robusto. Os pacientes que não respondem à terapêutica médica podem ser candidatos a medidas intervencionistas, como diálise de albumina, plasmaférese ou drenagem nasobiliar, ou certas abordagens experimentais, como fototerapia UVB (45).

Em determinados casos, esgotando-se as possibilidades de tratamento clínico, sugere-se uma abordagem cirúrgica. Dois dos procedimentos descritos são: a derivação biliar parcial e a exclusão do íleo terminal (47).

9.2 Especificidades da terapêutica da Colestase Neonatal

De entre as doenças colestáticas pediátricas abordadas, são escassas as que apresentam estratégias terapêuticas com eficácia demonstrada, como consta na tabela 4. As restantes privilegiam o controlo sintomático, permanecendo sem terapias específicas comprovadas.

Tabela 4: Tratamento médico comprovado específico para a causa.

Patologia	Tratamento
Erros Inatos da Síntese de Ácidos Biliares	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementação com CA e CDCA
Doença Hepática Associada à Fibrose Quística (CFALD)	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas pancreáticas
Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral (PNALD)	<ul style="list-style-type: none"> • FOLE
Doenças Hepáticas Metabólicas	
Transtorno do Metabolismo dos Hidratos de Carbono - Galactosémia	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta sem lactose/galactose (aleitamento materno contra-indicado)
Transtorno do Metabolismo dos Aminoácidos – Tirosinémia	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta com baixo teor de tirosina/fenilalanina • NTBC

Abreviaturas: CA, Cholic Acid; CDCA, Chenodeoxycholic Acid; FOLE, Fish Oil-Based Lipid Emulsions; NTBC, 2- (2-nitro-4- (trifluorometil) benzoil) ciclohexano-1,3-diona.

9.2.1 Causas Extra-hepáticas

Causas extra-hepáticas, das quais a AB é a principal, requerem terapêutica cirúrgica. Lactentes com suspeita de AB necessitam de exploração com colangiografia transoperatória a fim de comprovar a sua presença e determinar o local da obstrução ao fluxo (49). Se a AB for confirmada, deverá ser realizada portoenterostomia de Kasai, ressaltando que o sucesso desta intervenção tem sido associado a uma idade mais precoce na cirurgia (especificamente lactentes com menos de 70 dias de idade) (50). Contudo, é frequente no pós-operatório persistir o quadro colestático, ocorrendo agravamento progressivo da fibrose e finalmente cirrose e surgem problemas crónicos importantes, incluindo colangite ascendente recorrente e incapacidade de ganhar peso (49). No período que se segue à portoenterostomia, está recomendada terapêutica de suporte com suplementação nutricional e vitamínica, de modo a prevenir a desnutrição e suplantar a má absorção das gorduras. O uso de outros medicamentos tem sido alvo de estudos:

- Corticosteróides: o benefício do uso de esteróides na terapêutica adjuvante da AB não é consensual, encontrando-se alguns estudos que não demonstram qualquer melhoria nos resultados com o seu uso, como é o caso do “START Randomized Clinical Trial”, que concluiu que a terapia com esteroides em altas doses pós-portoenterostomia não resultou em diferenças estatisticamente significativas na drenagem biliar em 6 meses, embora não descartem um pequeno benefício clínico

(51). Apesar disso, evidências baseadas na revisão sistemática mais recente apoiam o seu uso em altas doses, fundamentando um efeito benéfico significativo na redução dos níveis de bilirrubina no período pós-operatório e na eliminação da icterícia, principalmente se portoenterostomia precoce. Outros marcadores bioquímicos que indicam lesão hepática mais específica (nomeadamente níveis de AST, ou do índice APRI (*AST to platelet index*)) também são afetados pelos esteróides em altas doses, pelo menos nos primeiros 6 meses pós-portoenterostomia, implicando um efeito real na patologia subjacente do processo da doença e não apenas no grau de fluxo biliar restaurado (52, 53, 54). O seu mecanismo de ação a este nível não é completamente compreendido, mas estudos sugerem dois mecanismos potenciais: aumento da colerese e do fluxo biliar e um efeito anti-inflamatório e imunossupressor pronunciado (50, 52). Parece igualmente ainda não haver unanimidade relativamente à escolha do corticoesteróide a usar, à dosagem ou à duração. A Prednisolona é o esteroide prescrito com mais frequência na maioria dos estudos com dose inicial durante 1 a 2 semanas, seguida de redução gradual nas 4 semanas seguintes (53, 54, 55). A Dexametasona também recomendada, inicia-se por via oral no 5º dia pós-operatório. A evidência não apoia, efeitos benéficos de longo prazo na sobrevida do fígado nativo ou sobrevida global (49), contudo, um estudo recente mostrou pela primeira vez que esteróides em altas doses não apenas aumentam a eliminação da icterícia, mas também se podem traduzir na melhoria da sobrevida do fígado nativo (52, 54). Existem muitos possíveis efeitos colaterais dos esteróides, nomeadamente aumento do risco de infeção, má cicatrização de feridas, hiperglicemia, hipertensão, sangramento gastrointestinal, crescimento deficiente e resposta inadequada às imunizações de rotina, embora nenhum tenha sido relatado nos artigos apresentados até agora (53, 54). Assim sendo, são necessários estudos randomizados maiores e mais prolongados que possam elucidar acerca do papel dos corticosteróides na melhoria do quadro clínico e os seus efeitos a longo prazo em doentes com AB após portoenterostomia.

- Inibidores da COX-2: num relatório recente, foi encontrada expressão aumentada de ciclooxigenase-2 (COX-2) em células epiteliais biliares em pacientes com AB e disfunção hepática grave no momento da portoenterostomia. Tendo por base esta premissa, foi desenvolvido um estudo com o objetivo de descobrir um efeito de melhoria da função hepática e prevenção de danos maiores com o uso de inibidores de COX-2 (COX-2i), nomeadamente o Meloxicam (anti-inflamatório não esteróide usado no tratamento da Atrite Reumatóide Juvenil). Concluiu-se que os achados são sugestivos de um efeito benéfico sobre a fibrose hepática em crianças com doença

hepática crônica após portoenterostomia (56), mas necessitam de ser confirmados em ensaios clínicos randomizados multicêntricos.

- UDCA: como já referido, a base por trás do uso deste ácido biliar prende-se com a ideia de tornar o ambiente mais hidrofílico e, portanto, menos tóxico, concedendo maior proteção aos hepatócitos e colangiócitos nativos e reduzindo a tendência à fibrogênese (54). Adicionalmente, apresenta um efeito colerético. A sua administração a longo prazo, parece melhorar significativamente o resultado após portoenterostomia, contribuindo positivamente para o número de pacientes que curaram a icterícia e sobreviveram com seu fígado nativo (37). Apesar da escassez de evidências científicas da sua aplicação na AB, o uso de UDCA oral foi universal em praticamente todos os estudos (53, 54, 57).
- Antibioterapia: a colangite pós-operatória é uma complicação comum e muito séria, uma vez que a sobrevida do fígado nativo diminui significativamente com episódios repetidos de colangite, especialmente nos primeiros 2 anos de cirurgia (54). O mecanismo mais provável refere-se a uma colangite ascendente através da alça de Roux no sistema de ducto intra-hepático. Outros mecanismos envolvidos são o sobre crescimento bacteriano, translocação bacteriana a partir de linfáticos e a disseminação hematogênica através da veia porta. Tipicamente é de origem bacteriana, sendo que os microorganismos causadores mais frequentes são a *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia cloacae*, *A. baumani*, *Streptococcus mitis* e *Salmonella typhi* (53). A prática de prescrever antibióticos profiláticos para tentar reduzir a incidência de colangite é universal, mas extremamente variável, não havendo consenso sobre que antibiótico utilizar, a sua duração e se efetivamente acarreta algum benefício. No entanto, é frequente o recurso a agentes como Gentamicina e Piperacilina/Tazobactam, no pós-operatório imediato. Alguns centros mantêm um antibiótico oral por longos períodos (6 meses), sendo os mais comuns a combinação Trimetoprim/Sulfametoxazol e a Neomicina (57).
- Imunoglobulina Intravenosa: a terapia com imunoglobulina intravenosa é conhecida por reduzir as citocinas inflamatórias e aumentar as células T regulatórias anti-inflamatórias, sendo parte estabelecida do tratamento de múltiplas doenças autoimunes, inflamatórias e imunodeficiências. O número limitado de ensaios clínicos, não demonstrou melhoria nos resultados. O recente “Estudo de Segurança da Imunoglobulina IntraVenosa (IVIg) Pós-Portoenterostomia em Crianças com AB (PRIME)” que avaliou a viabilidade, tolerabilidade e segurança da imunoglobulina intravenosa pós-portoenterostomia, demonstrou que embora as infusões tenham

sido viáveis, aceitáveis e seguras, não houve tendência para reduzir os níveis de bilirrubina ou melhorar a sobrevida do fígado nativo (5, 58).

- Terapêutica anti-viral: a AB associada ao Citomegalovírus (CMV IgM +) tem sido proposta como um grupo distinto de lactentes com etiologia diferente e pior prognóstico. A terapêutica anti-viral com Ganciclovir ou o seu pró-fármaco Valganciclovir foi sugerida, uma vez que é eficaz nas infeções congénitas por CMV (53, 54). O seu uso é ainda pouco relatado e aguardam-se mais estudos.
- Terapêutica anti-fibrose: a AB é caracterizada por ter uma tendência particularmente agressiva para fibrose hepática, com origem ainda pouco clara (54). Vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de descobrir o mecanismo, com o intuito de estagnar este processo de fibrose. Um deles destaca uma mistura de ervas chinesas conhecida como “Inchinko-to”, prescrita rotineiramente por centros japoneses e chineses em crianças pós-portoenterostomia. Evidências experimentais sugerem um potencial efeito anti-fibrótico com inibição da principal transformação de miofibroblastos encontrada na fibrose (53, 54). Apesar do grande investimento em pesquisas neste campo, as evidências são limitadas e atualmente ainda não estão aprovadas terapias anti-fibróticas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou pela FDA (53).

Resumindo, a terapia adjuvante da AB com esteróides em altas doses, UDCA e antibióticos intravenosos pode acelerar a eliminação da icterícia e diminuir a necessidade de transplante hepático precoce após portoenterostomia (59), no entanto, estudos randomizados maiores e com acompanhamento mais prolongado continuam a ser necessários, pois embora os resultados dos estudos tenham sido encorajadores, esses tratamentos ainda não foram incorporados à prática clínica padrão por falta de um ensaio clínico randomizado para determinar a eficácia e segurança do tratamento e os seus efeitos a longo prazo.

9.2.2 Causas Intra-hepáticas

9.2.2.1 Síndrome de Alagille

A terapêutica da SA contempla o tratamento de suporte em cima exposto. Relativamente ao tratamento médico da colestase, este faz-se com recurso a uma abordagem sequencial, em que o UDCA é a terapêutica de primeira linha (60). Quanto ao prurido, a resposta ao UDCA e à Rifampicina, é variável. A Colestiramina pode reduzir a formação dos xantomas e, quando associada à Rifampicina, contribui para o alívio do prurido de forma mais eficaz (21). Estão a decorrer estudos em pacientes pediátricos, com

o objetivo de testar o uso do inibidor ASBT, Maralixibat (LUM001), na SA (5). Caso as terapêuticas medicamentosas mencionadas falhem, a derivação biliar parcial deve ser considerada. Ao nível das manifestações extra-hepáticas, o seu tratamento é dirigido à manifestação em questão. A título de exemplo, as manifestações cardíacas e renais devem ser orientadas por especialistas e a terapêutica é direcionada ao problema, já as manifestações esqueléticas e oculares não requerem tratamento específico (60). Perante determinadas situações como o desenvolvimento de complicações, nomeadamente cardiovasculares ou renais, a presença de prurido refratário que interfere na qualidade de vida ou o desenvolvimento de doença hepática avançada, pondera-se a realização de transplante hepático.

9.2.2.2 Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (PFIC) e Colestase Intra-hepática Recorrente Benigna (BRIC)

Relativamente ao tratamento da PFIC, este visa aliviar o prurido, sintoma mais angustiante, retardar a progressão da doença e tratar as consequências da colestase e da hepatopatia. É igualmente importante o tratamento de suporte (61, 62). No que respeita à BRIC, uma vez que esta se resolve espontaneamente, o seu tratamento é puramente sintomático (63). Atualmente, a terapêutica médica recorre-se de fármacos como o UDCA, a Rifampicina, a Colestiramina, o Fenobarbital e a Sertralina, no entanto, sem benefício a longo prazo comprovado (28). O recurso ao UDCA tem sido temporariamente bem-sucedido nos casos de PFIC₁ e BRIC₁ e, a longo prazo, nos casos de PFIC₃, onde se mostra eficaz na melhoria do prurido e dos valores laboratoriais (42). No entanto, pacientes com PFIC₂ e BRIC₂, não respondem a esse tratamento. A Rifampicina também é comumente usada, mostrando eficácia temporária nos pacientes PFIC₁ e cessando completamente episódios colestáticos em pacientes BRIC₁ e BRIC₂. No entanto, é amplamente ineficaz no tratamento de PFIC₂. A Colestiramina, foi testada em vários estudos diferentes e, embora tenha tido sucesso na redução do prurido em alguns casos, os seus efeitos na patologia hepática são raros (16). O Fenobarbital também parece ter efeitos benéficos no manejo do prurido refratário em pacientes com PFIC (64). Em situações refratárias à terapêutica médica, deve ponderar-se o recurso ao Sistema de Reciclagem de Adsorvente Molecular (MARS) ou sistema Prometheus, que condicionam melhorias clínicas e bioquímicas na BRIC (63, 64), ou a procedimentos cirúrgicos como a derivação biliar externa parcial ou a exclusão do íleo terminal, principalmente em pacientes com PFIC 1 e 2. O transplante hepático continua a ser necessário em muitos casos, tais como os de doença hepática avançada ou situações de prurido refratário a terapêuticas anteriores e que interfere na qualidade de vida. Contudo, a deficiência recorrente de BSEP mediada por autoanticorpos

pós-transplante, a pancreatite, a manutenção da restrição do crescimento ou a diarreia grave e esteatohepatite progressiva são complicações que podem limitar o sucesso do transplante. Desta forma, mantém-se a necessidade da descoberta de novas e aprimoradas terapias médicas para a PFIC (65). Nesse sentido, surgiram as Chaperonas, nomeadamente o 4-PB. Estudos desenvolvidos relatam alívio significativo do prurido intratável e melhoria marcada dos testes hepáticos na PFIC 1 e 2, com restauro parcial da expressão de FIC1 e BSEP na membrana canalicular (5, 62). Devem ser realizados ensaios clínicos com mais pacientes e por períodos mais longos para confirmar os efeitos favoráveis da terapia com 4-PB, que podem torná-la numa escolha preferencial (66). Outro dos fármacos equacionados é a Sertralina, com estudos recentes a relatarem melhorias no prurido, sugerindo que pode constituir uma terapêutica útil nos casos refratários (46). Do mesmo modo, e uma vez que o acúmulo e a toxicidade dos ácidos biliares provavelmente desempenham um papel essencial na etiologia dos danos hepáticos na PFIC (67), estão a decorrer estudos em pacientes pediátricos, com o objetivo de testar o uso do inibidor ASBT, Maralixibat (LUM001) (5). Também em fase experimental está um inibidor NTCP, o Myrcludex B, que parece atuar reduzindo a carga de ácidos biliares no fígado, e um análogo de FGF-19 projetado, o NGM282 (M70), que atua reduzindo a síntese hepática de ácidos biliares (67). Recentemente, deram-se passos importantes no sentido da terapia genética e de uma estratégia de tratamento mais personalizada para os pacientes com PFIC, aguardando-se novos desenvolvimentos nesta área.

9.2.2.3 Défi ce de α 1-antitripsina (dA1AT)

A doença hepática associada ao dA1AT não apresenta atualmente terapêutica específica (68). Num estudo aberto realizado, o uso de altas doses de UDCA melhorou os testes bioquímicos num grupo de pacientes. As crianças com doença de maior gravidade avaliada pelos níveis de bilirrubina total e GGT, não responderam, contudo, ao tratamento, o que não permite inferir acerca da sua eficácia. São enumerados alguns fatores protetores, de entre os quais o incentivo ao aleitamento materno e a proibição da ingestão de álcool e do tabagismo (68), e recomendado o controle rápido da febre, vacinação antigripal e antipneumocócica, e ainda prevenção das complicações da hepatopatia crónica. Na vigência de hepatopatia grave descompensada, está indicado o transplante hepático (22, 61).

9.2.2.4 Erros Inatos da Síntese de Ácidos Biliares

A nível metabólico, nomeadamente dos Erros Inatos da Síntese dos Sais Biliares, como as deficiências de 3- β -HSD e de deficiência de δ 4O5- β -R, o tratamento passa pela reposição oral de ácidos biliares primários (61). A maioria dos pacientes responde insatisfatoriamente quer ao tratamento apenas com UDCA, que não reduz cabalmente os intermediários de ácidos biliares tóxicos, quer à associação do UDCA com o CA, que não forneceu benefício adicional e parece até diminuir a eficácia do CA (5, 26). Nesse sentido, o CA é agora reconhecido como terapêutica de eleição, porque é altamente eficaz na normalização de alterações bioquímicas e clínicas, com potencial para prevenção ou reversão de dano hepático morfológico e efeito comprovado a longo prazo (69). A administração de CDCA também é proposta nestes doentes, podendo levar a uma melhoria mais rápida da lesão hepática (37), e permitindo uma gestão eficaz da xantomatose cerebrotendinosa, caso esta se desenvolva (3). O potencial efeito hepatotóxico da terapêutica com ácidos biliares demonstrou ser dependente da dose, portanto, o tratamento deve ser individualizado administrando-se a dose mínima capaz de suprimir a via metabólica defeituosa (69).

9.2.2.5 Colangite Esclerosante Neonatal (NSC) e Colangite Esclerosante Neonatal - Ictiose (NISCH)

O tratamento da NSC consiste no alívio sintomático do prurido com Colestiramina e suplementos vitamínicos solúveis em gordura com vista à prevenção da deficiência de vitaminas. O recurso ao UDCA em altas doses a longo prazo, está associado a uma melhoria nos valores laboratoriais séricos da função hepática, contudo não mostrou efeito na sobrevivência e foi associado a maiores taxas de eventos adversos graves. O tratamento definitivo é o transplante hepático (70, 71).

Relativamente à NISCH, o transplante hepático permanece o único tratamento eficaz em caso de insuficiência hepática. A ictiose é controlada pela hidratação da pele, com a aplicação tópica de cremes e óleos emolientes, retinóides e exposição à luz solar (72).

9.2.2.6 Doença Hepática Associada à Fibrose Quística (CFALD)

A doença hepática associada à fibrose quística constitui uma indicação confirmada para o uso de altas doses de UDCA a longo prazo (21), que favorece a melhoria dos testes bioquímicos, principalmente através de uma diminuição nos níveis séricos das

aminotransferases e GGT, e da histologia hepática, com redução da inflamação e/ou da proliferação do ducto biliar (21, 37). Adicionalmente, contribui para uma evolução positiva do estado nutricional, dos níveis de ácidos gordos essenciais e do estado do retinol (37).

Porém, não há evidências fortes da eficácia do uso do UDCA na prevenção da cirrose ou no aumento da sobrevida em pacientes com hepatopatia decorrente de fibrose quística (21, 73).

A suplementação com enzimas pancreáticas é parte fundamental no tratamento desta doença, dada a correlação demonstrada entre o desenvolvimento de CFALD e a presença de insuficiência pancreática (73).

9.2.2.7 Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral (PNALD)

A abordagem das crianças em NPT passa desde logo, pela revisão e ajuste das soluções parenterais e pela reposição de nutrientes específicos que se prevê que se possam tornar deficientes, além da terapêutica da doença de base (21). Geralmente, se prolongada está associada a um grau variável de hepatopatia. Com a instituição de abordagens preventivas e terapêuticas adequadas, verifica-se tolerância à dieta entérica e reversão da doença hepática, consumando o objetivo primário.

O uso do UDCA tem sido considerado efetivo na redução dos efeitos da colestase associada à NPT, com melhoria do fluxo biliar e redução dos níveis de bilirrubina, sendo considerada segura a sua administração em prematuros (21). Outro fármaco usado no tratamento da PNALD é a N-acetilcisteína (NAC). Estudos realizados evidenciaram que a sua adição à solução de NPT, resultou numa normalização ou diminuição acentuada dos níveis séricos de bilirrubina direta. Essa melhoria foi associada à correção da concentração de glutatião nas hemácias, sugerindo que esta molécula antioxidante desempenha um papel importante na redução da lesão hepática (37).

Evidências sugerem fortemente o componente lipídico da NPT como a causa mais provável de PNALD, com os fitosteróis e os ácidos gordos ω -6 a serem os principais responsáveis (74). Resultados promissores têm sido obtidos com a substituição das emulsões lipídicas à base de óleos de soja, ricas em ω -6, por emulsões lipídicas à base de óleos de peixe (*Fish Oil-Based Lipid Emulsions*, FOLE), enriquecidas com ácidos gordos ω -3, que mostraram uma melhoria dramática na doença hepática, com resolução total da PNALD e conseqüente diminuição da morbimortalidade. Estes efeitos benéficos do FOLE parecem ser atribuídos à abundância dos ácidos gordos ω -3 que, em contraste com os ácidos gordos ω -6, evidenciam propriedades anti-inflamatórias significativas. Exemplos destas

emulsões lipídicas são SMOFlipid (30% de óleo de soja, 30% de triglicerídeos de cadeia média, 25% de azeite de oliva e 15% de óleo de peixe, Fresenius Kabi) e Omegaven (100% de óleo de peixe, Fresenius Kabi), amplamente utilizadas na Europa (74). Omegaven está atualmente sob revisão da FDA, mas foi aprovada sob um protocolo de uso compassivo restrito em bebês com colestase (75).

Parte fundamental da abordagem a esta doença engloba a prevenção da sépsis, principalmente a decorrente da infecção do cateter, com recurso a cateteres especiais desenvolvidos como os revestidos por antibiótico ou os plastificados. De igual forma, é importante a prevenção do sobrecrecimento bacteriano, pela adição de fibras à dieta com vista à redução da translocação bacteriana, especialmente nos pacientes com intestino curto. O Metronidazol deve ser empregue com o mesmo objetivo (21).

A elevação persistente das bilirrubinas séricas, porém, evidencia a progressão da doença, predizendo morte por insuficiência hepática em seis meses. Esta evolução clínica desfavorável constitui um sinal de mau prognóstico e leva a considerar o transplante hepático como a única opção terapêutica.

9.2.2.8 Doenças Hepáticas Metabólicas

No caso de doenças metabólicas, a instituição tardia das dietas restritas em compostos tóxicos leva a graves consequências tanto a nível hepático como noutros órgãos afetados. Por conseguinte, 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 (21).

Ao nível da Galactosemia, o tratamento passa pela evicção da lactose e galactose na dieta, estando desta forma contraindicado o aleitamento materno (22, 26).

No que respeita ao tratamento da Tirosinemia, deve ser instituída uma dieta pobre em tirosina. Adicionalmente, o NTCB (2- (2-nitro-4- (trifluorometil) benzoil) ciclohexano-1,3-diona ou nitisinona) bloqueia a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, prevenindo o acúmulo de intermediários tóxicos, como ácido maleilacetoacético e ácido fumarilacetoacético. É, por isso, considerado tratamento de primeira linha, devendo iniciar-se assim que o diagnóstico é feito (26). Nos pacientes em tratamento com este fármaco, a queda rápida da alfa-fetoproteína, um marcador tumoral, no terceiro mês indicia bom prognóstico. De um modo geral é bem tolerado, e como efeitos adversos relata-se apenas uma leucopenia e trombocitopenia transitórias, nunca se observando, contudo, doenças oculares, nomeadamente queratite, fotofobia ou opacidades da córnea, ou dermatite

esfoliativa cutânea, um sinal de níveis séricos elevados de tirosina associado a uma restrição alimentar não controlada (76).

O tratamento da NICCD tem na prevenção da progressão da colestase o seu principal objetivo, recorrendo para isso ao tratamento de suporte com suplementação vitamínica e recurso a fórmulas lácteas com MCTs e sem lactose, como complemento ao leite materno. A proporção de proteínas, gorduras e carboidratos a adotar é de 6%-9.5% para 45-50% para 40-45%. Adicionalmente, o UDCA pode ser usado em pacientes com colestase persistente e prolongada, devendo, no entanto, ser evitado em pacientes com obstrução biliar completa e hepatite fulminante. Estudos relatam remissão espontânea da doença por volta de um ano de idade, embora a colestase possa persistir e conduzir ao desenvolvimento de insuficiência hepática irreversível com necessidade de transplante (77).

10. Conclusão

A Colestase Neonatal é uma causa significativa de morbimortalidade na população pediátrica. Atualmente, deparamo-nos com uma notável falta de opções terapêuticas médicas específicas, que nos permitam tratar os pacientes e melhorar o seu prognóstico. Não obstante, nas últimas décadas verificou-se um avanço extraordinário na compreensão dos processos fisiopatológicos implicados no desenvolvimento desta patologia, que tem permitido a descoberta de novos alvos terapêuticos. Estes dizem respeito, maioritariamente, à limitação da citotoxicidade através de estratégias como diminuição da síntese e alteração da hidrofobicidade dos ácidos biliares, atuação ao nível dos transportadores hepáticos e intestinais com vista à promoção da hipercolerese, aumento das enzimas desintoxicantes hepáticas, interrupção da circulação entero-hepática de ácidos biliares e modulação da inflamação, stress oxidativo e fibrose. De igual forma, a área da genética médica tem sido foco de um progresso exponencial, com vista à identificação de mutações específicas e elaboração de planos terapêuticos individualizados.

Temos assistido a uma explosão ao nível do desenvolvimento terapêutico para as várias condições colestáticas, que fornece esperança de que novos tratamentos e potenciais curas possam vir a estar disponíveis. O caminho a percorrer ainda é longo e carente de investigação adicional de modo a elucidar a eficácia, tolerabilidade, segurança e perfil de efeitos adversos de novos e potenciais agentes terapêuticos.

11. Referências Bibliográficas

1. Chen H-L, Wu S-H, Hsu S-H, Liou B-Y, Chen H-L, Chang M-H. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):75. doi: 10.1186/s12929-018-0475-8.
2. Moore K, Dalley A. *Clinically oriented anatomy.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
3. Arias I. *The liver: Biology and Pathobiology.* 6th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2020.
4. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1035–78. doi: 10.1002/cphy.c120027.
5. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Frontiers in Medicine.* 2020; 7(149):1-15. doi: 10.3389/fmed.2020.00149.
6. Samant H, Manatsathit W, Dies D, Shokouh-Amiri H, Zibari G, Boktor M et al. Cholestatic liver diseases: An era of emerging therapies. *World Journal of Clinical Cases.* 2019; 7(13):1571-1581. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1571.
7. Sundaram S, Bove K, Lovell M, Sokol R. Mechanisms of Disease: inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(8):456-468. doi: 10.1038/ncpgasthep1179.
8. Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate—Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and Cellular Effects and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2019;8(12):1-26. doi: 10.3390/cells8121471.
9. Clayton P. Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis.* SSIEM and Springer; 2011;34:593-604. doi: 10.1007/s10545-010-9259-3.
10. Bove K, Heubi J, Balistreri W, Setchell K. Bile Acid Synthetic Defects and Liver Disease: A Comprehensive Review. *Pediatric and Developmental Pathology.* Society for Pediatric Pathology; 2004;7:315-334. doi: 10.1007/s10024-002-1201-8.
11. Trauner M, Meier P, Boyer J. Molecular pathogenesis of cholestasis. *The New England Journal of Medicine.* 1998;339(17):1217-1227. doi: 10.1056/NEJM199810223391707.
12. Chiang J. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Comprehensive Physiology.* 2013;3(3):1191-1212. doi: 10.1002/cphy.c120023.
13. Arab J, Cabrera D, Arrese M. Bile Acids in Cholestasis and its Treatment. *Annals of Hepatology.* 2017;16:53-57. doi: 10.5604/01.3001.0010.5497.

14. Hofmann A, Hagey L. Bile Acids: Chemistry, Pathochemistry, Biology, Pathobiology, and Therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65:2461-2483. doi: 10.1007/s00018-008-7568-6.
15. Ali A, Carey E, Lindor K. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Annals of Translational Medicine*; 2014;3(1):1-16. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.06.
16. Nicolaou M, Andress E, Zolnericiks J, Dixon P, Williamson C, Linton K. Canalicular ABC transporters and liver disease. *Journal of Pathology*. 2012;226:300-315. doi: 10.1002/path.3019.
17. Kliewer S, Mangelsdorf D. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway. *Bile Acids and Liver Regeneration*. 2015;33(3):327-331. doi: 10.1159/000371670.
18. Ghonem N, Assis D, Boyer J. Fibrates and Cholestasis. *Hepatology*. 2015;62:635-643. doi: 10.1002/hep.27744.
19. Mousa H, Lleo A, Invernizzi P, Bowlus C, Gershwin M. Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis. *Informa Healthcare*. 2014;16(5):1-11. doi: 10.1517/14656566.2015.998650.
20. Copple B, Jaeschke H, Klaassen C. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Cholestasis. *Seminars In Liver Disease*. 2010;30:195-204. doi: 10.1055/s-0030-1253228.
21. Silva Lr, Ferreira Ct, Carvalho E. *Hepatologia em Pediatria*. 1st ed. Barueri: Manole; 2011. Chapter 11, Colestase Neonatal; p.225-268.
22. Pissarra S, Gouvea C, Valente S, Azevedo S, Silva E. Colestase Neonatal na UCIN: abordagem diagnóstica e terapêutica. *Secção de Neonatologia, SPP*. 2013;1:1-10.
23. Götte T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3(43):1-10. doi: 10.3389/fped.2015.00043.
24. Goldstein J, Levy C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases. *Liver International*. John Wiley & Sons Ltd; 2018;38(9):1520-1535. doi: 10.1111/liv.13880.
25. Abbey P, Kandasamy D, Naranje P. Neonatal Jaundice. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019;1-12. doi: 10.1007/s12098-019-02856-0.
26. Feldman A, Sokol R. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(6):1-15. doi: 10.1038/s41575-019-0132-z.
27. Carvalho E, Santos J, Trevizoli I, Porta G, Margotto P. Colestase Neonatal. p. 1-23.

28. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. Elsevier; 2009;51:237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
29. Shneider B, Moore J, Kerkar N, Magee J, Ye W, Karpen S et al. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis – Is this biliary atresia?. *Plos One*. 2017;12(5):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0176275.
30. Lane E, Murray K. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin N Am* 64; 2017;64:621-639. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.006.
31. Chinese Society Of Hepatology, Chinese Society Of Gastroenterology, And Chinese Society Of Infectious Diseases Of The Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of cholestatic liver diseases. *Journal of Digestive Diseases*. 2016;17:924-933. doi: 10.1111/1751-2980.12333.
32. Benchimol E, Walsh C, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Canadian Family Physician*. 2009;55:1184-1192.
33. Pinto R, Schneider A, Silveira T. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol*. 2015;7(3):392-405. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.392.
34. Pinto R, Silveira T. Colestase neonatal: uma abordagem prática. *Boletim Científico de Pediatria*. 2016;5(3):92-102. doi: 2238-0450/16/05-03/92.
35. Woolbright B, Jaeschke H. Therapeutic targets for cholestatic liver injury. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2015;20(4):1-13. doi: 10.1517/14728222.2016.1103735.
36. Silva L, Pissarra S, Alexandrino A, Malheiro L, Macedo I, Cardoso M et al. Nutrição Parentérica Neonatal: Atualização da Recomendação da Sociedade Portuguesa de Neonatologia. 2018:1-51.
37. Alvarez F. Treatments in Chronic Cholestasis in Children. *Ann Nestlé*. Karger; 2008;66:127-135.
38. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *Journal of Hepatology*. Elsevier; 2015;62(1):25-37. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.023.
39. Rudraiah S, Zhang X, Wang L. Nuclear Receptors as Therapeutic Targets in Liver Disease: Are We There Yet?. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 2016;33(3):605-626. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103209.
40. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser S, Bowlus C, Invernizzi P et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):631-643. doi: 10.1056/NEJMoa1509840.

41. Hegade V, Speight R, Etherington R, Jones D. Novel bile acid therapeutics for the treatment of chronic liver diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016;9(3):376-391. doi: 10.1177/1756283X16630712.
42. Trauner M, Fuchs C, Halilbasic E, Paumgartner G. New Therapeutic Concepts in Bile Acid Transport and Signaling for Management of Cholestasis. *Hepatology*. 2017;65(4):1393-1404. doi: 10.1002/hep.28991.
43. Jansen P. New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(3):1-25. doi: 10.1080/17474124.2018.1424538.
44. Kremer A, Gonzales E, Schaap F, Elferink R, Jacquemin E, Beuers U. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. *Original Article: Hepatology*. 2016;62(4):530-535. doi: 10.1097/MPG.0000000000001044.
45. Mittal A. Cholestatic Itch Management. Szepietowski JC, Weisshaar E (eds): *Itch – Management in Clinical Practice.*; 2021;50:142-148.
46. Thébaut A, Habes D, Gottrand F, Rivet C, Cohen J, Debray D et al. Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children. *Hepatology*. *JPGN*; 2017;64(3):431-435. doi: 10.1097/MPG.0000000000001385.
47. Azevedo R, Kondo M, Oliveira A. O Prurido da Colestase. *Rev. Neurociências*. 2002;10(3):158-163.
48. Düll M, Kremer A. Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. *Current Hepatology Reports*. Springer; 2020;19:86-95. doi: 10.1007/s11901-020-00517-x.
49. Silva Lr, Ferreira Ct, Carvalho E. *Hepatologia em Pediatria*. 1st ed. Barueri: Manole; 2011. Chapter 12, Atresia Biliar; p.269-301.
50. Davenport M, Stringer M, Tizzard S, McClean P, Vergani G, Hadzic N. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids After Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia. *Autoimmune, Cholestatic And Biliary Disease*. 2007;46:1821-1827. doi: 10.1002/hep.21873.
51. Bezerra J, Spino C, Magee J, Shneider B, Rosenthal P, Wang K et al. Use of Corticosteroids After Hepatportoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia: The START Randomized Clinical Trial. *American Medical Association. JAMA*; 2014;311(17):1750-1759. doi: 10.1001/jama.2014.2623.
52. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int*. Springer; 2016;32:193-200. doi: 10.1007/s00383-015-3836-3.

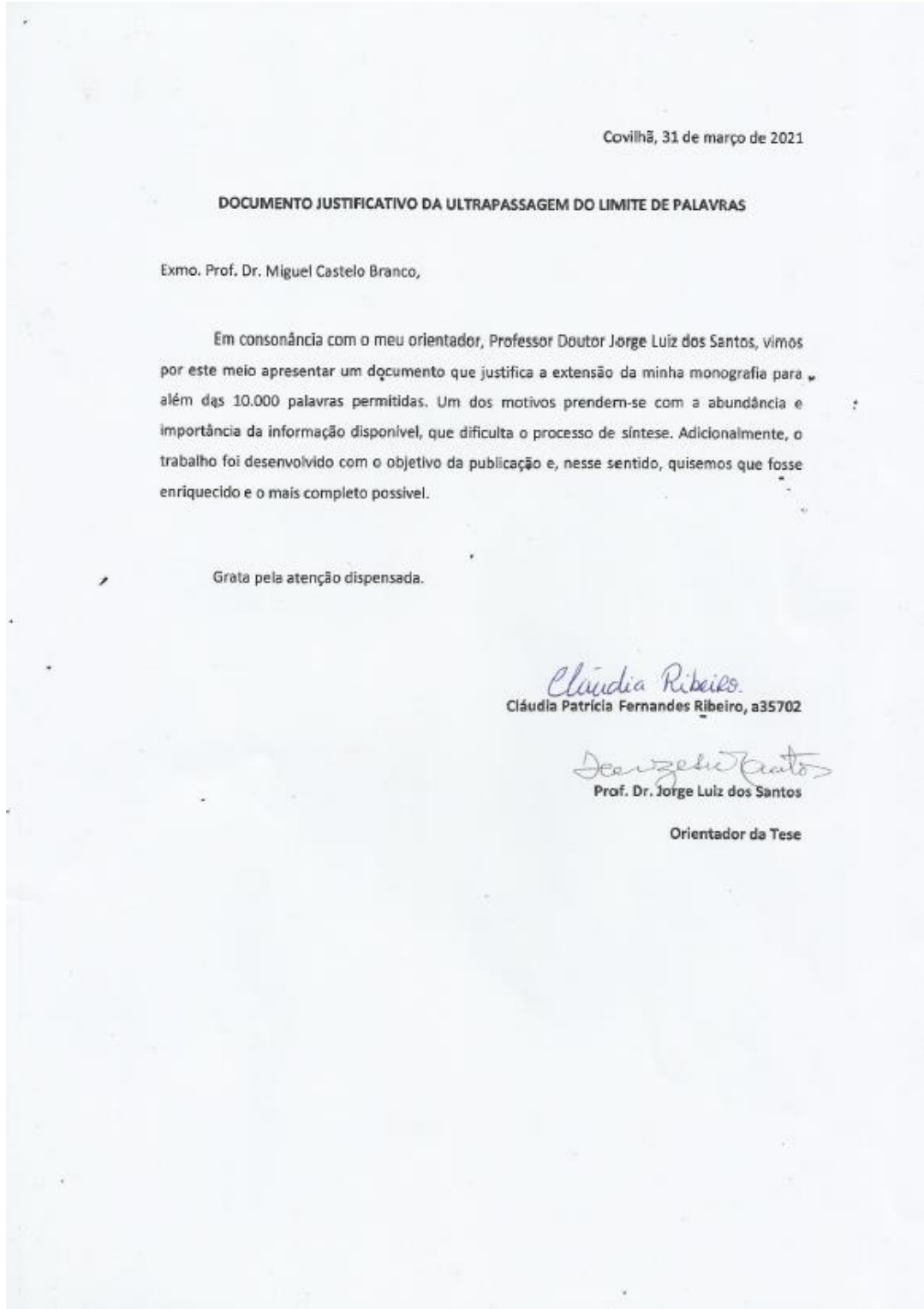
53. Burns J, Davenport M. Adjuvant treatments for biliary atresia. *Transl Pediatr.* 2020;9(3):243-255. doi: 10.21037/tp.2016.10.08.
54. Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change?. *Pediatr Surg Int.* Springer; 2017:1-11. doi: 10.1007/s00383-017-4157-5.
55. Chen Y, Nah S, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery.* Elsevier; 2015:1-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.05.016.
56. Chang H, Chang E, Ryu S, Han S. Cyclooxygenase-2 Inhibitor Reduces Hepatic Stiffness in Pediatric Chronic Liver Disease Patients Following Kasai Portoenterostomy. *Yonsei Med J.* 2016;57(4):893-899. doi: 10.1021/bio0696a012.
57. Wong Z, Davenport M. What Happens after Kasai for Biliary Atresia? A European Multicenter Survey. *Eur J Pediatr Surg.* 2018:1-6. doi: 10.1055/s-0038-1668146.
58. Mack C, Spino C, Alonso E, Bezerra J, Moore J, Goodhue C et al. A Phase I/IIa Trial of Intravenous Immunoglobulin Following Portoenterostomy in Biliary Atresia. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(4):495-501. doi: 10.1097/MPG.0000000000002256.
59. Meyers R, Book L, O'gorman M, Jackson W, Black R, Johnson D et al. High-Dose Steroids, Ursodeoxycholic Acid, and Chronic Intravenous Antibiotics Improve Bile Flow After Kasai Procedure in Infants With Biliary Atresia. *J Pediatr Surg.* Elsevier; 2003;38(3):406-411. doi: 10.1053/jpsu.2003.50069.
60. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Network.* Springer Publishing Company; 2017;36(6):343-347. doi: 10.1891/0730-0832.36.6.343.
61. Silva Lr, Ferreira Ct, Carvalho E. *Hepatologia em Pediatria.* 1st ed. Barueri: Manole; 2011. Chapter 13, Síndromes colestáticas intra-hepáticas familiares; p.303-335.
62. Gunaydin M, Cil A. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* Dovepress; 2018;10:95-104. doi: 10.2147/HMER.S137209.
63. Strubbe B, Geerts A, Vlierberghe H, Colle I. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: a review. 2012;75:405-410.
64. Sticova E, Jirsa M, Pawbowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2018:1-12. doi: 10.1155/2018/2313675.
65. Sokol R. Molecular Chaperones as Therapy for PFIC: Not So Fast!. *JPGN.* 2016;62(3):361-362. doi: 10.1097/MPG.0000000000001109.

66. Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S, Kondou H, Bessho K, Igarashi K et al. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central; 2014;9(89):1-9. doi: 10.1186/1750-1172-9-89.
67. Woerd W, Houwen R, Graaf S. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(5):763-775. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.763.
68. Vasconcelos Y, Coelho C, Schmidt L. Deficiência de alfa1antitripsina: relato de caso. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(3):445-449. doi: 10.5935/2238-3182.20150085.
69. Bossi G, Giordano G, Rispoli G, Maggiore G, Naturale M, Marchetti D et al. Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene. *Pediatric Reports*. 2017;9:7266:36-39. doi: 10.4081/pr.2017.7266.
70. Meir M, Hadas-Halperin I, Fisher D, Rosenmann E, Brautbar C, Branski D et al. Neonatal Sclerosing Cholangitis Associated with Autoimmune Phenomena. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020; 30(3):332-334.
71. Shetty NS, Shah I. Neonatal cholestasis due to primary sclerosing cholangitis. *J Family Med Prim Care*. 2016;5:863-4. doi: 10.4103/2249-4863.201154.
72. Orphanet. Neonatal ichthyosis - sclerosing cholangitis [Internet]. [updated 2008 Apr; cited 2021 Jan 23]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=10788&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=59303&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=NISCH-syndrome&title=NISCH-syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=10788&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=59303&Disease(s)/group%20of%20diseases=NISCH-syndrome&title=NISCH-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
73. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):136-141. doi: 10.5114/pg.2014.43574.
74. Premkumar M, Carter B, Hawthorne K, King K, Abrams S. Fish Oil–Based Lipid Emulsions in the Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: An Ongoing Positive Experience. 2014;5:65-70. doi: 10.3945/an.113.004671.
75. Burrin D, Ng K, Stoll B, Pipaón M. Impact of New-Generation Lipid Emulsions on Cellular Mechanisms of Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease. *American Society for Nutrition*. 2014;5:82-91. doi: 10.3945/an.113.004796.
76. Alobaidy H, Barkaoui E. Experience of a Single Center in NTBC Use in Management of Hereditary Tyrosinemia Type I in Libya. *Iran J Pediatr*. 2015;25(5):1-5. doi: 10.5812/ijp.3608.
77. Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, Inui A. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/ compensation stages: Strategy to prevent CTLN2.

Molecular Genetics and Metabolism. Elsevier; 2019;127(3):175-183. doi:
10.1016/j.ymgme.2019.06.004.

12. Anexos

12.1 Documento Justificativo



12.2 Resposta ao pedido de ultrapassagem do limite de palavras

14/04/2021

UBI FCS Correio - Informação importante sobre ultrapassagem dos limites estabelecidos para a dissertação



Claudia Patricia Fernandes Ribeiro <a35702@fcsaude.ubi.pt>

Informação importante sobre ultrapassagem dos limites estabelecidos para a dissertação

gem <gab.gem@fcsaude.ubi.pt>
Bcc: a35702@fcsaude.ubi.pt

14 de abril de 2021 às 23:11

Caro(a) aluno(a)

na sequência da mensagem que enviou, com informação sobre a necessidade de ultrapassagem do limite de palavras fixado para elaboração da Dissertação informo que, a título excecional no presente ano letivo, e tendo em conta a proximidade da data de entrega do trabalho, não será aplicada penalização específica sobre este aspecto na secção Documentação da Grelha de Classificação que será utilizada pelo Júri no dia da Prova Pública.

Realço, no entanto, a importância da capacidade de síntese e a delimitação do campo de investigação de um determinado tema, pois será uma situação com a qual poderá vir a ser confrontado no futuro, quer em trabalhos no âmbito da realização do internato médico, quer em Comunicações Científicas em congressos ou até mesmo na realização de Doutoramento.

Melhores cumprimentos

O Diretor de Curso e
Responsável pela UC Dissertação
Miguel Castelo-Branco Sousa
MD PhD