

# HIPERBILIRRUBINEMIA DIRETA

## Interpretação e Conduta

Paulo R. Margotto. Fabiano Cunha Gonçalves, Priscila Guimarães

Apresentação: Paulo R. Margotto



Como devemos gerenciar a hiperbilirrubinemia em recém-nascidos a termo e prematuros tardios quando os níveis de bilirrubina total sérica (BTS) e bilirrubina direta (BD) estão acentuadamente elevados?

DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS MAIS RECENTES DE MANEJO DA HIPERBILIRRUBINEMIA RECOMENDAM APENAS A BTS COMO CRITÉRIO DE TRATAMENTO

### DEFINIÇÕES:

#### Bilirrubina Direta (BD) ou conjugada

- BD contém bilirrubina delta (glicuronídeos de bilirrubina ligados covalentemente à albumina) e bilirrubina conjugada
- Assim os níveis de BD são maiores que os níveis de bilirrubina conjugada

**NO ENTANTO, A MAIORIA DOS AUTORES REFEREM-SE A BD COMO A BILIRRUBINA CONJUGADA.**

- **A HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA, TAMBÉM CONHECIDA COMO COLESTASE NEONATAL**, é caracterizada pela **elevação da bilirrubina conjugada sérica (ou seja, direta) (>1,0 mg/dL)** devido à função hepatobiliar prejudicada

**PODE SER PATOLÓGICA!**

**JUSTIFICA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO IMEDIATOS**

**Ocorre em 1 em 2500 recém-nascidos a termo**

**As 3 causas mais importantes: atresia de vias biliares (25- a 40% de todos os casos), seguida por Infecção e colestase associada a nutrição parenteral**

- **Infecção** (Sífilis congênita, toxoplasmose, herpes, citomegalovirus)
- **Obstrução do fluxo biliar** (atresia biliar, cistos de colédoco, colangite esclerosante neonatal e colelitíase neonatal).
- **Genética** (Síndrome de Alagille, deficiência de alfa-1 antitripsina, galactosemia, frutosemia, tirosinemia tipo 1, fibrose cística, etc)

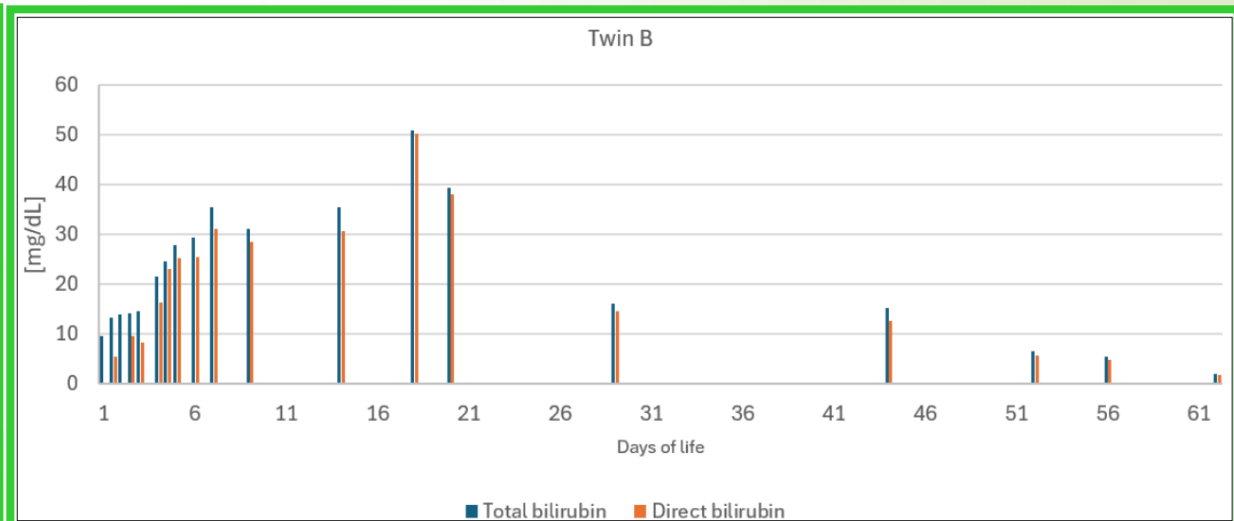
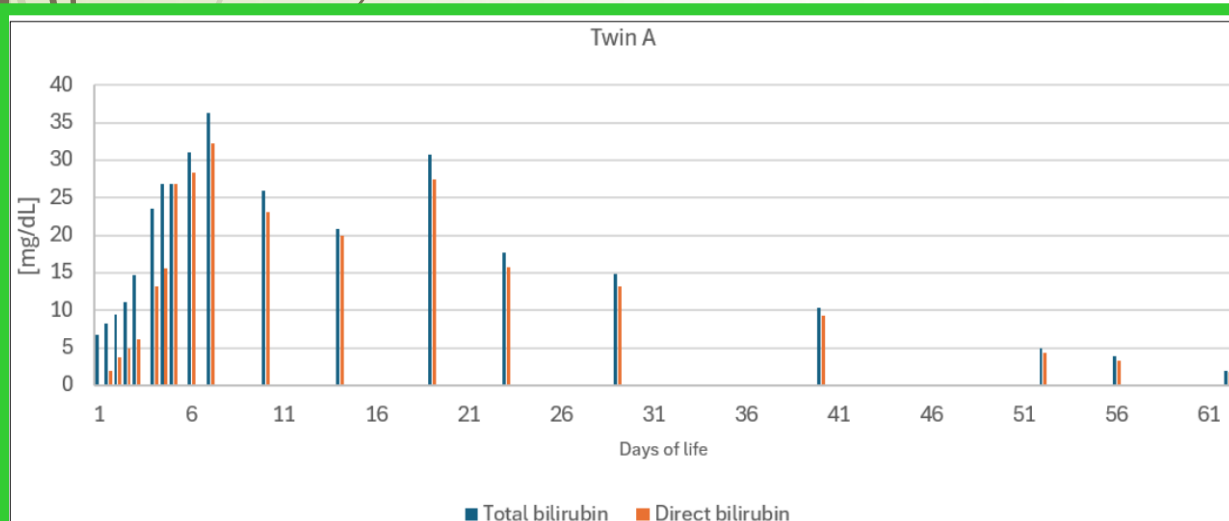
**Unconjugated Hyperbilirubinemia.** Singh A, Koritala T, Jialal I. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31747203 **Free Books & Documents.**

Singh A et al, 2024; AAP, 2022

# Colestase e doença hemolítica do feto e do recém-nascido

(Drozdowska-Szymczak A, 2024, Polônia)

- ▶ **doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN) pode causar colestase grave** com concentrações de bilirrubina direta (BD) atingindo até 50 vezes o limite superior do normal.
- ▶ Foi descrito um caso de gêmeos (diamnióticos, monocoriônicos, 34 semanas) em que a BD atingiu **32,2 mg/dL e 50,2 mg/dL**, sem sinais significativos de comprometimento hepático (imunização pelo Rh com transfusão intrauterina: receberam 2 transfusões intrauterinas para ambos os fetos, com 31 e 33 semanas de gestação)
- ▶ É causada principalmente pela **sobrecarga de ferro no fígado** e é mais frequente em neonatos que necessitam de transfusão intrauterina. Outros autores: **bile viscosa pela intensa hemólise (Teng J, 2022)**



Ambos os gêmeos precisaram de transfusões de sangue devido à anemia. O gêmeo A recebeu 3 transfusões, enquanto o gêmeo B recebeu 2 transfusões.

# Colestase e doença hemolítica do feto e do recém-nascido

- Apresentaram hipertensão pulmonar, enterocolite necrosante (gêmeo A) e sepse (gêmeo B).
- Hoje aos 3,5 anos, sem paralisia cerebral
- A hemólise aumenta a concentração de ferro livre, que é armazenado principalmente no fígado com níveis elevados de ferritina (níveis chegaram a 5000 ng/mL)

**A sobrecarga de ferro pode levar à disfunção hepática e colestase com coagulopatia, e casos graves podem exigir terapia de quelação**

- o **comprometimento do fluxo biliar** causado por **doença hemolítica do feto e do recém-nascido** e **acúmulo de ferro** foi considerado a causa mais provável de colestase

De acordo com a literatura, a concentração de bilirrubina em lactentes com **doença hemolítica do feto e do recém-nascido** **normaliza-se dentro de uma semana a três meses**

**ESTE RELATO DE CASO MOSTRA QUE A DOENÇA HEMOLÍTICA DO FETO E DO RECÉM-NASCIDO PODE CAUSAR COLESTASE GRAVE EM RECÉM-NASCIDO**

Severe Cholestasis in Neonates with Hemolytic Disease of the Fetus and **Newborn**-A Case Report.  
Drozdowska-Szymczak A, Proczka J, Mazanowska N, Ludwin A, Krajewski P. J Clin Med. 2024 Feb 23;13(5):1272. doi: 10.3390/jcm13051272. PMID: 38592131 **Artigo Gratis!**

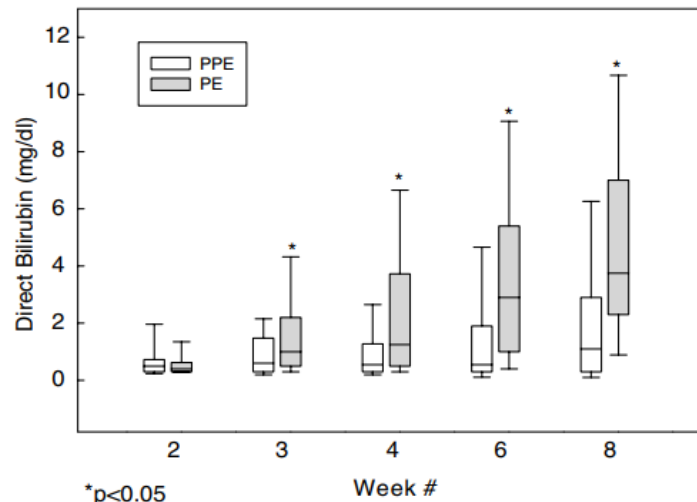
# FLUCONAZOL E COLESTASE

Aghai ZH et al, J Perinatol Sep;26(9):550-5, 2006

cada 72 h nas primeiras 2 semanas, a cada 48 h nas próximas 2 semanas e a cada 24 h nas últimas 2 semanas

- A profilaxia com fluconazol tem sido eficaz na redução da incidência de candidíase invasiva na UTI neonatal, principalmente nas que apresentam incidência >5%
- No entanto, A profilaxia com fluconazol não foi associada apenas ao **aumento da incidência de hiperbilirrubinemia direta**, mas também à **magnitude e duração da colestase** em bebês ELBW.

PPE: era pré-profilaxia  
PE: era profilaxia



## Incidência e duração da colestase em recém-nascidos durante a PPE e a PE

	PPE (n = 137)	PE (n = 140)	P-value
Incidence (%) <b>BD&gt;2mg/dL</b>	12 (8.8)	60 (42.9)	<0.001
Direct bilirubin > 5 mg/dL (%)	3 (2.2)	27 (19.3)	<0.001
Direct bilirubin > 10 mg/dL (%)	0 (0)	14 (10)	0.006
Duration of cholestasis (days)	16.4±27.6	48.6±24.4	<0.001
Treated with ursodeoxycholic acid (%)	6 (4.4)	23 (16.4)	0.002
Cholestasis at discharge (%)	3/83 (3.6)	7/104 (6.7)	0.54
AST>250 IU/L (%)	0 (0)	2 (1.4)	0.5
ALT>250 IU/L (%)	0 (0)	3 (2.1)	0.3

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; PE, pre-prophylaxis era; PE, prophylaxis era.

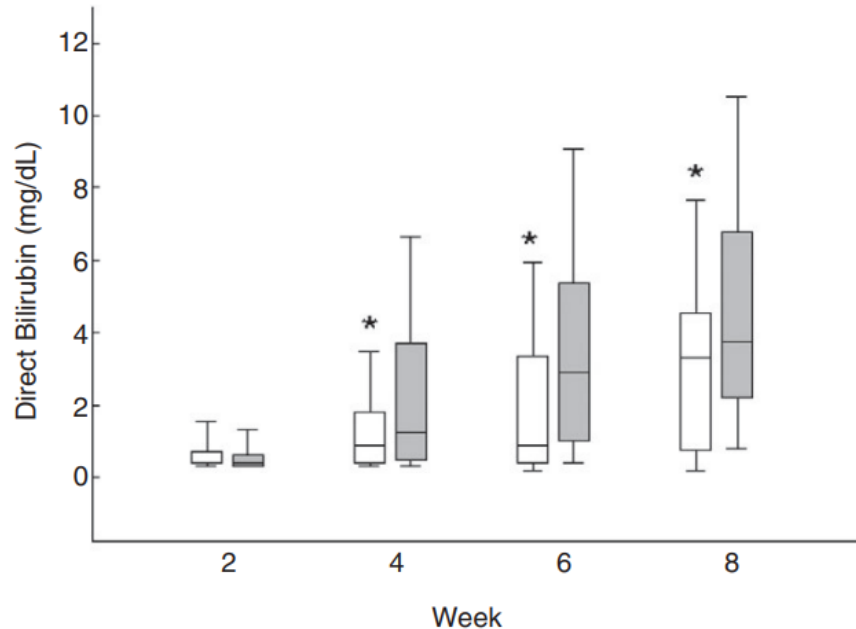
**Níveis de bilirrubina direta**

# FLUCONAZOL E COLESTASE

Bhat V et al. ZH.Pediatr Int. Aug;53(4):475-9, 2011

2 vezes por semana por até 6 semanas: dosagem menos frequente  
 x  
 Dosagem mais frequente

- Sem diferenças na incidência de candidíase invasiva entre dosagem menos frequente e mais frequente



	FD (n = 140)	LFD (n = 104)	P
Incidence (%)	60 (42.9)	30 (28.8)	0.035
Direct bilirubin >5 mg/dL (%)	27 (19.3)	10 (5.8)	0.04
Direct bilirubin >10 mg/dL (%)	14 (10)	4 (3.8)	0.1
Treated with ursodeoxycholic acid (%)	23 (16.4)	12 (11.5)	0.4
AST > 250 units/L (%)	2 (1.4)	0 (0)	0.6
ALT > 250 units/L (%)	3 (2.1)	0 (0)	0.4

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FD, frequent dosing; LFD, less frequent dosing.

□ dosagem menos frequente e ■ dosagem frequente

# NUTRIÇÃO PARENTERAL E COLESTASE

- a ausência precoce de alimentação enteral como o principal preditor positivo de colestase associada à nutrição parenteral
- **cada aumento de 10 mL/kg de alimentação enteral durante os primeiros 21 dias de vida, houve redução de 34% no risco de colestase**

Costa S. J Pediatr 156:575-9 ,2010

- Embora o mecanismo não esteja claro, a **exposição à nutrição parenteral (NP)** é um fator importante no desenvolvimento de colestase em bebês prematuros
- a **restrição do crescimento intrauterino** era um fator de risco para colestase associada a nutrição parenteral (nesse estudo: 3,3 (IC de 95%, 1,6-6,6).
- Em **bebês nos quais a colestase se desenvolveu**, a **exposição total à NP foi maior e houve mais dias com interrupções na alimentação.**
- Os **lactentes com colestase associada a nutrição parenteral receberam uma quantidade significativamente menor de nutrição enteral de 0 a 14, 0 a 21 e 0 a 28 dias de vida** e necessitaram de um **período maior de jejum** em comparação com os lactentes que não desenvolveram PNAC

# USO DO ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

## (PRINCIPAL ÁCIDO BILIAR DO URSO)

- ácido biliar hidrofílico que substitui os ácidos biliares endógenos
- agente colerético com efeitos citoprotetores em hepatócitos e colangiócitos
- com a alimentação faz com que ele seja bem absorvido e que se torna no paciente o principal ácido biliar e **é mais colerético e estimula o fluxo biliar**
- **NA COLESTASE POR NUTRIÇÃO PARENTERAL:**
  - parece ser seguro e
  - leva a uma precoce diminuição dos níveis de bilirrubina com duas semanas de terapia. Dose: 15 a 30 mg/kg/dia VO por **1 mês** (Apresentação: Ursacol<sup>®</sup> em comprimidos de 50mg e 150mg). **NÃO EXISTE APRESENTAÇÃO ENDOVENOSA!**

Chen HL ET AL, 2004; Levine A et al, 1999; Al-Madani A et al, 2006; Thibault M et al, 2014; Elsaidawi W et al, 2022

# USO PREVENTIVO DO ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

Milenović M et al, 2014 (Sérvia)

- ▶ O ácido ursodeoxicólico quando administra **profilaticamente** a bebês recebendo NPT irá levar a níveis de pico sérico de bilirrubina direta mais baixos?
- ▶ A **disfunção hepática induzida por NPT é potencialmente reversível**, mas em **muitas crianças, especialmente prematuras, é impossível descontinuar a NPT.**
- ▶ **É POR ISSO QUE É IMPORTANTE PREVENIR O DESENVOLVIMENTO DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA**
  - introdução de alguma nutrição enteral,
  - prevenção de sepse e
  - para melhorar o fluxo biliar e reduzir a formação de lama biliar, o **ácido ursodeoxicólico oral pode ser vantajoso**

**30 mg/kg/d dividido em três doses diárias** foi administrado por via oral, via sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia, **assim que o trato gastrointestinal foi capaz de usá-lo.** Um grupo placebo paralelo foi avaliado para comparação

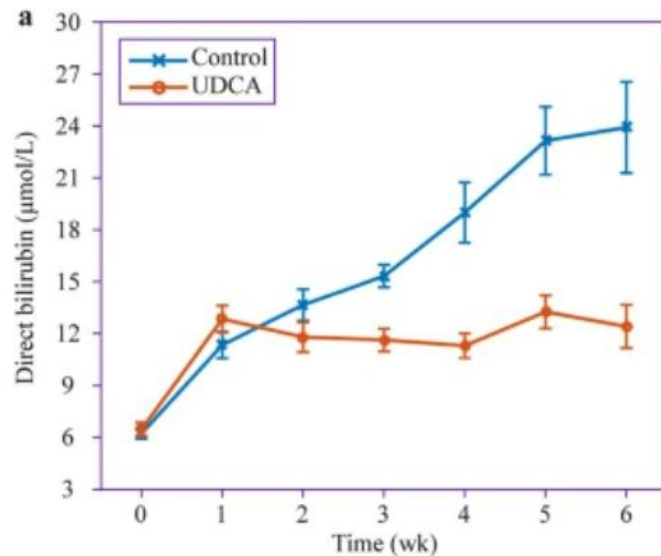
## RESULTADOS

- ▶ O pico sérico de bilirrubina direta, enzimas hepáticas e os níveis de fosfatase alcalina foram significativamente mais baixos nos grupos tratados.
- ▶ A duração da colestase foi significativamente diminuída nos tratados.

# USO PREVENTIVO DO ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

Liu SY et al, 2022

- A administração oral profilática do ácido ursodeoxicólico versus nenhuma profilaxia  
**(20–25 mg/kg/dia, duas vezes ao dia)**
- estudo randomizado, aberto em **recém-nascidos prematuros com nutrição parenteral**
- Foram randomizados os **prematuros de baixo peso (< 1800 g)** cadastrados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em **até 24 horas após o nascimento**  
**(42 no grupo tratado e 60 no grupo controle)**
- **Desfecho principal:** valores semanais de bilirrubina direta



a proporção de colestase neonatal no grupo TRATADO foi significativamente menor (0,0% vs. 11,7%,  $P < 0,05$ )

Assim como:

**-menor intolerância alimentar (14,3% x 41,7%)**

UDCA: ácido ursodeoxicólico

(Variação da BD)

# USO PREVENTIVO DO ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

Anne RP, 2024 (Fundam Clin Pharmacol. 2024 Aug;38(4):685-694.

Revisão sistemática e metanálise, sobre o papel do ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO na prevenção do COLESTASE em neonatos prematuros em nutrição parenteral prolongada mostraram:

5 estudos (3 randomizados e 2s não randomizados) com 286 bebês

→ não afetou o resultado primário da colestase associada à nutrição parenteral e os resultados críticos de mortalidade, sepse neonatal e enterocolite necrosante ←

**NO ENTANTO: DIMINUIÇÃO**

Certeza da evidência alta!

→ na doença hepática associada à insuficiência intestinal (1 RCT, 47 neonatos, OR 0,20; IC de 95%: 0,06, 0,73),

→ da intolerância alimentar (1 RCT, 102 neonatos, OR 0,23; IC de 95%: 0,09, 0,64),

dos níveis máximos de bilirrubina direta (1 RCT, 102 neonatos, diferença média -0,13; IC de 95%: -0,22, -0,04)e

→ do tempo para atingir a alimentação enteral completa (2 RCTs, 76 neonatos, MD -2,70 dias; IC de 95%: -5,09, -0,31 dias).

**NO ENTANTO: A CERTEZA DA EVIDÊNCIA É BAIXA!**

Portanto, é impossível recomendar o uso de ácido ursodesoxicólico profilático para prevenir a colestase neonatal associada à nutrição parenteral.

# Relatos de kernicterus em neonatos colestáticos com hiperbilirrubinemia total grave

- A maioria está associada à **doença hemolítica**,
- apresenta hiperbilirrubinemia total extrema (BTS  $\geq$  25 mg/dl que atinge o pico durante a primeira semana de vida, e

A colestase não hemolítica raramente é associada ao kernicterus

A colestase pela Nutrição Parenteral não foi identificada como causa de kernicterus

# Síndrome do bebê Bronzeado (SBB)

- síndrome ocorre exclusivamente em lactentes colestáticos tratados com fototerapia

## Patogênese

- formação de derivados de cobre-porfirina fotossensíveis à bilirrubina
  - mais atualmente: isômero da bilirrubina **luminirrubina** (produto da luz sobre a bilirrubina) solúvel em água (excretado pela urina e bile)
- A descoloração dérmica geralmente desaparece dias a semanas após a descontinuação da fototerapia.

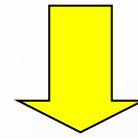
**HÁ RISCO DE KERNICTERUS?**

➤ **O DESLOCAMENTO DA BILIRRUBINA INDIRETA (BI) DA ALBUMINA PELA BD: NÃO CONFIRMADO!**

➤

**A SBB não aumenta ainda mais o risco de neurotoxicidade da bilirrubina em neonatos colestáticos e não deve ser uma contraindicação ao uso de fototerapia;**

**Em suma, dado o risco de kernicterus no neonato colestático com hiperbilirrubinemia grave, parece razoável fornecer fototerapia a esses bebês quando indicado**



**os valores séricos de BD diminuem em paralelo com os da BTS durante a fototerapia.**

Watchko JF, Maisels MJ. Perinatol. 2022 Jun;42(6):695-701

# A COLESTASE DEVE SER CONSIDERADA UM FATOR DE RISCO DE NEUROTOXICIDADE DA BILIRRUBINA?

- ▶ a colestase significativa pode sugerir a **presença de morbidade adicional** não diagnosticada, **pode ser prudente considerar a colestase um fator de risco de neurotoxicidade da bilirrubina e usar limiares de tratamento mais baixos sempre que a colestase estiver presente.**

**Em conjunto, a literatura atual e a da era pré-fototerapia demonstram risco de kernicterus em neonatos colestáticos com hiperbilirrubinemia total grave**

# O MANEJO DA HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL GRAVE NO NEONATO COLESTÁTICO, QUANDO A FRAÇÃO BD É <50% DA BTS

- Basear as decisões de fototerapia e tratamento de ET NA BTS, conforme estabelecido nas diretrizes atuais
- Não subtraia o BD do TSB
- Não retenha a fototerapia de crianças com Síndrome do bebê bronzeado
- Avaliar o lactente para uro sepse e tratar com antibióticos, aguardando os resultados da cultura de sangue e urina

# O MANEJO DA HIPERBILIRRUBINEMIA TOTAL GRAVE NO NEONATO COLESTÁTICO, QUANDO A FRAÇÃO DB É $\geq 50\%$ DA BTS

- é problemático e há ainda menos base de evidências, dada a raridade dessa condição e a ocorrência coincidente de kernicterus.

## EXEMPLO

Bilirrubina DIRETA (BD)  $\geq 50\%$  da Bilirrubina Total sérica

se doença hemolítica:  **ET SE BI  $\geq 18-20\text{MG}\%$**

Exemplo: BT=40mg% (BI=18 mg% e BD=22mg%)

**Objetivo:** objetivo manter a fração BI entre 17–19 mg/dL

**Todos os bebês com colestase grave que desenvolveram kernicterus tinham uma condição hemolítica. Assim, consideração especial deve ser dada à identificação de uma condição hemolítica nesses neonatos**

identificar prontamente os neonatos com uma condição hemolítica  
-bebê colestático com BI  $\geq 10\text{mg}\%$  (alto índice de suspeita de hemólise) 

# Para esse bebês

- Avaliar aloimunização conhecida e transfusão intrauterina fetal,
- tipo sanguíneo materno e triagem de anticorpos antieritrócitos,
- tipo sanguíneo infantil e teste de antiglobulina direta (DAT),
- índices de hemácias infantis, esfregaço de hemácias, hemoglobina, hematócrito, contagem de reticulócitos,
- deficiência de G6PD ou herança biogeográfica em risco,
- nível de carboxiemoglobina (se disponível)
- concentração de monóxido de carbono (CO) expirado corrigida para CO ambiente (se disponível)
- ou se o bebê está em oxigenação por membrana extracoporal (ECMO).

**Resumidamente,**  
a hiperbilirrubinemia em recém-nascidos colestáticos com um **DB <50% da TSB** deve ser tratada com **fototerapia ou ET** com base na **TSB sozinho** consistente com as **diretrizes atuais de gerenciamento de hiperbilirrubinemia da Academia Americana de Pediatria**

É necessário **manter um alto índice de suspeita de condições hemolíticas e qualquer recém-nascido colestático com BI  $\geq$  10 mg/dL merece avaliação para hemólise.**

Atenção especial deve ser dada à identificação de uma condição hemolítica na colestase.

Se a hemólise for confirmada, **ALGUNS** sugerem que o tratamento da hiperbilirrubinemia deve ter como objetivo manter a fração bilirrubina indireta abaixo de 17-19 mg/dL.

Embora a bilirrubina direta não seja tóxica, sua presença indica doença grave e implica a presença de outros fatores, como altos níveis de pigmento heme, anóxia e acidose, que aumentam o risco de kernicterus

Por esta razão, na presença de grandes quantidades de bilirrubina direta, a exsanguineotransfusão é realizada em níveis de bilirrubina indireta um pouco mais baixos do que o habitual

Em resumo, a literatura demonstra que a **hiperbilirrubinemia total grave em alguns neonatos colestáticos apresenta risco de dano cerebral induzido pela bilirrubina.**

- Quando a fração DB é  $<50\%$  da TSB, esse risco está associado apenas a TSB e as decisões de tratamento devem ser baseadas no TSB.
- Quando a fração DB é  $\geq 50\%$  da TSB é prudente evitar que a fração BI atinja níveis severos

## REFERENCES

**Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach.** Watchko JF, Maisels MJ. *J Perinatol.* 2022 Jun;42(6):695-701. doi: 10.1038/s41372-022-01330-8. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35145210 Review.

**Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation.** Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, Stark AR, Bogen DL, Holmes AV, Feldman-Winter LB, Bhutani VK, Brown SR, Maradiaga Panayotti GM, Okechukwu K, Rappo PD, Russell TL. *Pediatrics.* 2022 Sep 1;150(3):e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859. PMID: 35927462

- ▶ **Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis.** Costa S, et al. *J Pediatr.* 2010. PMID: 20036379
- ▶ **Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants.** Robinson DT, Ehrenkranz RA. *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):59-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.002. Epub 2007 Oct 26. PMID: 18154901

**Population-based incidence and risk factors for cholestasis in hemolytic disease of the fetus and newborn.** Teng J, Wickman L, Reilly M, Nemeth A, Fischler B, Bohlin K, Tiblad E. *J Perinatol.* 2022 Jun;42(6):702-707. doi: 10.1038/s41372-022-01345-1. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35194159 **Free PMC article.**

**Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants.** Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Singapore Med J. 2006 Feb;47(2):147-51. PMID: 16435058 **Free article.**

**Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates.** Thibault M, McMahan J, Faubert G, Charbonneau J, Malo J, Ferreira E, Mohamed I. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014 Jan;19(1):42-8. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42. PMID: 24782691 **Free PMC article**

**Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment.** Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. J Pediatr Endocrinol Metab. 1999 Jul-Aug;12(4):549-53. doi: 10.1515/jpem.1999.12.4.549. PMID: 1041797

**Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis.** Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. J Pediatr. 2004 Sep;145(3):317-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.038. PMID: 15343182

**Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-**

**associated liver disease in infants.** Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, Benka AU, Sindjić S, Maksimović R. *Srp Arh Celok Lek.* 2014 Mar-Apr;142(3-4):184-8. doi: 10.2298/sarh1404184s. PMID: 24839773 **Free article.**

**Ursodeoxycholic acid for preventing parenteral nutrition-associated cholestasis in**

**neonates: A systematic review and meta-analysis.** Anne RP, Kadyada SP, Aradhya AS, Oleti TP. *Fundam Clin Pharmacol.* 2024 Aug;38(4):685-694. doi: 10.1111/fcp.12993. Epub 2024 Feb 11. PMID: 38342497 Review. **Artigo Gratis!**

**Ursodeoxycholic acid prevention on cholestasis associated with total parenteral nutrition**

**in preterm infants: a randomized trial.** Liu SY, Chang LW, Wang J, Xie M, Chen LL, Liu W. *World J Pediatr.* 2022 Feb;18(2):100-108. doi: 10.1007/s12519-021-00487-0. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34988851 Clinical Trial.

**Unconjugated Hyperbilirubinemia.** Singh A, Koritala T, Jialal I. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 31747203 **Free Books & Documents**

Ursodeoxycholic Acid and SMOFlipid for

Treating Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Infants. Al-Alaiyan S, Elsaidawi W, Alanazi AM, Qeretli RA, Abdulaziz NA, Alfattani A. *Cureus*. 2022 Feb 9;14(2):e22060. doi: 10.7759/cureus.22060. eCollection 2022 Feb. PMID: 35295369 **Free PMC article.**

Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasi

s. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kemble N, Kaki S, Sutsko R, Saslow JG, Stahl GE. *J Perinatol*. 2006 Sep;26(9):550-5. doi: 10.1038/sj.jp.7211570. PMID: 16940972

► Twice-weekly fluconazole prophylaxis in

premature infants: association with cholestasis. Bhat V, Fojas M, Saslow JG, Shah S, Sannoh S, Amendolia B, Pyon K, Kemble N, Stahl G, Aghai ZH. *Pediatr Int*. 2011 Aug;53(4):475-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03286.x. PMID: 21040197 Clinical

Trial. Parenteral nutrition-associated liver disease:

a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. Thibault M, McMahon J, Faubert G, Charbonneau J, Malo J, Ferreira E, Mohamed I. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014 Jan;19(1):42-8. doi: 10.5863/1551-6776-19.1.42. PMID: 24782691 **Free PMC article**



**MUITO OBRIGADO!**

# HOMENAGEM A UM ANJO DA NOSSA UNIDADE



# HOMENAGEM A DRA. JOSILEIDE DE CASTRO



A gente é totalmente substituível no que faz, mas não no que é. o que você faz, outra pessoa pode até fazer. mas quem você é, é inigualável no coração de quem te ama.



Galaxy S24 Ultra



**PARABÉNS JOSY** pelas: resiliência, pontualidade, capacidade, conhecimento, responsabilidade, dedicação, humildade (característica dos grandes!), conciliadora, disciplina, grande capacidade de conviver com o stress, o sofrimento, a dor e a vontade de resolver problemas alheios

29/8/2024