

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

THAIS COSTA NASCENTES QUEIROZ

**ATRESIA BILIAR:
avaliação em dois períodos
distintos em um serviço de referência**

**BELO HORIZONTE
2012**

THAÍS COSTA NASCENTES QUEIROZ

**ATRESIA BILIAR:
avaliação em dois períodos
distintos em um serviço de referência**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira.

**BELO HORIZONTE
2012**

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

À minha mãe, que tanto me incentivou e apoiou. É com saudades que agradeço os dias que estive ao meu lado me ensinando a seguir pelo bom caminho e a exercer a profissão dignamente.

Para sempre terei a sua presença em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira, pela oportunidade, confiança e por enriquecer minha pesquisa com sua orientação e ajuda valiosa.

À Profa. Mariza Leitão Valadares Roquete, pelo aprendizado e por todo o material fornecido para realização desse trabalho.

À equipe de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica, por todo apoio e ensinamentos.

Aos meus amigos, pelo carinho e torcida.

Ao meu pai e ao meu irmão, por estarem ao meu lado apesar da distância.

À minha irmã, pela cumplicidade e alegrias.

Em especial, a você Rodolfo, por tudo o que você fez e faz por mim, seja na vida profissional ou afetiva. Amo-te. Esta conquista também é sua.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DA LITERATURA

FIGURA 1 - Algoritmo de diagnóstico para a AB.....	28
FIGURA 2 - Protocolo de tratamento de colangite.....	42
FIGURA 3 - Escala cromática das fezes, estabelece as cores de fezes normais e suspeitas em relação à presença de colestase neonatal	55

MÉTODOS

FIGURA 1 - Distribuição da população estudada	71
FIGURA 2 - Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas-UFMG para abordagem do paciente colestático	75

ARTIGO

FIGURA 1 - Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas-UFMG para abordagem do paciente colestático	83
GRÁFICO 1 - Sobrevida do grupo de pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com até 120 dias de vida que evoluíram sem fluxo biliar	92
GRÁFICO 2 - Sobrevida do grupo de pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com até 120 dias de vida que evoluíram com fluxo biliar	93

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1 - Mecanismos propostos para patogênese da AB	19
TABELA 2 - Comparação entre autores dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da presença do cordão triangular para o diagnóstico de AB	27
TABELA 3 - Comparação entre autores dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da biópsia hepática para o diagnóstico de AB.....	29
TABELA 4 - Diagnóstico diferencial de colestasae neonatal	33
TABELA 5 - Relação entre o diâmetro dos remanescentes ductais do <i>porta hepatis</i> e estabelecimento do fluxo biliar	49
TABELA 6 - Escore dos remanescentes ductais	50

ARTIGO

TABELA 1 - Principais achados laboratoriais dos 95 pacientes com idade à cirurgia inferior a 120 dias de vida	86
TABELA 2 - Principais achados clínicos dos 95 pacientes com idade à cirurgia inferior a 120 dias de vida	87
TABELA 3 - Principais achados do US na casuística II	89
TABELA 4 - Principais achados da biópsia hepática na casuística II	90
TABELA 5 - Correlação entre idade à cirurgia de Kasai quanto à presença de cirrose nas casuísticas I e II.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Atresia biliar
ALT	Alanina aminotransferase
ANCA	Anticorpo antineutrófilo citoplasmático
AST	Aspartato aminotransferase
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BSEP	Bomba de transporte dos sais biliares
CMV	Citomegalovírus
COMUT	Programa de Comutação Bibliográfica
CTI	Centro de terapia intensiva
DBEH	Ductos biliares extra-hepáticos
DBIH	Ductos biliares intra-hepáticos
DP	Desvio-padrão
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
FA	Fosfatase alcalina
GEHped	Grupo de estudos de hepatologia pediátrica brasileiro
GGT	Gama glutamiltransferase
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da UFMG
HDA	Hemorragia digestiva alta
HLA	Antígeno leucocitário humano
HRI	Índice de resistência da artéria hepática
IQ	Intervalo interquartil
M	Masculino
MDR3	Proteína de resistência multidrogas
µm	Micromêtros
NV	Nascidos vivos
PCR	Reação de cadeia de polimerase
PFIC	Colestase intra-hepática familiar progressiva
SI	Sem informação
SMZ-TMP	Sulfametoxazol-trimetoprim
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCL	Triglicérides de cadeia longa
TCM	Triglicérides de cadeia média
TFN	Fator de necrose tumoral
UDCA	Ácido ursodesoxicólico
US	Ultrassom
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
REFERÊNCIAS	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 DEFINIÇÕES	17
2.2 CLASSIFICAÇÃO	18
2.3 ETIOPATOGENIA.....	18
2.3.1 Defeito na morfogênese	20
2.3.2 Defeito na circulação pré-natal	21
2.3.3 Desregulação imune	21
2.3.3.1 <i>Autoimunidade na AB</i>	22
2.3.4 Infecções	23
2.3.5 Exposição a toxinas	24
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
2.5 DIAGNÓSTICO	25
2.5.1 Laboratorial	25
2.5.2. Ultrassom	26
2.5.3 Biópsia hepática	28
2.5.4 Colangiografia	30
2.5.4.1 <i>Colangiografia perioperatória</i>	30
2.5.4.2 <i>Colangiopancreatografia retrograda endoscópica</i>	30
2.5.4.3 <i>Colangiorressonância</i>	30
2.5.5 Tubagem duodenal e cintilografia hepatobiliar	31
2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	32
2.7 TRATAMENTO	34
2.7.1 Portoenterostomia hepática	34
2.7.1.1 <i>Revisão cirúrgica após a portoenterostomia hepática</i>	35
2.7.1.2 <i>Tratamento clínico após a portoenterostomia</i>	35

2.7.1.2.1 Terapêutica nutricional	35
2.7.1.2.2 Corticosteróides	37
2.7.1.2.3 Ácido ursodesoxicólico	38
2.7.1.2.4 Antibióticos	39
2.7.2 Transplante hepático	39
2.8 COMPLICAÇÕES	41
2.8.1 Colangite.....	41
2.8.2 Hipertensão Porta	43
2.8.3 Prurido	44
2.8.4 Cistos intra-hepáticos	44
2.8.5 Outras complicações	44
2.9 PROGNÓSTICO	45
2.9.1 Idade à cirurgia	45
2.9.2 Fluxo biliar.....	46
2.9.3 Tipo de atresia.....	47
2.9.4 Forma da atresia	47
2.9.5 Biópsia hepática	48
2.9.6 Ultrassom	50
2.9.7 Bilirrubina	51
2.9.8 Habilidade cirúrgica.....	51
2.9.9 Pressão porta no momento da cirurgia de Kasai	52
2.9.10 Resistência da artéria hepática	52
2.9.11 Colangite	52
2.9.12 Hemorragia digestiva alta	53
2.9.13 Sobrevida.....	53
2.10 SCREENING PARA AB	54
2.11 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS	57
3 OBJETIVOS	69

3.1 OBJETIVO GERAL	69
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	69
4 MÉTODOS	70
4.1 DESENHO DO ESTUDO	70
4.2 LOCAL, POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	70
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	71
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	71
4.5 PROTOCOLO DO ESTUDO.....	72
4.5.1 Coleta de dados	72
4.5.2 Abordagem propedêutica.....	73
4.6 VARIÁVEIS AVALIADAS E DEFINIÇÕES.....	75
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	76
4.8 METODOLOGIA DA REVISÃO DA LITERATURA.....	76
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	77
REFERÊNCIAS	77
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
5.1 ARTIGO - ATRESIA BILIAR: AVALIAÇÃO EM DOIS PERÍODOS DISTINTOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA.....	78
REFERÊNCIAS	98
6 COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES.....	103
ANEXOS	105
ANEXO A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS.....	105
ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	110

1 INTRODUÇÃO

A atresia biliar (AB) é uma doença exclusiva da infância¹, sendo a principal causa de transplante hepático em crianças (responsável por 50% das indicações)^{2,3}, com uma incidência que varia de 1:5000 a 1:18000 nascidos vivos⁴⁻⁸, com pequeno predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{9,10}. É uma afecção dos ductos biliares intra e extra-hepáticos sem etiologia definida, decorrente de um processo inflamatório que provoca ausência ou obliteração progressiva dos ductos^{11,12}. Sempre deve ser lembrada como um possível diagnóstico quando manifestação de icterícia com características colestatícas se prolonga além do 14º dia de vida¹³.

A maioria das crianças com AB nasce a termo e apresenta bom peso ao nascimento. Elas apresentam icterícia, fezes acólicas, colúria, déficit de crescimento e hepatomegalia. A esplenomegalia pode ser encontrada, mas é uma manifestação tardia e implica em fibrose hepática avançada com desenvolvimento precoce de cirrose¹⁴. Nos estágios mais avançados da doença, além de esplenomegalia, observar-se varizes esofágicas ou sangramento por rotura das mesmas, ascite, aranha vascular e circulação colateral secundários à hipertensão portal e a cirrose hepática^{3,9}. A AB pode ocorrer de duas formas: embrionária ou fetal e a perinatal ou adquirida¹⁵. A forma fetal é, em 10 a 20% dos casos, associada à anomalia congênita, sendo a síndrome da poliesplenia a mais frequente. E a forma perinatal acomete o restante, 80-90%, e não é associada a anomalia congênita¹⁶.

A etiopatogenia é desconhecida e existem diversas hipóteses especulativas na tentativa de elucidá-la. É provável sua natureza multifatorial¹⁷, em que aspectos genéticos e do meio ambiente interagem promovendo a obliteração da árvore biliar^{16,18}. O diagnóstico de atresia biliar é baseado, principalmente, na avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e histológica. A intervenção cirúrgica precoce - cirurgia de Kasai - é um dos principais fatores de bom prognóstico descrito na literatura¹⁹⁻²⁴, por isso a propedêutica deve ser concluída antes de seis semanas de vida²⁵.

A cirurgia de Kasai – portoenterostomia - alternativa terapêutica para os pacientes com esta patologia, consiste na anastomose de um conduto intestinal à superfície do hilo hepático para se obter fluxo biliar³. Tal procedimento mostra-se bem sucedido

em 70 a 80% dos pacientes operados antes dos 60 dias de vida; o fluxo biliar é restabelecido em 40 a 50% daqueles que tiveram a correção feita entre 60 e 90 dias de vida e reduz-se para 25% nos lactentes com mais de 90 dias^{3,5}. Caso não seja realizada a cirurgia, inevitavelmente ocorrerá a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito com 1 ano de idade em 50 a 80 % das crianças, e até os 3 anos em 90 a 100% dos pacientes^{3,26}. Para aqueles que não foram submetidos à cirurgia ou esta fracassou, isto é, não obtiveram fluxo biliar no pós-operatório, o transplante hepático é a única alternativa²⁷. Mesmo quando a portoenterostomia é bem sucedida, a maioria dos pacientes evolui com cirrose e apenas 20% sobrevive até os 20 anos sem o transplante²⁸.

O Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), criado na década de 70 pelo Prof. Francisco José Penna, agrega hoje diversos profissionais entre professores, alunos de pós-graduação e residentes. O ambulatório de hepatologia, parte deste serviço, é referência em todo o estado de Minas Gerais e atende crianças e adolescentes sob a supervisão da Profa. Mariza Leitão Valadares Roquete e do Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira. A contribuição de todos no desenvolvimento do trabalho com os pacientes e também em pesquisas é ponto fundamental para o aprimoramento do serviço prestado.

Este grupo de profissionais ao estudar os casos com AB no período compreendido entre julho de 1983 a setembro de 1993¹¹, verificou um encaminhamento tardio dos pacientes para o HC-UFMG, além de um tempo de propedêutica prolongado. Com o objetivo de melhorar os resultados, desde 1998, estabeleceu-se um protocolo de propedêutica de colestase, visando agilidade no diagnóstico. O presente estudo tem como interesse caracterizar duas épocas distintas, avaliando se ocorreu alterações quanto idade de encaminhamento das crianças, idade cirúrgica, duração da propedêutica, resultados cirúrgicos quanto à presença de fluxo biliar e sobrevida entre dois períodos.

Este trabalho será apresentado de acordo com as normas determinadas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, possibilitando que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigo(s) científico(s), visando ao aumento da divulgação e do alcance dos estudos

científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

- Revisão da literatura
- Objetivos
- Métodos
- Resultados e discussão (Artigo): “Atresia Biliar: Avaliação em dois períodos distintos em um serviço de referência”. Artigo científico que seguirá as normas do Jornal de Pediatria (<http://www.jpmed.com.br/ParaAutores.aspx?aba=1>), de conformidade com os “Requisitos Uniformes para Revisões Submetidas a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. O artigo será submetido à publicação no Jornal de Pediatria.
- Comentários finais e conclusões
- Anexos

REFERÊNCIAS

1. Santos dos J, Cerski C, da Silva V. Fatores relacionados ao prognóstico da atresia biliar pós-portoenterostomia. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):341–6.
2. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996;23(6):1682–92.
3. Carvalho E, Ivantes C. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):105–20.
4. Hsiao C-H, Chang M-H, Chen H-L, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47(4):1233–40.
5. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;37(1):4–21.
6. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003;38(7):997–1000.

7. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *PEDIATRICS* 1997;99(3):376–82.
8. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;42(1):93–9.
9. Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(5):435–40.
10. Carvalho E de, Santos JLD, Silveira TRD, et al. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(6):473–9.
11. Roquete MLV. Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos no Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1994.
12. Li S-X, Zhang Y, Sun M, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol* 2008;14(22):3579–82.
13. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *The Lancet* 1989;1(8635):421–3.
14. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007;92(12):1132–5.
15. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992;16(4):1069–83.
16. Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011;100(1):49–53.
17. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;43 Suppl 1:S23–9.
18. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374(9702):1704–13.
19. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *PEDIATRICS* 2009;123(5):1280–6.
20. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25(10):1076–80; discussion1081.
21. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *The Journal of Pediatrics* 2007;151(6):659–65, 665.e1.

22. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30(3):606–11.
23. Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44(1):75–84.
24. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46(3):299–307.
25. Lilly JR, Karrer FM. Contemporary surgery of biliary atresia. *Pediatr Clin North Am* 1985;32(5):1233–46.
26. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363(9418):1354–7.
27. Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *PEDIATRICS* 2009;123(5):e951–2.
28. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007;46(2):566–81.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÕES

A atresia biliar (AB) é o resultado final do processo inflamatório que afeta os ductos biliares intra e extra-hepáticos, levando à fibrose e à obliteração do trato biliar e consequentemente desenvolvimento da cirrose biliar¹. É uma doença exclusiva da infância², cuja incidência relatada é de 1:9640 nascidos vivos (NV) no Japão³, 1:8000 NV nos países asiáticos⁴ (sendo que Taiwan 1:5000 NV)⁵, 1:14000 NV nos EUA⁶ e 1:18000 NV em países europeus⁴, com pequeno predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{7,8}. Trata-se da principal causa de transplante hepático em crianças, sendo responsável por cerca de 50% das suas indicações^{1,9}. A AB foi a doença subjacente mais frequente entre os pacientes pediátricos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) submetidos ao transplante hepático, 14 dos 40 (35%) transplantados¹⁰.

A AB pode ocorrer de duas formas: embrionária ou fetal e a perinatal ou adquirida^{1,11}. A forma embrionária é responsável por 10 a 35% dos casos e, em geral, as crianças apresentam icterícia precoce (primeiras três semanas), sendo comum que a icterícia fisiológica seja seguida pela colestática¹. A forma fetal é associada à anomalia congênita em 10 a 20% dos casos, sendo que as crianças com esta forma, ao nascer, apresentam baixo peso⁹. A associação com a síndrome da poliesplenia é a mais frequente, isto é, em 8 a 12% dos pacientes com AB, sendo caracterizada pela poliesplenia, fígado na linha média, interrupção da veia cava inferior, *situs inversus*, veia porta pré-duodenal e má rotação intestinal⁴. Outras malformações congênitas como anomalias cardíacas, atresias esofágica, duodenal ou jejunal, fissura palatina e rins policísticos podem ser observadas na forma fetal⁹. É também caracterizada pela ausência de remanescentes de ductos biliares no ligamento hepatoduodenal^{1,2}.

A forma perinatal ou adquirida acomete 65 a 90% dos casos¹ e, em geral, não é associada a anomalias congênitas. Além disso, existem remanescentes de ductos biliares no ligamento hepatoduodenal^{1,2}. Os recém-nascidos acometidos apresentam bom peso ao nascimento⁹; icterícia e acolia fecal de início tardio, entre duas e quatro semanas de vida, após um período de fezes coradas⁴.

2.2 CLASSIFICAÇÃO

A AB pode ser classificada de acordo com o local da obstrução dos ductos biliares, que pode acontecer em qualquer ponto da árvore biliar extra-hepática¹². Existem três tipos macroscópicos de AB: no tipo 1, a atresia está limitada ao ducto biliar comum, sendo patentes os ductos proximais; no tipo 2, o ducto hepático se encontra atrésico, mantendo-se pérvios os ductos proximais; no tipo 3, toda a árvore biliar está envolvida, estendendo-se ao *porta hepatis*. Cerca de 10% dos casos de AB são do tipo 1 e 2 e aproximadamente 90% do tipo 3^{13,14}.

O termo atresia biliar extra-hepática é derivado da obliteração dos ductos biliares extra-hepáticos (DBEH). Inicialmente, acreditava-se que AB era o resultado isolado da obstrução total e segmentar dos DBEH, levando a esta classificação correta ou incorretamente em 3 tipos. Porém, o insucesso da portoenterostomia de Kasai para a cura da doença e a necessidade do transplante hepático em mais de 65% dos pacientes, levaram os investigadores a examinarem os ductos biliares intra-hepáticos (DBIH) mais cuidadosamente, concluindo que AB é uma doença panbiliar afetando tanto DBEH e DBIH¹⁵.

2.3 ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia é desconhecida e existem diversas hipóteses especulativas tentando elucidá-la. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a obliteração da árvore biliar. Carvalho *et al*⁹ resumem a etiopatogenia dessa doença da seguinte maneira: muitas hipóteses são discutidas na literatura, sendo que a maioria dos autores enfatiza a lesão biliar desencadeada por um agente perinatal, provavelmente viral, perpetuada pela reação imune em pacientes com provável suscetibilidade genética.

É um grande desafio pesquisar a patogênese da AB devido a sua natureza multifatorial¹⁶. Os conhecimentos atuais sobre a mesma sugerem que ela é uma doença heterogênea e talvez um fenótipo comum de várias outras doenças¹. A tabela 1 resume os principais mecanismos envolvidos na patogênese da atresia biliar.

TABELA 1 - Mecanismos propostos para patogênese da AB.

Mecanismos	Evidências
Defeito na morfogênese	Coexistência de outras malformações ¹ . Camundongo <i>inv</i> : modelo de obstrução biliar e <i>situs inversus</i> ⁹ . Mutações nos genes da lateralidade (CFC1, ZIC3) em pacientes atrésicos e com defeitos da lateralidade ^{1,4,17} . Alterações do remodelamento da placa ductal ^{4,17} .
Defeito na circulação pré-natal	Desvascularização intraútero resulta em ductos biliares extra-hepáticos alterados ⁹ .
Desregulação imune	Perfil hepático com predomínio da resposta TH1 ¹⁸ . Prevenção da obstrução inflamatória dos ductos biliares em camundongos deficientes de interferon gama ¹⁹ . Aumento da frequência dos alelos HLA-B12, B8, DR3 ^{17,20,21} .
Infecções virais	Detecção de vírus (CMV, rotavírus, reovírus e outros) em crianças com atresia biliar ^{4,22-24}
Exposição a toxinas	Casos associados na mesma época e região ^{1,4} .

Fonte: Bezerra *et al*¹⁶, modificado.

Rolleston & Hayane²⁵ foram os primeiros a descrever o mecanismo de obstrução progressiva dos ductos biliares²⁵. Eles achavam que a colangite progredia de forma descendente para os ductos biliares extra-hepáticos provocando uma colangite obliterante^{4,26}.

Tan *et al*²⁷ acreditavam que a AB seria a consequência de uma aberração de desenvolvimento ocorrida entre 11 e 13 semanas de gestação, com formação inadequada da bainha mesenquimatosa em torno dos ductos biliares em desenvolvimento no hilo hepático. O comprometimento da sustentação dessas estruturas resultaria em ductos distorcidos e propensos à ruptura, com extravasamento de bile através dos ductos anômalos, principalmente no período

perinatal e com reação inflamatória intensa provocando obliteração da árvore biliar²⁷.

A AB é um fenótipo resultante de vários processos patogênicos que culmina na obstrução da árvore biliar^{4,17}. A maioria dos casos da doença se apresenta na forma perinatal ou adquirida, presumindo-se que nesta forma as crianças nasçam com o sistema biliar patente e um dano perinatal provoca uma inflamação ductal progressiva e o início do processo fibro-obliterativo. Embora a etiologia dessa forma não seja completamente entendida, vários fatores precipitantes são propostos: infecção, toxinas, defeito vascular e mediadores imunes. Já na outra forma, denominada fetal ou embrionária, defeitos na morfogênese secundários às mutações nos genes que regulam o desenvolvimento biliar têm sido incriminados como mecanismos causadores¹⁷.

2.3.1 Defeito na morfogênese

Acredita-se que não seja uma doença hereditária, mas é possível que fatores genéticos possam participar da sua patogênese. Falam a favor dessa hipótese: o relato de casos em familiares, embora o risco de recorrência familiar seja baixo⁹, a predominância em caucasianos e a coexistência de outras anomalias, principalmente as alterações de lateralidade, presentes na forma embrionária da AB¹.

Os genes mais estudados são os relacionados com a lateralidade (*inversina*) e com o desenvolvimento das vias biliares. Camundongos *inv* com uma mutação espontânea do gene *inversina* no cromossoma 4 apresentaram *situs inversus* abdominal total, icterícia obstrutiva e morte na primeira semana de vida. Uma análise detalhada do sistema biliar destes animais demonstrou a presença de obstrução das vias biliares extra-hepáticas e proliferação ductular intra-hepática. Porém, a ausência de inflamação ou necrose no parênquima hepático desses animais não é compatível com características histológicas observadas nos lactentes com AB⁹. Mutações nos genes da lateralidade (CFC1, ZIC3) em pacientes atrésicos e com defeitos da lateralidade estão sendo estudadas^{1,4,17}.

Alterações no remodelamento da placa ductal também podem estar envolvidas na patogênese. A placa ductal origina-se de um subtipo de hepatoblastos que se diferencia, na 5ª semana de gestação, em um anel de células precursoras biliares

que envolvem os ramos portais e o mesênquima que os circundam. O remodelamento do anel ocorre nas 6-7 semanas seguintes, sendo que o anel celular torna-se, parcialmente, de dupla camada. Em seguida, ocorre o desenvolvimento de dilatações focais entre as camadas, que darão origem aos ductos biliares do trato portal. Quando anormal, esse remodelamento leva à malformação da placa ductal, presente na fibrose hepática congênita e em outras displasias ductais^{4,17}.

Polimorfismos nos genes HNF6, HNF1-B, JAGGED 1, PKDH1 ou outros genes relacionados com a regulação do remodelamento da placa ductal podem agir como fatores de susceptibilidade ou genes modificadores necessários, mas não suficientes para o desenvolvimento da AB¹⁷.

2.3.2 Defeito na circulação pré-natal

Dano vascular durante o desenvolvimento hepatobiliar fetal tem sido implicado na patogênese da AB¹. Vários investigadores demonstraram arteriopatia nos ramos da artéria hepática na árvore biliar extra-hepática de pacientes atrésicos^{4,28}. Propõem-se que a vasculopatia pode ser a lesão primária dos pacientes com a doença, porém não está claro se ela é causa ou consequência²⁹. A associação entre a doença e anomalias da veia porta e artéria hepática sugere que uma lesão isquêmica intraútero poderia influenciar o desenvolvimento das vias biliares⁹.

2.3.3 Desregulação imune

Até os dias atuais, o papel do sistema imune no dano e obstrução dos ductos biliares é precariamente entendido, por isso tornou-se foco de intensa investigação¹⁷. Bezerra *et al*¹⁸ usaram técnicas de expressão gênica para analisar fragmentos hepáticos de pacientes atrésicos e observaram a ativação de genes pró-inflamatórios, com aumento do interferon gama e da osteopontina. Isso sinaliza a resposta T_H1 e a desativação de genes relacionados às imunoglobulinas, sugerindo inibição da via T_H2.

O interferon gama parece ter um papel importante no processo inflamatório obstrutivo. Tal fato foi confirmado em um estudo com camundongos que inicialmente não evoluíram com obstrução biliar após a inoculação do rotavírus, mas que após administração do interferon gama desenvolveram o processo atrésico¹⁹.

A disfunção imune tem sido evidenciada através da hipótese de uma lesão no epitélio ductal biliar, após uma agressão viral, por exemplo, leva à expressão anormal do antígeno leucocitário humano HLA-DR no epitélio biliar. A sua presença sugere que essas células estejam se comportando como apresentadoras de antígenos para linfócitos T CD4+ com subsequente diferenciação e proliferação das células efectoras T_H1, com liberação local de interleucina-2, interferon gama e fator de necrose tumoral (FNT). O interferon gama estimula a liberação do FNT e de óxido nítrico pelos macrófagos que provocam, por sua vez, apoptose, necrose, obstrução e fibrose do epitélio ductal biliar¹⁷.

Sokol *et al*¹⁸ expõem que uma reação cruzada entre antígenos virais e biliares poderia desencadear uma resposta imune contra o vírus e também contra antígenos dos ductos biliares. A persistência desta agressão levaria a progressão da doença⁹.

Silveira *et al*²⁰ detectaram o HLA em 55 pacientes com AB, sendo 8 com a forma embrionária e 47 com a forma perinatal. O HLA-B12 estava presente em 49% dos pacientes com a forma perinatal e em 23% dos controles, sendo que os haplotipos A9-B5 e A28-B35 também foram associados à doença na população europeia. Contudo, um grupo espanhol não verificou a presença de qualquer HLA com AB³¹.

A-Kader *et al*²¹ observaram um aumento na frequência do HLA-B8 e do DR3 em 18 crianças do Egito com AB e sem malformações congênitas. O B8 era presente em 83,3% dos pacientes atresícos e em 6,5% na população geral. O DR3 constava em 94,4% dos que apresentavam a doença e em 14,9% dos controles. Esses achados são interessantes porque os haplotipos HLA-B8 e DR3 são frequentemente encontrados na colangite esclerosante primária e na doença inflamatória intestinal.

2.3.3.1 Autoimunidade na AB

A AB apresenta características de muitas doenças autoimunes, tais como a predominância pelo sexo feminino e a aparente precipitação por um processo infeccioso viral⁴. Além disso, a natureza progressiva da lesão hepática, a presença de linfócitos no fígado e a associação com determinados tipos de HLA sugerem um ataque persistente, possivelmente autoimune⁹.

Crianças com AB que foram submetidas ao transplante hepático têm 2,5% mais

risco de desenvolver hepatite autoimune *de novo* após o transplante³². Talvez, isso indique uma predisposição genética para doença autoimune¹⁷.

Estudos têm investigado a circulação de autoanticorpos nos pacientes com AB, Vasiliauskas *et al*³³ revelaram que 10 de 11 pacientes com a doença foram positivos para IgG e IgM anticorpo antineutrófilo citoplasmático (ANCA), com altos níveis de IgM-ANCA em pacientes com AB, quando comparados com crianças e adultos com outras doenças hepáticas.

2.3.4 Infecções

Vários estudos examinam a possibilidade da AB resultar de uma infecção viral oculta. Muitos casos são relatados na mesma época e região, o que apóia essa etiologia infecciosa¹.

Vinte e três pacientes com AB foram analisados quanto ao citomegalovírus (CMV) por meio de histologia hepática, sorologia e cultura. Dentre eles, 21 foram avaliados apropriadamente quanto ao CMV e 5 (24%) foram positivos para tal vírus²².

Um recente estudo brasileiro detectou IgM positivo para CMV em 28,5% dos pacientes com AB ou cisto de colédoco³⁴. Fischler *et al*³⁵ mostraram a presença do DNA deste vírus no fígado de 50% das crianças com AB cujas mães tinham sorologia positiva para CMV. Entretanto, um grupo canadense não encontrou este agente nos remanescentes ductais de 12 crianças atrésicas³⁶.

O rotavírus do grupo C também é investigado como responsável pela doença. Riepenhoff-Talty *et al*²³ examinaram tecidos hepatobiliares de pacientes com AB visando constatar a infecção através da reação de cadeia de polimerase (PCR). Dez dos 18 pacientes com o diagnóstico de atresia mostraram evidência do RNA do rotavírus e nenhum dos 12 controles que apresentavam doença hepática. Ao contrário, Bobo *et al*³⁷ não detectaram o RNA do rotavírus dos grupos A, B ou C em 10 pacientes com AB e em 14 controles com hepatopatia pela técnica de PCR. Contudo, quase a metade dos pacientes deste estudo tinha mais de 12 meses de idade quando o tecido hepático foi obtido, o que poderia tornar a sua identificação mais difícil^{4,17}.

Reovírus foi associado à atresia biliar após a observação que camundongos

infectados por este vírus apresentavam um quadro semelhante ao da doença²⁴. Estudos sorológicos sugeriram um aumento da taxa de infecção pelo reovírus em pacientes com AB e hepatite neonatal^{38,39}. Esses achados não foram reproduzidos por outros autores^{40,41}. Tyler *et al*⁴² demonstraram, através da PCR, a presença do reovírus no tecido hepático, vesícula ou ductos biliares remanescentes em 55% dos pacientes com AB e em apenas 15% dos controles com doença hepática ou biliar que não era AB ou cisto de colédoco. Foram incluídos nessa pesquisa apenas pacientes com menos de 12 meses.

O vírus da hepatite B já foi proposto como agente etiológico, porém, estudos subsequentes não demonstraram associação entre os vírus hepatotróficos comuns (hepatite A, B ou C) e AB⁴.

Outros vírus já foram identificados nos pacientes com AB, como o papilomavírus humano e herpes vírus. O papel destes na patogênese da doença é incerto e requer mais investigação^{4,17}.

Nenhuma pesquisa até o momento conseguiu comprovar, definitivamente, o papel de um vírus específico como agente etiológico da AB, tampouco explicar o porquê alguns vírus, que acometem milhões de crianças, ocasionam lesão biliar em apenas um pequeno percentual delas. Possivelmente, uma predisposição imunogenética poderia justificar tal dado⁹.

Há poucos dados na literatura sobre infecção bacteriana como causa de AB¹⁷.

2.3.5 Exposição a toxinas

Casos ocorridos na mesma época e região têm levantado a hipótese de que toxinas do meio ambiente poderiam estar envolvidas no mecanismo da AB^{1,4}, embora não existam evidências na literatura sobre alguma toxina específica que cause a doença em seres humanos. Gestantes expostas a substâncias tóxicas têm sido consideradas nas discussões da patogênese da mesma¹.

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A AB deve ser lembrada como um possível diagnóstico quando a icterícia com características colestáticas se prolonga além do 14º dia de vida⁴³. A maioria das

crianças com AB nasce a termo e apresenta bom peso ao nascimento, icterícia, fezes acólicas, colúria, déficit de crescimento e hepatomegalia. A esplenomegalia pode ser encontrada em estágios tardios da doença, secundária à fibrose hepática avançada com desenvolvimento de cirrose e consequente hipertensão porta⁴⁴. Em decorrência disso, pode-se observar aranhas vasculares, circulação colateral, ascite, varizes esofagogástricas e hemorragia por ruptura das mesmas^{7,9}. Ocasionalmente, as crianças apresentam sangramento que é responsivo à vitamina K. Tal fato é comumente verificado nos pacientes em aleitamento materno e que não receberam vitamina K ao nascer⁴⁴.

Quando uma cuidadosa avaliação antropométrica é realizada, verifica-se uma redução da reserva de gordura e da massa corporal. Os pacientes com AB podem apresentar uma ingestão inadequada de proteínas e calorias em decorrência da anorexia, saciedade precoce devido às visceromegalias ou ascite, infecções recorrentes e má absorção de gordura em consequência do fluxo biliar prejudicado⁴⁵.

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1 Laboratorial

É importante identificar as crianças com icterícia colestática e estabelecer o diagnóstico precocemente para que elas se beneficiem do tratamento médico específico⁴.

É recomendado obter a dosagem de bilirrubina e suas frações em todo recém-nascido icterico após 2 semanas de vida ou naqueles que desenvolvem colúria, acolia fecal ou hepatomegalia^{4,46}. Laboratorialmente, é caracterizada por hiperbilirrubinemia direta - bilirrubina direta ≥ 2 mg/dL ou maior que 20% da bilirrubina total (ou >1 mg/dL, se bilirrubina total ≤ 5 mg/dL)⁴⁷, com elevação das enzimas tissulares (aspartato aminotransferase - AST e alanina aminotransferase - ALT) e das canaliculares (gama-glutamilttransferase - GGT e fosfatase alcalina - FA)^{4,14}, sendo que as canaliculares encontram-se mais elevadas que as tissulares⁹. Pacientes com AB tendem a apresentar níveis séricos mais altos de GGT do que os pacientes com colestase intra-hepática⁴⁸. A bilirrubina total raramente é maior que 12 mg/dL e pode ser tão baixa quanto 5 a 8 mg/dL. Em geral, os seus valores situam-se

entre 6 e 12 mg/dL. A bilirrubina direta é usualmente menor que 8 mg/dL apesar da obstrução completa das vias biliares^{4,9}. A fração conjugada é de 50 a 60% do total¹⁴.

2.5.2. Ultrassom

Na investigação do recém-nascido ou do lactente com icterícia resultante da hiperbilirrubinemia conjugada, a ultrassonografia abdominal está entre os exames de maior relevância diagnóstica⁴⁹. Trata-se de um método de investigação simples, rápido, não invasivo e, quando executado por profissional bem treinado, de excelentes resultados¹⁴. Tal exame deve ser precedido de 6 horas de jejum para que a vesícula biliar se mantenha repleta de bile. A vesícula biliar normal apresenta comprimento igual ou superior a 1,5 cm, não sendo visibilizada em 60% dos pacientes com AB. A ultrassonografia abdominal apresenta um papel importante na investigação da existência de dilatação das vias biliares, achado relacionado às obstruções extra-hepáticas. Além disso, é possível constatar a presença de poliesplenia ou outras anomalias associadas à AB⁵⁰.

Através desse método pode-se detectar imagens que contraindicam a biópsia hepática, tais como o hemangioma ou ascite volumosa. Também auxilia na definição de possibilidades diagnósticas como o cisto de colédoco^{9,50}.

O cordão triangular, uma imagem tubular situada na porção cranial da bifurcação da veia porta, representa a expressão ultrassonográfica do remanescente do tecido fibroso na região do *porta hepatis*⁵⁰. Ele vem sendo descrito como um achado ecográfico importante para o diagnóstico de atresia biliar^{14,50}. Em estudo baseado no achado do espessamento ecogênico periportal ou cordão triangular, realizado no Hospital das Clínicas da UFMG com 91 casos de colestase neonatal, a ultrassonografia realizada por um único profissional experiente revelou sensibilidade de 49%, especificidade de 100% e acurácia de 72,5%. Portanto, não houve exame falso-positivo e cerca de 50% dos casos de AB foram falso-negativos. A baixa sensibilidade desse recurso propedêutico demonstra a necessidade de associação com outro método para a triagem diagnóstica dos lactentes com colestase^{49,51}.

A tabela 2 é uma síntese das experiências ultrassonográficas de alguns autores para o diagnóstico da AB, com destaque para a presença do cordão triangular.

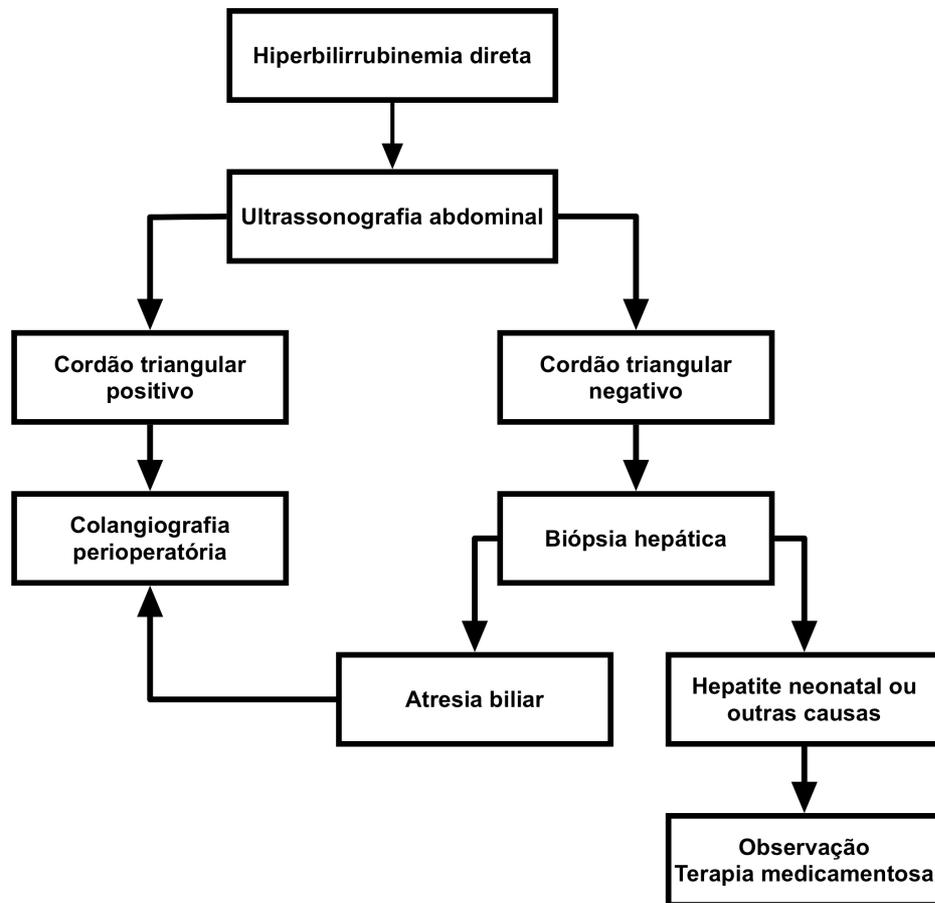
TABELA 2 - Comparação entre autores dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da presença do cordão triangular para o diagnóstico de AB.

Autores	País	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Park <i>et al</i> ⁵²	Coréia	61	85	100	95
Kendrick <i>et al</i> ⁵³	Cingapura	60	83,3	100	96,7
Kotb <i>et al</i> ⁵⁴	Egito	60	100	100	100
Kanegawa <i>et al</i> ⁵⁵	Japão	55	93	96	95
Lee <i>et al</i> ⁵⁶	Coréia	86	80	98	94
Roquete <i>et al</i> ⁵¹	Brasil	91	49	100	72,5

Fonte: Roquete *et al*⁵¹, modificado

Kotb *et al*⁵⁴ propuseram um novo algoritmo para avaliação diagnóstica do paciente com colestase neonatal (figura 1). A evidência do cordão triangular ao US é indicação de laparotomia com colangiografia perioperatória. Se o mesmo não for visibilizado ao US, recomenda-se a biópsia hepática e se a histopatologia revelar sinais de AB indica-se a laparotomia. Nos casos em que US e histologia não são sugestivos, impõem-se o acompanhamento clínico.

FIGURA 1 - Algoritmo diagnóstico para AB. Kotb *et al*⁵⁴, modificado.



2.5.3 Biópsia hepática

Trata-se de teste diagnóstico mais acurado para diferenciar AB das outras condições. Quando examinado por patologista experiente tem acurácia diagnóstica de 90 a 95%⁵⁷.

Os principais achados histopatológicos que caracterizam a doença são proliferação ductular provocando expansão dos espaços porta, inflamação portal e periportal, fibrose com *plugs* biliares nos dúctulos biliares, formação de pontes porta-porta, balonização e transformação gigantocelular dos hepatócitos^{4,9}.

Brough *et al*⁵⁸ concluíram que a presença de proliferação ductal em grau significativo foi o critério isolado mais importante para o diagnóstico de AB. Há autores que consideram a associação de fibrose do espaço porta à proliferação ductular o sinal

histopatológico patognomônico da doença⁵⁹. Carvalho *et al*⁹ expõem que, além da proliferação dos ductos biliares, a presença dos *plugs* nos dúctulos são os achados mais específicos para o diagnóstico da doença.

Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da UFMG analisou 90 biópsias hepáticas de crianças colestáticas, tendo como meta o padrão de obstrução extra-hepática compatível com AB. A sensibilidade, especificidade e acurácia da histopatologia hepática deste trabalho foi de 90,2%, 84,6% e 87,8%, respectivamente, revelando-se um recurso diagnóstico confiável^{49,51}. A tabela 3 mostra esses dados conforme algumas publicações.

TABELA 3 - Comparação entre autores dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da biópsia hepática para o diagnóstico de AB.

Autores	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Manolaki <i>et al</i> ⁶⁰	86	90,0	82,5	86,5
Tolia <i>et al</i> ⁶¹	24	95,6	90,0	93,9
Faweya <i>et al</i> ⁶²	27	83,3	100,0	92,6
Sanz & Castilla ⁶³	78	89,0	95,5	93,0
Lai <i>et al</i> ⁶⁴	121	92,9	97,6	96,8
Park <i>et al</i> ⁵²	43	90,0	96,0	93,0
Zerbini <i>et al</i> ⁵⁷	74	100,0	75,9	90,5
Roquete <i>et al</i> ⁵¹	90	90,2	84,6	87,8

Fonte: Roquete *et al*⁵¹, modificado

É importante enfatizar que a biópsia hepática realizada antes da 4ª semana de vida poderá não evidenciar a proliferação ductal e a fibrose, achados comumente observados na AB. Nessa situação, recomenda-se uma nova biópsia posteriormente⁶¹. Há também a recomendação do adiamento da biópsia hepática para a idade de seis semanas, ocasião em que o edema portal, a proliferação ductular e o infiltrado inflamatório estarão mais evidentes⁶⁵.

Segundo Azar *et al*⁶⁶ crianças com hiperbilirrubinemia direta e fezes acólicas devem ser submetidas à biópsia hepática sequencial até que ocorra melhora clínica ou até o diagnóstico ser estabelecido ou, ainda, até a possibilidade de atresia biliar ser descartada. No HC-UFMG, esta conduta não é realizada, em vez da realização da biópsia hepática seriada, o paciente é encaminhado para colangiografia perioperatória.

2.5.4 Colangiografia

2.5.4.1 Colangiografia perioperatória

Colangiografia perioperatória é indicada quando os demais métodos propedêuticos não definiram o diagnóstico. Os pacientes com colestase e possibilidade de apresentar AB ou aqueles em que a exclusão da doença foi impossível são submetidos a uma laparotomia para avaliação macroscópica, colangiografia perioperatória e biópsia hepática²⁶. Tal exame deve ser efetuado em centro médico capaz de executar a portoenterostomia de Kasai quando necessária¹⁴. Hartley *et al*⁶⁷ revelaram que este exame, que pode ser feito por via laparoscópica, é feito quando existe dúvida diagnóstica antes do procedimento cirúrgico e é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AB.

2.5.4.2 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica não é utilizada de rotina para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal porque é um exame invasivo e de alto custo⁹. Petersen *et al*⁶⁸ recomendam-na em todos os pacientes que os exames não invasivos foram inconclusivos e que a laparotomia exploradora e colangiografia foi indicada por suspeita de AB, porque ela evitou a cirurgia em 25% dos seus pacientes.

2.5.4.3 Colangiorressonância

Trata-se de um exame de alto custo, mas um instrumento importante no diagnóstico diferencial entre AB e hepatite neonatal nos países desenvolvidos. De acordo com os serviços que usam esta metodologia, ela deverá ser incorporada como procedimento de rotina nos casos de colestase neonatal¹⁴. Pode ser usada para excluir o diagnóstico de AB como causa da colestase por permitir visibilizar o trato

biliar⁶⁹. Norton *et al*⁷⁰ mostraram que a colangiorressonância possui sensibilidade de 90%, especificidade de 77% e uma acurácia de 82%.

2.5.5 Tubagem duodenal e cintilografia hepatobiliar

A tubagem duodenal é um método simples, de baixo custo, mas pouco utilizado e cuja negatividade para bile sugere processo obstrutivo¹⁴. Consiste na introdução de uma sonda radiopaca, posicionada entre 2a e 3a porção do duodeno, com coleta do líquido duodenal durante 24 horas para investigação da presença de pigmento biliar através da observação da cor^{26,71}. Tal exame é considerado positivo para drenagem biliar quando um fluido amarelo é observado, não necessitando de prolongá-lo e negativo quando o líquido amarelo não estiver presente. Nessa situação, o exame deve ser continuado por mais 24 horas e, se mantiver sem o fluido, é constatado um exame negativo, indicando o provável processo obstrutivo⁷¹.

LarrosaHaro *et al*⁷¹ realizaram a tubagem duodenal em 254 pacientes com icterícia colestática, sendo 111 crianças com AB (43,7%), 3 com exame positivo e 108 negativos. Nos pacientes não atrésicos, o mesmo foi positivo em 134 pacientes e negativo em 9, indicando sensibilidade de 97,3% e especificidade de 93,7%. Penna & Leão⁷² verificaram que a tubagem duodenal é um método útil na avaliação da criança com icterícia colestática com uma sensibilidade de 100%.

A cintilografia hepatobiliar tem um valor limitado para o diagnóstico de colestase neonatal. Nos casos em que se detecta a presença do radiotraçador no intestino, pode-se afirmar que as vias biliares estão pérvias, o que exclui a possibilidade de obstrução. Entretanto, a falha de excreção do mesmo para o intestino auxilia pouco⁹, pois apresenta alta sensibilidade, frequentemente 100% e valores discordantes quanto à especificidade, variando de 40 a 100%⁷³.

Com o intuito de estudar a permeabilidade das vias biliares extra-hepáticas, houve um entusiasmo temporário com tais exames. Esses recursos diagnósticos foram paulatinamente abandonados pelo Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFMG, em virtude da alta sensibilidade e da baixa especificidade desses procedimentos para o diagnóstico de obstrução biliar extra-hepática. Além disso, a tubagem duodenal foi considerada como um dos fatores responsáveis pela morosidade do processo diagnóstico devido a sua dificuldade técnica⁴⁹.

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da AB envolve uma enorme variedade de doenças que também cursam com icterícia colestática, caracterizadas por níveis de bilirrubina direta acima de 2 mg/dL ou maior que 20% da total^{44,74} (tabela 4). Em algumas situações o diagnóstico é retardado por ser confundido com a icterícia fisiológica do recém nascido e com icterícia do leite materno, que levam a hiperbilirrubinemia indireta⁴⁴.

As afecções extra-hepáticas de natureza obstrutiva têm quadro clínico indistinguível da AB, sendo o cisto de colédoco o exemplo mais comum²⁶. Dentre as causas de colestase neonatal, a apresentação clínica de hepatite neonatal idiopática é similar à AB, embora os pacientes com AB pareçam bem nutricionalmente e a doença predominar no sexo feminino e, enquanto os com hepatite neonatal idiopática são frequentemente masculinos, pequenos para idade gestacional e apresentam déficits de crescimento⁴.

TABELA 4: Diagnóstico diferencial de colestase neonatal

Localização	Causas
Intra-hepáticas	Infecções congênitas: virais, protozoários, bactérias
	Doenças metabólicas: galactosemia, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, deficiência de alfa1 antitripsina, fibrose cística, hipopituitarismo, deficiência de citrina, deficiência de arginase, distúrbios na síntese dos ácidos biliares e na cadeia respiratória
	Doenças de depósitos: hemocromatose neonatal, Niemann Pick tipo C, doença de Gaucher, doença de Wolman, glicogenose tipo 4
	Síndromes genéticas: Alagille, Turner, Down, Aagenases, Zellweger
	Formas hereditárias de colestase intra-hepática: doença de Byler, PFIC, deficiência de MDR3 e de BSEP
	Idiopáticas: hepatite neonatal idiopática, ductopenia não-sindrômica
	Toxinas e drogas: endotoxemia, colestase associada a nutrição parenteral, hidrato de cloral, antibióticos e outras drogas
Miscelâneas: Lúpus neonatal, fibrose hepática congênita, doença de Caroli, síndrome da bile espessa, histiocitose X	
Extra-hepáticas	Atresia biliar
	Cisto de colédoco
	Perfuração espontânea do ducto biliar comum
	Coledocolitíase
	Colangite esclerosante neonatal
	Estenose dos ductos biliares
Compressão externa (massas ou tumores)	

Fonte: Sokol *et al*⁴, modificado

PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva

MDR3: proteína de resistência multidrogas

BSEP: bomba de transporte dos sais biliares

2.7 TRATAMENTO

2.7.1 Portoenterostomia hepática

Após o diagnóstico seguro de AB, o próximo passo é a portoenterostomia hepática, também denominada de cirurgia de Kasai, introduzida por Kasai & Suzuku em 1959. A sua técnica consiste na secção transversal do cone fibroso dos remanescentes ductais situado na posição cranial e posterior à bifurcação da veia porta, seguida da anastomose de um conduto intestinal em Y-de-Roux, com alça em torno de 35-40 cm², à superfície do hilo hepático⁷⁵. É importante que a dissecção seja realizada além da bifurcação dos ramos da veia porta para que se obtenha fluxo biliar satisfatório⁹.

O tratamento cirúrgico para AB segue os seguintes princípios^{1,75}:

- Portoenterostomia deve ser o tratamento cirúrgico primário;
- Transplante hepático é apropriado para os pacientes com AB em que a portoenterostomia falhou;
- Transplante hepático deve ser postergado para o mais tarde possível para permitir o crescimento máximo;
- Transplante hepático deve ser adiado até a progressão da colestase, descompensação hepatocelular ou hipertensão porta grave;
- Múltiplas tentativas de revisão cirúrgica para correção do insucesso do procedimento de Kasai não são recomendadas porque elas podem tornar o transplante mais difícil e perigoso.

O sucesso da cirurgia é determinado pelo estabelecimento de fluxo biliar e resolução da icterícia¹. Se a cirurgia for realizada dentro dos primeiros 60 dias de vida, a portoenterostomia poderá drenar bile do fígado para o intestino em pelo menos 70 a 80% dos casos. Se feita entre 60 e 90 dias de vida, aproximadamente 40 a 50 % dos pacientes mostrarão drenagem biliar, quando realizada após os 90 dias de vida até 25% evoluirão com a drenagem e se for após os 120 dias de vida somente 10 a 20% apresentarão fluxo biliar⁴. Devido aos resultados tão ruins da portoenterostomia após os 90 dias de vida, sua indicação deve levar em consideração parâmetros

nutricionais, a ocorrência de ascite progressiva ou atual e a função de síntese do fígado. É fundamental fazer uma avaliação pré-operatória para identificar as crianças com doença hepática avançada, nas quais a portoenterostomia não teria bons resultados e o adiamento do transplante seria prejudicial⁷⁶.

2.7.1.1 Revisão cirúrgica após a portoenterostomia hepática

A indicação da reoperação após a portoenterostomia hepática deve ser criteriosa, especialmente nos casos em que há perspectiva de transplante hepático²⁶. Ohi *et al*⁷⁷ indicaram a reoperação nos pacientes com interrupção do fluxo biliar após uma portoenterostomia bem sucedida e a contraíndicaram para os que apresentaram um fluxo biliar inicialmente pobre, pois a reintervenção usualmente não restabelece a drenagem biliar. Além disso, os casos reoperados devem ter histologia favorável e evidência de remanescentes ductais na primeira cirurgia.

A reconstituição do fluxo biliar após a revisão da área hilar é bem sucedida em mais da metade dos pacientes submetidos à reoperação quando os critérios altamente seletivos são aplicados⁷⁵. Bondoc *et al*⁷⁸ usaram como critério para a reoperação a interrupção abrupta do fluxo biliar após portoenterostomia que mostrou, inicialmente, boa drenagem e episódios de colangite recorrente sem outras manifestações de doença hepática progressiva. Após revisão da portoenterostomia de Kasai em 24 dos 181 pacientes operados, obtiveram normalização da BD em 75% dos pacientes revisados e 11 de 24 (46%) dos reoperados sobreviveram com seu fígado nativo.

2.7.1.2 Tratamento clínico após a portoenterostomia

Após a realização da cirurgia de Kasai, o acompanhamento clínico é de grande valia para evitar complicações e melhorar a qualidade de vida. Algumas medidas terapêuticas são propostas com este escopo.

2.7.1.2.1 Terapêutica nutricional

O mecanismo da desnutrição na AB é multifatorial, incluindo a inflamação hepática crônica, ausência da vesícula biliar, redução do fluxo biliar e a colestase⁷⁹. DeRusso *et al*⁸⁰ realizaram um estudo retrospectivo com 100 pacientes com AB submetidas à portoenterostomia entre 1997 e 2000 em 9 centros terciários do EUA. Os pacientes com bom resultados (aqueles que sobreviveram com fígado nativo até os 2 anos e

BT < 6 mg/dL) foram comparados com os que tiveram pior resultado (morte ou transplante até os 2 anos). Velocidade de crescimento foi significativamente menor no grupo com pior resultado ($p < 0,0001$ para ambos, peso e altura).

Uma avaliação nutricional cuidadosa deve ser realizada nos pacientes com AB. O peso do paciente pode ser superestimado nos casos em que há visceromegalias ou ascite e, portanto, ele, isoladamente, não é um bom parâmetro para identificar a desnutrição. Sokol *et al*⁴⁵ enfatizaram a importância das medidas da prega tricipital e circunferência braquial, métodos mais acurados para avaliar as reservas de gorduras e proteínas dos pacientes com hepatopatia crônica.

A monitorização do estado nutricional associado a um suporte agressivo iniciado ao diagnóstico pode ajudar a reduzir o retardo do crescimento e desenvolvimento, garantindo melhores condições clínicas para as crianças, em especial àquelas com perspectiva de realizar transplante hepático⁸¹.

m razão do fluxo biliar diminuído ou ausente, o déficit de sais biliares na luz intestinal causa prejuízo à lipólise dos triglicérides de cadeia longa (TCL). Já os triglicérides de cadeia média (TCM) não dependem da ação micelar dos sais biliares e são absorvidos diretamente para o sistema porta. A má absorção dos TCL provoca esteatorréia que, por sua vez, pode resultar em diarreia com perda energética significativa. Por isso, é importante a redução dos TCL e o aumento dos TCM por intermédio de fórmulas semi-elementares⁸¹.

O gasto energético dos pacientes com AB é maior do que o da criança sem colestase crônica, por isso sua dieta deve fornecer 110 a 160% da necessidade calórica habitual. Nos casos em que a criança não esteja ganhando peso de modo satisfatório deve-se considerar a alimentação noturna por sonda nasogástrica^{44,81}.

A ausência ou redução do fluxo biliar e, conseqüentemente, o déficit da concentração de sais biliares na luz intestinal, resultarão em má absorção das vitaminas lipossolúveis. Assim, é necessário instituir a suplementação dessas vitaminas (A, D, E, K) nos casos em que a drenagem biliar é insuficiente⁸¹. Kelly e Davenport⁴⁴ recomendam 5-15000 UI/dia de vitamina A, 50 ng/Kg/dia de vitamina D, 50-200 mg/dia de vitamina E e 2,5-5 mg/dia de vitamina K.

2.7.1.2.2 Corticosteróides

O componente inflamatório da colangite, uma das principais complicações após a portoenterostomia, e o provável envolvimento do mecanismo imune na patogênese da AB incentivam o uso do corticóide após o procedimento cirúrgico para evitar colangite e reduzir o dano aos ductos biliares intra-hepáticos, diminuindo a progressão para a fibrose⁴.

Dillon *et al*⁸² verificaram bons resultados após a cirurgia de Kasai com o uso de prednisolona 4 mg/Kg/dia por 2 semanas, seguido de 2 mg/Kg/dia por 2 semanas, 1 mg/Kg/dia por mais 2 semanas e, finalmente, a redução gradual por 2 a 4 meses. Este tratamento foi associado ao uso de ácido ursodesoxicólico e antibiótico. Foi constatado que 19 de 25 (76%) pacientes permaneceram anictéricos com o fígado nativo após uma média de acompanhamento de 50 meses. Entretanto, este estudo foi descritivo e sem grupo controle.

Meyers *et al*⁸³ demonstraram que os pacientes que fizeram uso de corticóide venoso, pulsoterapia com metilprednisolona, esquema de redução 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 mg/Kg/dia durante 7 dias, seguido do uso de corticóide oral, prednisona, 2 mg/Kg/dia durante 8 a 12 semanas, tiveram menores níveis de bilirrubina direta e menor necessidade do transplante hepático no primeiro ano pós-Kasai. Estes pacientes usaram associado ao corticóide antibiótico e ácido ursodesoxicólico. Outros autores recomendam o uso de corticóide por pouco tempo, durante 1 a 2 semanas pós-operatórias^{84,85}. Stringer *et al*⁸⁵ defendem o uso da dexametasona como corticóide de escolha por ser 5 a 6 vezes mais potente que a prednisolona em relação ao potencial anti-inflamatório, além de ter meia vida mais longa. Além disso, assim como a prednisolona, a dexametasona tem ação principalmente como glicocorticóide e mínima como mineralocorticóide e ser bem absorvida no trato gastrointestinal.

Escobar *et al*⁸⁶ constataram que o corticóide reduz os níveis séricos de bilirrubina após a portoenterostomia, porém não houve benefícios estatísticos significativos quanto ao seu uso em relação à redução de colangite, necessidade de transplante ou sobrevida.

Lao *et al*⁸⁷ após um estudo retrospectivo com 516 pacientes em que 239 (46%) usaram corticóide no pós operatório do procedimento de Kasai, constataram que

estes pacientes tiveram redução na permanência hospitalar de 3,5 dias quando comparados aos que não usaram. Porém, em um estudo piloto prospectivo com 49 pacientes com AB, altas doses de corticóide (metilprednisolona 10 mg/Kg/dia no dias 1 a 5 e 1 mg/Kg/dia nos dias 6 a 28) não foram efetivas como terapia adjuvante no pós-operatório da portoenterostomia e não melhorou a sobrevida.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo sobre o uso de corticóide após a portoenterostomia de Kasai foi realizado no Reino Unido, onde 36 pacientes receberam prednisolona 2 mg/Kg/dia durante 7-21º dia de pós-operatório e 1 mg/Kg/dia entre 22-28º dia, e 37 receberam placebo. Verificaram que no 1º mês de pós-operatório, o valor médio de bilirrubina foi menor no grupo com uso de esteróides ($p=0,06$), mas não houve diferença evidente no 6º ($p=0,56$) e 12º ($p=0,3$) mês após cirurgia. Também não houve diferença significativa na necessidade de transplante ou na proporção de lactentes com níveis normais de bilirrubina no 6º e 12º mês de pós-operatório⁸⁸.

Muraji *et al*⁸⁹ descrevem algumas complicações vistas com o uso de corticóide como deiscência, hemorragia e perfuração intestinais, infecção por candida e peritonite. Além disso, verificaram que tais complicações são incomuns quando o corticóide não é iniciado muito precoce.

2.7.1.2.3 Ácido ursodesoxicólico

Não existem estudos que comprovem cabalmente a sua eficácia, contudo o ácido ursodesoxicólico (UDCA) é rotineiramente utilizado com o intuito de promover acolerese, tentando prevenir a fibrose e a progressão da hepatopatia na AB⁹. UDCA é um ácido biliar hidrofílico que melhora os parâmetros clínicos e laboratoriais de quem usa em várias doenças colestáticas, porém o seu efeito a longo prazo na AB é pouco estudado e não existem estudos randomizados sobre o uso de UDCA na AB^{90,91}.

Estudo prospectivo, pequeno, com 16 crianças pós-Kasai com fluxo biliar que foram tratadas com UDCA (dose média 25 mg/Kg/dia) por pelo menos 18 meses após a cirurgia. Os pacientes tiveram a medicação interrompida, quando avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas, no seguimento sem a medicação e após o seu retorno, concluindo que, com a interrupção, a função hepática piorou⁹⁰.

Pakarinen & Rintala⁹¹ defendem o uso desta medicação no pós-Kasai, que, juntamente com corticóide (dexametasona), fenobarbital e sulfametoxazol-trimetoprim, fazem parte do protocolo dos seus serviços, com intuito de estimularem o fluxo biliar e reduzirem a inflamação hepática e suas consequências.

2.7.1.2.4 Antibióticos

O uso do antibiótico intravenoso no perioperatório é comum na portoenterostomia de Kasai, contudo a duração é muito variável. A maioria das instituições administram o antibiótico venoso em 2 a 3 dias, enquanto nos centros japoneses o mesmo é administrado nos primeiros 2-3 meses após a cirurgia⁹². Não há consenso acerca do uso de antibiótico no pós-operatório²⁶. Suas principais indicações são a prevenção e o tratamento da colangite⁹. Todavia, não existem estudos controlados que assegurem vantagens para o paciente devido ao uso de quimioprofilaxia para colangite²⁶. Lally *et al*⁹³, em um estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da antibioticoprofilaxia, sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP) por períodos variáveis, sobre a incidência de colangite em 41 crianças operadas para correção de AB. Em vigência da profilaxia, houve colangite em 5/34 (15%) e a mesma ocorreu em 4/7 (57%) dos casos sem o medicamento profilático ($p < 0,03$).

Outro estudo avaliou a eficácia do SMZ-TMP e da neomicina na recorrência da colangite. Selecionaram 37 pacientes com idade de 0-2 anos que tiveram 1 episódio de colangite após a cirurgia de Kasai e randomizaram 19 deles em 2 grupos: primeiro (9 casos) com SMZ-TMP e o segundo com neomicina (10 casos); os outros 18 formavam o grupo controle. Pacientes que recebiam antibioticoprofilaxia tiveram menor recorrência de colangite do que o grupo controle. Não houve diferença na eficácia entre os dois regimes de antibiótico⁹⁴.

2.7.2 Transplante hepático

O transplante hepático é um tratamento complementar e não um substituto à portoenterostomia⁴. Aproximadamente 65% das crianças submetidas à cirurgia de Kasai necessitarão do mesmo¹. A AB é a sua principal indicação na população pediátrica². Deve-se adiar ao máximo a realização do transplante, permitindo, assim, que o paciente com AB ganhe tempo e condições clínicas, o que facilitará a técnica do procedimento e a chance de acesso a um maior número de doação do órgão^{26,75}.

A indicação do transplante hepático ocorre quando há falha da portoenterostomia, caracterizada por descompensação hepatocelular progressiva, déficit de crescimento refratário com disfunção de síntese hepática e coagulopatia, hipertensão porta intratável com episódios de hemorragia do trato gastrointestinal recorrente ou hiperesplenismo. Pacientes com bom resultado da cirurgia de Kasai, ou seja, aqueles que evoluíram com bom fluxo biliar e tornaram anictéricos, também podem requerer o transplante após alguns anos devido a episódios repetidos de colangite ou insuficiência hepatocelular progressiva¹.

As principais limitações do transplante hepático pediátrico são a escassez de doadores e o tamanho do órgão²⁶. A lista de espera para o procedimento tem aumentado, a sua necessidade continua crescendo e a doação não aumenta suficientemente para atendê-la. Esse problema é intensificado pela demanda de órgãos para receptores com menos de 2 anos de idade, já que a maioria dos pacientes com AB é transplantada dentro dos dois primeiros anos de vida¹.

As discrepâncias entre as doações e o número de crianças na lista de espera pelo fígado estimularam o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos como o transplante hepático com o órgão reduzido de tamanho, o *split liver* e o transplante com fígado de doador vivo. São usadas técnicas cirúrgicas similares para execução de cada um deles e a sobrevida desses procedimentos é similar ou superior ao transplante com o órgão inteiro^{1,75}.

O transplante segmentar tem como vantagem uma menor incidência de trombose da artéria hepática, em virtude do calibre maior da artéria do doador. Em contrapartida, envolve complicações relacionadas à superfície de corte como as hemorragias, fístulas biliares e infecções²⁶.

Em vários centros, os resultados entre os pacientes com AB submetidos ao transplante hepático são favoráveis, cerca de 90% de sobrevida em um ano¹.

Apesar de todos os avanços, muitos desafios ainda precisam ser superados, tais como o desenvolvimento de métodos terapêuticos para os problemas nutricionais, o aperfeiçoamento dos imunossupressores para evitar perda do enxerto, doenças linfoproliferativas, insuficiência renal, infecções e a criação de protocolos para controle do desenvolvimento pômbero-estatural⁷⁵.

O transplante hepático é defendido como o primeiro passo cirúrgico do tratamento da AB para os pacientes no qual a doença é muito avançada, já com cirrose instalada, quando a drenagem biliar não pode ser restabelecida. Esses pacientes precisam ser bem selecionados, uma vez que, com o fluxo biliar parcial, o transplante pode ser adiado para uma idade mais favorável e possibilitar uma maior disponibilidade de órgão⁷⁵. Davenport *et al*⁹⁵ defendem a portoenterostomia como primeiro procedimento cirúrgico em pacientes considerados velhos, mais de 100 dias de vida ao diagnóstico de AB, exceto em condições excepcionais. Embora somente 30 a 40% destes pacientes tornaram-se anictéricos e tiveram boa qualidade de vida, os autores acreditam que o transplante hepático como primeira intervenção nega ao paciente a oportunidade de uma vida sem imunossupressão e, além disso, sobrecarrega o sistema de doação de órgãos.

2.8 COMPLICAÇÕES

2.8.1 Colangite

Colangite bacteriana é a principal complicação precoce após a portoenterostomia⁴ e só acomete os pacientes com fluxo biliar e ocorre geralmente no primeiro ano de pós-operatório em 30-60% das crianças⁹⁶. Expressa-se clinicamente com ataques de febre remitente, distensão abdominal, hepatoesplenomegalia e reaparecimento de icterícia com intensidade variável, acolia fecal, anorexia, letargia, irritabilidade e ascite. Laboratorialmente, há elevação de bilirrubina, FA, GGT, aminotransferases, velocidade de hemossedimentação e leucocitose. Tais dados, quando presentes, auxiliam na confirmação diagnóstica²⁶.

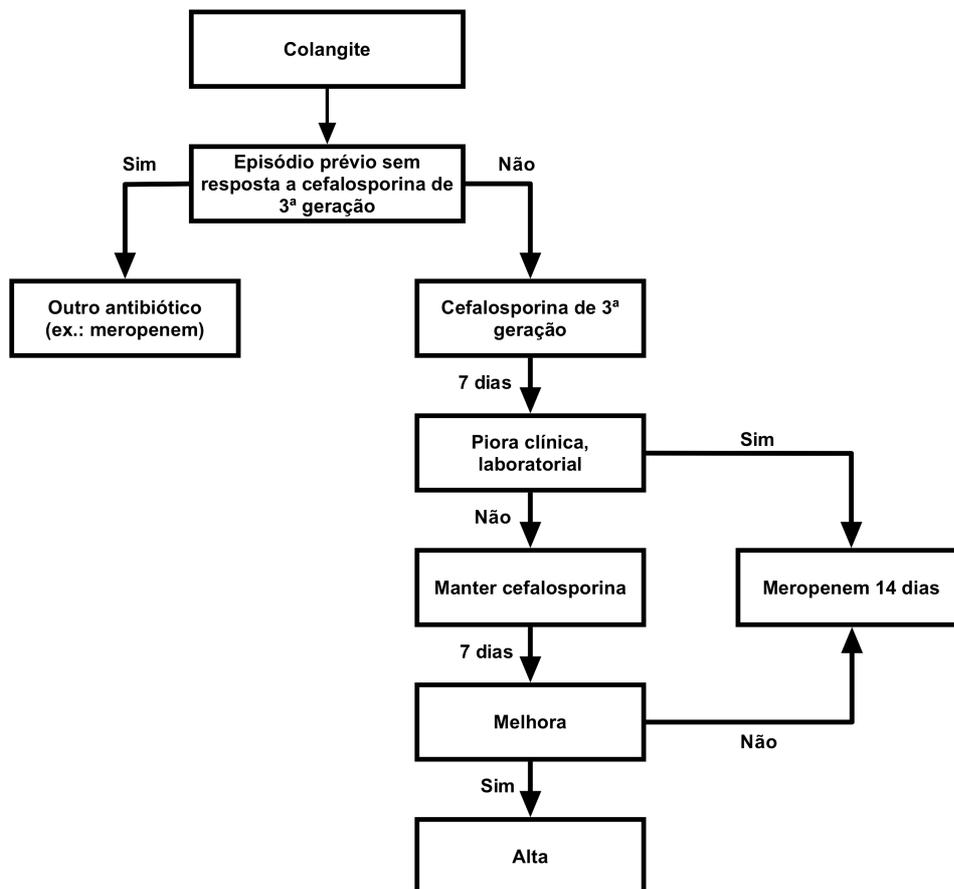
A patogênese não completamente definida parece envolver a translocação bacteriana. O principal agente etiológico é a *Escherichia coli*, mas outros agentes também são frequentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*⁹.

Colangite pode desenvolver-se durante ou após um quadro viral devido à diminuição da ingestão alimentar que levará a uma diminuição do fluxo biliar e o efeito inibitório das citocinas circulantes no fluxo da bile. Suspeita-se de colangite nos quadros febris com aumento de enzimas hepáticas ou redução da pigmentação das fezes. O seu diagnóstico precoce e tratamento são essenciais para evitar esclerose, perda

dos remanescentes ductais intra-hepáticos e preservar a função hepática⁴.

A confirmação diagnóstica pode ser feita através da hemocultura ou histologia hepática, porém não se deve aguardar os resultados para iniciar o tratamento. Ela é tratada com antibioticoterapia endovenosa de largo espectro, efetiva contra bactérias gram negativas ou germes entéricos⁹. Wong *et al*⁹⁷ usaram como protocolo de tratamento de colangite cefalosporina de 3ª geração 25 mg/Kg de 8 em 8 horas por 2 semanas conforme figura 2. E após estudarem retrospectivamente 19 pacientes com o total de 49 episódios de colangite, verificaram que 40 episódios foram tratados com cefalosporina de 3ª geração e que somente 30 (75%) destes tiveram boa resposta. E nos 10 episódios não responsivos, meropenem 20 mg/Kg de 8 em 8 horas foi usado como 2ª opção com completa resposta em todos.

FIGURA 2 - Protocolo de tratamento de colangite, Wong *et al*⁹⁷ modificado



Sokol *et al*⁴ relataram que o imipenem tem sido o antibiótico mais efetivo na ausência de hemocultura positiva, mas que cefalosporinas de terceira geração associadas aos aminoglicosídeos também podem ser usados. Caso o paciente persista com febre após 24-48 horas do início do tratamento ou se a função hepática não melhorar, eles iniciam pulsoterapia com corticóide durante 5 dias associado ao antibiótico (metilprednisolona, infusão venosa diária durante 1 hora, no seguinte esquema: 10 mg/Kg/dia, seguido de 5 mg/Kg/dia, 2,5 mg/Kg/dia, 1 mg/Kg/dia e 0,5 mg/Kg/dia, sucessivamente). Se ainda não ocorrer resposta, o paciente é tratado com prednisona oral 1 mg/Kg/dia durante 2 a 4 semanas e, se mesmo assim a colangite persistir ou recorrer, deve-se avaliar uma revisão cirúrgica. Corticóide tem sido usado associado ao antibiótico para o tratamento de colangite refratária nos pacientes com AB há mais de 20 anos⁹⁸. Ele atua na colangite através de 3 mecanismos: estímulo do fluxo biliar, independente de sais biliares, pela indução da atividade da Na-K ATPase; inibição da resposta inflamatória e pela redução do nível de bilirrubina no sangue devido à estabilização da membrana das hemácias⁹⁹.

2.8.2 Hipertensão Porta

ipertensão porta constitui a principal complicação tardia da AB. As principais manifestações são hepatoesplenomegalia com fígado firme e duro, hemorragia digestiva alta (HDA) secundária à ruptura das varizes esofagianas, gástricas ou da gastropatia da hipertensão porta, hiperesplenismo, ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia portossistêmica ou síndrome hepatopulmonar⁴. Sua presença depende do grau de fibrose hepática no momento da portoenterostomia e da resposta a este tratamento. Por esse motivo, nos pacientes que não apresentam uma boa drenagem biliar após a cirurgia, a fibrose progride rapidamente e, conseqüentemente, o desenvolvimento de varizes é precoce. Os pacientes com bom fluxo biliar no pós-operatório também podem apresentar esta evolução, porém ela é mais lenta⁹.

Hemorragia varicosa tem sido descrita em 20 a 60% dos pacientes com AB⁴. Escleroterapia endoscópica e ligadura elástica são medidas efetivas para controlar o sangramento, mas para as crianças que além da hemorragia apresentam a função hepática muito comprometida, o transplante hepático é o melhor tratamento¹⁰⁰. β -bloqueadores são usados como medida de profilaxia, primária ou secundária, para

evitar HDA por reduzir a pressão porta⁴.

2.8.3 Prurido

O prurido é uma manifestação angustiante que decorre da colestase. A sua intensidade pode variar a cada dia e nos diferentes horários do dia no mesmo indivíduo. Na AB, geralmente, o prurido não é tão intenso quanto em outras doenças colestáticas, como a colestase intra-hepática familiar progressiva. A patogênese do prurido resultante da colestase é pouco conhecida. Existem várias opções terapêuticas como o UDCA (desloca o ácido biliar hidrofóbico tóxico do *pool* de ácidos biliares e da membrana hepatocelular, facilitando sua excreção fecal), rifampicina (diminui os ácidos biliares tóxicos e aumenta os protetores), fenobarbital, antagonistas de opióides, anti-histamínicos, ondasetrona, etc. A colestiramina, resina de troca iônica que se liga aos ácidos biliares na luz intestinal e que aumenta sua excreção fecal, é contraindicada nos pacientes com AB após a portoenterostomia hepática devido ao acúmulo da droga no conduto intestinal reconstruído, aumentando o risco de colangite ascendente¹⁰¹.

2.8.4 Cistos intra-hepáticos

Os cistos biliares intra-hepáticos são manifestações tardias da AB relacionados ao processo fibro-obliterativo extra e intra-hepático, provocado pela colestase que ocasiona erosão e ulceração do epitélio biliar, com escape de bile, inflamação e fibrose. Eles são também resultantes da distorção arquitetural dos ductos biliares devido à cirrose⁴⁹.

Cistos intra-hepáticos podem desenvolver-se dentro do fígado dos pacientes atrésicos após a portoenterostomia e causar episódios recorrentes de colangite. Tratamento prolongado com antibiótico e UDCA pode ser útil para evitar novos episódios de colangite, entretanto, se mantiver infecção de repetição, o transplante hepático estará indicado¹⁰⁰.

2.8.5 Outras complicações

Hiperesplenismo, disfunção plaquetária, deficiência de fatores de coagulação dependentes de vitamina K ou coagulopatia da doença hepática podem estar presentes no paciente com AB com grave comprometimento da função hepática e,

consequentemente, resultar em sérias complicações hemorrágicas¹⁰².

Processos obstrutivos biliares com acúmulo de ácidos biliares levam ao bloqueio do transporte tubular renal, provocando uma lesão oxidativa na membrana das células tubulares por radicais livres que, por sua vez, levam à formação de mediadores vasoativos que induzem vasoconstrição, reduzindo o ritmo de filtração glomerular e contribuindo para a progressiva perda da função renal. Portanto, nos pacientes com AB, a função renal deve ser monitorizada¹⁰³.

2.9 PROGNÓSTICO

Karrer *et al*¹⁰⁴, através de um amplo levantamento de casos de AB, identificaram vários fatores de mau prognóstico: raça caucasiana; idade à cirurgia superior a 60 dias de vida; presença de cirrose à biópsia hepática inicial; ductos extra-hepáticos totalmente obstruídos; ausência de ductos biliares ao nível da secção transversal no hilo hepático e presença de varizes esofagianas ou ascite.

2.9.1 Idade à cirurgia

A correlação entre a idade do paciente no momento da portoenterostomia e o prognóstico é bem descrita e comprovada¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. A idade do paciente no momento da cirurgia de Kasai é um dos principais preditores da eficácia da operação. Aqueles com AB submetidos à cirurgia antes dos 60 dias de vida têm maior probabilidade de obter fluxo biliar e melhora da função hepática. Em contrapartida, os operados com mais de 90 dias de vida têm mais chance de manter a icterícia^{1,2,109}.

É indiscutível esta correlação entre idade à cirurgia e prognóstico, porém há divergências quanto à idade ideal de se realizar a portoenterostomia. Chardot *et al*¹⁰⁵ recomendam antes dos 45 dias de vida, pois constataram uma sobrevida 15% maior nesses pacientes quando comparados aos operados após essa idade. Volpert *et al*¹¹⁰, após estudarem 92 pacientes, questionaram se os resultados da cirurgia realizada antes dos 30 dias de vida são melhores que os das intervenções entre 30 e 90 dias, pois houve uma maior e mais precoce necessidade de transplante hepático no primeiro grupo. Tal fato não foi confirmado por um grande estudo realizado no Canadá, onde 21 pacientes operados antes do primeiro mês de vida tiveram melhor sobrevida com fígado nativo do que os 291 operados mais

tardamente¹⁰⁷. O mesmo foi visto em um estudo Francês, no qual crianças operadas com menos de 30 dias obtiveram melhores resultados¹¹¹.

Apesar da importância da cirurgia de Kasai ser executada precocemente, ainda se opera tarde no Brasil. Estudo feito em hospitais universitários de três capitais brasileiras, Porto Alegre, Salvador e São Paulo, apenas cerca de 10% dos pacientes foram operados com menos de 8 semanas de vida, sendo a média em torno de 93,52 dias¹¹².

No Hospital das Clínicas da UFMG, um estudo com 40 pacientes com AB mostrou que apenas 6 (15%) foram submetidos à cirurgia antes dos 60 dias de vida. Essa verificação foi resultante do encaminhamento tardio expresso na idade de admissão e demora na realização da propedêutica²⁶. Infelizmente, continua operando tarde no Brasil, o estudo mais recente do país, verificou que a idade média no momento da cirurgia foi de 82,6 dias \pm 32,8 dias, considerando as diferentes regiões geográficas⁸. Idade muito acima da mostrada na literatura: 54 dias no Reino Unido¹¹³, 57 dias na França¹⁰⁶, 61 dias nos Estados Unidos da América¹¹⁴, 68 dias na Suíça¹¹⁵.

As principais causas que levaram ao retardo do diagnóstico e, por sua vez, ao atraso na época da cirurgia são^{26,43,112}: manejo incorreto pelos pediatras que, observando o bom estado nutricional dos pacientes, julgaram pouco significativa a icterícia; repetidas consultas pediátricas para avaliar “icterícia fisiológica” e “icterícia por leite materno”; apreciação errônea dos níveis de bilirrubina sérica; icterícia ignorada até a identificação de atraso de crescimento e a relutância dos pais ao encaminhamento.

2.9.2 Fluxo biliar

A restauração do fluxo biliar no pós-operatório é o mais importante fator prognóstico na AB. Houwen *et al*¹¹⁶ definiram restauração do fluxo biliar após a cirurgia de Kasai como a redução da bilirrubina total maior que 50% do valor pré-operatório. Já uma queda menor dos valores da bilirrubina determina falha na obtenção da drenagem biliar.

Roquete²⁶ classificou fluxo biliar baseado nos critérios empregados por Ecoffey *et al*¹¹⁷ e definiu a presença de fluxo biliar total quando as fezes se tornaram coradas e o nível de bilirrubina total reduziu a nível inferior a 3,2 mg/dL até 3 meses após a

cirurgia e fluxo biliar parcial quando as fezes ficaram parcialmente coradas e ocorreu redução do nível de bilirrubina total, todavia, com nível igual ou superior a 3,2 mg/dL. Já o fluxo biliar ausente foi determinado quando as fezes permaneceram acólicas e não houve redução do nível de bilirrubina total no período de 3 meses de pós-operatório. Wildhaber *et al*¹¹⁸ utilizaram como parâmetro bilirrubina direta (BD) < 2mg/dL após 6 meses da portoenteroanastomose para definir os pacientes com sucesso terapêutico, ou seja, que tiveram drenagem biliar, e falha da cirurgia de Kasai (ausência de fluxo biliar), quando BD ≥ 2 mg/dL após 6 meses de pós-operatório. Outros autores usaram também 6 meses de pós-operatório como tempo para avaliarem os pacientes que alcançaram drenagem biliar⁶⁷.

A drenagem biliar no pós-operatório está estritamente ligada à época da portoenterostomia. Mieli-Vergani *et al*⁴³ verificaram fluxo biliar completo em 12 de 14 (86%) pacientes operados com menos de 8 semanas, mas somente em 13 de 36 (36%) dos operados com mais de 8 semanas.

O prognóstico em longo prazo é diretamente relacionado ao restabelecimento de um bom fluxo biliar e o desaparecimento da icterícia⁷⁴. O retorno do fluxo ocorre em mais de 80% das crianças que operam dentro dos primeiros 60 dias de vida¹ e o sucesso cai dramaticamente para menos de 20%, quando a operação é realizada após 90 dias de vida⁷⁴.

2.9.3 Tipo de atresia

Quanto ao local da obstrução da árvore biliar, os pacientes com ductos biliares proximais pérvios e obliteração distal (atresia tipo1) têm melhor prognóstico do que os que apresentam atresia proximal, estendendo-se para o *porta hepatis* (atresia tipo3)^{4,9,119}.

2.9.4 Forma da atresia

Os resultados da portoenterostomia em pacientes com a forma embrionária da doença são piores que os da forma perinatal. Além disso, na forma embrionária, os pacientes têm maior probabilidade de necessitar do transplante hepático precocemente¹⁰⁹.

A síndrome da poliesplenia é uma das anomalias que pode estar presente na forma

embrionária da AB. Chardot *et al*¹⁰⁵ demonstraram que pacientes com AB e com o fígado nativo, mas sem a síndrome da poliesplenia apresentaram melhor sobrevida do que os portadores. Dos 38 síndrômicos, 13,8% e 9,2% sobreviveram 5 e 10 anos, respectivamente. Já nos não síndrômicos, a sobrevida de 5 anos foi de 34,6% e de 10 anos de 30,3%.

2.9.5 Biópsia hepática

Vários estudos tentam correlacionar o diâmetro da luz dos ductos biliares remanescentes do *porta hepatis* com a evolução após a portoenterostomia. Chandra & Altman¹²⁰ observaram melhor drenagem biliar e curso clínico nos pacientes que apresentavam luz ductal igual ou superior a 150 µm (tipo 1) e naqueles que possuíam estruturas ductais múltiplas ou únicas medindo menos de 150 µm (tipo 2) quando comparados aos que não tinham estrutura ductal (tipo 3) (tabela 5). Schweizer¹²¹ também verificou que remanescentes ductais maiores que 450 µm foram associados ao melhor prognóstico; e que a quantidade de fluxo biliar alcançado com a cirurgia é uma função direta da área total, e então do diâmetro total, dos ductos hepáticos garantidos no *porta hepatis*¹²². Ohi *et al*¹²³ demonstraram que houve bom fluxo biliar no pós-operatório e uma queda rápida dos níveis de bilirrubina sérica entre os pacientes atrésicos que tinham estruturas ductais com diâmetro entre 300 e 500 µm, enquanto o fluxo biliar foi escasso e a icterícia persistente naqueles com luz ductal inferior a 150 µm.

Remanescentes ductais menores que 200 µm estão associados com a necessidade de transplante hepático após a portoenterostomia¹²⁴. Mirza *et al*¹²⁵ analisaram o *porta hepatis* de pacientes com AB e daqueles que morreram de outras doenças (fígado normal). Os atrésicos foram divididos em 2 grupos: sucesso (vivo anictérico e com fígado nativo) e falha (morte, icterícia ou transplantado). Eles mostraram que no *porta hepatis* dos pacientes com AB, o maior comprimento do ducto biliar, o número de ductos e uma menor proliferação ductal correlacionaram positivamente com o prognóstico. Além dos pacientes com AB terem prognóstico mais favorável quando o seu *porta hepatis* assemelha com daqueles sem doença hepática considerando o número de ductos biliares, proliferação e medida do maior comprimento. O fator confundidor destes resultados é a variação do tamanho do *porta hepatis* removido e isto pode ocorrer mesmo quando a técnica de remoção é radical.

Revisão de 205 casos de AB do Hospital King's College classificou remanescentes ductais quanto ao tamanho e número conforme escore (tabela 6) e verificaram que lactentes com escore 5 e 6 tiveram pior resposta a portoenterostomia. Contudo, aqueles com pontuação 1 e 2 não tiveram vantagem na sobrevida em relação aos pacientes com escore 3 e 4¹²⁶.

Vários estudos não correlacionaram o calibre dos ductos biliares no *porta hepatis* com o sucesso da portoenterostomia para AB¹²⁷⁻¹³⁰. Sharma *et al*¹³¹ não encontraram diferença estatística entre o diâmetro do ductulo biliar e a sobrevida geral ou cirúrgica bem como não houve diferença estatística entre idade na época da cirurgia e sobrevida ou achados histopatológicos no *porta hepatis*. Chandra & Altman¹²⁰ recomendam avaliação histológica perioperatória da área do *porta hepatis* antes de se proceder à portoenterostomia, porque a ausência de ductos com revestimento epitelial no local proposto para anastomose pode significar que os mesmos estejam em localização mais proximal.

TABELA 5: Relação entre o diâmetro dos remanescentes ductais do *porta hepatis* e estabelecimento do fluxo biliar

Tamanho do ducto	Nº de pacientes	Com fluxo biliar (%)
≥150 µm (tipo 1)	5	5 (100%)
<150 µm (tipo 2)	21	18 (86%)
Ausência de estruturas ductais (tipo 3)	8	1 (13%)

Fonte: Chandra *et al*¹²⁰, modificado

TABELA 6: Escore dos remanescentes ductais em relação ao número e tamanho

Escore	Descrição
1	Pelo menos 1 ducto de grande calibre (> 300 µm de diâmetro)
2	Pelo menos 4 ductos de médio calibre (100 a 300 µm de diâmetro)
3	Pelo menos 20 ductos de pequeno calibre (< 100 µm de diâmetro) e/ou 1 a 3 de médio calibre
4	Pelo menos 5 ductos de pequeno calibre
5	Pelo menos 1 ducto de pequeno calibre
6	Ausência de remanescentes ductais

Fonte: Tan *et al*¹²⁶

Vasquez-Estevez *et al*¹³² analisaram 67 biópsias hepáticas obtidas no momento da cirurgia e constataram que transformação gigantocelular e degeneração do parênquima relacionavam-se com menor sobrevida. Já a fibrose hepática, proliferação ductal e estase biliar não se correlacionaram com a mesma.

O dano importante nos hepatócitos, como indicado pelo desarranjo lobular e transformação gigantocelular, tem sido associado a piores resultados¹. A evidência de fibrose hepática^{26,130} e a ausência de ductos biliares no *porta hepatis*²⁶ estão relacionadas a um pior prognóstico e, conseqüentemente, à indicação futura de transplante hepático.

Azarow *et al*¹³³ verificaram, após analisar 31 biópsias hepáticas pré-operatórias, que células gigantes sinciciais, inflamação lobular, necrose focal ou em ponte e colangite foram indícios significativos de pior prognóstico da AB após a cirurgia de Kasai.

2.9.6 Ultrassom

O grau de hepatomegalia e da ecogenicidade heterogênea é proporcional à fibrose hepática, sendo capaz de indicar a duração da doença e o prognóstico¹³⁴.

O sinal do cordão triangular pode, também, ser utilizado com o objetivo de estabelecer o prognóstico dos pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai. Foram realizados 122 exames ultrassonográficos com periodicidade de duas semanas a três meses no período de 33 meses, em 27 pacientes, sendo 26 previamente operados. O sinal do cordão triangular foi presente no pós-operatório

em 14 (53,8%) e permaneceu positivo durante o período de estudo. Naqueles em que ele foi ausente, mantiveram sem o seu reaparecimento. A persistência do sinal no pós-operatório teve relação com pior prognóstico, o que foi atribuído à remoção incompleta do cone fibroso durante a cirurgia de Kasai¹³⁵.

2.9.7 Bilirrubina

O nível de bilirrubina total no pós-operatório é excelente preditor de sobrevida em longo prazo. A bilirrubinemia sérica inferior a 1 mg/dL, após 3 meses da cirurgia de Kasai, associa-se a bom prognóstico, sendo pouco provável a necessidade futura de transplante^{9,136}. Enquanto nos pacientes ictericos a cirrose hepática avança de forma progressiva, naqueles anictéricos, a evolução para a cirrose biliar secundária é um processo lento¹³⁶. A sobrevida de 10 anos varia de 73% a 92% naqueles pacientes que se tornaram anictéricos após a cirurgia, enquanto naqueles que a icterícia permaneceu e o fluxo biliar é inadequado a sobrevida de 3 anos é de 20%¹.

2.9.8 Habilidade cirúrgica

O aprimoramento da técnica e a experiência do cirurgião contribuem para o prognóstico¹⁰⁵. Mieli-Vergani *et al*⁴³ dão destaque à existência de um único cirurgião para execução das portoenterostomias para AB em um hospital em Londres.

Davenport *et al*¹⁰⁶ e Serinet *et al*¹¹³ sugerem que os resultados cirúrgicos podem ser melhorados com a centralização dos cuidados. A experiência da centralização das cirurgias de Kasai na França parece ser um dos principais fatores prognósticos. Os pacientes submetidos a esta cirurgia tiveram o dobro de sobrevida em 10 anos quando compararam centros com grande experiência (36%) com aqueles com limitada prática (18%). Nenhum destes pacientes foi submetido ao transplante¹⁰⁵.

McClement *et al*¹³⁷ constataram que a frequência de pacientes anictéricos após a cirurgia foi significativamente maior em um centro que operava mais de cinco casos por ano (43%) quando comparada aos centros que corrigiam apenas 1 caso por ano (11%). A melhora da sobrevida nos pacientes anictéricos submetidos à cirurgia de Kasai em centros com mais de 5 procedimentos por ano foi descrita no Reino Unido e Irlanda^{138,139}.

2.9.9 Pressão porta no momento da cirurgia de Kasai

O valor da pressão portal maior que 15 cmH₂O no momento da cirurgia de Kasai de 113 pacientes com AB foi associado a pior prognóstico. Este índice correlacionou-se positivamente com a idade na cirurgia e a gravidade da fibrose hepática na histologia. Os resultados do trabalho sugerem que uma pressão porta elevada no início da cirurgia aumenta o risco de posterior hipertensão porta¹⁴⁰. Shalaby *et al*¹⁴¹ também associaram o aumento da pressão venosa portal com a idade cirúrgica, mas perceberam uso limitado como índice prognóstico e de surgimento tardio de varizes.

2.9.10 Resistência da artéria hepática

Índice de resistência da artéria hepática (IRAH) é medido através do US com doppler e é considerado um fator preditivo da deterioração rápida e morte das crianças com AB. Este índice expressa a resistência ao fluxo e quando o seu valor é maior do que 1 indica redução da perfusão e pior prognóstico. Broide *et al*¹⁴² compararam 2 grupos de pacientes com AB, sendo o grupo A com IRAH maior ou igual a 1 e o grupo B com IRAH menor do que 1. Eles verificaram uma sobrevida de 2 anos de 52% nos pacientes do grupo A e de 94% no grupo B. Dessa forma, foi recomendado US com doppler a cada 2-3 meses em todo paciente com AB e evidência de cirrose descompensada ou naqueles que esperam na lista de transplante hepático.

2.9.11 Colangite

O número e a gravidade dos episódios de colangite no pós-operatório da portoenterostomia estão associados ao prognóstico^{4,9}. Hung *et al*¹³ constataram que ausência de episódios de colangite contribuiu para melhores resultados para os atresícos pós-Kasai. Houwen *et al*¹¹⁶ verificaram que, naqueles pacientes em que o fluxo biliar foi restaurado, a colangite é o mais importante determinante da sobrevida em longo prazo. Os 19 pacientes que tiveram colangite apresentaram sobrevida de 5 anos de 54% e a mesma subiu para 91% nos 27 pacientes que não evoluíram com infecção.

2.9.12 Hemorragia digestiva alta

O risco de óbito e necessidade de transplante hepático em seis anos após o primeiro episódio de HDA nos pacientes atrésicos pós-Kasai foi de 50%⁷⁵. Os pacientes com bilirrubina total sérica de 4 mg/dL ou menos após o primeiro episódio de HDA apresentam sobrevida de quatro anos com fígado nativo de mais de 80%, enquanto aqueles com bilirrubina total entre 4 a 10 mg/dL tiveram 50% de sobrevida em 1 ano e os que possuem bilirrubina total maior que 10 mg/dL a sobrevida foi de 50% em quatro meses depois do episódio de HDA. O risco de óbito ou transplante para crianças com HDA foi 12 vezes maior quando a bilirrubina total foi maior que 10 mg/dL quando comparado aos pacientes com AB sem sangramento⁷⁵.

2.9.13 Sobrevida

A portoenterostomia de Kasai pode ser efetiva em longo prazo, quando 40% a 50% dos lactentes operados sobrevivem com o fígado nativo e dos demais, 50% a 60%, a maioria necessitará de transplante hepático até os dois anos de idade ou após cinco ou dez anos de vida em decorrência da disfunção hepática progressiva⁴⁹.

Estudo retrospectivo realizado em Yokohama, Japão, verificou uma sobrevida de 5, 10 e 20 anos de 63, 54 e 44%, respectivamente, dos pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai entre 1970-86 e que não foram submetidos ao transplante hepático¹⁴³.

Se a portoenterostomia não for realizada, ocorrerá a progressão da fibrose com insuficiência hepática e óbito com 1 ano de idade em 50 a 80% das crianças e até os 3 anos em 90 a 100% dos pacientes^{4,9}.

Aproximadamente um terço dos pacientes com AB requerem o transplante hepático nos primeiros 12 a 14 meses de vida, o outro um terço até a adolescência e o restante sobrevive com alguma disfunção hepática. Do total de pacientes com AB, 70 a 80% necessitam do transplante durante as primeiras duas décadas de vida. Entre os pacientes pediátricos, AB é responsável por aproximadamente 50% das indicações de transplante hepático^{1,9}.

Os resultados do transplante hepático melhoraram muito nos últimos 20 anos, estimando-se um sucesso superior a 90%. Os avanços relacionados ao transplante,

melhores técnicas cirúrgicas e o desenvolvimento de imunossupressores, são os responsáveis por este progresso¹⁴⁴.

Um estudo multicêntrico envolvendo todas as crianças com o diagnóstico de AB entre o período de 1986 e 1996 na França avaliou a sobrevida de 472 pacientes com a doença e verificou uma sobrevida de 10 anos de 68% dos pacientes quando combinou os resultados da portoenterostomia com o transplante hepático. Considerando-se os pacientes submetidos à cirurgia de Kasai, mas que possuem fígado nativo, a sobrevida foi de 29% em 10 anos e de 71% após 5 anos do transplante hepático¹⁰⁵. Em outro estudo, também francês, 63 (23%) pacientes com AB pós-Kasai tiveram sobrevida de 20 anos com o fígado nativo¹⁰⁸. No Brasil, um estudo também multicêntrico envolvendo as diferentes regiões geográficas, avaliou os 513 pacientes com atresia biliar de seis centros de referência do país, entre julho de 1982 e dezembro de 2008, constatou que 76,4% destes pacientes foram submetidos à cirurgia de Kasai e os lactentes submetidos a ela tiveram uma sobrevida de 4 anos com fígado nativo de 36,8% chegando a 54% quando a mesma foi realizada até os 60 dias de vida. A sobrevida de 4 anos após a cirurgia, com ou sem o transplante hepático, foi de 73,4%, inversamente correlacionada à idade no momento da portoenterostomia⁸.

2.10 SCREENING PARA AB

É recomendável que os pacientes com icterícia colestática sejam encaminhados para investigação propedêutica antes de seis semanas de vida¹⁴⁵. Por isso, tem sido considerado importante o desenvolvimento de testes de *screening* para AB⁴⁴. Até o momento esta doença não está incluída em nenhum programa rotineiro de triagem neonatal¹⁴⁶.

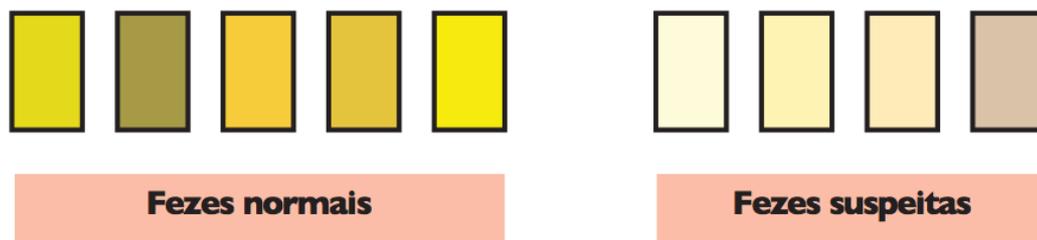
Os níveis séricos dos ácidos biliares, obtidos em amostra de sangue colhida em *spot*, de recém-nascidos de sete a dez dias de vida, não são suficientes para a triagem de doença colestática hepatobiliar porque os valores das concentrações dos ácidos biliares que separam as crianças doentes da população geral não permitem o uso do método como *screening*¹⁴⁷.

Quantificação de bilirrubina conjugada no plasma de recém-nascidos com seis a dez dias é um marcador confiável para doença hepática neonatal. Porém, para este

método fazer parte do programa de triagem neonatal necessita ser adaptado à coleta em *spot*⁷⁴.

Cartão com uma graduação de cores das fezes, com números de cores diferentes, que os pais escolhem de acordo com as fezes de seu filho até um mês de idade, é um método simples e eficiente para triagem de AB¹⁴⁸. Este método foi iniciado na década de 90 no Japão^{29,149,150}. É utilizado em Taiwan desde 2002 e foi aperfeiçoado e difundido em todo o País a partir de 2004 e os resultados têm sido motivadores – portoenterostomia mais precoce e conseqüentemente melhora nos resultados nos últimos 5 anos^{5,151}. A caderneta de saúde da criança, distribuída pelo Ministério da Saúde a todos os pais de recém-nascidos brasileiros, possui um cartão colorido com graduação de cores das fezes para que os pais façam comparação com as fezes de seus filhos com intuito de conscientizá-los que quando elas tiverem cor de argila, forem esbranquiçadas, é anormal e eles devem procurar auxílio médico assim que a cor anormal for identificada – espera-se que na fase inicial da doença¹⁵² (figura 3).

FIGURA 3 - Escala cromática das fezes, estabelece as cores de fezes normais e as suspeitas em relação à presença de colestase neonatal.



Fonte: Caderneta de Saúde da Criança¹⁵³.

YELLOW ALERT refere-se a uma campanha, lançada na Inglaterra em 1993, com o intuito de possibilitar o diagnóstico precoce das doenças hepáticas do lactente. Visa esclarecer aos pais e médicos de atenção primária a importância da investigação da icterícia após duas semanas de vida^{14,154}.

2.11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB constitui um dos principais fatores para o fracasso da correção cirúrgica. Por isso, a dosagem de bilirrubinas em todo recém-nascido que persiste com icterícia após duas semanas de vida é uma orientação universal, cuja finalidade é diagnosticar a causa da colestase em tempo hábil e, principalmente, iniciar seu tratamento.

A avaliação da coloração das fezes e urina faz parte do exame do lactente icterico. A presença de acolia fecal e colúria são indícios de um processo colestático e que há necessidade de avaliação médica e dosagem das bilirrubinas séricas. A divulgação da importância da análise da cor das fezes, seja através de campanhas como *YELLOW ALERT* ou do uso da escala cromática, é necessária e deve atingir não apenas os pais, mas também os profissionais da saúde.

O prognóstico dessa condição está vinculado ao diagnóstico precoce e ao aprimoramento das técnicas cirúrgicas. Diante dessa situação, a busca incessante de métodos diagnósticos de alta acurácia, baixo custo e que sejam não invasivos é de extrema importância. Apenas com recursos propedêuticos acessíveis, confiáveis e de reprodutibilidade inteligível, será possível o diagnóstico precoce e, por sua vez, a melhora do prognóstico.

Precisam ser empreendidas mais pesquisas para melhorar o entendimento da etiopatogênese dessa doença tão devastadora para a função hepática e permitir estratégias terapêuticas mais efetivas. Consórcios e projetos de estudos colaborativos multicêntricos têm sido implementados em países desenvolvidos, tais como o *Biliary Atresia Research Consortium* (BARC) - nos Estados Unidos¹⁵⁵ e o *European Biliary Atresia Registry* (EBAR) - países europeus¹⁵⁶, para a obtenção de dados, visando facilitar a pesquisa. Infelizmente no Brasil ainda não existe um consórcio consolidado, mas projetos de estudos multicêntricos já começaram a surgir. Um exemplo disso é o grupo de estudos de hepatologia pediátrica brasileiro (GEHPed), do qual HC-UFMG faz parte, visando acelerar avanços nos conhecimentos sobre epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e manejo da doença.

REFERÊNCIAS

1. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996;23(6): 1682–92.
2. Santos dos J, Cerski C, da Silva V. Fatores relacionados ao prognóstico da atresia biliar pós-portoenterostomia. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):341–6.
3. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003;38(7):997–1000.
4. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;37(1):4–21.
5. Hsiao C-H, Chang M-H, Chen H-L, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47(4):1233–40.
6. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *PEDIATRICS* 1997;99(3):376–82.
7. Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(5):435–40.
8. Carvalho E de, Santos JLD, Silveira TRD, et al. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(6):473–9.
9. Carvalho E, Ivantes C. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):105–20.
10. Mesquita M, Ferreira A, Veloso L. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil; Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(5):395–402.
11. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992;16(4):1069–83.
12. Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005;14(1):42–8.
13. Hung P-Y, Chen C-C, Chen W-J, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;42(2):190–5.
14. Cauduro S. Atresia biliar extra-hepática: métodos diagnósticos. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(2):107–14.
15. Vijayan V, Tan El C. Computer-generated three-dimensional morphology of the hepatic hilar bile ducts in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35(8):1230–5.

16. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;43 Suppl 1:S23–9.
17. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005;57(5 Pt 2):87R–94R.
18. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *The Lancet* 2002;360(9346):1653–9.
19. Shivakumar P, Campbell KM, Sabla GE, et al. Obstruction of extrahepatic bile ducts by lymphocytes is regulated by IFN-gamma in experimental biliary atresia. *J Clin Invest* 2004;114(3):322–9.
20. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993;16(2):114–7.
21. A-Kader HH, El-Ayyouti M, Hawas S, et al. HLA in Egyptian children with biliary atresia. *The Journal of Pediatrics* 2002;141(3):432–3.
22. Tarr PI, Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *PEDIATRICS* 1996;97(6 Pt 1):828–31.
23. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996;174(1):8–15.
24. Bangaru B, Morecki R, Glaser JH, Gartner LM, Horwitz MS. Comparative studies of biliary atresia in the human newborn and reovirus-induced cholangitis in weanling mice. *Lab Invest* 1980;43(5):456–62.
25. Rolleston HD, Hayne LB. A Case of Congenital Hepatic Cirrhosis with Obliterative Cholangitis (Congenital Obliteration of the Bile Ducts). *Br Med J* 1901;1(2100):758–60.
26. Roquete MLV. Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos no Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1994.
27. Tan CE, Driver M, Howard ER, Moscoso GJ. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg* 1994;29(6):808–14.
28. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, Takahashi S, Tokimatsu S, Maeda K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993;16(1):53–60.
29. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007;46(2):566–81.

30. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis* 2001;21(4):517–24.
31. Jurado A, Jara P, Camarena C, Hierro L, Lahoz C, Palomino P. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997;25(5):557–8.
32. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32(2):131–6.
33. Vasilias EA, Targan SR, Cobb L, Vidrich A, Rosenthal P. The American Association for the Study of Liver Diseases. Program. *Hepatology* 1995;22(S4):S23–S105.
34. Oliveira NLG de, Kanawaty FR, Costa SCB, Hessel G. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol* 2002;39(2):132–6.
35. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Orvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1998;27(1):57–64.
36. Jevon GP, Dimmick JE. Biliary atresia and cytomegalovirus infection: a DNA study. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2(1):11–4.
37. Bobo L, Ojeh C, Chiu D, Machado A, Colombani P, SCHWARZ K. Lack of evidence for rotavirus by polymerase chain reaction/enzyme immunoassay of hepatobiliary samples from children with biliary atresia. *Pediatr Res* 1997;41(2):229–34.
38. Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med* 1982;307(8):481–4.
39. Glaser JH, Balistreri WF, Morecki R. Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis. *The Journal of Pediatrics* 1984;105(6):912–5.
40. Brown WR, Sokol RJ, Levin MJ, et al. Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *The Journal of Pediatrics* 1988;113(4):670–6.
41. Dussaix E, Hadchouel M, Tardieu M, Alagille D. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med* 1984;310(10):658.
42. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998;27(6):1475–82.

43. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *The Lancet* 1989;1(8635): 421–3.
44. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007;92(12):1132–5.
45. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52(2):203–8.
46. Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *PEDIATRICS* 2009;123(5):e951–2.
47. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39(2):115–28.
48. Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health* 1990;26(3):132–5.
49. Roquete MLV. O espessamento ecogênico periportal e a histologia hepática no diagnóstico da atresia biliar. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 2006.
50. Roquete M. Colestase neonatal. *J Pediatr (Rio J)* [Internet] 2000;76(Supl. 2):S187–97. Available from: <http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-S187/port.asp>
51. Roquete M, Ferreira A, Fagundes E. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *Jornal de ...* 2008;84(4):331–6.
52. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32(11):1555–9.
53. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30(2):69–73.
54. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *PEDIATRICS* 2001;108(2):416–20.
55. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the “triangular cord” sign versus gallbladder length and contraction. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(5):1387–90.

56. Lee H-J, Lee S-M, Park W-H, Choi S-O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 2003;229(2):395–400.
57. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10(8):793–9.
58. Brough AJ, Bernstein J. Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *PEDIATRICS* 1969;43(4):519–26.
59. Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2000;9(4):177–86.
60. Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58(8):591–4.
61. Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986;5(1):30–4.
62. Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991;13(3):290–2.
63. Sanz CR, Castilla EN. [Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants]. *Rev Invest Clin* 1992;44(2):193–202.
64. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1994;18(2):121–7.
65. Lefkowitz JH. Biliary atresia. *Mayo Clin Proc* 1998;73(1):90–5.
66. Azar G, Beneck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34(2):212–5.
67. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374(9702):1704–13.
68. Petersen C, Meier PN, Schneider A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol* 2009;51(6):1055–60.
69. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212(1):249–56.
70. Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 2002;222(3):687–91.

71. Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32(3):311–5.
72. Penna FJ, Leão E. Duodenal intubation in the differential diagnosis of obstructive jaundice in infants. *Arq Gastroenterol* 1982;19(3):143–6.
73. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(6):720–9.
74. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. *J Med Screen* 2003;10(3):112–6.
75. Ryckman F, Bezerra J, Balistreri W. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. Philadelphia: Cambridge University Press; 2007. p. 247–69.
76. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *The Journal of Pediatrics* 2001;138(2):224–8.
77. Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Ohkohchi N, Kasai M. Reoperation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985;20(3):256–9.
78. Bondoc AJ, Taylor JA, Alonso MH, et al. The beneficial impact of revision of Kasai portoenterostomy for biliary atresia: an institutional study. *Ann Surg* 2012;255(3):570–6.
79. Erlichman J, Hohlweg K, Haber BA. Biliary atresia: how medical complications and therapies impact outcome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3(4):425–34.
80. DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology* 2007;46(5):1632–8.
81. Roquete MLV, Ferreira AR. Colestase crônica. In: Péret Filho LA, editor. *Terapia nutricional nas doenças do aparelho digestivo na infância*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003. p. 249–62.
82. Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36(1):80–5.
83. Meyers RL, Book LS, O’Gorman MA, 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* 2003;38(3):406–11.
84. Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997;32(7):1103–6; discussion1106–7.

85. Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, McClean P. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg* 2007;42(8):1324–8.
86. Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, et al. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):99–103; discussion99–103.
87. Lao OB, Larison C, Garrison M, Healey PJ, Goldin AB. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia. *Am J Surg* 2010;199(5):680–4.
88. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007;46(6):1821–7.
89. Muraji T, Nio M, Ohhama Y, et al. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia—a nationwide survey. *J Pediatr Surg* 2004;39(12):1803–5.
90. Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *PEDIATRICS* 2008;122(6):e1236–41.
91. Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011;100(1):49–53.
92. Sokol RJR, Mack CLC. Optimizing outcomes and bridging biliary atresia into adulthood. *Hepatology* 2005;41(2):231–3.
93. Lally KP, Kanegaye J, Matsumura M, Rosenthal P, Sinatra F, Atkinson JB. Perioperative factors affecting the outcome following repair of biliary atresia. *PEDIATRICS* 1989;83(5):723–6.
94. Bu L-N, Chen H-L, Chang C-J, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):590–3.
95. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):575–81.
96. Davenport M. Biliary atresia: outcome and management. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):825–8.
97. Wong KKY, Fan AH, Lan LCL, Lin SCL, Tam PKH. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia—an evolving scene. *J Pediatr Surg* 2004;39(12):1800–2.
98. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008;4(1):14–9.
99. Karrer FM, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985;20(6):693–5.

100. Kobayashi H, Stringer MD. Biliary atresia. *Semin Neonatol* 2003;8(5):383–91.
101. Ferreira AR, Roquete MLV. Prurido na colestase. In: Penna JF, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CM de C, editors. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância - parte 2*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p. 331–52.
102. Yanofsky RA, Jackson VG, Lilly JR, Stellin G, Klingensmith WC, Hathaway WE. The multiple coagulopathies of biliary atresia. *Am J Hematol* 1984;16(2):171–80.
103. Silva JMP. Alterações renais nas doenças hepáticas. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CM de C, editors. *Doenças do fígado e das vias biliares - parte 2*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p. 353–70.
104. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25(10):1076–80; discussion1081.
105. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30(3):606–11.
106. Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44(1):75–84.
107. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *The Journal of Pediatrics* 2007;151(6):659–65, 665.e1.
108. Lykavieris PP, Chardot CC, Sokhn MM, Gauthier FF, Valayer JJ, Bernard OO. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005;41(2):366–71.
109. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;35 Suppl 1:S11–6.
110. Volpert D, White F, Finegold MJ, Molleston J, Debaun M, Perlmutter DH. Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32(3):265–9.
111. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *PEDIATRICS* 2009;123(5):1280–6.
112. Santos dos J, da Silveira T, Almeida H. Colestase neonatal–atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73(1):32–6.
113. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363(9418):1354–7.

114. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *The Journal of Pediatrics* 2006;148(4):467–74.
115. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994–2004. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46(3):299–307.
116. Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989;64(2):214–8.
117. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouel M, Valayer J, Alagille D. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *The Journal of Pediatrics* 1987;111(6 Pt 1):824–9.
118. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, et al. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003;38(10):1480–5.
119. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;42(1):93–9.
120. Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation. *The Journal of Pediatrics* 1978;93(2):196–200.
121. Schweizer P. Treatment of extrahepatic bile duct atresia: results and long-term prognosis after hepatic portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 1986;1(1):30–6.
122. Schweizer P, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis (PH) as rational basis for the hepatoporto-enterostomy (HPE). *Eur J Pediatr Surg* 1999;9(1):13–8.
123. Ohi R, Chiba T, Endo N. Morphologic studies of the liver and bile ducts in biliary atresia. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29(4):584–9.
124. Baerg J, Zuppan C, Klooster M. Biliary atresia--a fifteen-year review of clinical and pathologic factors associated with liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2004;39(6):800–3.
125. Mirza Q, Kvist N, Petersen BL. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis--a Danish study. *J Pediatr Surg* 2009;44(7):1344–8.
126. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg* 1994;29(11):1459–64.

127. Mustard R, Shandling B, Gillam J. The Kasai operation (hepatic portoenterostomy) for biliary atresia--experience with 20 cases. *J Pediatr Surg* 1979;14(5):511-4.
128. Suruga K, Miyano T, Arai T, Ogawa T, Sasaki K, Deguchi E. A study of patients with long-term bile flow after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985;20(3):252-5.
129. Langenburg SE, Poulik J, Goretsky M, Klein AA, Klein MD. Bile duct size does not predict success of portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000;35(6):1006-7.
130. Roy P, Chatterjee U, Ganguli M, Banerjee S, Chatterjee SK, Basu AK. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(1):101-5.
131. Sharma S, Das P, Dattagupta S, Kumar L, Gupta DK. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2011;27(5):451-61.
132. Vazquez-Estevez J, Stewart B, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989;24(1):48-50; discussion50-1.
133. Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997;32(2):168-72; discussion172-4.
134. Li S-X, Zhang Y, Sun M, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol* 2008;14(22):3579-82.
135. Kotb MA, Sheba M, Koofy El N, et al. Post-portoenterostomy triangular cord sign prognostic value in biliary atresia: a prospective study. *Br J Radiol* 2005;78(934):884-7.
136. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000;35(7):1031-4.
137. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6465):345-7.
138. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet* 2000;355(9197):25-9.

139. McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48(1):78–81.
140. Duché M, Fabre M, Kretzschmar B, Serinet M-O, Gauthier F, Chardot C. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;43(5):640–5.
141. Shalaby A, Makin E, Davenport M. Portal venous pressure in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012;47(2):363–6.
142. Broide E, Farrant P, Reid F, et al. Hepatic artery resistance index can predict early death in children with biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):604–10.
143. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48(4):443–50.
144. Chardot C, Serinet M-O. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *The Journal of Pediatrics* 2006;148(4):432–5.
145. Nelson R. Managing biliary atresia. *BMJ* 1989;298(6686):1471–2.
146. Kieling CO, Santos JLD, Vieira SMG, et al. Biliary atresia: we still operate too late. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(5):436–41.
147. Mushtaq I, Logan S, Morris M, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 1999;319(7208):471–7.
148. Chen S-M, Chang M-H, Du J-C, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *PEDIATRICS* 2006;117(4):1147–54.
149. Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. *The Lancet* 1994;343(8902):925.
150. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *The Lancet* 1995;345(8958):1181.
151. Lien T-H, Chang M-H, Wu J-F, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology* 2011;53(1):202–8.
152. Bezerra JA. Biliary atresia in Brazil: where we are and where we are going. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(6).
153. Giugliani ERJ, Cordova FP, Grangeiro GP. *Caderneta de saúde da criança*. 7th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

154. Mackinlay GA. Jaundice persisting beyond 14 days after birth. *BMJ* 1993;306(6890):1426–7.
155. Hoofnagle JH. Biliary Atresia Research Consortium (BARC). *Hepatology* 2004;39(4):891–1.
156. Petersen C, editor. Biliary atresia [Internet]. Department of Pediatric Surgery, Hannover Medical School; [cited 2012 Apr.]. Available from: <http://www.biliary-atresia.com/>

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar duas épocas distintas visando avaliar se ocorreram alterações quanto à idade de encaminhamento das crianças, idade cirúrgica, duração da propedêutica, resultados cirúrgicos quanto à presença de fluxo biliar e sobrevida entre os dois períodos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar dois períodos distintos de um mesmo serviço, avaliando o perfil dos pacientes encaminhados com icterícia colestática;
- Avaliar a idade de encaminhamento de todas as crianças com diagnóstico de AB encaminhadas ao serviço entre os dois períodos e comparar se ocorreu diferença entre os dois períodos;
- Avaliar o tempo de propedêutica, a idade cirúrgica, resultados cirúrgicos quanto à presença de fluxo biliar nas crianças submetidas à cirurgia de Kasai até 120 dias de vida nos dois períodos e comparar se ocorreu diferença entre os dois períodos;
- Avaliar a sobrevida (livre de transplante e óbito) após a cirurgia de Kasai nos pacientes submetidos à cirurgia até 120 dias de vida nos dois períodos;

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

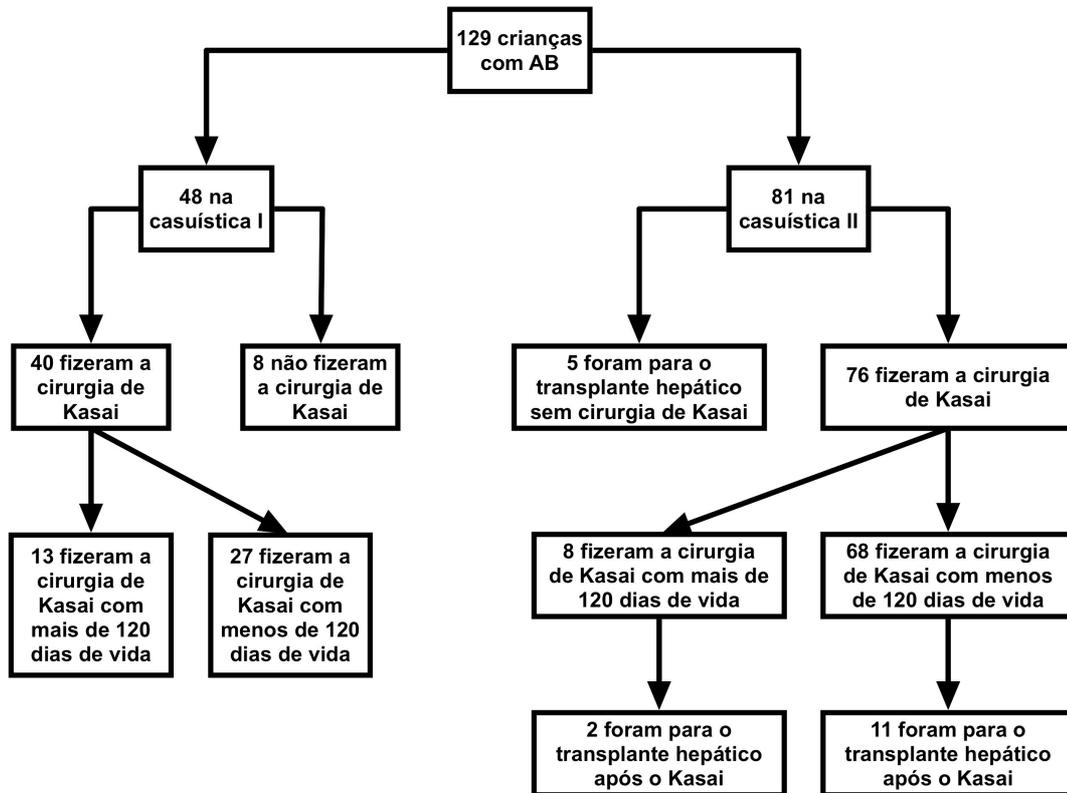
Trata-se de estudo retrospectivo de crianças com o diagnóstico de AB no HC-UFMG em dois períodos: julho de 1983 a setembro de 1993 e janeiro de 1998 a dezembro de 2011. A avaliação dos pacientes e o acompanhamento dos mesmos fazem parte da rotina já estabelecida no ambulatório de hepatologia e, portanto, o estudo é observacional. A revisão dos prontuários no primeiro período foi realizada por uma única pessoa e no segundo período pela pesquisadora do atual estudo, ambas fazem parte da equipe de hepatologia pediátrica do HC-UFMG.

4.2 LOCAL, POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado em Belo Horizonte e incluiu crianças referenciadas para o setor de Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG, atendidas no Ambulatório de Especialidades São Vicente, prédio anexo do hospital.

A amostra foi não probabilística e composta pelos pacientes encaminhados ao setor de Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG que fecharam o diagnóstico de AB. A amostra inicial era 129 crianças. Entretanto, depois de aplicados os critérios de exclusão, a amostra final restringiu-se a 95 pacientes. Foram excluídos os pacientes submetidos à cirurgia de Kasai após 120 dias de vida (total de 21 pacientes, 13 na casuística I e 8 na casuística II) e também foram eliminados na casuística I, oito pacientes que não realizaram a cirurgia (quatro submetidos apenas à laparotomia sem cirurgia corretiva; dois faleceram antes da laparotomia, dois não operados por decisão dos familiares) e na casuística II, cinco foram encaminhados diretamente para o transplante hepático sem realização da portoenterostomia (figura 1).

FIGURA 1 - Distribuição da população estudada



4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

a avaliação da idade de admissão no serviço foram avaliadas todas as crianças que tiveram o diagnóstico de AB no período entre julho de 1983 a setembro de 1993 e janeiro de 1998 a dezembro 2011 no HC-UFMG, totalizando 129 pacientes.

Para a análise global das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas, histopatológicas, idade à cirurgia, duração da propeidêutica (período compreendido entre a admissão do paciente na instituição até a data da cirurgia), tempo entre o início da propeidêutica e a definição da indicação cirúrgica, presença ou não de fluxo biliar no pós-Kasai e óbito foram incluídos somente os pacientes com diagnóstico de AB submetidos à portoenterostomia até 120 dias de vida, 27 pacientes na casuística I e 68 pacientes na casuística II, perfazendo um total de 95 pacientes.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes cujo diagnóstico ou a portoenterostomia foram realizados em outro serviço.

Foram eliminados também os pacientes que não foram submetidos à portoenterostomia. Na casuística I foram excluídos 8 pacientes que não realizaram a cirurgia (quatro submetidos apenas à laparotomia sem cirurgia corretiva; dois faleceram antes da laparotomia, dois não operados por decisão dos familiares) e na casuística II cinco foram encaminhados diretamente para o transplante hepático sem realização da cirurgia.

Para a análise global das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas, histopatológicas, idade à cirurgia, duração da propedêutica (período compreendido entre a admissão do paciente na instituição até a data da cirurgia), tempo entre o início da propedêutica e a definição da indicação cirúrgica, presença ou não de fluxo biliar no pós-Kasai e óbito foram também excluídos os pacientes com diagnóstico de AB submetidos à portoenterostomia após 120 dias de vida, perfazendo um total de 95 pacientes. O motivo para exclusão foi porque no período da casuística I, todos os pacientes eram submetidos à cirurgia de Kasai independente da idade de diagnóstico, uma vez que o transplante hepático não era disponível no serviço. Por outro lado, nos anos da casuística II, essa cirurgia já era uma realidade em nosso meio e as crianças admitidas com idade superior a 120 dias de vida ou presença de cirrose histológica pré-operatória eram encaminhadas diretamente ao transplante hepático. Nesse caso, a propedêutica geralmente não seguia a rotina estabelecida, sendo realizada em caráter ambulatorial na maioria das vezes, já com o intuito de prepará-los para o transplante. Além disso, foi verificado que todos os pacientes com mais de 120 dias de vida submetidos à cirurgia não apresentaram fluxo biliar.

4.5 PROTOCOLO DO ESTUDO

4.5.1 Coleta de dados

No presente estudo, as informações coletadas de acordo com o protocolo estabelecido (ANEXO A) foram rigorosamente anotadas em tais prontuários e depois transferidas para o banco de dados eletrônico. Desenvolveu-se um banco de dados específico para esta pesquisa no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15.

4.5.2 Abordagem propedêutica

No período 1983-1993, o protocolo propedêutico para investigar icterícia colestática consistia na realização dos exames:

- Bioquímicos;
- Ultrassonografia abdominal: considerado compatível com AB quando realizado após um jejum de 6 horas, pela equipe de radiologia da instituição e identificado vesícula biliar contraída ou ausente; ou achados compatíveis com a síndrome de poliesplenia;
- Tubagem duodenal: após jejum de 4 horas, passava-se uma sonda via nasal, por técnica retrógrada e a confirmação de sua localização duodenal era fornecida por sucessivas medidas de pH ou através de radiografia simples de abdome (quando sonda radiopaca). Uma vez no duodeno, era administrado, através da sonda, sulfato de magnésio 25%, posteriormente, fechava-se a sonda e fazia sua abertura intermitente até o dia seguinte, quando repetia o estímulo com sulfato de magnésio - tubagem era positiva quando o líquido exibia cor amarela e negativa se incolor em sondagem de 24 horas ou em três dias diferentes. Exame negativo indicava provável processo obstrutivo;
- Cintilografia hepatobiliar: de uso ocasional, consistia na administração endovenosa de radiofármaco com intuito de detectar a presença do radiotraçador no intestino, podendo afirmar que as vias biliares estavam pérvias, o que excluía a possibilidade de obstrução. Entretanto, a falha de excreção do mesmo para o intestino auxiliava pouco;
- Histopatologia hepática: considerada como sugestiva de AB se evidenciado a presença de proliferação ductal, fibrose portal e presença de plugs biliares.

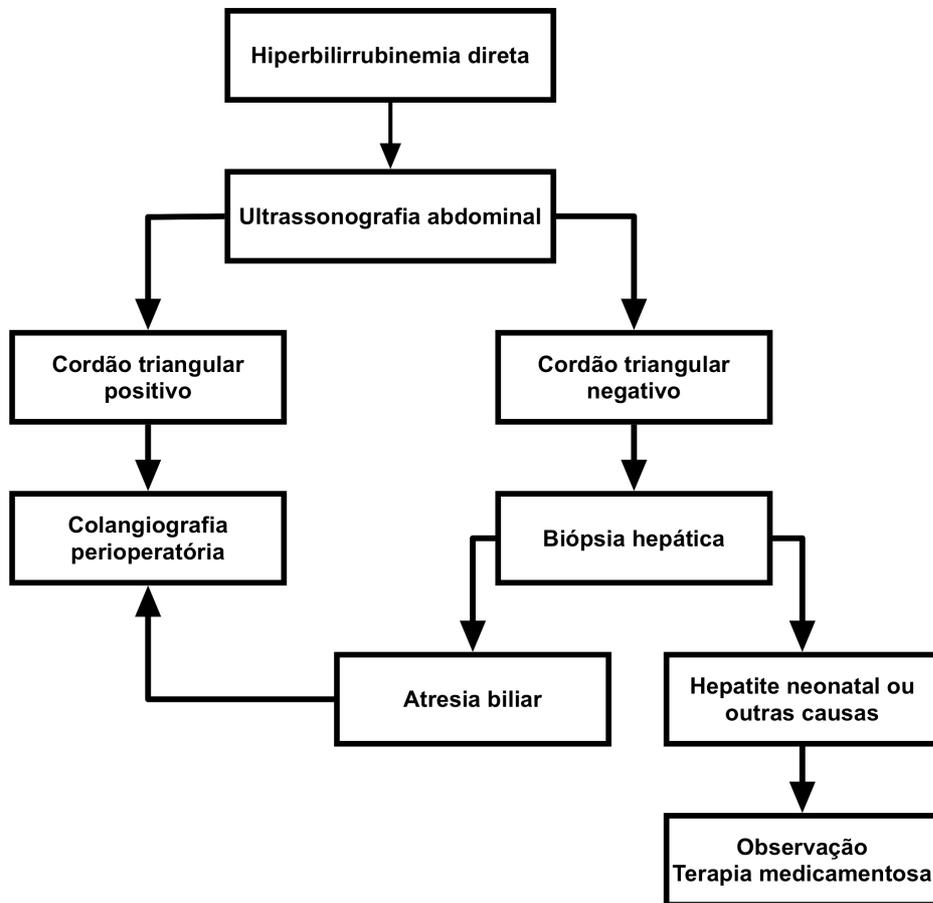
A partir de 1998 iniciou-se um protocolo elaborado pelo Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFMG utilizando exclusivamente achados da ultrassonografia abdominal e histopatologia hepática (figura 2) com a finalidade de agilizar a propedêutica para um prazo máximo de 7 dias. Este protocolo foi proposto durante a realização da dissertação de mestrado da Professora Mariza Leitão Valadares Roquete, em 1994: “Atresia Biliar Extra-Hepática: Experiência de 10 anos do

Hospital das Clínicas da UFMG¹⁷ na qual se verificou um encaminhamento tardio dos pacientes com colestase, uma propedêutica prolongada e, conseqüentemente, realização tardia da cirurgia de Kasai. Dele foi excluída a tubagem duodenal e cintilografia, devido as dificuldades técnicas responsáveis pelo atraso da propedêutica.

O protocolo propedêutico para investigar icterícia colestática aplicado a partir de 1998 consistia na realização dos exames:

- Ultrassonografia abdominal: compatível com AB quando realizado após um jejum de 6 horas, pela equipe de radiologia da instituição e identificado vesícula biliar contraída ou ausente; espessamento ecogênico periportal associado ou não a alterações na imagem vesicular e achados compatíveis com a síndrome de poliesplenia;
- Histologia hepática: considerada como sugestivas de AB se evidenciado a presença de proliferação ductal, fibrose portal e presença de plugs biliares.

FIGURA 1 - Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas-UFMG para abordagem do paciente coleostático



Os quatro anos, entre os dois momentos estudados, foi um período de transição onde foi discutido o protocolo, com otimização da realização da ultrassonografia e histologia hepática bem como a retirada da tubagem duodenal da propedêutica, sendo um período onde a rotina da propedêutica ainda não estava bem estabelecida.

4.6 VARIÁVEIS AVALIADAS E DEFINIÇÕES

Foram avaliadas as seguintes variáveis: **clínicas** (idade à admissão; gênero; presença da síndrome de poliesplenia; idade à cirurgia; presença ou não de fluxo biliar no pós-Kasai; óbito; transplante hepático), **laboratoriais** (dosagem de bilirrubinas - total e direta; aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT)), **ultrassonográficas**, **histopatológicas** (biópsia hepática pré-operatória e perioperatória, avaliando compatibilidade com AB e na última

estudou a arquitetura lobular quanto à presença de fibrose ou cirrose). O estudo das biópsias foi realizado através da análise do laudo anatomopatológico.

Foi analisada a duração da propeleutic em dias (período compreendido entre a admissão do paciente na instituição até a data da cirurgia). A presença de fluxo biliar no pós-Kasai foi definida quando a bilirrubina total mantinha-se < 3,2 mg/dL após 3 meses do tratamento cirúrgico.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise dos dados foi utilizado o programa SPSS². As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão e comparadas pelo *t student*. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de χ^2 , com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05. Para a avaliação do tempo de sobrevida livre do óbito ou transplante foi empregado o programa KMSURV². A data limite foi fixada em 31 de maio de 1994 na casuística I e 31 de dezembro de 2011 na casuística II, a data inicial em ambas casuística foi a da portoenterostomia.

4.8 METODOLOGIA DA REVISÃO DA LITERATURA

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE, consultada na Internet, via *U.S. National Library of Medicine* no seguinte endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>, e LILACS. A pesquisa teve-se às revistas médicas disponíveis nas bases de dados da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT) e UFMG.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Parecer nº 77.0.203000-09 (ANEXO B).

REFERÊNCIAS

1. Roquete MLV. Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos no Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1994.
2. Campos-Filho N, Franco EL. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Comput Methods Programs Biomed* 1988;27(3):223–8.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO - ATRESIA BILIAR: AVALIAÇÃO EM DOIS PERÍODOS DISTINTOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

Resumo

Objetivo: Caracterizar duas épocas distintas visando avaliar se ocorreram alterações quanto à idade de encaminhamento das crianças, idade cirúrgica, duração da propedêutica, resultados cirúrgicos quanto à presença de fluxo biliar e sobrevida entre dois períodos. **Métodos:** Estudo retrospectivo de crianças com diagnóstico de atresia biliar (AB) no HC-UFMG em dois períodos: 1983-1993 e 1998-2011. **Resultados:** Foram admitidas 129 crianças com diagnóstico de AB, 48 (casuística I) e 81 (casuística II), com idade de admissão mediana de 94 e 60 dias, nas casuísticas I e II, respectivamente ($p=0,0001$). Na avaliação dos pacientes submetidos à portoenterostomia com idade até 120 dias de vida, não houve diferença em relação à duração da propedêutica ($p=0,15$), mas ocorreu ao comparar a idade à cirurgia entre os dois períodos ($p=0,002$). A presença de fluxo biliar no pós-operatório na casuística I foi de 36%, valor menor do que na casuística II que foi de 51,6%, sem diferença ($p=0,18$). Probabilidade estimada de sobrevida dos pacientes sem fluxo biliar livre de transplante ou óbito em 18 meses foi de 44,6%, 38,7% nas casuísticas I e II, respectivamente e com fluxo biliar, todos estavam vivos ao longo do seguimento da casuística I e 80,3% em sete anos na casuística II. **Conclusões:** Apesar dos pacientes chegarem mais cedo e serem submetidos à portoenterostomia mais novos, ainda se opera tarde. Encaminhamento tardio e a propedêutica prolongada são os principais contribuintes. Quanto maior a idade cirúrgica menor a probabilidade de se obter fluxo biliar e conseqüentemente menor sobrevida.

Palavras-chave: atresia biliar, portoenterostomia hepática, transplante de fígado, prognóstico

Abstract

Objective: To characterize two distinct periods in order to assess whether changes occurred in children's age of referral, age surgery, duration of propaedeutics, surgical results for the presence of biliary flow and survival between two periods. **Methods:** A retrospective study of children diagnosed with biliary atresia (BA) in University Hospital of Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG) in two periods: 1983-1993 and 1998-2011. **Results:** BA was diagnosed in 120 children, 48 (casuistic I) and 81 (casuistic II), admission median age was 94 and 60 days, in casuistic I and II, respectively ($p=0,0001$). In the evaluation of patients who underwent portoenterostomy with age up to 120 days, there was no difference regarding the duration of propaedeutics ($p=0,15$), but the difference occurred when comparing the surgical age between the two periods ($p=0,002$). Presence of biliary flow in the postoperative period in casuistic I was 36% and in casuistic II was 51,6%, with no difference ($p=0,18$). Estimated probability of survival with no biliary flow native liver or death in 18 months was 44,6% in casuistic I and 38,7% in casuistic II. All were alive throughout casuistic I following and 80,3% in seven years in casuistic II. **Conclusions:** Although patients' referral began earlier and underwent to portoenterostomy younger, it's still a late operation. Late referral and extended propaedeutics are main factors. The older age surgery the lower probability of obtaining biliary flow and consequently lower survival.

Keywords: biliary atresia, portoenterostomy hepatic, liver transplantation, prognosis

Introdução

A atresia biliar (AB) é uma doença exclusiva da infância¹, com uma incidência que varia de 1:5.000 a 1:18.000 nascidos vivos²⁻⁶, discreto predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{7,8} sendo responsável por 50% das indicações de transplante hepático na faixa hepática pediátrica^{9,10}. É uma afecção dos ductos biliares intra e extra-hepáticos decorrentes de um processo inflamatório que provoca ausência ou obliteração progressiva dos ductos^{11,12}, de etiopatogenia desconhecida e provável natureza multifatorial¹³, em que fatores genéticos e do meio ambiente interagem promovendo a obliteração da árvore biliar^{14,15}

A AB deve ser sempre lembrada como um possível diagnóstico quando icterícia com características colestáticas se prolonga além do 14º dia de vida¹⁶. Seu diagnóstico é baseado, principalmente, na avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e histológica. O diagnóstico associado à intervenção cirúrgica precoce - cirurgia de Kasai - são os principais fatores de bom prognóstico descrito na literatura¹⁷⁻²², por isso a propedêutica deve ser concluída antes de seis semanas de vida²³.

O estabelecimento de fluxo biliar no pós-operatório pode ser obtido em 70 a 80% dos pacientes operados antes dos 60 dias de vida e reduz-se para 25% nos lactentes operados com mais de 90 dias³. Se a intervenção cirúrgica não for realizada, ocorre a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito dentro do primeiro ano de idade em 50 a 80% das crianças, e até os 3 anos em 90 a 100% dos casos^{10,24}. Nos pacientes que não foram submetidos à cirurgia ou naqueles em que não ocorreu drenagem biliar no pós-operatório, o transplante hepático é a única alternativa²⁵. Mesmo quando a portoenterostomia foi bem sucedida, a maioria dos pacientes evolui para um quadro de cirrose e apenas 20% sobrevivem até os 20 anos sem o transplante²⁶.

Um dos grandes problemas vividos em relação à AB é o encaminhamento tardio aos centros de referência. Na maioria das vezes acima de 60 dias de vida, acarretando um atraso na propedêutica para o diagnóstico, o que piora ainda mais os resultados. O Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), ao avaliar os casos com AB no período compreendido entre julho de 1983 a setembro de 1993¹¹, verificou um encaminhamento tardio dos pacientes e um tempo

de propedêutica prolongado. Com interesse em melhorar os resultados, desde 1998, estabeleceu-se um protocolo de propedêutica de colestase, na tentativa de alcançar mais celeridade no diagnóstico e uma maior conscientização no meio médico para o reconhecimento e encaminhamento precoce de crianças com colestase.

Objetivo

O presente estudo tem como principal objetivo caracterizar duas épocas distintas visando avaliar se ocorreram alterações quanto à idade de encaminhamento das crianças, idade cirúrgica, duração da propedêutica, resultados cirúrgicos quanto à presença de fluxo biliar e sobrevida entre os dois períodos.

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo de crianças com diagnóstico de AB no HC-UFMG em dois períodos: julho de 1983 a setembro de 1993; e janeiro de 1998 a dezembro de 2011. Na avaliação da idade de admissão foram incluídas todas as crianças com diagnóstico de AB realizado no serviço nos dois períodos supramencionados, totalizando 129 pacientes (48 e 81 casos na casuística I e II, respectivamente).

Para a análise global das demais variáveis, exceto idade à admissão, foram incluídos somente aqueles com diagnóstico de AB e que foram submetidos à portoenterostomia com até 120 dias de vida, perfazendo um total de 95 pacientes. Foram excluídos dessa fase da análise os pacientes submetidos à cirurgia de Kasai após 120 dias de vida (total de 21 pacientes, 13 na casuística I e 8 na casuística II). Também foram eliminados na casuística I, oito pacientes que não realizaram a cirurgia (quatro submetidos apenas a laparotomia sem cirurgia corretiva; dois faleceram antes da laparotomia, dois não operados por decisão dos familiares). Já na casuística II, cinco foram encaminhados diretamente para o transplante hepático sem realização da portoenterostomia.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: **clínicas** (idade à admissão; gênero; presença da síndrome de poliesplenia; idade à cirurgia; presença ou não de fluxo biliar no pós-Kasai; óbito), **laboratoriais** (dosagem de bilirrubinas - total e direta; aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT)), **ultrassonográficas**, **histopatológicas** (biópsia hepática pré-operatória e

perioperatória, avaliando compatibilidade com AB e, em relação à última estudou-se a arquitetura lobular quanto à presença de fibrose ou cirrose). O estudo das biópsias foi realizado através da análise do laudo anatomopatológico.

Foi analisada a duração da propedêutica em dias (período compreendido entre a admissão do paciente na instituição até a data da cirurgia). No período 1983-1993, o protocolo propedêutico para investigar icterícia colestática consistia na realização de exames laboratoriais, ultrassonografia abdominal, tubagem duodenal, histologia hepática e ocasionalmente cintilografia. A partir de 1998, iniciou-se um protocolo utilizando exclusivamente achados da ultrassonografia abdominal e histopatologia hepática (figura 1), com a finalidade de agilizar a propedêutica para um prazo máximo de 7 dias.

O US era realizado após jejum de 6 horas, pela equipe de radiologia da instituição, sendo considerado compatível com AB quando identificado vesícula biliar contraída ou ausente; ou espessamento ecogênico periportal associado ou não a alterações na imagem vesicular; ou ainda achados compatíveis com a síndrome de poliesplenía.

A biópsia realizada durante a propedêutica foi considerada como sugestiva de AB, quando evidenciado a presença de proliferação ductal, fibrose portal e plugs biliares.

A presença de fluxo biliar no pós-Kasai foi considerada positiva quando a bilirrubina total mantinha-se $< 3,2$ mg/dL após 3 meses do tratamento cirúrgico.

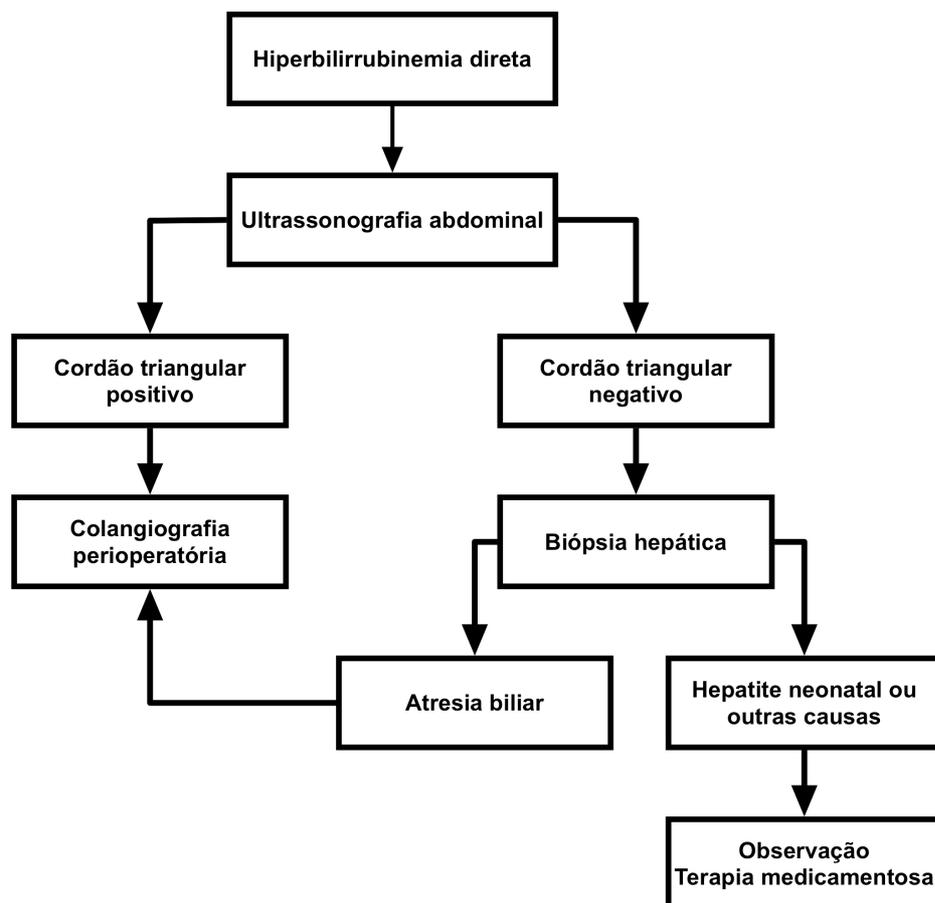
A revisão dos prontuários no primeiro período foi realizada por uma única pessoa e no segundo período pela pesquisadora do atual estudo. Ambas fazem parte da equipe de Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG.

Na análise dos dados foi utilizado o programa SPSS. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão (DP) e comparadas pelo teste de *t student*. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de χ^2 , com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de

significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05. Para a avaliação do tempo de sobrevida livre do óbito ou transplante foi empregado o programa KMSURV²⁷. A data limite foi fixada em 31 de maio de 1994 na casuística I e 31 de dezembro de 2011 na casuística II, sendo que a data inicial em ambas casuística foi a da portoenterostomia.

O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Parecer no 77.0.203000-09.

FIGURA 1 - Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas-UFMG para abordagem do paciente colestático



Resultados

Casuística e idade de admissão do grupo de crianças com diagnóstico de AB

Foram admitidas 129 crianças com diagnóstico de AB no HC-UFMG, 48 no período de 1983 a 1993 (casuística I) e 81 no período de 1998 a 2011 (casuística II), com uma média de 4,8 e 5,8 casos/ano nas casuísticas I e II, respectivamente. Na avaliação da idade de admissão, a idade média na casuística I foi de 95 dias (DP 43,3) com mediana 94 dias (IQ 25-75% / 64,3-116,8), enquanto na casuística II a idade média foi de 64 dias (DP 35,9) com mediana 60 dias (IQ 25-75% / 41,8-75), variável essa apresentando diferença com significância estatística ($p=0,0001$). Todas as crianças apresentavam icterícia, colúria e hipocolia ou acolia fecal.

Avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com idade até 120 dias de vida

Na avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com idade até 120 dias de vida, foram selecionados 95 pacientes, 27 na casuística I (28,4%) e 68 (71,6%) na casuística II. As características clínicas e laboratoriais de cada casuística estão descritas nas tabelas 1 e 2. Não foi encontrado diferença com significância estatística entre os dois períodos no que diz respeito ao gênero ($p=0,53$), níveis de bilirrubina ($p=0,48$), AST ($p=0,72$) e ALT ($p=0,69$).

A síndrome de poliesplenia estava presente em 2 (7,4%) pacientes na casuística I e em 4 (5,9%) na II. Todos os pacientes com a síndrome apresentavam, além da poliesplenia, má rotação intestinal, sendo que alguns também apresentavam outras malformações como: veia porta pré-duodenal, ausência ou atresia da veia cava inferior, *situs abdominalis inversus*, agenesia renal, malformação cardíaca.

Idade à admissão

Analisada a idade dos pacientes quando da admissão, verificamos naqueles submetidos à cirurgia de Kasai com idade até os 120 dias de vida uma mediana de idade menor na casuística II (58 dias) em relação à casuística I (74 dias), diferença essa com significância estatística ($p=0,005$) (tabela 2). Na casuística I, 66,7% dos pacientes foram admitidos com idade superior a 60 dias de vida enquanto na casuística II, 55,9% chegaram com idade inferior ou igual a 60 dias (tabela 2).

Duração da propedêutica

A duração da propedêutica nos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai até 120 dias de vida foi na casuística I uma mediana de 10,5 dias, enquanto na casuística II foi de 8 dias, diferença sem significância estatística ($p=0,15$) (tabela 2). Oito pacientes da casuística I tiveram período de investigação que se prolongou por mais de 14 dias, tendo como motivos: infecções, dificuldade técnica na execução da tubagem duodenal, tratamento das complicações relacionadas à disfunção hepática, demora nos resultados de exames complementares como ultrassom e/ou biópsia hepática, reinternações para o procedimento cirúrgico e adiamentos da cirurgia em razão de feriados.

Na casuística II, foi observado que os pacientes, após concluírem os exames diagnósticos, aguardavam a cirurgia de Kasai em média 6,5 dias (DP 6,7) (mediana=4, IQ 25-75% / 1-10). Os principais motivos do atraso na realização da portoenterostomia foram: intercorrências clínicas - ascite, infecção, distúrbios hidroeletrólíticos, cardiopatia grave (6 pacientes); busca ativa daqueles que não retornaram espontaneamente para execução do procedimento cirúrgico (2 pacientes), ultrassonografias e ou biópsias não sugestivas de AB (8 pacientes), problemas na instituição - liberação de vaga no CTI, feriados (10 pacientes) e em alguns casos não identificamos o motivo da morosidade.

Idade da cirurgia

No primeiro período, em apenas 6/27 (22,2%) pacientes a correção cirúrgica foi realizada em até os 60 dias de vida, 15 pacientes (55,6%) foram operados com idade superior a 90 dias. No segundo período, um terço 23/68 (33,8%) dos pacientes foram submetidos à cirurgia de Kasai até os 60 dias de vida e 13,2% com mais de 90 dias. Ocorreu diferença com significância estatística ao comparar a idade à cirurgia entre os dois períodos ($p=0,002$) (tabela 2).

Avaliação da presença de fluxo biliar

A presença de fluxo biliar no pós-operatório na casuística I foi de 36%, valor menor do que na casuística II que foi de 51,6%, no entanto, sem diferença com significância estatística ($p= 0,18$) (tabela 2).

Não houve presença de fluxo biliar no pós-operatório em nenhum dos pacientes dentre os 21 excluídos da análise por terem sido submetidos à cirurgia com idade superior a 120 dias, 13 na casuística I e 8 na casuística II.

TABELA 1 - Principais achados laboratoriais dos 95 pacientes com idade à cirurgia inferior a 120 dias de vida.

	Casuística I (27 pacientes)	Casuística II (68 pacientes)	Total (95 pacientes)
Bilirrubina total (mg/dL)			
Média ± DP	10,9 ± 3,6	10,2 ± 3,1	10,4 ± 3,3
Mediana / IQ 25-75%	10,1(8,4 - 13,4)	9,7 (7,9 - 11,7)	9,9 (8,0 - 12,4)
Bilirrubina direta (mg/dL)			
Média ± DP	6,9 ± 2,3	7,3 ± 2,7	7,2 ± 2,6
Mediana / IQ 25-75%	6,0 (5,4-9,0)	7,2 (5,4-8,8)	6,8 (5,4-8,9)
AST			
Média ± DP	249,6 ± 129,1	276,1 ± 235,4	268,3 ± 209,2
Mediana / IQ 25-75%	241,0 (168,5-304,8)	187,5 (135,0-322,5)	213,0 (144,0-318,8)
ALT			
Média ± DP	209,3 ± 117,9	185,6 ± 190,7	192,6 ± 172,1
Mediana / IQ 25-75%	182,5 (122,5-246,0)	123,0 (76,0-228,8)	151,0 (90,0-237,8)

*Fluxo avaliado em 25 pacientes na casuística I e em 62 pacientes na casuística II

TABELA 2 - Principais achados clínicos dos 95 pacientes com idade à cirurgia inferior a 120 dias de vida.

	Casuística I (27 pacientes)	Casuística II (68) pacientes	Total (95 pacientes)
Gênero F:M	17:10 (1,7)	38:30 (1,3)	55:40 (1,4)
Idade de admissão (dias)			
Média ± DP	72,6 ± 24,9	56,1 ± 21,6	60,8 ± 23,7
Mediana / IQ 25-75%	74 (51,0-94,0)	58,0 (41,0-72,5)	62,0 (43,0-76,0)
≤ 60	9 (33,3%)	38 (55,9%)	47 (49,5%)
61-90	9 (33,3%)	28 (41,2%)	37 (38,9%)
90-119	9 (33,3%)	2 (2,9%)	11 (11,6%)
Duração da propedêutica (dias)			
Média ± DP	12,7 ± 8,3	10,8 ± 7,2	11,3 ± 7,5
Mediana / IQ 25-75%	10,5 (7-16)	8,0 (6,0-14,3)	10,0 (6,0-15,0)
0-7	8 (29,6%)	30 (44,1%)	38 (40,0%)
8-14	11 (40,7%)	23 (33,8%)	34 (35,8%)
> 14	8 (29,6%)	15 (22,1%)	23 (24,2%)
Idade à cirurgia (dias)			
Média ± DP	85,3 ± 23,4	69,4 ± 20,8	73,9 ± 22,6
Mediana / IQ 25-75%	93,0 (62,0-105,0)	71,0 (56,3-82,5)	74,0 (58,0-91,0)
≤ 60	6 (22,2%)	23 (33,8%)	29 (30,5%)
61-90	6 (22,2%)	36 (52,9%)	42 (44,2%)
90-119	15 (55,6%)	9 (13,2%)	24 (25,3%)
Presença de fluxo biliar conforme a idade à cirurgia			
≤ 60	3/6 (50,0%)	13/23 (56,5%)	16/29 (55,2%)
61-90	2/6 (33,3%)	16/30 (53,3%)	18/36 (50%)
90-119	4/13 (30,8%)	3/9 (33,3%)	7/22 (31,8%)
Total	9/25 (36,0%)	32/62 (51,6%)	41/87 (47,0%)

*Fluxo avaliado em 25 pacientes na casuística I e em 62 pacientes na casuística II

Resultados da propedêutica para o diagnóstico

Na casuística I, o ultrassom foi realizado em 16 dos 27 pacientes (59,3%), sendo que a vesícula biliar foi visibilizada em 6/16 (37,5%) exames realizados e não visibilizada em 10/16 exames (62,5%). Não havia pesquisa da presença do cordão triangular nesse período. A análise histológica foi realizada nas biópsias perioperatórias de 20 dos 27 pacientes, sendo sugestiva de AB em todas e de cirrose em 25% das amostras (tabela 5).

Na casuística II, dentro do protocolo estabelecido desde 1998, todos os pacientes foram submetidos ao US, sendo que 55 dos 68 (80,9%) exames realizados foram compatíveis com AB, e em 30,9% desses casos o US foi utilizado como único método diagnóstico para indicação cirúrgica. A vesícula não foi visualizada em 44/68 (64,7%) pacientes e o cordão triangular foi identificado em 26/68 (38,2%) (tabela 3). A biópsia pré-operatória foi realizada em 47/68 (69,1%) pacientes, sendo o resultado compatível com AB em 36 (76,6%). A biópsia realizada no momento da portoenterostomia foi obtida em 66 dos 68 (97,1%) pacientes, compatível com AB em 61 das 66 (92,4%) biópsias e em 5 (7,6%) amostras não tivemos acesso a esta informação (tabela 4). Ocorreu cirrose hepática em 14/61 (23%) casos, sendo que entre aqueles operados com até 60 dias de vida, em apenas um constatou-se cirrose hepática; ao passo que entre os operados após essa idade, 13 apresentaram a cirrose (tabela 5).

TABELA 3 - Principais achados do US na casuística II

Método	Pacientes
<i>Cordão triangular</i>	
Visualizado	26 (38,2%)
Não visualizado	42 (61,8%)
<i>Vesícula</i>	
Visualizada	16 (23,5%)
Não visualizada	44 (64,7%)
SI	8 (11,8%)
<i>US compatível com AB</i>	
Sim	55 (80,9%)
Não	7 (10,3%)
Duvidoso ou inconclusivo	3 (4,4%)
SI	3 (4,4%)
TOTAL	68

SI: sem informação - laudo não disponível ou item não caracterizado no laudo

TABELA 4 - Principais achados da biópsia hepática na casuística II

Método	Pacientes
Biópsia hepática pré-operatória - Compatível com AB	
Compatível	36 (76,6%)
Não compatível	1 (2,1%)
Duvidosa, inconclusiva	6 (12,8%)
SI	4 (8,5%)
TOTAL	47
Biópsia hepática cirúrgica	
Realizado	66 (97,1%)
Não realizado	2 (2,9%)
TOTAL	68
Biópsia hepática cirúrgica - Arquitetura hepática	
Fibrose	47 (71,2%)
Cirrose	14 (21,2%)
SI	5 (7,6%)
TOTAL	66
Biópsia hepática cirúrgica - Compatível com AB	
Compatível	61 (92,4%)
Não compatível	0
SI	5 (7,6%)
TOTAL	66

SI: sem informação - laudo não disponível ou item não caracterizado no laudo

TABELA 5 - Correlação entre idade à cirurgia de Kasai quanto à presença de cirrose nas casuísticas I e II.

Idade à cirurgia	0-60 dias	61-90 dias	91-119 dias	Total
Casuística I				
Fibrose	6 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	15 (75%)
Cirrose	0	0	5 (100%)	5 (25%)
	6 (30,0%)	5 (25,0%)	9 (45,0%)	20 (100%)
Casuística II				
Fibrose	19 (40,4%)	25 (53,2%)	3 (06,4%)	47 (77%)
Cirrose	1 (7,1%)	7 (50,0%)	6 (42,9%)	14 (23%)
	20 (32,8%)	32 (52,5%)	9 (14,7%)	61 (100%)

Tempo de seguimento e avaliação da sobrevida

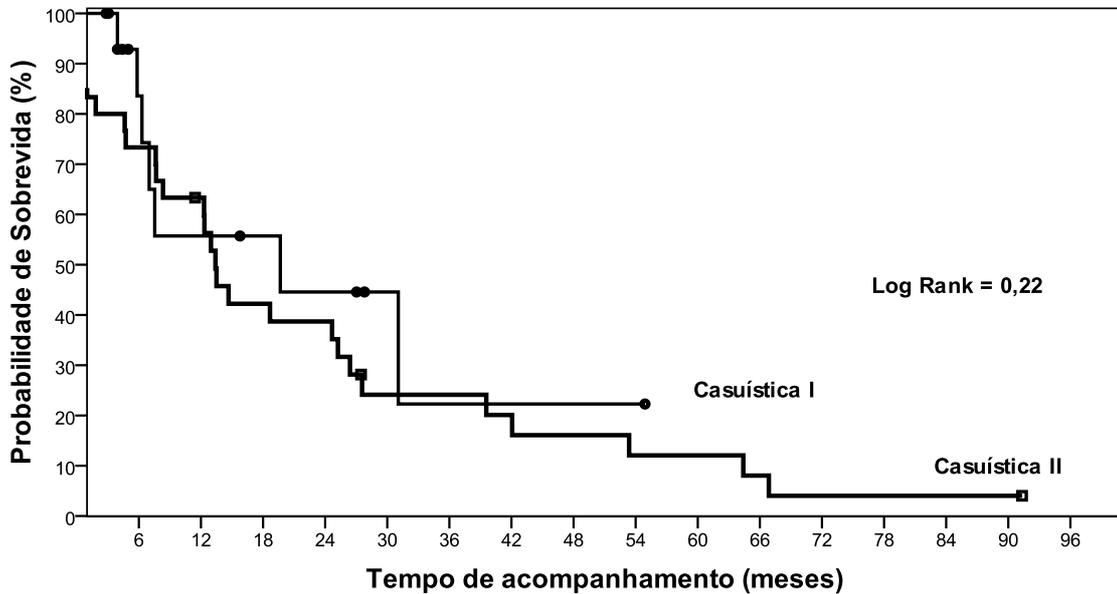
O tempo de seguimento na casuística I apresentou média de 23,3 meses (DP 24,8) com mediana de 11,5 meses (IQ 25%-75% / 5-33,9). O tempo de seguimento na casuística II apresentou média de 38,2 meses (DP 43) com mediana de 21,2 meses (IQ 25%-75% / 7,4-58,6).

Quando avaliada a curva de sobrevida dos pacientes sem fluxo biliar no pós-Kasai, a probabilidade estimada de sobrevida em 6 meses foi de 74%, e em 18 meses de 44,6% na casuística I. Sete pacientes foram a óbito durante o período de seguimento (gráfico 1).

Na casuística II, a curva de sobrevida dos pacientes sem fluxo biliar no pós-Kasai mostrou a probabilidade estimada de sobrevida de 70% em 6 meses, de 59,8% em 12 meses e 38,7% em 18 meses (gráfico 1). Dezesesseis pacientes faleceram e onze foram transplantados ou encaminhados para o transplante hepático.

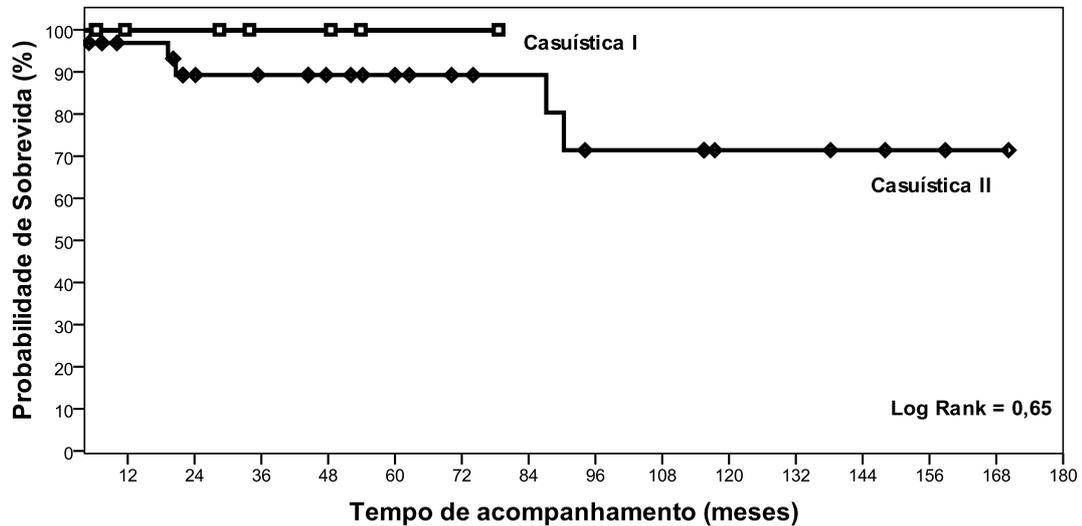
Na casuística II, 11 pacientes (16,2%) foram submetidos ao transplante hepático, sendo 9/11 (81,8%) doador cadáver e 2/11 (18,2%) doador vivo.

GRÁFICO 1 - Sobrevida do grupo de pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com até 120 dias de vida que evoluíram sem fluxo biliar.



Quando avaliada a curva de sobrevida dos 9 pacientes com fluxo biliar no pós-Kasai, todos estavam vivos ao longo do seguimento na casuística I. Na avaliação da curva de sobrevida dos pacientes da casuística II que apresentaram fluxo biliar no pós-Kasai, a probabilidade estimada de sobrevida livre de transplante ou óbito em 18 meses foi de 93,1% e de 80,3% com sete anos após a cirurgia (gráfico 2). Dois pacientes faleceram e três foram transplantados ou encaminhados para o transplante hepático.

GRÁFICO 2 - Sobrevida do grupo de pacientes submetidos à cirurgia de Kasai com até 120 dias de vida que evoluíram com fluxo biliar.



Discussão

A colestase neonatal é resultante da redução da síntese ou do bloqueio (intra ou extra-hepático) da excreção dos componentes biliares para o intestino delgado, que têm início nos primeiros 30 dias de vida, e se manifesta clinicamente com icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal. A hepatite neonatal idiopática, a AB e a colestase multifatorial dos prematuros são responsáveis pela maioria dos casos. A colestase neonatal reveste-se de grande importância, uma vez que requer propedêutica urgente e precisa, com o propósito de definir o diagnóstico e a correção cirúrgica da AB antes dos 60 dias de vida.

O encaminhamento precoce para execução da cirurgia em tempo adequado, continua sendo um desafio em todo o mundo^{18,28,29}. Estudo canadense, verificou uma mediana de 55 dias na idade de chegada ao estudar 349 pacientes¹⁹ e estudo americano mediana de 61 dias³⁰.

O presente estudo analisou 129 pacientes com AB no período de 24 anos, divididos em dois momentos: 1983-1993, período em que foram avaliados 48 pacientes com AB e verificado um encaminhamento tardio; e 1998-2011, onde, ao avaliar a idade

de admissão de 81 pacientes, constatou-se que eles foram admitidos mais precocemente para investigação da icterícia colestática, redução da idade em um terço, porém ainda longe do ideal. As possíveis explicações para o atraso incluem o desconhecimento da importância do diagnóstico precoce da AB; manejo incorreto pelos pediatras que, ao observar o bom estado nutricional dos pacientes, julgam a icterícia pouco significativa; repetidas consultas pediátricas para avaliar “icterícia fisiológica” e “icterícia por leite materno”; apreciação errônea dos níveis de bilirrubina sérica; icterícia ignorada até a identificação de atraso no crescimento; interpretação simplista pela família da icterícia como um evento fisiológico; uso de chás caseiros como medida terapêutica nas icterícias, retardando a consulta médica; demora na procura de atenção médica pela dificuldade de acesso à assistência¹⁶. Davenport *et al*³¹, ao analisarem os pacientes do hospital King’s College, constataram que os principais motivos para o diagnóstico e tratamento tardio foram falhas dos pais em procurar avaliação médica para icterícia persistente, demora para a transferência ou o diagnóstico errado pelo médico generalista e biópsia hepática que inicialmente não concluiu AB.

O encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB constitui um dos principais fatores para o fracasso da correção cirúrgica. Por isso, a dosagem de bilirrubinas em todo recém-nascido que persiste com icterícia após duas semanas de vida é uma orientação universal. A presença de acolia fecal e colúria são indícios de um processo colestático que necessita avaliação médica e dosagem das bilirrubinas séricas. A divulgação da importância da análise da cor das fezes, seja através de campanhas como do Alerta Amarelo³² ou do uso da escala cromática presente na caderneta de saúde da criança³³, é necessária e deve atingir não apenas os pais, mas também os profissionais de saúde. Essas estratégias foram bem sucedidas em outros países que reduziram o encaminhamento tardio dos pacientes, melhorando o resultado da portoenterostomia e, conseqüentemente, diminuíram a necessidade de transplantes hepáticos pediátricos^{2,34,35}.

Quando analisado o período de 1983-1993, além do encaminhamento tardio dos pacientes, verificou-se um tempo de propedêutica prolongado e uma idade cirúrgica além da recomendada^{18-21,36}. Diante dessa evidência, com o objetivo de melhorar a idade cirúrgica, associado aos dados da literatura da eficácia do US³⁷⁻⁴⁰ e da biópsia

hepática^{37,41-45}, o serviço iniciou uma discussão para melhorar o protocolo, reduzir o tempo de propedêutica, priorizando a realização da ultrassonografia e histologia hepática, retirando a tubagem duodenal da avaliação de rotina. Os quatro anos seguintes, 1994-1997, foram um período de transição, em que não houve uniformidade na avaliação dos pacientes. No período de 1998-2011, estabeleceu-se um protocolo de propedêutica da colestase que tinha como meta a definição diagnóstica num prazo máximo de 7 dias. Prazo esse que é ainda maior que o recomendado por outros autores, que sugerem a propedêutica completa em até 3 dias⁴⁵ ou com seis²³ ou oito⁴⁶ semanas de vida.

Apesar da mudança visando maior agilidade na investigação, a duração da propedêutica ainda ficou acima da proposta, no entanto ao comparar ambas as casuísticas, observa-se que, após a instituição do protocolo houve uma pequena melhora, apesar de não ter evidenciado diferença com significância estatística. A persistência da demora para conclusão diagnóstica no segundo período ocorreu devido às intercorrências clínicas que dificultaram a realização dos exames e que não são modificáveis diretamente. Entretanto, as principais razões do atraso foram problemas institucionais, como feriados e espera por liberação de leitos no centro de terapia intensiva. Tais fatores de atraso devem ser discutidos para melhora dos resultados. A não realização da tubagem duodenal, exame que contribuiu para morosidade diagnóstica na casuística I, aliada ao maior acesso à ultrassonografia são os principais fatores que podem ter contribuído para a redução do tempo de propedêutica.

Independentemente da redução do atraso no encaminhamento ao centro de referência, é necessário melhorar a agilidade no manejo diagnóstico, diminuindo o intervalo de tempo entre a internação e a portoenterostomia, aumentando a eficácia do processo diagnóstico⁴⁶. Isto implica otimizar a execução de exames clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológico, uma vez que, até o momento, nenhum teste isolado diagnostica a AB⁴⁷. A ultrassonografia abdominal e a histopatologia hepática, aliadas a alguns sinais clínicos, particularmente a acolia fecal persistente, consolidaram-se no HC-UFMG como recursos confiáveis para o diagnóstico pré-operatório das colestases extra-hepáticas, em especial a AB. A ultrassonografia³⁷⁻⁴⁰ possui acurácia diagnóstica de 72,5 a 100%, constatado US compatível com AB em

80,9% dos pacientes. O estudo histopatológico^{37,41-45} apresenta acurácia entre 86,5 a 96,8%, verificado histologia compatível com AB em 92,4% dos casos.

Apesar do consenso da importância da realização precoce da cirurgia de Kasai, a intervenção cirúrgica é tardia no Brasil. Estudo feito em hospitais universitários de três capitais brasileiras, Porto Alegre, Salvador e São Paulo, verificou-se que apenas cerca de 10% dos pacientes foram operados com menos de 8 semanas de vida, sendo a média em torno de 93,52 dias⁴⁶. Mais recentemente um novo estudo considerando as diferentes regiões geográficas do país evidenciou que a intervenção cirúrgica ainda é tardia, visto que a idade média no momento da cirurgia de 82,6 dias \pm 32,8 dias⁸, bem acima da mostrada na literatura: 54 dias no Reino Unido²⁴, 57 dias na França²¹, 61 dias nos Estados Unidos da América⁴⁸, 68 dias na Suíça²². No Hospital das Clínicas da UFMG, nos últimos 14 anos, houve uma melhora significativa na idade cirúrgica ($p=0,002$), reduziu-se de 93 dias para 71 dias, no entanto, tal resultado ainda se mostra insatisfatório, apesar dos avanços.

A drenagem biliar no pós-operatório está estritamente ligada à época da portoenterostomia. O sucesso da cirurgia é determinado pelo estabelecimento do fluxo biliar e resolução da icterícia⁹. Se a cirurgia for realizada dentro dos primeiros 60 dias de vida, a portoenterostomia poderá drenar bile do fígado para o intestino em pelo menos 70 a 80% dos casos. Se feita entre 60 e 90 dias de vida, aproximadamente 40 a 50% dos pacientes mostrarão drenagem biliar, quando realizada após os 90 dias de vida até 25% evoluirão com a drenagem e se for após os 120 dias de vida somente 10 a 20% apresentarão fluxo biliar³. Mieli-Vergani *et al*¹⁶ reportaram bom fluxo biliar em 86% dos pacientes operados com menos de 8 semanas de vida. Não houve diferença estatística na drenagem biliar entre as duas casuísticas, provavelmente devido à pequena amostra de pacientes operados precocemente em ambos os períodos. Na casuística II, quando se compara os pacientes submetidos à cirurgia antes de 60 dias de vida com aqueles que a realizaram entre 61-90 dias, quase não há diferença em relação à drenagem biliar. Esses achados são compatíveis aos de Wong *et al*⁴⁹ que verificaram drenagem biliar e alto percentual de pacientes anictéricos nos operados após 60 dias de vida, com excelentes resultados até os 80 dias de vida e redução destes resultados nos operados após 100 dias de vida, e aos de Nio *et al*⁴ que após estudarem 735

pacientes pós-Kasai, perceberam que o fluxo biliar não está intimamente relacionado à idade cirúrgica realizada até os 90 dias de vida, mas houve redução do fluxo nas crianças operadas após essa idade.

A média de 5 cirurgias/ano dificulta uma maior experiência da equipe cirúrgica com número de cirurgias/médico inferior ao desejável, problema enfrentado em um país que não centraliza os pacientes com AB para um único centro de referência. Davenport *et al*²¹ e Serinet *et al*²⁴ sugerem que os resultados cirúrgicos podem ser melhores com a centralização dos cuidados. A melhora da sobrevida nos pacientes submetidos à cirurgia de Kasai em centros com mais de 5 procedimentos por ano já foi bem descrita⁵⁰⁻⁵². A experiência de centralização das cirurgias de Kasai na França parece ser um dos principais fatores que contribuíram para a melhora do prognóstico dos pacientes com AB. Quando operados em centros com grande experiência, apresentaram sobrevida significativamente maior em 10 anos (36%) do que em centros com prática limitada (18%)²⁰.

A restauração do fluxo biliar no pós-operatório é o fator mais importante na sobrevida da AB⁵³. A sobrevida de três anos entre os pacientes que obtiveram bom fluxo biliar pós-operatório foi de 62,3%, enquanto aqueles sem fluxo biliar tiveram sobrevida de três anos em apenas 6,7% dos casos, num total de 125 AB operadas⁵⁴. E sobrevida de cinco anos com fígado nativo nos operados com menos de 45 dias de vida de 75% que reduz para 33% entre 46-75 dias e para 11% quando o procedimento é posterior a 75 dias²². Resultados semelhantes ao encontrado no presente trabalho foi descrito por Balistreri *et al*⁹: sobrevida de 10 anos variando de 73% a 92% naqueles pacientes que se tornaram anictéricos após a cirurgia, enquanto naqueles que a icterícia permaneceu e o fluxo biliar é inadequado a sobrevida de 3 anos é de 20%. A curva de sobrevida dos pacientes sem fluxo biliar no pós-Kasai desvia-se para esquerda quando se compara ambas as casuísticas. Isto ocorre em função da introdução do transplante hepático na terapêutica da AB na casuística II, ele interrompe a evolução para um desfecho desfavorável dos pacientes sem drenagem biliar, reduzindo a sobrevida uma vez que o mesmo foi considerado um evento limite. Estudo retrospectivo realizado no Japão verificou uma sobrevida de 5, 10 e 20 anos de 63, 54 e 44%, respectivamente, dos pacientes com AB submetidos a cirurgia de Kasai entre 1970-86 e que não foram submetidos ao

transplante hepático⁵⁵. A portoenterostomia de Kasai pode ser efetiva em longo prazo, quando 40% a 50% dos lactentes operados sobrevivem com o fígado nativo e dos demais, 50% a 60%, a maioria necessitará de transplante hepático até os dois anos de idade ou após cinco ou dez anos de vida em decorrência da disfunção hepática progressiva⁵⁶. É indiscutível a relação idade cirúrgica e chance de se obter fluxo biliar, por isso é necessário criar uma estratégia com o propósito de reduzir ainda mais o tempo de propedêutica, agilizar a execução da portoenterostomia para diminuir a idade cirúrgica e melhorar a sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Santos dos J, Cerski C, da Silva V. Fatores relacionados ao prognóstico da atresia biliar pós-portoenterostomia. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):341–6.
2. Hsiao C-H, Chang M-H, Chen H-L, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47(4):1233–40.
3. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;37(1):4–21.
4. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003;38(7):997–1000.
5. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *PEDIATRICS* 1997;99(3):376–82.
6. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;42(1):93–9.
7. Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001;13(5):435–40.
8. Carvalho E de, Santos JLD, Silveira TRD, et al. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(6):473–9.
9. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996;23(6):1682–92.
10. Carvalho E, Ivantes C. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(2):105–20.

11. Roquete MLV. Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos no Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1994.
12. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008;4(1):14–9.
13. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006;43 Suppl 1:S23–9.
14. Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011;100(1):49–53.
15. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374(9702):1704–13.
16. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *The Lancet* 1989;1(8635):421–3.
17. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *PEDIATRICS* 2009;123(5):1280–6.
18. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25(10):1076–80; discussion1081.
19. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *The Journal of Pediatrics* 2007;151(6):659–65, 665.e1.
20. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30(3):606–11.
21. Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44(1):75–84.
22. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46(3):299–307.
23. Lilly JR, Karrer FM. Contemporary surgery of biliary atresia. *Pediatr Clin North Am* 1985;32(5):1233–46.
24. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363(9418):1354–7.
25. Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *PEDIATRICS* 2009;123(5):e951–2.

26. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007;46(2):566–81.
27. Campos-Filho N, Franco EL. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Comput Methods Programs Biomed* 1988;27(3):223–8.
28. Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, et al. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg* 2006;29(3):188–92.
29. Mshelbwala PM, Sabiu L, Lukong CS, Ameh EA. Management of biliary atresia in Nigeria: the ongoing challenge. *Ann Trop Paediatr* 2007;27(1):69–73.
30. Tarr PI, Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *PEDIATRICS* 1996;97(6 Pt 1):828–31.
31. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):575–81.
32. Carvalho E, Silveira T, Santos J, Kieling C, Ferreira C, Vieira S. Atresia das vias biliares extra-hepáticas: Um alerta amarelo. *Revista Médica de Minas Gerais* 2010;20(Supl1):S17.
33. Bezerra JA. Biliary atresia in Brazil: where we are and where we are going. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(6).
34. Chardot C, Serinet M-O. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *The Journal of Pediatrics* 2006;148(4):432–5.
35. Chen S-M, Chang M-H, Du J-C, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *PEDIATRICS* 2006;117(4):1147–54.
36. Lykavieris PP, Chardot CC, Sokhn MM, Gauthier FF, Valayer JJ, Bernard OO. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005;41(2):366–71.
37. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32(11):1555–9.
38. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30(2):69–73.
39. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *PEDIATRICS* 2001;108(2):416–20.

40. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the “triangular cord” sign versus gallbladder length and contraction. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(5):1387–90.
41. Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58(8):591–4.
42. Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986;5(1):30–4.
43. Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1991;13(3):290–2.
44. Sanz CR, Castilla EN. [Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants]. *Rev Invest Clin* 1992;44(2):193–202.
45. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1994;18(2):121–7.
46. Santos dos J, da Silveira T, Almeida H. Colestase neonatal–atraso no encaminhamento de crianças para diagnóstico diferencial. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73(1):32–6.
47. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39(2):115–28.
48. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *The Journal of Pediatrics* 2006;148(4):467–74.
49. Wong KKY, Chung PHY, Chan IHY, Lan LCL, Tam PKH. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010;51(5):631–4.
50. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet* 2000;355(9197):25–9.
51. McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48(1):78–81.
52. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980–2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the

British Association of Paediatric Surgeons. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6465):345–7.

53. Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, et al. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989;64(2):214–8.
54. Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ, et al. The surgery of biliary atresia. *Ann Surg* 1989;210(3):289–94–discussion294–6.
55. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;48(4):443–50.
56. Roquete MLV. O espessamento ecogênico periportal e a histologia hepática no diagnóstico da atresia biliar. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 2006.

6 COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

Este trabalho abordou a experiência da equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no seguimento dos pacientes com AB, avaliando o perfil dos mesmos em dois períodos distintos e constatou mudanças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que se refere às idades de chegada e cirúrgica.

Apesar da melhora na idade de chegada dos pacientes com AB, o encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB continua sendo um dos principais fatores para o atraso da correção cirúrgica. Por isso, a dosagem de bilirrubinas em todo recém-nascido que permanece icterício após 14 dias de vida é uma obrigação, bem como a identificação de sinais de colestase (colúria, hipocolia ou acolia fecal). Essas medidas permitirão o diagnóstico precoce não só da AB mas também das causas de colestase intra-hepática passíveis de tratamento. Infelizmente, muitos profissionais de saúde desconhecem a AB e não questionam a possibilidade diagnóstica de icterícia colestática no recém-nascido ou lactente com icterícia persistente. Por isto, é crucial a divulgação da importância da análise da cor das fezes, seja através de campanhas como do Alerta Amarelo ou do uso da escala cromática presente na caderneta de saúde da criança.

Não houve diferença estatística em relação à duração da propedêutica hospitalar, quando se comparou o período de 1983-1993 com 1998-2011. A propedêutica prolongada contribuiu para o atraso na indicação cirúrgica para os casos de AB. Medidas internas no HC-UFMG precisam ser tomadas para agilizar a execução dos exames já disponíveis e para que questões institucionais não contribuam para o atraso no diagnóstico ou tratamento. Além disso, a busca incessante de métodos diagnósticos de alta acurácia, baixo custo e que sejam não invasivos é de extrema importância. Apenas com recursos acessíveis, confiáveis e de reprodutibilidade será possível o diagnóstico precoce e, por sua vez, a melhora do prognóstico.

A idade do paciente no momento da cirurgia de Kasai é um dos principais preditores da eficácia da operação, mas ainda se opera tarde no HC-UFMG. Aqueles com AB submetidos à cirurgia antes dos 60 dias de vida têm maior probabilidade de obter fluxo biliar e melhora da função hepática. Quanto mais precoce a portoenterostomia,

maior a sobrevida com o fígado nativo. Por isto, é fundamental estabelecer estratégias com o propósito de reduzir a idade cirúrgica.

ANEXOS

ANEXO A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Nome: _____

Data de nascimento: __/__/__ Data de admissão no serviço: __/__/__

Registro: |_|_|_|_|_|_|_| Sexo: **M** |_| | **F** |_| |

Dados Clínicos:	Sim (1)	Não (2)	S.I (9)
Icterícia			
Colúria			
Acolia			
Hipocolia			
Distensão abdominal			
Edema			
Hemorragias			
Exantema			
Prurido			

Nascimento e período neonatal

APGAR 1 |_| | 0 a 4 2 |_| | 5 a 7 3 |_| | 8 a 10 9 |_| | S.I

Idade gestacional |_|_| | Peso: _____ g

Altura: __ cm PC: __ cm

1 |_| | Prematuridade
 2 |_| | CTI
 4 |_| | Nutrição parenteral
 8 |_| | SARI
 16 |_| | Medicamentos (_____)
 32 |_| | Hipoglicemia grave
 64 |_| | Nenhum acima
 99 |_| | S.I

História Familiar

Consanguinidade 1 |_| | Sim 2 |_| | NÃO 9 |_| | S.I
 Icterícia 1 |_| | Sim 2 |_| | NÃO 9 |_| | S.I
 Hepatopatia 1 |_| | Sim 2 |_| | NÃO 9 |_| | S.I

Exame Físico

Peso: _____ g Altura: __ cm

Estado geral 1 |_| | comprometido 2 |_| | não comprometido

Estado nutricional 1 |_| | desnutrido 2 |_| | eutrófico

Fígado (consistência) 1 |_| | aumentada 2 |_| | normal

Baço (palpável) 1 |_| | Sim 2 |_| | NÃO 9 |_| | S.I

Registro: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Exame complementares

BT: _____ BD: _____ TGO: _____ TGP: _____

Fosfatase alcalina: _____ GGT: _____

Eletroforese de proteínas: Albumina:

Alfa1:

Alfa2:

Beta:

Gama

Triglicérides: _____ Colesterol total: _____

Glicemia: _____ Uréia: _____

Na: _____ K: _____ Cl: _____ Ca: _____ P: _____

PTT |_|_|_|_| seg AP |_|_|_|_| %

Hm: |_|.|_| X10⁶ HB: |_|_|.|_| g % HTC: |_|_| %

Plaquetas |_|_|_|_| / mm³ GL: |_|_|.|_| x10³

Bat.: |_|_| % Segment.: |_|_| % Eosin.: |_|_| %

Baso.: |_|_| % Monoc.: |_|_| % Linf.: |_|_| %

Doenças infecciosas

		(1) Positivo ou significativo	(2) Negativo ou não significativo
VDRL			
Toxo	IgG		
	IgM		
Vírus B			
CMV	IgG		
	IgM		
Rubéola	IgG		
	IgM		

Doenças genético-metabólicas:

Dosagem de alfa 1 anti-tripsina: _____

Corpos redutores na urina **1** |_| Pos **2** |_| Neg Tipo: _____

Screening metabólico **1** |_| Pos **2** |_| Neg Alteração: _____

Registro: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Pós-operatório de Atresia Biliar: Data: __/__/__

Cirurgia: Idade: |_|_|_| dias Data de alta após a cirurgia: __/__/__

Data de admissão no serviço: |_|_|_| dias Duração da propedêutica: |_|_|_| dias

Complicações pós-operatórias: 1 |_|_| Obstrução intestinal
 2 |_|_| Deiscência
 4 |_|_| Infecção
 8 |_|_| Hemorragia
 16 |_|_| Óbito
 32 |_|_| Outras complicações: _____
 0 |_|_| Sem complicações

Biópsia hepática: Data: __/__/__ N° da biópsia: |_|_|_|_|/|_|_|

Número de espaço porta: |_|_| Média de nº de ductos por espaço porta: |_|_|

Proliferação ductal: 1 |_|_| Sim 2 |_|_| NÃO

Fibrose portal: 1 |_|_| Sim 2 |_|_| NÃO

Fenômenos degenerativos: 1 |_|_| Sim 2 |_|_| NÃO

Transformação gigantocelular: 1 |_|_| Acentuada
 2 |_|_| Moderada
 3 |_|_| Leve
 4 |_|_| Ausente

Infiltrado inflamatório: 1 |_|_| Portal
 2 |_|_| Intralobular
 4 |_|_| Leve
 8 |_|_| Moderado
 16 |_|_| Acentuado
 0 |_|_| Ausente

Colestase: 1 |_|_| Ausente
 2 |_|_| Intracitoplasmática
 4 |_|_| Intracanalicular

Laudo compatível com AB 1 |_|_| SIM 2 |_|_| NÃO PH/ Diâmetro canalículo: _____Mm

Pós-operatório:

Data	Drenagem biliar	Antimicrobiano - profilático	Pulsoterapia	Reoperação	Complicações

Registro: | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

Transplante hepático: 1 | _ | Sim 2 | _ | NÃO

Encaminhado para o Tx intervivo: 1 | _ | Sim 2 | _ | NÃO

Idade: | _ | _ | _ | dias Data: __ / __ / __ -

Intervivo: 1 | _ | Sim 2 | _ | NÃO

Doador cadáver: 1 | _ | Sim 2 | _ | NÃO

Complicações: _____

Observações:

Óbito:

Idade: | _ | _ | _ | dias Data: __ / __ / __ -

Exames Pós-operatórios (Cirurgia de Kasai)

	1 mês PO	3 mês PO	6 mês PO	Último exame
BT				
BD				
TGO				
TGP				
FA				
GGT				
Albumina				

ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 15 de outubro de 2009.

PROCESSO: Nº 25/09

TÍTULO: “ATRESIA BILIAR. AVALIAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS E MUDANÇAS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS”

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 01/07/2009, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE *relatório* parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Dpto. Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG