

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Thaís Costa Nascentes Queiroz

**DETERMINAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS
À PRESENÇA DE FLUXO BILIAR E À
SOBREVIDA APÓS A REALIZAÇÃO DA
PORTOENTEROSTOMIA DE KASAI EM
CRIANÇAS COM ATRESIA BILIAR**

Belo Horizonte

2017

Thaís Costa Nascentes Queiroz

**DETERMINAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS
À PRESENÇA DE FLUXO BILIAR E À
SOBREVIDA APÓS A REALIZAÇÃO DA
PORTOENTEROSTOMIA DE KASAI EM
CRIANÇAS COM ATRESIA BILIAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2017

Q3d Queiroz, Thaís Costa Nascentes.
Determinação de fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em crianças com atresia biliar [manuscrito]. / Thaís Costa Nascentes Queiroz. - - Belo Horizonte: 2017.
149f.
Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Atresia Biliar. 2. Transplante de Fígado. 3. Biópsia. 4. Colestase. 5. Prognóstico. 6. Portoenterostomia Hepática. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 750

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE -
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora: **Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Prof.^a Denise Maria Trombert de Oliveira**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof.^a Adelina Martha dos Reis**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Luiz Armando Cunha de Marco**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Prof.^a Ana Cristina Côrtes Gama**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Prof.^a Maria do Carmo Barros de Melo**

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva**

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof.^a Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Prof.^a Helena Maria Gonçalves Becker - Titular

Prof.^a Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Prof.^a Luana Caroline dos Santos - Suplente

Prof.^a Juliana Gurgel – Titular

Prof.^a Ivani Novato Silva - Suplente

Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Prof.^a Débora Marques de Miranda - Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof.^a Eugênia Ribeiro Valadares - Suplente

Arabele Teixeira de Larcercda – Discente Titular

Ariene Silva do Carmo – Discente Suplente



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

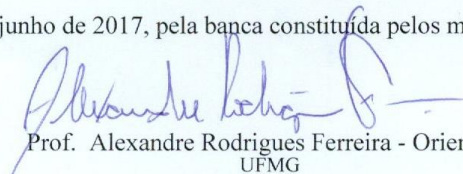
FOLHA DE APROVAÇÃO

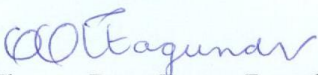
**DETERMINAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE FLUXO BILIAR
E À SOBREVIDA APÓS A REALIZAÇÃO DA PORTOENTEROSTOMIA DE KASAI
EM CRIANÇAS COM ATRESIA BILIAR**

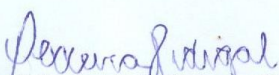
THAÍS COSTA NASCENTES QUEIROZ

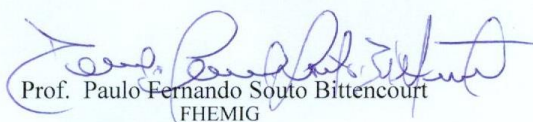
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 07 de junho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG


Prof.^a Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG


Prof.^a Paula Vieira Teixeira Vidigal
UFMG


Prof. Paulo Fernando Souto Bittencourt
FHEMIG


Prof. Gabriel Hessel
UNICAMP

Belo Horizonte, 7 de junho de 2017.

Dedico este trabalho a minha filha, que me ensinou o que
é o amor

Agradecimentos

É sempre um desafio agradecer a todos através das palavras.

Primeiramente, agradeço a Deus por me guiar e me dar a força para chegar até aqui.

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.

Agradeço ao meu pai, Walter, por me ensinar a ter foco e disciplina.

Aos meus irmãos, Fernanda e Bruno, pelos momentos de cumplicidade e alegrias.

À minha amiga Lícia Valadares, pela expressiva colaboração através da cuidadosa revisão do texto.

À professora Mariza Roquete, por muito do que sei de hepatologia pediátrica. Por sempre dividir sua experiência.

À professora Eleonora Fagundes, pelos ensinamentos e envolvimento com os pacientes da Hepatologia Pediátrica.

À Professora Paula Vidigal e ao patologista David Campos, por todo o trabalho de análise histológica e aos grandes ensinamentos nas nossas reuniões de lâminas. Vocês foram sempre simpáticos e afetuosos.

Agradeço ao amigo e professor Alexandre Rodrigues Ferreira, Xexéu, por ter me incentivado, em todos os momentos, a continuar. Seu exemplo e orientação foram fundamentais para meu trabalho ter chegado até aqui.

À minha boneca lourinha, Laura, por manter o sorriso mesmo quando deixei de brincar e pular com você.

Não posso deixar de agradecer também a todos os membros do grupo de Gastroenterologia Pediátrica que em muitos momentos me ajudaram de diversas formas.

Meu reconhecimento sincero também aos alunos de iniciação científica, Ana Carolina e Raquel, que participaram da execução desse projeto.

Agradecimento especial ao meu marido, esposo, amigo, Rodolfo, por toda a ajuda ao longo dessa caminhada, por entender os momentos em que precisei me dedicar aos estudos e por me aguentar nos momentos de maior ansiedade. Te amo!

“Eu aprendi que para crescer como pessoa é preciso me
cercar de gente mais inteligente do que eu”.

William Shakespeare

RESUMO

Introdução: A atresia biliar (AB) é a principal causa de icterícia obstrutiva nos primeiros três meses de vida e a indicação mais frequente de transplante hepático pediátrico. A portoenterostomia de Kasai é uma alternativa terapêutica e consiste na anastomose de uma alça intestinal à superfície do hilo hepático. O prognóstico é diretamente relacionado ao restabelecimento de um bom fluxo biliar após a portoenterostomia de Kasai.

Objetivos: Avaliar fatores prognósticos associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai. Avaliar a evolução dos achados histológicos de pacientes com AB, especialmente a progressão da fibrose, pela comparação da biópsia hepática diagnóstica (BHD) à biópsia hepática cirúrgica (BHC).

Pacientes e Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo e parcialmente prospectivo de pacientes com diagnóstico de AB no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 1979 a 2016. A amostra foi de conveniência, composta por 172 pacientes com AB e submetidos à portoenterostomia. Desses, 117 foram incluídos na análise de fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida e 51, que realizaram tanto a BHD quanto a BHC, na análise histológica da progressão da fibrose. Dois patologistas realizaram a revisão cega das biópsias e a comparação das amostras foi feita utilizando-se os escores de Metavir e Ishak. Os fatores intervenientes da presença de fluxo biliar e da sobrevida foram obtidos através de análise uni e multivariada por regressão logística. A avaliação de sobrevida foi realizada através das curvas Kaplan-Meier e ajuste do modelo de Cox.

Resultados: Na análise histológica da progressão da fibrose, a mediana de tempo entre as biópsias foi de oito dias. Cirrose foi mais frequente na BHC do que na BHD tanto pelo escore de Metavir ($p=0,006$) quanto por Ishak ($p=0,016$). O escore de Metavir aumentou em um ou mais pontos em 29/51 (56,9%) e, nos pacientes que apresentaram progressão da fibrose, a cirrose hepática foi diagnosticada em 11/29 (37,9%). A idade à cirurgia apresentou diferença com significância em relação à presença ou ausência de cirrose na BHC ($p=0,024$). Na avaliação dos fatores associados à presença de drenagem biliar, a mediana de idade à cirurgia foi de 81 dias, sendo que 71/117 (60,7%) pacientes foram operados com menos de 90 dias de vida e 39/117 (33,3%) obtiveram fluxo biliar. Na análise multivariada, idade à cirurgia maior que 90 dias de vida ($p=0,035$, OR 2,49 [IC95% 1,07; 5,79]) chegou ao modelo final logístico para prever ausência de drenagem biliar. A análise de sobrevida mostrou que as variáveis ausência de fluxo biliar ($p<0,0001$), idade maior que 90 dias ($p=0,035$) e presença de

malformações estruturais relacionadas à atresia biliar (BASM) ($p < 0,0001$), isoladamente, estão associadas à morte ou necessidade de transplante hepático. Na análise multivariada por meio da regressão de Cox, ausência de fluxo biliar ($p < 0,0001$ HR:6,25 [IC95% 3,19; 12,22]) e presença de BASM ($p = 0,014$ HR:2,16 [IC95% 1,17; 3,99]) mostraram-se relacionadas, com significância, a uma menor sobrevida com o fígado nativo.

Conclusão: A maioria das crianças com AB já apresentam fibrose hepática ao diagnóstico e sua progressão é rápida. A presença de cirrose correlacionou-se à idade cirúrgica, sugerindo a sua importância na evolução da doença. Idade à cirurgia maior que 90 dias foi identificada como fator de risco independente para ausência de fluxo biliar. Além disso, a presença de drenagem biliar e a ausência de BASM são variáveis fundamentais para uma maior sobrevida com fígado nativo.

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

SUMMARY

Introduction: Biliary atresia (BA) is the main cause of obstructive jaundice in the first three months of life and the most frequent reason for pediatric liver transplants. Prognosis is directly related to reestablishment of biliary flow and disappearance of jaundice.

Objectives: To evaluate prognostic factors associated with the presence of biliary flow and survival after the surgery. To evaluate histological findings in patients with BA, particularly progression of fibrosis, comparing diagnostic hepatic biopsies DHB to surgical hepatic biopsies (SHB).

Patients and Methods: The study included patients diagnosed with AB at Hospital das Clínicas UFMG from 1979 to 2016. The sample was nonprobabilistic and composed of 172 BA patients who underwent portoenterostomy. Out of those, 117 were included in the analysis of factors associated with biliary flow, emphasizing on histology. Those who had both DHB and SHB, 51 patients, were included in histologic analysis of fibrosis progression. Two pathologists blindly reviewed biopsies and Metavir and Ishak scores were used to compare samples. Investigation of intercurrent factors for biliary flow was obtained using uni- and multivariate analysis through logistic regression. Kaplan-Meier curves and Cox model were used to evaluate survival rates.

Results: Median time between biopsies for histologic analysis of fibrosis progression was eight days. Cirrhosis was more frequent in SHB than in DHB both for Metavir ($p=0.006$) and Ishak ($p=0.016$) scores. Metavir score increased by one or more points in 29/51 (56.9%) and, in patients with progression of fibrosis, hepatic cirrhosis was diagnosed in 11/29 (37.9%). Median age at surgery was 81 days and this clinical variable was significantly associated with the presence of biliary flow after Kasai portoenterostomy. Regarding the patients submitted surgery, 71/117 (60,7%) were less than 90 days old and 39/117 (33,3%) obtained biliary drainage. Multivariate analysis showed that age at surgery ($p=0.035$, OR 2.49 [IC95% 1.07; 5.79]) and giant cell transformation ($p=0.004$, OR 0.25 [IC95% 0.10; 0.64]) reached the final logistic model for prediction of no biliary flow. Survival rate analysis showed that absence of biliary flow ($p<0.0001$), age above 90 days of life ($p=0.035$) and biliary atresia with associated structural malformation (BASM) ($p<0.0001$) are associated to death or need for liver transplant. Multivariate analysis found significant association between lower survival rates with native liver and absence of biliary flow ($p=0.004$, OR 0.25 [IC95% 0.10; 0.64]) and presence of BASM ($p=0.014$ HR:2.16 [IC95% 1.17; 3.99]).

Conclusion: Most children with BA already have hepatic fibrosis at diagnosis and its progression is swift. Presence of cirrhosis is related to age at surgery, which points to its importance in disease evolution. Age of over 90 days of life at surgery was identified as an independent risk factor for absence of biliary flow. Furthermore, presence of biliary flow and absence of BASM are fundamental variables for higher transplant-free survival rates.

Key words: biliary atresia, biopsy, neonatal cholestasis, prognosis, liver transplant, liver portoenterostomy

NOTA EXPLICATIVA

A presente tese foi organizada sob a forma de artigos, de acordo com a resolução 03/2010 de 05/02/2010 do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (disponível no seguinte endereço eletrônico encurtado e seguro: <https://goo.gl/681ZzS>). Essas recomendações permitem 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. Este trabalho faz parte dos projetos de pesquisa sobre Colestase Neonatal desenvolvido pelo grupo de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os projetos têm objetivos amplos de estudar, avaliar e entender vários aspectos relacionados ao prognóstico da colestase neonatal, em especial a Atresia Biliar. Na presente tese, temos a revisão da literatura enfatizando os fatores prognósticos. Os resultados e discussões foram apresentados em forma de artigos. O primeiro artigo, trata da análise multivariada de fatores clínicos, laboratoriais e histológicos associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar. O segundo artigo traz a avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar. As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo ou seção. Para as citações do texto foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979 e atualizado em 2004 (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* - www.ICMJE.org).

LISTA DE FIGURAS

Seção: REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1	Tipos macroscópicos de atresia biliar	30
Figura 2	Algoritmo diagnóstico para atresia biliar	35

Seção: MÉTODOS

Figura 1A	Distribuição dos pacientes do estudo: “Análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar”	81
Figura 1B	Distribuição dos pacientes do estudo: “Avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar”	82
Figura 2	Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas para abordagem do paciente colestático	83

Seção: RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo 1:

Figura 1A	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo após a cirurgia de Kasai - Fluxo biliar	106
Figura 1B	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo após a cirurgia de Kasai - Idade cirúrgica	106
Figura 1C	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo após a cirurgia de Kasai - BASM	107

Artigo 2:

Figura 1A	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo - Evolução da fibrose	132
Figura 1B	Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo - Presença ou ausência de cirrose	132

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Seção: REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1	Mecanismos propostos para patogênese da atresia biliar.....	31
Tabela 1	Comparação, entre autores, dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da presença do cordão triangular ao ultrassom para o diagnóstico de atresia biliar.....	34
Tabela 2	Comparação, entre autores, dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da biópsia hepática para o diagnóstico de atresia biliar.....	36
Tabela 3	Registros da idade cirúrgica e o percentual de pacientes com drenagem biliar em diferentes países.....	44
Tabela 4	Relação entre o diâmetro dos remanescentes ductais do <i>porta hepatis</i> e estabelecimento de fluxo biliar.....	46
Tabela 5	Idade no momento da realização da portoenterostomia de Kasai e sobrevida com fígado nativo.....	53
Tabela 6	Escore dos remanescentes ductais em relação ao número e tamanho.....	55
Tabela 7	Sumário dos principais estudos analisando parâmetros histológicos na atresia biliar como fatores de pior prognóstico.....	57
Tabela 8	Sumário dos principais estudos analisando fatores prognósticos associados a menor sobrevida com fígado nativo.....	63

Seção: MÉTODOS

Quadro 1	Classificação de fibrose segundo Metavir.....	86
Quadro 2	Classificação de fibrose segundo Ishak.....	86
Quadro 3	Classificação de atividade inflamatória segundo Metavir.....	87
Quadro 4	Classificação de atividade inflamatória segundo Ishak.....	87

Seção: RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo 1:

Tabela 1	Análise descritiva dos dados laboratoriais e histológicos dos pacientes com diagnóstico de atresia biliar	101
Tabela 2	Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais para prever ausência de fluxo biliar	103
Tabela 3	Análise univariada das variáveis histológicas para prever ausência de fluxo biliar	104
Tabela 4	Análise de regressão logística para prever ausência de fluxo biliar	105
Tabela 5	Análise multivariada da sobrevivência para prever morte ou transplante hepático	107

Artigo 2:

Tabela 1	Descrição das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de atresia biliar.....	125
Tabela 2	Análise de concordância entre examinadores referentes a histologia de 51 pacientes com diagnóstico de atresia biliar	127
Tabela 3	Comparação das biópsias hepáticas diagnósticas e cirúrgicas de 51 pacientes com diagnóstico de atresia biliar	128
Tabela 4	Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes que progrediram ou não a fibrose segundo Metavir	130
Tabela 5	Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem cirrose segundo Metavir.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
≤	Menor ou igual
=	Igual
>	Maior
≥	Maior igual
AB	Atresia biliar
ADD3	Adducina 3
ALT	Alanina aminotransferase
AP	Atividade de protrombina
AST	Aspartato aminotransferase
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BARC	Biliary Atresia Research Consortium
BASM*	Biliary atresia splenic malformation
BASM	Biliary atresia structural malformation
BHC	Biópsia hepática cirúrgica
BHD	Biópsia hepática diagnóstica
CCI	Coefficiente de correlação intraclass
CFC1	Cripto, FRL-1, criptic family 1
CPRE	Colangiopancreatografia retrograda endoscópica
CMV	Citomegalovírus
COMUT	Programa de Comutação Bibliográfica
DBEH	Ductos biliares extra-hepáticos
DBIH	Ductos biliares intra-hepáticos
DP	Desvio-padrão
EBV	Vírus Epstein-Barr
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FNT	Fator de necrose tumoral
GGT	Gama glutamiltransferase
GPC1	Glipicano1
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da UFGM
HDA	Hemorragia digestiva alta
HE	Hematoxilina e eosina
HLA	Antígeno leucocitário humano
HPV	Papilomavírus humano
HR	Hazard ratio (razão de risco)
IC	Intervalo confiança
IL	Interleucina
INF	Interferon
ITGB2	Integrina beta 2

IRAH	Índice de resistência da artéria hepática
JAG1	Jagged 1
MIF	Fator inibitório de migração de macrófagos
µm	Micrômetros
n	Número amostral
NV	Nascidos vivos
OR	Odds ratio (razão de chances)
<i>p</i>	Nível de significância
PAS	Ácido periódico de Schiff
PO	Pós-operatório
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil
ROC	Receiver Operator Characteristic
SMZ-TMP	Sulfametoxazol-trimetoprima
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo simples
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T _{REG}	Células T regulatórias
US	Ultrassom
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO¹

1	INTRODUÇÃO	20
	REFERÊNCIAS	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	28
2.1	Definição	28
2.2	Classificação.....	29
2.3	Etiopatogenia.....	30
2.4	Manifestações clínicas.....	32
2.5	Diagnóstico.....	32
2.5.1	Laboratorial	32
2.5.2	Ultrassonográfico	33
2.5.3	Histológico	35
2.5.4	Colangiografia.....	37
2.5.4.1	Colangiografia peroperatória.....	37
2.5.4.2	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)	37
2.5.4.3	Colangiorressonância	38
2.5.5	Tubagem duodenal e cintilografia hepatobiliar.....	38
2.6	Tratamento	39
2.6.1	Portoenterostomia hepática	39
2.6.1.1	Revisão cirúrgica após a portoenterostomia hepática	40
2.6.2	Transplante hepático	40
2.7	Fatores prognósticos associados à presença de fluxo biliar no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai.....	42
2.7.1	Idade à cirurgia	43
2.7.2	Forma da atresia	45
2.7.3	Biópsia hepática	46
2.7.4	Habilidade cirúrgica	47
2.7.5	Uso de corticosteroides	48

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e da ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

2.8	Fatores prognósticos associados à sobrevida no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai	50
2.8.1	Fluxo biliar	50
2.8.2	Idade à cirurgia	51
2.8.3	Tipo de atresia	53
2.8.4	Forma da atresia	54
2.8.5	Biópsia hepática	54
2.8.6	Habilidade cirúrgica	57
2.8.7	Pressão portal no momento da portoenterostomia de Kasai	58
2.8.8	Resistência da artéria hepática	58
2.8.9	Uso de corticosteroides	59
2.8.10	Colangite	59
2.8.10.1	Uso de antibióticos visando diminuir os episódios de colangite	60
2.8.11	Atresia biliar associada ao citomegalovírus (CMV)	61
2.8.12	Hemorragia digestiva alta	61
2.8.13	Ascite	62
2.9	Sobrevida	64
	REFERÊNCIAS	66
3	OBJETIVOS	78
3.1	Objetivo geral	78
3.2	Objetivos específicos	78
4	MÉTODOS	79
4.1	Desenho do estudo	79
4.2	Critérios de inclusão	79
4.3	Critérios de exclusão	79
4.4	Local, pacientes do estudo	80
4.4.1	Protocolo propedêutico da AB no HC-UFMG	82
4.5	Coleta de dados	84
4.6	Variáveis e definições	84
4.7	Análise estatística	88
4.8	Metodologia da revisão da literatura	89
4.9	Aspectos éticos	90

	REFERÊNCIAS	91
5	RESULTADO E DISCUSSÃO	92
5.1	Artigo 1 - Análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar	92
5.2	Artigo 2 - Avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar	119
6	COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES	139
	ANEXOS	141

1 INTRODUÇÃO

A atresia biliar (AB) é o resultado final de um processo inflamatório que afeta os ductos biliares intra e extra-hepáticos, levando à fibrose e obliteração do trato biliar com o desenvolvimento da cirrose¹. Trata-se de uma doença exclusiva da infância, com pequeno predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{2,3}. A incidência relatada varia de 1:3.125 a 1:18.000 nascidos vivos (NV)⁴⁻⁸. É a principal causa de icterícia colestática nos primeiros meses de vida (25-40%)⁹ e de transplante hepático em crianças, sendo responsável por cerca de 50% das indicações^{1,10}. A atresia biliar foi a doença subjacente mais frequente entre os pacientes pediátricos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) submetidos ao transplante hepático, correspondendo a 35% das indicações de transplante¹¹.

A maioria das crianças com AB apresenta icterícia, fezes acólicas, colúria, e hepatomegalia¹². AB deve ser sempre considerada quando um quadro de icterícia com características colestáticas se prolonga além do 14º dia de vida¹³.

A etiopatogenia é desconhecida e existem diversas hipóteses especulativas tentando elucidá-la. É provável sua natureza multifatorial^{14,15}, em que fatores genéticos e do meio ambiente interagem promovendo a obliteração da árvore biliar^{16,17}. O diagnóstico da atresia biliar é baseado, principalmente, na avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e histológica.

A portoenterostomia de Kasai é uma alternativa terapêutica para os pacientes com a doença e consiste na anastomose de uma alça intestinal à superfície do hilo hepático, de modo a se restabelecer o fluxo biliar¹⁰. Se não realizada, ocorre implacavelmente a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito em um ano de idade em 50% a 80% das crianças, e até os três anos em 90% a 100% dos pacientes¹⁸. Para os pacientes que não foram submetidos à cirurgia ou para aqueles em que a mesma fracassou, o transplante hepático torna-se a única alternativa¹⁹. Mesmo quando a portoenterostomia foi bem sucedida, a maioria evolui com cirrose hepática e apenas 20% sobrevivem até os 20 anos sem o transplante²⁰.

O diagnóstico e a intervenção cirúrgica precoces são os principais fatores de bom prognóstico descritos na literatura²¹⁻²⁶. A drenagem biliar no pós-operatório está estritamente ligada à época da portoenterostomia^{21,23,27}. O retorno do fluxo biliar ocorre em mais de 80% das crianças que operam dentro dos primeiros 60 dias de vida¹ e o êxito cai, dramaticamente, para menos de 20% quando a operação é realizada após os 90 dias de vida²⁸.

A histologia hepática é outro fator prognóstico discutido na literatura. Estudos correlacionaram o diâmetro da luz dos ductos biliares no *porta hepatis* com a evolução após a

portoenterostomia²⁹⁻³³. Chandra & Altman observaram melhor drenagem biliar e curso clínico nos pacientes que apresentaram luz ductal igual ou superior a 150 μm ²⁹. Schweizer também verificou que a presença de remanescentes ductais maiores que 450 μm mostrou melhor prognóstico³⁴. Remanescentes ductais menores que 200 μm associaram a maior necessidade de transplante hepático após a portoenterostomia³². Porém, outros estudos não demonstraram associação entre o calibre dos ductos biliares no *porta hepatis* e o sucesso da portoenterostomia ou sobrevida³⁵⁻³⁹.

Vários estudos tentaram correlacionar achados histológicos hepáticos com os desfechos clínicos, mas os resultados são, com frequência, conflitantes. Alguns autores verificaram piores resultados com a progressão da fibrose⁴⁰⁻⁴², enquanto outros determinaram que a inflamação lobular⁴³, a proliferação ductular⁴⁴ ou a transformação gigantocelular^{43,45} relacionaram com pior evolução. Já alguns investigadores não correlacionaram histologia hepática e o êxito da portoenterostomia^{46,47}.

Vários centros de referência, tanto no Brasil quanto em outros países, visando melhorar os resultados cirúrgicos e o prognóstico após a portoenterostomia, empregam terapias adjuvantes que podem incluir profilaxia antibiótica das colangites⁴⁸, corticoides⁴⁹⁻⁶⁰ e ácido ursodesoxicólico⁶¹. Essas medidas são estudadas, isoladamente, em relação ao prognóstico. Apesar de alguns estudos defenderem o uso de corticoide, não há consenso quanto ao tempo e à dose mais adequada^{50,54}. Ao mesmo tempo, outros autores não verificaram melhora da sobrevida com o uso da corticoterapia^{52,57}. Dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, sobre o uso de corticoide após a portoenterostomia, não mostraram diferença com significância tanto na necessidade de transplante ou na proporção de lactentes com níveis normais de bilirrubina no sexto e 12º mês de pós-operatório⁵⁶ quanto na sobrevida com fígado nativo em dois anos⁵⁸. Além disso, sérios efeitos adversos precoces, primeiros 30 dias, ocorreram durante o tratamento com altas doses de corticoide⁵⁸.

Há divergências na literatura quanto ao valor de bilirrubina total e quando essa dosagem seria realizada para se caracterizar a presença ou ausência de fluxo biliar após a portoenterostomia de Kasai. Valores menores que 1 e até 4,3 mg/dL já foram utilizados como ponte de corte para definição do sucesso da cirurgia. Da mesma forma, tal exame foi realizado entre seis semanas e seis meses de pós-operatório^{17,62-64}.

O presente estudo propõe uma avaliação de possíveis fatores prognósticos associados à drenagem biliar e sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai. Avaliou-se, através de uma análise multivariada, a correlação de fatores como gênero, exames laboratoriais (bilirrubina, enzimas tissulares e canaliculares, albumina, atividade de

protrombina), presença de síndrome de malformação estrutural da atresia biliar, idade cirúrgica, complicações pós-operatórias, episódios de colangite, achados histopatológicos (grau de fibrose ou cirrose, análise dos remanescentes ductais no *porta hepatis*, entre outras características) e terapia adjuvante (uso de corticoide) à presença de fluxo biliar e à sobrevida com fígado nativo no pós-Kasai.

REFERÊNCIAS

- 1 Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH *et al.* Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; **23**: 1682–1692.
- 2 Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001; **13**: 435–440.
- 3 Carvalho E de, Santos JL dos, Silveira TR da, Kieling CO, Silva LR, Porta G *et al.* Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010; **86**: 473–479.
- 4 Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; **1**: 28.
- 5 Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K *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**: 997–1000.
- 6 Sokol RJ, Mack CL, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 4–21.
- 7 Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC *et al.* Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; **47**: 1233–1240.
- 8 Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1997; **99**: 376–382.
- 9 Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadžić N, Mack CL *et al.* Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 154–168.
- 10 de Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007; **83**: 105–120.
- 11 Mesquita MCO, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete MLV, de Lima AS, Pimenta JR *et al.* Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2008; **84**: 395–402.
- 12 Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; **92**: 1132–1135.
- 13 Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia—missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; **1**: 421–423.
- 14 Asai A, Miethke AG, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **12**: 342–352.
- 15 Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43 Suppl 1**: S23–29.
- 16 Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg* 2011; **100**: 49–53.
- 17 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; **374**: 1704–1713.

- 18 Davenport M, De Ville De Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P *et al.* Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; **363**: 1354–1357.
- 19 Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *Pediatrics* 2009; **123**: e951-952.
- 20 Sokol RJ, Shepherd RW, Superina RA, Bezerra JA, Robuck PR, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007; **46**: 566–581.
- 21 Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E *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**: 1280–1286.
- 22 Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990; **25**: 1076–1081.
- 23 Schreiber R a, Barker CC, Roberts E a, Martin SR, Alvarez F, Smith L *et al.* Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007; **151**: 659–665.
- 24 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**: 606–611.
- 25 Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F *et al.* Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; **44**: 75–84.
- 26 Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M *et al.* Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**: 299–307.
- 27 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 631–634.
- 28 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**: 112–116.
- 29 Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; **93**: 196–200.
- 30 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**: 13–18.
- 31 Ohi R, Chiba T, Endo N. Morphologic studies of the liver and bile ducts in biliary atresia. *Acta Paediatr Jpn* 1987; **29**: 584–589.
- 32 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**: 800–803.
- 33 Tan CEL, 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**: 1459–1464.
- 34 Schweizer P. Treatment of extrahepatic bile duct atresia: results and long-term prognosis after hepatic portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 1986; **1**: 30–36.
 - 35 Mustard R, Shandling B, Gillam J. The Kasai operation (hepatic portoenterostomy) for biliary atresia - experience with 20 cases. *J Pediatr Surg* 1979; **14**: 511–514.
 - 36 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**: 252–255.
 - 37 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**: 1006–1007.
 - 38 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**: 101–105.
 - 39 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**: 451–461.
 - 40 Russo PA, Magee JC, Anders RA, Bove KE, Chung C, Cummings OW *et al*. Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**: 1601–1615.
 - 41 Weerasooriya VS, White F V, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004; **144**: 123–125.
 - 42 Muthukanagarajan SJ, Karnan I, Srinivasan P, Sadagopan P, Manickam S. Diagnostic and Prognostic Significance of Various Histopathological Features in Extrahepatic Biliary Atresia. *J Clin Diagnostic Res* 2016; **10**: EC23-EC27.
 - 43 Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: Should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 168–172.
 - 44 Santos JL, Kieling CO, Meurer L, Vieira S, Ferreira CT, Lorentz A *et al*. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg* 2009; **44**: 695–701.
 - 45 Vasquez-Estevez JJ, Stewart BA, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989; **24**: 48–50.
 - 46 Lampela H, Kosola S, Hikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. Native Liver Histology After Successful Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 721–728.
 - 47 Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, Kamińska D, Markiewicz-Kijewska M, Pawłowska J. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol* 2015; **14**: 902–909.
 - 48 Bu L-N, Chen HL, Chang C-J, Ni Y-H, Hsu H-Y, Lai H-S *et al*. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J*

- Pediatr Surg* 2003; **38**: 590–593.
- 49 Karrer FM, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985; **20**: 693–695.
 - 50 Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 1103–1107.
 - 51 Kobayashi H, Yamataka A, Koga H, Okazaki T, Tamura T, Urao M *et al.* Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2005; **40**: 327–330.
 - 52 Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, West KW, Rescorla FJ, Molleston JP *et al.* Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2006; **41**: 99–103.
 - 53 Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Fumino S, Ono S. The significance of steroid therapy after hepatoportoenterostomy in infants with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; **17**: 100–103.
 - 54 Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; **36**: 80–85.
 - 55 Muraji T, Nio M, Ohhama Y, Hashimoto T, Iwanaka T, Takamatsu H *et al.* Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia: a nationwide survey. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 1803–1805.
 - 56 Davenport M, Stringer MD, Tizzard S, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007; **46**: 1821–1827.
 - 57 Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadžić N. Steroids in biliary atresia: Single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol* 2013; **59**: 1054–1058.
 - 58 Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS *et al.* Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**: 1750–1759.
 - 59 Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve the outcome of biliary atresia? A systematic review and meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; **25**: 440–444.
 - 60 Chen Y, Nah SA, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1590–1594.
 - 61 Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonnevalle M, Sfeir R *et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics* 2008; **122**: e1236–e1241.
 - 62 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**: 1031–1034.
 - 63 Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, Petersen C. Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; **17**: 308–312.

- 64 Nightingale S, Stormon MO, O'Loughlin E V, Shun A, Thomas G, Benchimol EI *et al.* Early Post-Hepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 203–209.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição

A atresia biliar (AB) é o resultado final de um processo inflamatório que afeta os ductos biliares intra e extra-hepáticos, levando à fibrose e obliteração do trato biliar com o desenvolvimento de cirrose¹. É uma doença exclusiva da infância, com pequeno predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{2,3}. A incidência relatada é de 1:3.125 nascidos vivos (NV) na Polinésia Francesa⁴, 1:8.000 NV nos países asiáticos⁵, sendo que, em Taiwan, é de 1:5.000 NV⁶, 1:14.000 NV nos EUA⁷ e 1:18.000 NV em países europeus⁵.

É a principal causa de icterícia colestática nos primeiros meses de vida (25-40%)⁸ e de transplante hepático em crianças, sendo responsável por cerca de 50% das suas indicações^{1,9} e 10% dos transplantes em qualquer idade¹⁰. A atresia biliar foi a doença subjacente mais frequente entre os pacientes pediátricos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) submetidos ao transplante hepático, correspondendo a 14 dos 40 (35%) transplantados, no período de 1995 a 2006¹¹.

A AB pode ocorrer de duas formas: a embrionária ou fetal e a perinatal ou adquirida. A forma embrionária é responsável por 10 a 35% dos casos e, em geral, as crianças apresentam icterícia de início precoce (primeiras três semanas), sendo comum que a icterícia fisiológica seja seguida pela colestática¹. A forma embrionária é associada a anomalias congênitas e baixo peso ao nascimento. A anomalia mais frequente é a síndrome da poliesplenia, uma alteração de lateralidade observada em 8 a 12% dos portadores de AB, sendo caracterizada pela poli ou asplenia, fígado na linha média, interrupção da veia cava inferior, *situs inversus*, veia porta pré-duodenal e má rotação intestinal⁹. Outras malformações congênitas, tais como anomalias cardíacas, atresias esofágica, duodenal ou jejunal, fissura palatina e rins policísticos podem ser observadas na forma fetal⁹. Ela também é caracterizada pela ausência de remanescentes de ductos biliares no ligamento hepatoduodenal^{1,12}.

Davenport *et al.* sugerem o termo síndrome de malformação esplênica da AB (BASM*, do inglês *biliary atresia splenic malformation*) para a associação clínica entre AB e poliesplenia assim como outras anomalias esplênicas, como asplenia. Relatam, ainda, que diversos termos são usados para descrever este mesmo subgrupo de pacientes, tais como síndrome de poliesplenia, síndrome de poliasplenia, sequência de lateralidade associada a AB, entre outros¹³. Contudo, nem sempre a anomalia esplênica é identificada na BASM*, e a expressão “sequência de lateralidade associada a AB” é preferível e mais abrangente¹⁴. Pelo

mesmo motivo, Guttman *et al.* propõem que o acrônimo “BASM” (do inglês, *biliary atresia structural malformation*) seja definido como malformação estrutural da AB¹⁵. Schwarz *et al.* verificaram que apenas 70% das crianças com defeito de lateralidade apresentavam anomalias esplênicas¹⁶.

A forma perinatal ou adquirida acomete 65 a 90% dos casos¹ e, em geral, não é associada a anomalias congênitas. Ao contrário da forma embrionária, observam-se remanescentes de ductos biliares no ligamento hepatoduodenal^{1,12}. 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 coradas⁵.

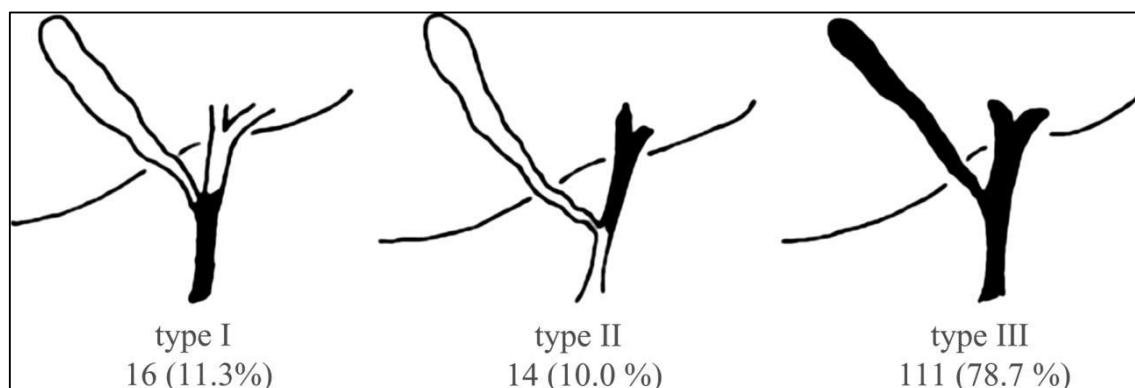
Uma terceira forma tem sido citada e definida como a presença de malformação cística próxima a obstrução do ducto biliar comum. Esta variante é referida como atresia biliar cística e pode coexistir com manifestações da BASM*. Em alguns pacientes, os cistos biliares são detectados através da ultrassonografia no período pré-natal. Icterícia e acolia fecal podem aparecer logo após o nascimento ou mais tarde em período variável¹⁷. Esta forma ocorre em aproximadamente oito por cento dos pacientes¹⁸ e apresenta melhores resultados cirúrgicos do que a forma perinatal¹⁹. Entretanto, essa variante clínica da AB é especialmente prejudicada por um tratamento tardio, após 70 dias de vida^{17,19}.

Estudo multicêntrico norte americano, ao avaliar as anomalias extra-hepáticas de 289 pacientes com AB, propõe uma classificação em três grupos. O primeiro (84%): não sindrômico ou a forma isolada da AB, ou seja, aqueles que não apresentam malformações maiores. O segundo (6%): AB com pelo menos uma malformação maior, mas sem defeitos de lateralidade. O terceiro (10%): sindrômico, ou seja, aqueles com defeitos de lateralidade. As anomalias mais prevalentes nos grupos dois e três foram do sistema cardiovascular (16%) e gastrointestinal (14%)¹⁶.

2.2 Classificação

A AB pode ser classificada de acordo com o local da obstrução macroscópica dos ductos biliares, que pode acontecer em qualquer ponto da árvore biliar extra-hepática²⁰. Existem três tipos macroscópicos de AB segundo a *Japanese Society of Pediatric Surgeons*: no tipo um, a atresia está limitada ao ducto biliar comum, sendo patentes os ductos proximais; no tipo dois, o ducto hepático se encontra atrésico, mantendo-se pèrvios os ductos proximais; no tipo três, toda a árvore biliar está envolvida, estendendo-se ao *porta hepatis*. Os tipos um e dois somam cerca de 10-20% dos casos e o restante é classificado como tipo três^{21,22} (FIGURA 1).

Figura 1 – Tipos macroscópicos de atresia biliar



Fonte: Hung *et al.*²¹, 2006.

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 à classificação da AB em três tipos. Porém o insucesso da portoenterostomia de Kasai em estabelecer a cura da doença e a eventual necessidade do transplante hepático em mais de 65% dos pacientes, levou os investigadores a examinar os ductos biliares intra-hepáticos (DBIH) mais cuidadosamente e eles constataram que AB é uma doença panbiliar afetando tanto DBEH e DBIH²³.

2.3 Etiopatogenia

A etiopatogenia é desconhecida e desde a identificação da AB em 1892, pesquisas tentam elucidar os mecanismos e a causa da doença. Atualmente, existem evidências crescentes que AB é uma doença heterogênea e não uma entidade com etiologia única, mas um fenótipo que resulta de eventos multifatoriais cujo desfecho comum é uma colangiopatia obstrutiva²⁴⁻²⁶.

Na forma perinatal ou adquirida, que ocorre na maioria dos casos, presume-se que as crianças nasçam com o sistema biliar patente e um dano perinatal provoque uma inflamação ductal progressiva, dando início ao 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 causadores^{27,28}.

Harpavat *et al.* questionam a probabilidade de doença adquirida depois do nascimento. Esse grupo de autores, ao compararem neonatos com AB ao grupo controle (recém-

nascidos anictéricos), identificaram hiperbilirrubinemia direta logo após o nascimento nos pacientes com AB, indicando que o início do dano biliar ocorre antes ou logo após o nascimento, sugerindo etiologia genética ou dano intrauterino²⁹.

Asai *et al.* resumem os mecanismos para a patogênese da atresia biliar em três categorias: defeito na morfogênese, exposição a fatores do meio ambiente e a desregulação imune. Esses fatores podem interagir-se para produzirem o fenótipo particular da AB¹⁷ (QUADRO 1).

Quadro 1 – Mecanismos propostos para a patogênese da atresia biliar

Mecanismos	Evidências
Defeito na morfogênese	Defeito na embriogênese - BASM* / Defeito de lateralidade - Malformação na placa ductal
	Fatores genéticos - Malformações não hepáticas - SNPs: CFC1; JAG1; CD14; MIF; ITGB2; ADIPOQ; VEGF; GPC1 e ADD3 Defeito na circulação pré-natal - Anormalidades vasculares - Hiperplasia ou hipertrofia arterial
Desregulação imune	Autoimunidade - HLA-DRA Defeito na resposta inflamatória - Ativação de células dendríticas - Células T - Células <i>natural killer</i> - Células <i>Kupffer</i> , macrófagos - Expressão do INF- γ , IL-2, CD25, FNT, IL-15
	Fatores de susceptibilidade - Gene SNPs - Microquimerismo - Células T _{REG}
Fatores do meio ambiente	Vírus - CMV, Reovírus, Rotavírus, HPV, Herpes vírus 6, EBV Exposição a toxinas - Biliatresone

Fonte: Asai *et al.*¹⁷, 2015, modificado.

ADD3: adducina3; CFC1: *cripto*, *FRL-1*, *criptic family 1*; CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; FNT: fator de necrose tumoral; GPC1: glipicano1; HLA-DRA: antígeno leucocitário humano DR alfa; IL: interleucina; HPV: papilomavírus humano; INF- γ : interferon-gama; ITGB2: integrina beta 2; JAG1: jagged 1; MIF: fator inibitório de migração de macrófagos; SNP: polimorfismo de nucleotídeo simples; T_{REG}: células T regulatórias; VEGF: fator de crescimento vascular endotelial

2.4 Manifestações clínicas

A atresia biliar deve ser sempre aventada como um possível diagnóstico quando icterícia com características colestáticas se prolonga além do 14º dia de vida³⁰. A maioria das crianças com AB nasce a termo e apresenta bom peso ao nascimento, icterícia, fezes hipólicas ou acólicas, colúria e hepatomegalia. A esplenomegalia pode ser encontrada em estágios tardios da doença, secundária à fibrose hepática avançada com desenvolvimento de cirrose e consequente hipertensão portal³¹. Em decorrência disso, pode-se observar aranhas vasculares, circulação colateral, ascite, varizes esofagogástricas e hemorragia por ruptura das mesmas^{2,9}.

Quando uma avaliação antropométrica cuidadosa é realizada, verifica-se uma redução da reserva de gordura e da massa corporal. Os pacientes com AB, com a progressão da doença, podem apresentar uma ingestão inadequada de proteínas e calorias por causa da anorexia, saciedade precoce devido às visceromegalias ou ascite, infecções recorrentes e má absorção de gordura em consequência do fluxo biliar prejudicado³².

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 específico⁵.

É indicado obter a dosagem de bilirrubina e suas frações em todo recém-nascido icterico após duas semanas de vida e naqueles que desenvolvem colúria, acolia fecal ou hepatomegalia^{5,33}. 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)³⁴. O último Guideline para avaliação da colestase neonatal caracteriza a mesma como bilirrubina direta >1 mg/dL⁸. Ocorre elevação das enzimas tissulares (aspartato aminotransferase - AST e alanina aminotransferase - ALT) e das canaliculares (gama glutamiltransferase - GGT e fosfatase alcalina - FA)^{5,22}, 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-hepática³⁵. 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^{5,9}. A fração conjugada é de 50 a 60% do total²².

2.5.2 Ultrassonográfico

Na investigação do recém-nascido ou do lactente com icterícia resultante da hiperbilirrubinemia conjugada, a ultrassonografia abdominal está entre os exames de maior relevância diagnóstica³⁶. Trata-se de um método de investigação simples, rápido, não invasivo e, quando executado por profissional bem treinado, de excelentes resultados²². Ele 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. Tal exame apresenta um papel importante na investigação da presença de poliesplenia ou outras anomalias associadas à AB³⁷.

Através desse método, pode-se detectar imagens que contraindicam a biópsia hepática, tais como o hemangioma ou ascite. Também auxilia a definir outras possibilidades diagnósticas como o cisto de colédoco^{9,37}.

O cordão triangular, uma imagem tubular situada na porção cranial da bifurcação da veia porta, representa a expressão ultrassonográfica do remanescente fibroso na região do *porta hepatis*³⁷. Ele vem sendo descrito como um achado ecográfico importante para o diagnóstico de atresia biliar^{22,37}. Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da UFMG com 91 casos de colestase neonatal, baseado no achado do espessamento ecogênico periportal ou cordão triangular, 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^{36,38}. Sua baixa sensibilidade deve-se ao fato de o cordão fibroso poder ser mascarado pela ecogenicidade periportal difusa causada por inflamação inespecífica ou cirrose³⁹.

Outros dados atualmente considerados importantes no diagnóstico de AB por meio da ecografia por Doppler incluem a presença de fluxo sanguíneo subcapsular^{40,41}, dilatação da artéria hepática e a relação do diâmetro da artéria hepática pelo diâmetro da veia porta⁴², que aumentam a acurácia do exame. Além desses dados ultrassonográficos, a pesquisa de anomalias congênitas associadas à AB deve ser realizada buscando-se evidenciar, entre outros, poliesplenia, ausência de veia cava inferior, *situs inversus* abdominal e torácico¹⁴.

Humphrey *et al.*, ao avaliarem por US a morfologia vesicular, o sinal do cordão triangular, a ausência do ducto hepático comum, a ecotextura e o tamanho do fígado, a aparência esplênica e as anormalidades vasculares, prospectivamente, de 90 lactentes com icterícia

colestática, sendo um terço por AB confirmada, verificaram acurácia de 98% para o diagnóstico de AB⁴³.

A Tabela 1 é uma síntese das experiências ultrassonográficas de alguns autores para o diagnóstico da AB, com destaque para a presença do cordão triangular.

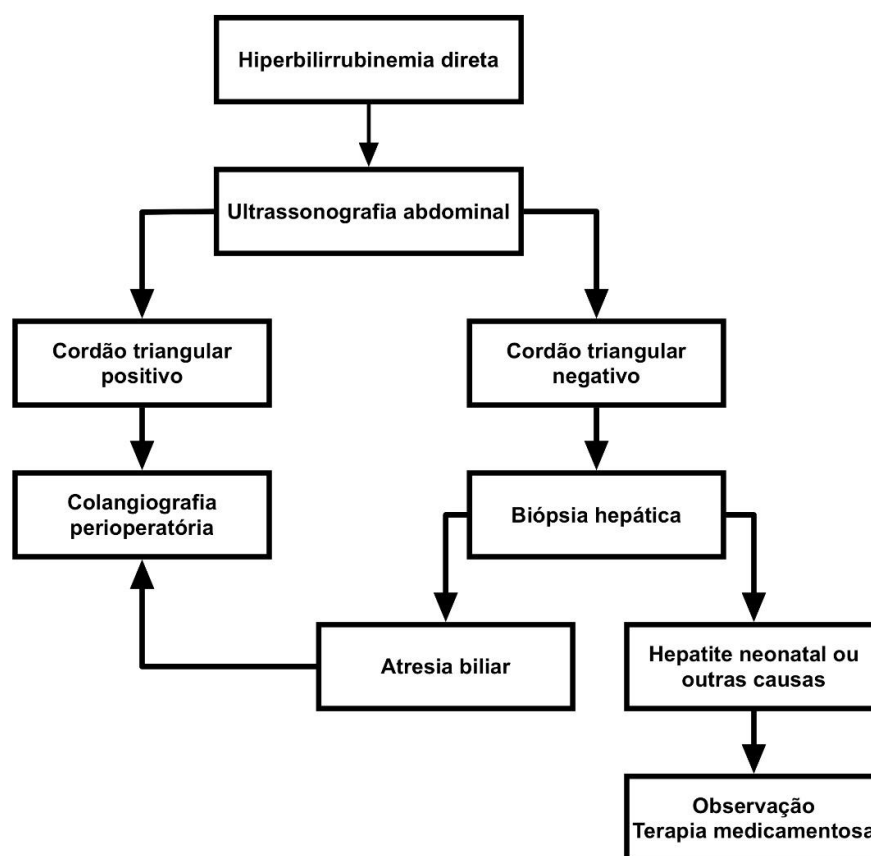
Tabela 1 – Comparação, entre autores, dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da presença do cordão triangular ao ultrassom para o diagnóstico de atresia biliar

Autores	País	N	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Park <i>et al.</i> ⁴⁴	Coréia	61	85	100	95
Kendrick <i>et al.</i> ³⁹	Cingapura	60	83,3	100	96,7
Kotb <i>et al.</i> ⁴⁵	Egito	60	100	100	100
Kanegawa <i>et al.</i> ⁴⁶	Japão	55	93	96	95
Lee <i>et al.</i> ⁴⁷	Coréia	86	80	98	94
Roquete <i>et al.</i> ³⁸	Brasil	91	49	100	72,5
Mittal <i>et al.</i> ⁴⁸	Índia	99	23,3	97,1	76,8

Fonte: Roquete *et al.*³⁸, 2008, modificado.

Kotb *et al.* propuseram um algoritmo para avaliação diagnóstica do paciente com colestase neonatal (FIGURA 2). A evidência do cordão triangular ao ultrassom (US) é indicação de laparotomia com colangiografia peroperatória. 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 clínico⁴⁵.

Figura 2 – Algoritmo diagnóstico para atresia biliar



Fonte: Kotb *et al.*⁴⁵, 2001, modificado.

2.5.3 Histológico

A biópsia hepática é o teste diagnóstico mais acurado para diferenciar AB das outras condições. Quando examinado por patologista experiente, tem acurácia diagnóstica de 90 a 95%⁴⁹.

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 ductulos biliares, formação de pontes porta-porta, balonização e transformação gigantocelular dos hepatócitos^{5,9}. Transformação de células gigantes pode ser vista em 20-50% dos pacientes com AB^{13,50}, porém não é tão proeminente quanto na hepatite neonatal idiopática⁸.

Brough *et al.* concluíram que a presença de proliferação ductal em grau significativo foi o critério isolado mais importante para o diagnóstico de AB⁵¹. Há autores que

consideram a associação de fibrose do espaço porta com a proliferação ductular os sinais histopatológicos patognomônicos da doença⁵². Carvalho *et al.* expõem que, além da proliferação dos ductos biliares, a presença dos *plugs* nos ductulos são os achados mais específicos para o diagnóstico da doença⁹. Proliferação ductal, fibrose portal são as características histológicas que melhor predizem AB⁵³.

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^{36,38}. Metanálise com 22 trabalhos mostrou que a biópsia pré-operatória tem sensibilidade de 91,2%, especificidade de 93% e acurácia 91,6%⁵⁴. A Tabela 2 mostra esses dados conforme algumas publicações.

Tabela 2 – Comparação, entre autores, dos índices de sensibilidade, especificidade e acurácia da biópsia hepática para o diagnóstico de atresia biliar

Autores	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Manolaki <i>et al.</i> ⁵⁵	86	90,0	82,5	86,5
Tolia <i>et al.</i> ⁵⁶	24	95,6	90,0	93,9
Faweya <i>et al.</i> ⁵⁷	27	83,3	100,0	92,6
Sanz & Castilla ⁵⁸	78	89,0	95,5	93,0
Lai <i>et al.</i> ⁵⁹	121	92,9	97,6	96,8
Park <i>et al.</i> ⁴⁴	43	90,0	96,0	93,0
Zerbini <i>et al.</i> ⁴⁹	74	100,0	75,9	90,5
Roquete <i>et al.</i> ³⁸	90	90,2	84,6	87,8
Rastogi <i>et al.</i> ⁵⁰	49	88,2	88,2	88,2
Russo <i>et al.</i> ⁶⁰	227	88,4	92,7	90,1

Fonte: Roquete *et al.*³⁸, 2008, modificado.

É importante enfatizar que a biópsia hepática realizada antes da quarta semana de vida poderá não evidenciar a proliferação ductal e a fibrose, achados comumente observados na AB. Nessa situação, recomenda-se uma nova biópsia mais tarde⁵⁶. Existe, 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 evidentes⁶¹.

Segundo Azar *et al.*, 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 a possibilidade de atresia biliar ser descartada⁶². No HC-UFGM, essa conduta não é realizada, sendo o paciente encaminhado para colangiografia peroperatória após a primeira biópsia hepática se a propedêutica não for conclusiva.

2.5.4 Colangiografia

2.5.4.1 Colangiografia peroperatória

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 desta foi impossível, são submetidos a uma laparotomia para avaliação macroscópica, colangiografia peroperatória e biópsia hepática⁶³. Colangiografia peroperatória deve ser efetuada em centro médico capaz de executar a portoenterostomia de Kasai quando necessária²². Hartley *et al.* revelaram que este exame, que pode ser feito por via laparoscópica, é realizado quando existe dúvida diagnóstica antes do procedimento cirúrgico e é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AB⁶⁴.

2.5.4.2 Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)

A CPRE não é utilizada de rotina para o diagnóstico diferencial da colestase neonatal porque é um exame invasivo e de alto custo⁹. Petersen *et al.* recomendam a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica 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 pacientes⁶⁵. Shanmugam *et al.* verificaram sensibilidade 100%, especificidade 87%, acurácia de 94% da CPRE no diagnóstico de AB⁶⁶. Entretanto, esse método requer endoscopista experiente, equipamento específico para lactente jovem, não é disponível na maioria dos centros e ainda necessita de anestesia geral⁸. A superioridade da CPRE comparada com outros tipos de colangiogramas não tem sido demonstrada⁶⁷.

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 essa metodologia, ela deverá ser incorporada como procedimento de rotina nos casos de colestase neonatal²². Pode ser usada para excluir o diagnóstico de AB como causa da colestase por permitir visibilizar o trato biliar⁶⁸. Norton *et al.* mostraram que a colangiorressonância possui sensibilidade de 90%, especificidade de 77% e uma acurácia de 82%⁶⁹. Yang *et al.* verificaram valores inferiores: 85%, 57% e 71%, respectivamente⁷⁰.

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 obstrutivo²². Esse exame 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^{63,71}. O exame é considerado positivo para drenagem biliar quando um fluido amarelo é observado, não necessitando 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.

Larrosa-Haro *et al.* realizaram a tubagem duodenal em 254 pacientes com icterícia colestática, sendo 111 crianças com AB (43,7%), três com exames positivos e 108 negativos. Nos pacientes sem AB, o mesmo foi positivo em 134 pacientes e negativo em nove, indicando sensibilidade de 97,3% e especificidade de 93,7%⁷¹. Penna & Leão verificaram que a tubagem duodenal é um método útil na avaliação da criança com icterícia colestática com uma sensibilidade de 100%⁷².

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 de 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, ocorreu um entusiasmo temporário com tais exames. Esses recursos diagnósticos foram paulatinamente

abandonados pelo Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFMG, em virtude da baixa especificidade da tubagem duodenal e da cintilografia hepatobiliar para o diagnóstico de obstrução biliar extra-hepática³⁶ e, também, do maior acesso ao US e outros exames propedêuticos.

2.6 Tratamento

2.6.1 Portoenterostomia hepática

Após o diagnóstico seguro de AB, o próximo passo é a portoenterostomia hepática ou cirurgia de Kasai, introduzida por Kasai & Suzuki 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 35-40cm, à superfície do hilo hepático¹⁸. 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^{1,18}:

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

O sucesso da cirurgia é determinado pelo estabelecimento de fluxo biliar e resolução da icterícia¹. Quando nos primeiros 60 dias de vida, a portoenterostomia garante drenagem biliar em pelo menos 70 a 80% dos casos. Quando operados entre 60 e 90 dias de vida, aproximadamente 40 a 50 % dos pacientes irão apresentar fluxo biliar. Se realizada após os 90 dias de vida, até 25% evoluirão com drenagem e após os 120 dias de vida somente 10 a 20% apresentarão fluxo biliar⁵. 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 realizar uma avaliação pré-operatória minuciosa, de modo a identificar as crianças com doença hepática avançada, nas quais a portoenterostomia não alcança bons resultados e o atraso do transplante é prejudicial⁷⁴.

2.6.1.1 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 hepático⁶³. Ohi *et al.* indicaram a reoperação nos pacientes que evoluíram com interrupção do fluxo biliar após uma portoenterostomia bem-sucedida e a contraindicaram 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 cirurgia⁷⁵.

A restauração 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 aplicados¹⁸. Bondoc *et al.* também usaram como critério para a reoperação a interrupção abrupta do fluxo biliar após portoenterostomia que mostrou boa drenagem inicialmente e episódios de colangite recorrente sem outras manifestações de doença hepática progressiva. Eles revisaram a portoenterostomia de Kasai em 24 dos 181 pacientes operados e obtiveram normalização da BD em 75% dos pacientes revisados e a sobrevida com fígado nativo em 10 anos dos reoperados foi de 46%⁷⁶.

2.6.2 Transplante hepático

O transplante hepático é um tratamento complementar e não um substituto à portoenterostomia⁵. Aproximadamente 65% das crianças submetidas à cirurgia de Kasai necessitarão do transplante¹, sendo a AB sua principal indicação na população pediátrica¹². A portoenterostomia como procedimento inicial permite que o transplante seja adiado para o mais distante possível para que o paciente com AB possa crescer e ter melhores condições clínicas, facilitando a técnica do procedimento e a chance de acesso a um maior número de doação do órgão^{18,63}.

A indicação do transplante hepático ocorre quando há falha da portoenterostomia que se caracteriza por descompensação hepatocelular progressiva, déficit de crescimento

refratário com disfunção de síntese hepática e coagulopatia, hipertensão portal 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 se tornaram anictéricos, também podem requerer o transplante após alguns anos devido a episódios repetidos de colangite ou insuficiência hepatocelular progressiva¹.

As indicações de transplante hepático para os pacientes com AB são^{77,78}:

- a) Falha primária de drenagem da portoenterostomia:
 - Pacientes que mantém BT >6 mg/dL após 3 meses da cirurgia de Kasai;
 - Considerar naqueles que mantém BT persistente entre 2-6 mg/dL após 3 meses da cirurgia de Kasai.
- b) Déficit de crescimento refratário (comum na criança com colestase).
- c) Complicações da hipertensão portal (se não podem ser tratadas de outras maneiras):
 - Hemorragia digestiva alta de repetição;
 - Ascite refratária que compromete respiração, intestino e função renal;
 - Síndrome hepatorenal;
 - Síndrome hepatopulmonar.
- d) Disfunção hepática progressiva:
 - Prurido intratável;
 - Coagulopatia refratária.

As principais limitações do transplante hepático pediátrico são a escassez de doadores e o tamanho do órgão⁶³. A lista de espera para o procedimento tem aumentado, a sua necessidade continua crescendo e o número de doações não aumenta suficientemente para atendê-la. Esse problema é intensificado pela demanda de órgãos para receptores com menos de dois 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^{1,18}.

O transplante segmentar tem como vantagem uma incidência menor 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 infecções⁶³.

Os resultados para os pacientes com AB submetidos ao transplante hepático são favoráveis, com 90% de sobrevida em um ano em vários centros¹. Apesar de todos os avanços, muitos desafios precisam ser considerados, 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-estatural¹⁸.

O transplante hepático deve ser o primeiro passo cirúrgico do tratamento da AB para os pacientes no qual a doença é muito avançada, já com cirrose instalada, e que a drenagem biliar não poderá ser restabelecida. Esses pacientes precisam ser bem selecionados, uma vez que mesmo o fluxo biliar parcial poderá atrasar o transplante para uma idade mais favorável e possibilitar uma maior disponibilidade do órgão¹⁸. Davenport *et al.* defendem a portoenterostomia como primeiro procedimento cirúrgico em pacientes considerados velhos, com mais de 100 dias de vida ao diagnóstico de AB, exceto em condições excepcionais. Embora somente 30 a 40% dos pacientes do estudo tenham se tornado anictéricos e com 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 órgãos⁷⁹.

2.7 Fatores prognósticos associados à presença de fluxo biliar no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai

Houwen *et al.* definiram restauração do fluxo biliar após a portoenterostomia de Kasai como a redução maior que 50% da bilirrubina total pré-operatória. Uma queda menor que essa indica falha na obtenção da drenagem biliar⁸⁰. Ecoffey *et al.* caracterizaram presença de fluxo biliar total quando as fezes se tornaram coradas e o nível de bilirrubina total reduziu-se a valores inferiores a 3,2 mg/dL até três meses após a cirurgia. Fezes parcialmente coradas e uma redução da bilirrubina total para valores iguais ou maiores que 3,2 mg/dL até três meses após o procedimento cirúrgico caracterizavam o quadro de fluxo biliar parcial. Já o fluxo biliar ausente foi determinado quando as fezes permaneceram acólicas e não houve redução do nível de bilirrubina total no período de três meses de pós-operatório⁸¹. Wildhaber *et al.* utilizaram como parâmetro bilirrubina direta (BD) <2 mg/dL após seis meses da portoenteroanastomose para definir os pacientes com sucesso terapêutico, ou seja, que apresentaram drenagem biliar, e

BD ≥ 2 mg/dL, nesse mesmo período, para caracterizar falha da cirurgia de Kasai (ausência de fluxo biliar)⁸². Já para Vejchapipat *et al.*, BT < 2 mg/dL, em seis meses de pós-operatório, caracterizou o grupo com drenagem biliar⁸³.

Percebe-se, portanto, as divergências na literatura, tanto para o valor de bilirrubina total quanto para o tempo após a realização da portoenterostomia de Kasai para a definição quanto à presença ou ausência de fluxo biliar. Os valores de bilirrubina total para caracterizar drenagem biliar variam de menores de 1 a 4,3 mg/dL e o tempo de seis semanas a seis meses de pós-operatório^{64,81,84-87}.

2.7.1 Idade à cirurgia

A drenagem biliar no pós-operatório está estritamente ligada à época da portoenterostomia. A idade do paciente no momento da cirurgia de Kasai é descrita como um dos principais preditores de sucesso do procedimento⁸⁸⁻⁹². Pacientes 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^{1,12,93}. Mieli-Vergani *et al.* verificaram fluxo biliar completo em 12 de 14 (86%) pacientes operados com menos de oito semanas de vida, mas somente em 13 de 36 (36%) dos operados com mais de oito semanas³⁰.

Estudo japonês com 242 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai mostrou uma correlação inversa entre idade à cirurgia e a taxa de resolução da icterícia. Enquanto nos pacientes operados com menos de 30 dias de vida a resolução da icterícia atingiu 100%, naqueles tratados entre 30 e 60 dias de vida, o percentual de clareamento caiu para 69,8%. Quando submetidos ao procedimento entre 61 e 90 dias de vida, o sucesso terapêutico caiu para 57%. Probabilidade de fluxo reduz-se ainda mais nos pacientes em que a intervenção foi entre 91 e 120 dias e entre 121 e 150 dias, sendo de 41% e 7,7%, respectivamente⁹⁴.

Wong *et al.* verificaram drenagem biliar e alto percentual de pacientes anictéricos mesmo quando operados após 60 dias de vida, com excelentes resultados até 80 dias de vida. Entretanto, os resultados pioram quando operados após 100 dias de vida⁹⁵. Nio *et al.*, ao estudarem 735 pacientes pós-portoenterostomia de Kasai, perceberam que o fluxo biliar não está intimamente relacionado à idade cirúrgica quando essa foi realizada até 90 dias de vida, mas houve redução do fluxo nas crianças operadas após essa idade⁹⁶.

Por outro lado, alguns autores não encontraram associação com significância entre idade à cirurgia e fluxo biliar. Vries *et al.*, ao estudarem 211 pacientes, verificaram que dos 117

pacientes operados com menos de 60 dias de vida, 39% tiveram drenagem biliar e dos 94 submetidos à portoenterostomia de Kasai com mais de 60 dias de vida, 31% alcançaram fluxo ($p=0,31$)⁹⁷. Superina *et al.*, ao estudarem 136 pacientes, não encontraram maior probabilidade de BT <2 mg/dL, no terceiro mês de pós-operatório, nos operados com menos de 75 dias de vida quando comparados àqueles com mais de 75 dias de vida ($p=0,086$)⁹⁸.

As razões para essas diferenças de resultados entre instituições e países permanecem incertas, embora habilidade cirúrgica e diferenças no tratamento pós-operatório possam ter influenciado nesses achados. Soma-se a isso, a incerteza do real momento de início da doença, devido aos diferentes fatores etiológicos que podem envolver a AB⁹⁴. Outra possível explicação, seria o efeito deletério da idade cirúrgica se tornar mais evidente após um determinado limiar de tempo, por exemplo 90 dias¹⁴.

A Tabela 3 mostra os registros da média ou mediana de idade cirúrgica e o percentual de pacientes com drenagem biliar em diferentes países.

Tabela 3 - Registros da idade cirúrgica e o percentual de pacientes com drenagem biliar em diferentes países

Autor, país	Pacientes	Pacientes submetidos ao Kasai	Idade cirúrgica Mediana / média	Percentual de pacientes com fluxo* (época da avaliação)
Nio <i>et al.</i> ⁹⁶ , Japão	1381	1181	-	57% ** (indefinido)
Shneider <i>et al.</i> ⁸⁷ , Estados Unidos	104	104	61	38% (6 meses)
Hsiao <i>et al.</i> ⁶ , Taiwan	75	74	55	59%** (3 meses)
Davenport <i>et al.</i> ⁹⁹ , Reino Unido	443	424	54	37% (6 meses)
Vries <i>et al.</i> ⁹⁷ , Holanda	231	214	59	36% (6 meses)
Chardot <i>et al.</i> ¹⁰⁰ , França	1107	1044	59	38% (indefenido)

* Fluxo biliar: BT <1,2 mg/dL

**Fluxo biliar: BT <2 mg/dL

No Hospital das Clínicas da UFMG, um estudo com 40 pacientes com AB mostrou que entre 1983 e 1993 apenas 15% deles foram submetidos à cirurgia antes dos 60 dias de vida. Já no período de 1998 a 2011, 23 dos 68 (33,8%) pacientes foram para cirurgia de Kasai com menos de 60 dias de vida. Esses dados foram resultantes do encaminhamento tardio, evidenciado pela idade avançada do paciente no momento da admissão, e da demora na realização da propedêutica^{63,101}. Estudo brasileiro com seis centros de referência do país

verificou que a mediana de idade no momento da cirurgia foi de 78,5 dias³, muito acima da registrada na literatura mundial, sendo de 54 dias no Reino Unido¹⁰², 57 dias na França⁸⁹, 68 dias na Suíça¹⁰³ e média de 61 dias nos Estados Unidos da América⁸⁷.

As principais causas que levaram ao retardo do diagnóstico de AB e, por sua vez, ao atraso da cirurgia, foram^{30,63,104}: 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.

2.7.2 Forma da atresia

A forma da AB tem sido utilizada, algumas vezes com resultados conflitantes, para prever o prognóstico após a portoenterostomia de Kasai. Estudo com 443 pacientes com AB em que as crianças foram divididas em dois grupos, sendo o primeiro composto por 359 pacientes com a forma isolada da AB e o segundo grupo por 84 crianças com a presença de alguma anomalia. Apesar da idade cirúrgica do segundo grupo ser menor, mediana de 49 dias de vida versus 54 dias ($p=0,02$), a chance de se tornar anictérico no pós-Kasai foi maior no grupo com a forma isolada da AB. Neste grupo, 57% tiveram BT <1,2 mg/dL no sexto mês de pós-operatório enquanto no segundo grupo apenas 43% ($p=0,02$)⁹⁹.

Chardot *et al.* verificaram que apenas 28,6% dos pacientes com BASM* apresentaram drenagem biliar, enquanto 40,1% daqueles sem malformações obtiveram fluxo biliar ($p=0,04$)¹⁰⁰. Entretanto, outro estudo com análise multivariada, a presença de BASM* não mostrou diferença com significância estatística para prever drenagem biliar⁹⁷. Nio *et al.*, ao estudarem 255 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai, sendo 11 com BASM* (grupo A) e 244 pacientes com a forma isolada da AB (grupo B), verificaram drenagem biliar em 7 (63%) pacientes do grupo A e em 178 (73%) pacientes do grupo B. Não houve diferença com significância estatística ($p= 0,74$)¹⁰⁵.

2.7.3 Biópsia hepática

Variáveis histológicas observadas em biópsias coletadas por ocasião da investigação diagnóstica ou durante a portoenterostomia têm sido consideradas úteis na predição do prognóstico pós-cirúrgico.

Vários estudos tentam correlacionar o diâmetro da luz dos ductos biliares remanescentes do *porta hepatis* à evolução após a portoenterostomia. Chandra & Altman observaram melhor drenagem biliar e curso clínico nos pacientes que apresentavam luz ductal igual ou superior a 150 μm e naqueles que possuíam estruturas ductais múltiplas ou únicas medindo menos de 150 μm quando comparados aos que não tinham estrutura ductal (TABELA 4)¹⁰⁶.

Tabela 4 – Relação entre o diâmetro dos remanescentes ductais do *porta hepatis* e estabelecimento de fluxo biliar

Tamanho do ducto	Pacientes (n)	Com fluxo biliar (%)
$\geq 150\mu\text{m}$ (tipo 1)	5	5 (100%)
$< 150\mu\text{m}$ (tipo 2)	21	18 (86%)
Ausência de estruturas ductais (tipo 3)	8	1 (13%)

Fonte: Chandra *et al.*¹⁰⁶, 1978, modificado

Schweizer verificou que remanescentes ductais maiores que 450 μm foram associados à drenagem biliar¹⁰⁷ e que a quantidade de fluxo biliar alcançado com a cirurgia é uma função direta da área total, e então do diâmetro total, dos ductulos hepáticos observados no *porta hepatis*¹⁰⁸. Ohi *et al.* demonstraram que houve bom fluxo biliar no pós-operatório e uma queda rápida dos níveis de bilirrubinas séricas entre os pacientes com AB 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 ¹⁰⁹.

Ao contrário desses resultados, outros estudos não observaram correlação entre o calibre dos ductos biliares no *porta hepatis* e o sucesso da portoenterostomia em alcançar fluxo biliar^{110,111}.

Na análise da relação da intensidade da fibrose e probabilidade de se obter fluxo biliar, Czubkowski *et al.* avaliaram 142 biópsias do momento da portoenterostomia e classificaram a fibrose segundo escore de Ishak e não encontraram diferença com significância entre os grupos com ou sem fluxo biliar. Também não verificaram associação entre a gravidade da fibrose e a idade à cirurgia ou aos achados laboratoriais do pré-operatório¹¹².

Estudo multicêntrico com 136 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai não verificou associação entre intensidade da fibrose, avaliada pelo escore de Ishak, e drenagem biliar (BT <2 mg/dL)⁹⁸.

Estudo retrospectivo brasileiro com 42 pacientes submetidos à portoenterostomia verificou que todos os pacientes cirróticos à cirurgia não tiveram drenagem biliar¹¹³. Shteyer *et al.*, ao estudarem 22 biópsias do momento da portoenterostomia de Kasai, observaram que fibrose acentuada e a expressão aumentada da actina do músculo liso alfa foram associadas a ausência de drenagem biliar no terceiro mês de pós-operatório. Actina do músculo liso alfa é um marcador da ativação da célula estrelada hepática que exerce um papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da fibrose hepática¹¹⁴.

A maior revisão comparando características histológicas a resultados cirúrgicos, analisou 316 biópsias do momento da portoenterostomia de Kasai. Concluiu-se que nenhuma característica histológica prediz drenagem biliar no sexto mês de pós-operatório. Nesta revisão, além do grau de fibrose, foram avaliadas a transformação gigantocelular, proliferação ductal, malformação da placa ductal, atividade inflamatória, entre outras⁶⁰.

Poucos estudos avaliaram a histologia do fígado até o momento da portoenterostomia de Kasai em relação à drenagem biliar. Essa variável é mais estudada em relação à sobrevida com fígado nativo.

2.7.4 Habilidade cirúrgica

Davenport *et al.*¹⁰² e Serinet *et al.*⁸⁹ sugerem que os resultados cirúrgicos podem ser melhorados com a centralização dos cuidados. McClement *et al.* 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 um caso por ano (11%)¹¹⁵.

Lampela *et al.* verificaram que, após a centralização dos cuidados da AB em um único centro na Finlândia, o percentual de pacientes com fluxo biliar aumentou de 27% para 75% ($p=0,001$). Esses autores sugerem que resultados de alta qualidade podem ser alcançados em centros com uma mediana de quatro casos de AB por ano e que o tratamento nos países pequenos deve ser centralizado¹¹⁶.

2.7.5 Uso de corticosteroides

Não existe consenso sobre qual o melhor tratamento pós-operatório para restaurar o fluxo biliar no pós-Kasai, mas os corticosteroides têm sido usados empiricamente com esta finalidade¹¹⁷. O componente inflamatório da colangite, uma das principais complicações após a portoenterostomia, e o provável envolvimento de mecanismos imunes na patogênese da AB, convidam ao uso do corticoide após o procedimento cirúrgico para evitar a colangite e reduzir o dano aos ductos biliares intra-hepáticos, diminuindo a progressão para a fibrose⁵.

Dillon *et al.* verificaram bons resultados após a cirurgia de Kasai com o uso de prednisolona 4 mg/Kg/dia por duas semanas, seguido de 2 mg/Kg/dia por duas semanas, 1 mg/Kg/dia por mais duas semanas e, finalmente, a redução gradual por dois a quatro meses. Esse tratamento foi associado ao uso de ácido ursodesoxicólico e antibiótico. Eles constataram que 19 de 25 (76%) pacientes permaneceram anictéricos com o fígado nativo após uma média de acompanhamento de 50 meses. Entretanto, esse estudo foi descritivo e sem grupo controle¹¹⁸.

Meyers *et al.* constataram que os pacientes que fizeram uso de corticoide venoso, pulsoterapia com metilprednisolona, esquema de redução 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 mg/Kg/dia durante sete dias, seguido do uso de corticoide oral, prednisona, 2 mg/Kg/dia durante oito a 12 semanas, tiveram menores níveis de bilirrubina direta e menor necessidade do transplante hepático no primeiro ano pós-Kasai quando comparado aos que estavam sem a medicação. Esses pacientes também usaram, associado ao corticoide, antibiótico e ácido ursodesoxicólico¹¹⁹. Outros autores recomendam o uso de corticoide por pouco tempo, durante uma a duas semanas no pós-operatório^{120,121}.

Escobar *et al.* verificaram que o corticoide reduz os níveis séricos de bilirrubina nos pacientes após a portoenterostomia, porém não houve benefícios estatísticos significantes quanto ao seu uso em relação à redução de colangite, necessidade de transplante ou sobrevida¹²².

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre o uso de corticoide após a portoenterostomia de Kasai foi realizado no Reino Unido, com 36 pacientes que receberam prednisolona 2 mg/Kg/dia do sétimo ao 21º dia de pós-operatório e 1 mg/Kg/dia do 22º ao 28º dia, e 37 pacientes receberam placebo. Os autores verificaram que no primeiro mês de pós-operatório, o valor médio de bilirrubina foi menor no grupo com uso de esteroides ($p=0,06$), mas não houve diferença evidente no sexto ($p=0,56$) e no 12º ($p=0,3$) mês após a cirurgia. Não houve diferença com significância estatística na necessidade de transplante ou na

proporção de lactentes com níveis normais de bilirrubina no sexto e 12º mês de pós-operatório¹²³.

Lao *et al.*, após estudo retrospectivo com 516 pacientes em que 239 (46%) usaram corticoide, iniciado até o quarto dia de pós-operatório do procedimento de Kasai, constataram que houve redução na permanência hospitalar em 3,5 dias quando comparados aos que não usaram¹²⁴.

Estudo japonês randomizado e multicêntrico comparou doses diferentes de prednisona no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai. O grupo com alta dose, 35 pacientes, recebeu 4 mg/Kg/dia, enquanto o de dose menor, 34 pacientes, recebeu 2 mg/Kg/dia. O corticoide foi introduzido no sétimo dia de pós-operatório e foi reduzido gradualmente até o final do primeiro mês. Verificou-se menor valor de BT nos pacientes com altas doses no primeiro mês ($p=0,03$) e segundo mês de pós-operatório ($p=0,03$)¹²⁵. Os resultados em longo prazo não foram descritos.

No maior estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, foram divididas igualmente 140 crianças em dois grupos (corticoide x placebo). O grupo intervenção recebeu metilprednisolona 4 mg/Kg/dia por duas semanas, iniciado 72 horas após a cirurgia, seguido de prednisolona por duas semanas e, posteriormente, redução gradual durante nove semanas. Não houve diferença estatística em relação à drenagem biliar no sexto mês de pós-operatório (BT <1,5 mg/dL) entre os grupos. O uso de corticoide foi associado a efeitos adversos precoces, como complicação da anastomose cirúrgica e perfuração intestinal nos primeiros 30 dias de pós-operatório¹²⁶.

Metanálise publicada em 2014 não mostrou benefícios do uso do corticoide no pós-operatório de Kasai para a redução da bilirrubina total¹²⁷. Metanálise publicada em 2015, composta por 228 pacientes em uso de corticoide e 229 sem o tratamento, não evidenciou diferença com significância estatística para redução da icterícia com uso de corticoide. Analisando-se apenas os estudos com doses semelhantes de corticoide (dose moderada-alta), verificou-se redução da bilirrubina no sexto mês de pós-operatório (OR: 1,59, [IC95% 1,03; 2,45], $p=0,04$) com efeito mais pronunciado dentre os operados com menos de 70 dias de vida (OR: 1,86, [IC95% 1,08; 3,22], $p=0,03$). Os autores concluíram que altas doses de corticoide reduzem a icterícia especialmente nos operados com menos de 70 dias de vida¹²⁸.

Muraji *et al.* descrevem algumas complicações vistas com o uso de corticoide, tais como: deiscência, hemorragia e perfuração intestinal, infecção por candida e peritonite, as quais são incomuns quando o corticoide não é iniciado precocemente (primeira semana de pós-operatório)¹²⁹.

2.8 Fatores prognósticos associados à sobrevida no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai

2.8.1 Fluxo biliar

O prognóstico em longo prazo é diretamente relacionado ao restabelecimento de um bom fluxo biliar e ao desaparecimento da icterícia¹³⁰. Dos 125 pacientes submetidos à portoenterostomia, Lilly *et al.* verificaram, na era pré-transplante, sobrevida em três anos de 6,7% dos pacientes que não tiveram fluxo biliar¹³¹.

O nível de bilirrubina total no pós-operatório é um excelente preditor de sobrevida em longo prazo. Níveis inferiores a 1 mg/dL após três meses da cirurgia de Kasai associam-se ao bom prognóstico, sendo pouco provável a necessidade futura de transplante^{9,84}. Enquanto nos pacientes icterícios a cirrose hepática avança de forma progressiva, nos anictéricos, a evolução para a cirrose biliar secundária é um processo lento⁸⁴. A sobrevida em 10 anos com fígado nativo varia de 73% a 92% nos pacientes que se tornaram anictéricos após a cirurgia, enquanto naqueles em que a icterícia permaneceu e o fluxo biliar foi inadequado a sobrevida em três anos foi de 20%¹.

A análise da curva *receiver operator characteristic* (ROC) revelou valor de corte de BT <4,3 mg/dL no terceiro mês pós-operatório como preditor de sobrevida em dois anos com fígado nativo⁸⁶. Rodeck *et al.* verificaram que pacientes com BT <57 mmol/L (3,4 mg/dL), na sexta semana de pós-operatório, tiveram sobrevida com fígado nativo em cinco anos de 100%⁸⁵.

Em estudo multicêntrico - BARC (*Biliary Atresia Research Consortium*) – pacientes com bilirrubina normal (BT <2 mg/dL) no terceiro mês de pós-operatório tinham sobrevida com fígado nativo em dois anos de 84%. Em contrapartida, naqueles com BT >6 mg/dL houve apenas 16% de sobrevida sem transplante em dois anos⁸⁷. Schneider *et al.* constataram que os pacientes com BT <2 mg/dL no terceiro mês de pós-Kasai tiveram sobrevida com fígado nativo em dois anos de 86% enquanto naqueles com BT >2 mg/dL, apenas 20%¹³².

Chusilp *et al.* verificaram que uma queda maior que 20% da BT no sétimo dia pós-Kasai foi preditor de bons resultados. Ou seja, nos pacientes em que a razão entre a BT no 7º dia de pós-operatório e a BT no pré-operatório era menor que 0,8 a sobrevida em cinco anos foi significativamente maior do que naqueles em que essa razão foi maior que 0,8¹³³.

Vários estudos, com análise multivariada, concluíram que a presença de fluxo biliar foi variável independente para prever maior sobrevida com fígado nativo^{86,97,98}.

2.8.2 Idade à cirurgia

É indiscutível a correlação entre idade à cirurgia e prognóstico, porém há divergências quanto ao momento ideal de se realizar a portoenterostomia de Kasai ou até quando operar os pacientes com AB. Chardot *et al.*, ao estudarem 434 pacientes submetidos à cirurgia de Kasai, recomendaram sua realização antes dos 45 dias de vida, pois constataram uma sobrevida com fígado nativo, em 10 anos, 15% maior quando comparados aos operados após essa idade⁸⁸.

Volpert *et al.*, 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 ocorreu uma maior e mais precoce necessidade de transplante hepático no primeiro grupo. A maior incidência de malformações poderia explicar a mortalidade mais alta no grupo de pacientes operados com menos de 30 dias. Entretanto, a análise dos dados demonstrou que ambos grupos possuíam incidências semelhantes de malformações, sendo de 11% no primeiro grupo e de 9,6% no segundo¹³⁴. Outro estudo com 104 pacientes também verificou uma sobrevida com fígado nativo em 20 anos de 14% dos operados com menos de 45 dias de vida e de 33% e 42% dos operados entre 45 a 60 dias e 60 e 75 dias de vida, respectivamente¹³⁵. O pequeno número de pacientes operados com idade menor que 30-45 dias e a rápida progressão da doença nas crianças que apresentam a doença precoce poderiam explicar esses achados.

Tal fato não foi confirmado por um grande estudo realizado no Canadá, onde 21 pacientes operados antes do primeiro mês de vida tiveram maior sobrevida com fígado nativo em quatro e dez anos do que os 291 operados mais tardiamente⁹¹. O mesmo foi visto em um estudo francês com 695 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai, no qual crianças operadas com menos de 30 dias obtiveram melhores resultados¹³⁶.

Davenport *et al.* afirmam que o resultado após a cirurgia é apenas parcialmente dependente da idade. Apesar de fibrose e cirrose serem inevitáveis se a doença não for tratada, a associação entre essas características histológicas e a idade do paciente não é linear nem previsível e, assim, permanecem muitas incertezas quanto ao momento exato do início da doença. Por isso, defendem a cirurgia mesmo nos pacientes com mais de 100 dias de vida^{79,102}. Esses autores verificaram sobrevida com fígado nativo em cinco e 10 anos de 45% e 40%, respectivamente, na coorte de 35 pacientes submetidos ao procedimento com cem ou mais dias⁷⁹. Estudo chinês com 452 pacientes constatou sobrevida com fígado nativo em dois anos de 36,1% dos pacientes operados com mais de 90 dias de vida. Resultados semelhantes aos submetidos à cirurgia com menos de 60 dias de vida ou entre 60 e 90 dias, sobrevida de 39,7%

e 41,8%, respectivamente¹³⁷. Estudo com 244 pacientes, após análise multivariada, verificou que a idade cirúrgica maior que 90 dias de vida foi associada a menor sobrevida com fígado nativo em cinco anos¹³⁸.

A Tabela 5 resume a sobrevida com fígado nativo em vários países de acordo com a idade no momento da realização da portoenterostomia de Kasai. Verifica-se, em muitos estudos, menor tempo de sobrevida com fígado nativo nos operados com mais de 75-90 dias de vida^{3,90,91,103,135}.

Tabela 5 – Idade no momento da realização da portoenterostomia de Kasai e sobrevida com o fígado nativo

Autores	País	n	Idade (dias)	Sobrevida (anos)	Sobrevida (anos)
Karrer <i>et al.</i> ⁹⁰	EUA	904	<30	5 anos	
			31-60	62,5%	
			61-90	43,6%	
			91-120	39,5%	
			>120	28,6%	
Schreiber <i>et al.</i> ⁹¹	Canadá	349	<30	4 anos	10 anos
			31-90	49%	49%
			>90	36%	25%
Tiao <i>et al.</i> ¹³⁹	Taiwan	327	<60	23%	15%
			≥60	53,7%	36,7%
Wildhaber <i>et al.</i> ¹⁰³	Suíça	48	<45	2 anos	5 anos
			46-75	75%	75%
			>75	43,7%	33,3%
Serinet <i>et al.</i> ¹³⁶	França	743	<30	11,3%	0%
			31-45	58,1%	0%
			36-60	40,5%	40,5%
			61-75	42,4%	33,3%
			76-90	36,1%	28,7%
De Carvalho <i>et al.</i> ³	Brasil	513	>90	26,4%	16,7%
			61-90	27,3%	13,4%
			<60	54%	
De Vries <i>et al.</i> ¹³⁵	Holanda	104	<45	4 anos	20 anos
			45-60	14%	
			60-75	33%	
			>75	42%	
				11%	

2.8.3 Tipo de atresia

Quanto ao local da obstrução da árvore biliar, os pacientes com ductos biliares proximais pèrvios e obliteração distal (Tipo um) têm melhor prognóstico do que aqueles com atresia proximal, estendendo-se ao *porta hepatis* (Tipo três)⁹⁸. Shinkai *et al.* estudaram 80 pacientes operados e somente 28/73 (38%) portadores do tipo três sobreviveram com fígado nativo por 20 anos após a portoenterostomia. Por outro lado, todos os pacientes com tipo um e

dois sobreviveram esse período, indicando diferença com significância para o tipo de AB ($p < 0,002$)¹⁴⁰. Outros estudos também confirmaram a associação do tipo de AB e sobrevida^{100,141}.

2.8.4 Forma da atresia

Os resultados da portoenterostomia em pacientes com a forma embrionária da doença geralmente são piores que naqueles com a forma perinatal. Consequentemente, na forma embrionária, os pacientes têm maior probabilidade de necessitar do transplante hepático precocemente¹⁰⁰.

A síndrome da poliesplenia é uma das anomalias que pode estar presente na forma embrionária da AB. Chardot *et al.* demonstraram que pacientes com AB, mas sem a síndrome da poliesplenia apresentaram melhor sobrevida com fígado nativo do que os portadores dessa síndrome. Dos 38 síndrômicos, 13,8% e 9,2% sobreviveram cinco e 10 anos, respectivamente. Dentre os 399 pacientes não síndrômicos, a sobrevida em cinco anos foi de 34,6% e, em 10 anos, de 30,3%⁸⁸. Lykavieris *et al.* observaram que apenas um de 63 pacientes que apresentava a síndrome de poliesplenia sobreviveu mais de 20 anos com fígado nativo⁹².

Autores, utilizando terminologia diferente, avaliaram a presença dos defeitos de lateralidade na forma embrionária da AB. Superina *et al.* verificaram que o risco de morte ou necessidade de transplante hepático aumenta em 1,9 vezes nos pacientes com BASM*⁹⁸. Entretanto, Nightingale *et al.*, ao avaliarem 217 pacientes com AB, sendo 31 (14,3%) com BASM, não associaram a presença da mesma a menor sobrevida com fígado nativo em dois anos após a cirurgia de Kasai⁸⁶.

2.8.5 Biópsia hepática

Variáveis histopatológicas têm sido utilizadas na tentativa de prever o prognóstico após a portoenterostomia, algumas vezes, com resultados conflitantes¹⁴. O diâmetro dos remanescentes biliares na região do *porta hepatis* é usado com esse propósito.

Remanescentes ductais menores que 200 μm foram associados à necessidade de transplante hepático após a portoenterostomia¹⁴². Além disso, a presença de ductos $>150 \mu\text{m}$ foi correlacionada a maior sobrevida com fígado nativo em 10 anos¹⁴³. Revisão de 205 casos de AB do Hospital *King's College* classificou os remanescentes ductais quanto ao tamanho e

número (TABELA 6) e verificou que lactentes com escore cinco ou seis apresentaram pior resposta à portoenterostomia. Contudo, aqueles com pontuação um ou dois não obtiveram vantagem na sobrevida com fígado nativo em relação aos pacientes com escores três ou quatro¹⁴⁴.

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.*¹⁴⁴, 1994.

Mirza *et al.* analisaram o *porta hepatis* de pacientes com AB e compararam aos de pacientes que morreram de outras doenças (fígado normal). As crianças com AB foram divididas em dois grupos: sucesso (vivo anictérico e com fígado nativo) e falha (morte, icterícia ou transplantado). Eles demonstraram que no *porta hepatis* dos pacientes com AB, o maior comprimento do ducto biliar e número de ductos se correlacionou positivamente ao prognóstico. Entretanto, os diâmetros máximo ou mínimo não se associaram ao prognóstico. O *porta hepatis* dos pacientes com AB do grupo sucesso assemelhava-se ao dos pacientes sem doença hepática considerando o número de ductos biliares e a medida do maior remanescente ductal¹⁴⁵.

Obayashi *et al.* verificaram que a quantidade de ductos no *porta hepatis*, avaliada pela razão entre o número de ductos e a área de superfície do *porta hepatis*, foi um indicador de maior sobrevida com fígado nativo em um, três e nove anos¹⁴⁶.

Sharma *et al.* não encontraram diferença com significância estatística entre o diâmetro do ducto biliar e a sobrevida geral ou cirúrgica no *porta hepatis*¹⁴⁷. Outros autores também não correlacionaram o maior calibre do remanescente ductal e sobrevida com fígado nativo^{82,148}.

A intensidade da fibrose hepática, um dos principais indicadores de progressão da doença, é o parâmetro histológico mais analisado¹¹². Weerasooriya *et al.* classificaram a fibrose, de acordo com a gravidade, em três tipos: discreta (em que a fibrose varia da expansão fibrosa

do trato porta à fibrose em ponte com envolvimento de menos de 50% dos tratos portais), moderada (que corresponde à fibrose em ponte em mais de 50% dos tratos portais sem arquitetura nodular) e acentuada (que equivale à fibrose em ponte em mais de 50% dos tratos portais associada com arquitetura nodular). Para esses autores, houve correlação entre a intensidade da fibrose e a menor sobrevida com fígado nativo¹⁴⁹.

Estudo com análise multivariada com 81 pacientes verificou que a presença de fibrose do momento da portoenterostomia foi preditor de menor sobrevida com fígado nativo⁸². Porém, outros estudos não encontraram associação entre a intensidade da fibrose e sobrevida com fígado nativo^{86,98}.

Os resultados controversos em relação à fibrose podem ser explicados pelas diferentes técnicas e escores utilizados para quantificar a fibrose¹⁵⁰. Além disso, há dificuldades inerentes à análise da extensão da fibrose, envolvendo a amostra histológica e os métodos de coloração¹⁵¹.

A presença de processo inflamatório na biópsia hepática também tem sido avaliada em relação à sobrevida, com resultados muito variados. Sua presença estaria associada a morte ou necessidade de transplante hepático em um ano¹⁵². Entretanto, Lampela *et al.* não encontraram correlação entre atividade inflamatória e sobrevida com fígado nativo em dois anos¹⁵³. Achado inusitado, descrito por Tan *et al.*, foi a ausência de atividade inflamatória portal ter sido associada a um pior prognóstico. Entretanto, nesse mesmo estudo, a atividade inflamatória intensa não se correlacionou a bons resultados. Além disso, observou-se poucos ductos residuais nos pacientes com pouca atividade inflamatória e os autores concluíram que a presença isolada de fibrose, representando o esgotamento da reação inflamatória, estaria associada a um pior prognóstico¹⁴⁴. Outra possível explicação para esse achado seria a presença de subtipos diferentes da AB. Estudo de expressão genética combinado ao exame histológico hepático sugere que a AB pode ser de dois subtipos: inflamatório ou fibrosante, cada um com seu próprio padrão de progressão¹⁵⁴.

Transformação gigantocelular é avaliada em relação aos resultados cirúrgicos. Vasquez-Estevez *et al.* analisaram 67 biópsias hepáticas obtidas no momento da cirurgia e constataram que a presença de transformação gigantocelular associou-se a morte no primeiro ano de vida¹⁵⁵. Gupta *et al.* verificaram transformação gigantocelular em 49% dos pacientes com AB, mas essa variável não se associou a piores resultados cirúrgicos¹⁵⁶.

Outra variável histológica que tem sido associada ao prognóstico pós-portoenterostomia é a proliferação ductular. Santos *et al.*, ao marcarem com CK7 e quantificarem por análise morfométrica a extensão da proliferação biliar, verificaram menor

sobrevida com fígado nativo em um ano nos pacientes com maior extensão da reação ductular¹⁵⁷. Outro estudo com 68 pacientes avaliou a biópsia no momento da portoenterostomia e categorizou proliferação ductular em leve, moderada e grave. O menor grau de proliferação ductular associou-se a maior sobrevida com fígado nativo em 10 anos¹⁴³. Entretanto, outros estudos não correlacionaram proliferação ductular à sobrevida^{112,152,155}.

A Tabela 7 resume os principais estudos que analisam os parâmetros histológicos como fatores de pior prognóstico.

Tabela 7 – Sumário dos principais estudos analisando parâmetros histológicos na atresia biliar como fatores de pior prognóstico

Autores	Fibrose / Cirrose	Proliferação ductular	Transformação gigantoceular
Vasquez-Estavez <i>et al.</i> ¹⁵⁵	Não	Não	Sim
Karrer <i>et al.</i> ⁹⁰	Sim	-	-
Altman <i>et al.</i> ¹⁴¹	Não	-	-
Azarow <i>et al.</i> ¹⁵²	Não	Não	Sim
Weerasooriya <i>et al.</i> ¹⁴⁹	Sim	-	-
Santos <i>et al.</i> ¹⁵⁷	Não	Sim	-
Pape <i>et al.</i> ¹⁵⁰	Sim	-	-
Gupta <i>et al.</i> ¹⁵⁶	Não	Sim	Não
Lampela <i>et al.</i> ¹⁵³	Não	-	-
Mukhopadhyay <i>et al.</i> ¹⁴³	Sim	Sim	-
Czubkowski <i>et al.</i> ¹¹²	Não	Não	Não
Muthukanagarajan <i>et al.</i> ¹⁵⁸	Sim	Sim	-
Webb <i>et al.</i> ¹⁵⁹	Sim	-	-

2.8.6 Habilidade cirúrgica

O aprimoramento da técnica e a experiência do cirurgião contribuem para o prognóstico⁸⁸. Mieli-Vergani *et al.* dão destaque à existência de um único cirurgião para execução das portoenterostomias para AB em um hospital em Londres³⁰.

A experiência de centralização das cirurgias de Kasai na França parece ser um dos principais fatores prognósticos. Os pacientes submetidos à cirurgia tiveram o dobro de

sobrevida com fígado nativo em 10 anos quando compararam centros com grande experiência (36%) àqueles com prática limitada (18%)⁸⁸.

A melhora da sobrevida nos pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai em centros com mais de cinco procedimentos por ano foi descrita no Reino Unido e na Irlanda^{160,161}. Entretanto, estudo realizado no Canadá com 230 pacientes com AB não observou maior sobrevida com fígado nativo em quatro anos nos centros com mais de cinco casos por ano (44%) comparado aos centros com menos de cinco casos por ano (36%), $p=0,19$. A mediana de idade cirúrgica e o percentual de malformações foram semelhantes entre os grupos¹⁶².

2.8.7 Pressão portal no momento da portoenterostomia de Kasai

Pressão venosa portal é uma variável que reflete o grau de fibrose hepática e resistência sinusoidal¹⁶³. 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 à cirurgia e gravidade da fibrose hepática na histologia. Os resultados do trabalho sugerem que uma pressão portal elevada no início da cirurgia aumenta o risco de posterior hipertensão portal¹⁶⁴. Shalaby *et al.* também associaram o aumento da pressão venosa portal à idade cirúrgica, mas perceberam que o seu uso como índice prognóstico e de surgimento tardio de varizes é limitado¹⁶⁵.

2.8.8 Resistência da artéria hepática

O índice de resistência da artéria hepática (IRAH) é medido através do US com Doppler e é considerado um fator preditivo de deterioração rápida e morte nas crianças com AB. Este índice expressa a resistência ao fluxo e um resultado maior do que um indica redução da perfusão e pior prognóstico. Broide *et al.* compararam dois grupos de pacientes com AB, sendo o grupo A com IRAH maior ou igual a um e o grupo B com IRAH menor do que um. Eles verificaram uma sobrevida em dois anos de 52% nos pacientes do grupo A e de 94% no outro grupo. Dessa forma, recomendam US com Doppler a cada dois ou três meses em todo paciente com AB e evidência de cirrose descompensada ou naqueles que aguardam pelo transplante hepático¹⁶⁶. Sugai *et al.* verificaram que IRAH aumentado foi um bom preditor de necessidade de transplante hepático¹⁶⁷.

2.8.9 Uso de corticosteroides

Corticoides ainda são usados com a finalidade de reduzir o componente inflamatório e melhorar a sobrevida¹⁶⁸. Entretanto, os estudos não comprovam esse benefício. Metanálise de 2011, que incluiu 233 pacientes, não mostrou diferença com significância estatística no uso de corticoide para postergar a indicação de transplante hepático¹⁶⁹. Estudo prospectivo com 153 crianças com a forma isolada da AB, operadas com menos de 70 dias, foram divididas em três grupos. O primeiro, 18 pacientes, recebeu dose baixa de prednisolona, iniciando com 2 mg/Kg/dia. O segundo, 44 pacientes, recebeu dose alta, começando com 5 mg/Kg/dia e o terceiro, 91 pacientes, sem corticoterapia. O uso de corticoide não melhorou, com significância estatística, a sobrevida com fígado nativo em quatro anos. Ela foi de 56%, 50% e 48% para os pacientes com alta, baixa dose e sem o medicamento, respectivamente¹¹⁷.

Tyraskis & Davenport resumem, em 2016, que os estudos não mostraram efeitos benéficos em longo prazo no uso de corticoide em relação à sobrevida global ou com fígado nativo. Apesar da medicação não aumentar a taxa de efeitos adversos, intercorrências clínicas ou cirúrgicas podem ocorrer mais precocemente quando se comparam grupos com e sem corticoide¹⁶⁸.

O mais recente estudo, metanálise de 2017, que incluiu os dois únicos trabalhos randomizados duplo-cegos e oito coortes, com 998 pacientes, concluiu que não há evidências que apoiam o uso de corticoide para melhorar a sobrevida com fígado nativo em seis meses, um e dois anos após a portoenterostomia de Kasai¹⁷⁰.

2.8.10 Colangite

Colangite é uma complicação comum após a portoenterostomia de Kasai. Sua incidência varia de 40 a 93%, sendo que mais da metade dos pacientes apresenta seu primeiro episódio nos primeiros seis meses de pós-operatório¹⁷¹. O número e a gravidade dos episódios de colangite no pós-operatório da portoenterostomia estão associados ao prognóstico^{5,9}.

Houwen *et al.* constataram que a ausência de episódios de colangite contribuiu para melhores resultados nos pacientes com AB no pós-Kasai. Eles verificaram que, naqueles pacientes em que o fluxo biliar foi restaurado, a ausência de colangite foi o mais importante determinante da sobrevida em longo prazo. Os 19 pacientes que tiveram colangite apresentaram sobrevida com fígado nativo de cinco anos de 54% e a mesma subiu para 91% nos 27 pacientes que não evoluíram com infecção⁸⁰.

Estudo com 141 pacientes com AB demonstrou o efeito negativo de episódios de colangite na sobrevida com fígado nativo em dois, cinco e 10 anos, sendo 58%, 40% e 35%, respectivamente, nos que tinham um ou nenhum episódio de colangite e de 36%, 14% e 14%, respectivamente, nos que apresentavam dois ou mais episódios²¹. Qiao *et al.*, ao estudarem 244 pacientes, verificaram que o risco de morte ou necessidade de transplante hepático aumentou em 2,5 vezes nos pacientes com colangite no pós-Kasai¹³⁸.

2.8.10.1 Uso de antibióticos visando diminuir os episódios de colangite

Não há consenso quanto ao uso de antibiótico no pós-operatório⁶³. Suas principais indicações são a prevenção e o tratamento da colangite⁹. Todavia, não existem estudos randomizados e duplo-cegos que assegurem vantagens para o paciente em uso de quimioprofilaxia para colangite¹⁷¹.

Estudo retrospectivo avaliou o efeito da antibioticoprofilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP), por períodos variáveis, na incidência de colangite em 41 pacientes operados para correção de AB. Houve colangite em 5 dos 34 (15%) que estavam em vigência da profilaxia e em 4 dos 7 (57%) pacientes sem a medicação ($p < 0,03$)¹⁷².

Outro estudo avaliou a eficácia do SMZ-TMP e da neomicina na recorrência da colangite. Os autores selecionaram 37 pacientes com idade até dois anos que apresentaram um episódio de colangite após a cirurgia de Kasai e randomizaram 19 deles em dois grupos: o primeiro (nove casos) com SMZ-TMP e o segundo com neomicina (10 casos); os outros 18 pacientes formaram o grupo controle. Pacientes que receberam antibioticoprofilaxia tiveram menor recorrência de colangite do que o grupo controle. Não houve diferença na eficácia entre os dois regimes de antibiótico¹⁷³.

Estudo retrospectivo com 37 pacientes submetidos à portoenterostomia que foram divididos em dois grupos, sendo o grupo intervenção composto por 16 pacientes que receberam SMZ-TMP ou neomicina e o controle, por 21 crianças sem a antibioticoprofilaxia. Constatou-se que 34 (90%) pacientes desenvolveram colangite nos dois primeiros anos após a cirurgia e que o grupo intervenção apresentou menos episódios de colangite¹⁷⁴.

De Vries *et al.* estudaram 204 pacientes, sendo que 80 crianças não receberam antibioticoprofilaxia e 124 usaram uma variedade de medicamentos, incluindo neomicina, SMZ-TMP, entre outros. SMZ-TMP foi o mais usado, 44,8% dos pacientes. O uso de antibiótico não reduziu a incidência de colangite. Ela ocorreu em 77/124 (62%) pacientes do grupo intervenção e 41/80 (51%) pacientes do grupo sem medicamento. Entretanto, a

antibioticoprofilaxia foi associada a aumento da sobrevida com fígado nativo em quatro anos, tanto na análise univariada ($p=0,001$) quanto na multivariada ($p=0,04$)⁹⁷.

Lien *et al.* verificaram que o uso de probióticos *Lactobacillus casei rhamnosus* possui efeito semelhante ao da antibioticoterapia oral na profilaxia de colangite pós-Kasai e superior ao grupo controle (sem profilaxia)¹⁷⁵.

2.8.11 Atresia biliar associada ao citomegalovírus (CMV)

Há evidências crescentes para sugerir que a presença ou ausência de co-infecção por CMV pode ter utilidade como indicador prognóstico¹⁷⁶. Zani *et al.* sugerem que os lactentes com AB e CMV IgM positivo constituem um subgrupo distinto tanto em relação à etiologia quanto ao prognóstico. Esse grupo de autores comparou 20 pacientes CMV IgM positivo com 111 lactentes CMV IgM negativo, sorologia realizada na avaliação diagnóstica da AB. Durante um período médio de acompanhamento de 2,75 anos, os autores demonstraram menor sobrevida com fígado nativo nos pacientes CMV IgM positivo ($p<0,0001$)¹⁷⁷.

2.8.12 Hemorragia digestiva alta

O risco de óbito e a necessidade de transplante hepático em seis anos após o primeiro episódio de hemorragia digestiva alta (HDA) nos pacientes com AB no pós-Kasai foi de 50%. Os pacientes com bilirrubina total sérica de 4 mg/dL ou menos após o primeiro episódio de HDA apresentaram mais de 80% de sobrevida com fígado nativo em quatro anos após o sangramento, enquanto aqueles com bilirrubina total entre 4 a 10 mg/dL tiveram 50% de sobrevida em um ano. Já nos que possuem bilirrubina total maior que 10 mg/dL, a sobrevida foi de 50% em quatro meses após o 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 e sem sangramento¹⁸.

Estudo com 163 crianças com AB que sobreviveram sem transplante, média de idade de 9,2 anos, demonstrou que dois terços tinham hipertensão portal¹⁷⁸. Em uma série de 47 crianças com AB pós-Kasai, em acompanhamento endoscópico, evidenciou que varizes esofágicas surgiram em 28 crianças, sendo encontradas mais precocemente naqueles em que houve falha da cirurgia do que nas que houve sucesso (8,3 [4-23] x 19 [4-165] meses, $p=0,004$)¹⁷⁹.

Sasaki *et al.*, ao avaliarem retrospectivamente 67 pacientes que eram anictéricos no pós-Kasai, concluíram que a presença de hipertensão portal sintomática (varizes esofágicas com

necessidade de intervenção) influenciou negativamente a sobrevida com fígado nativo em 20 anos¹⁸⁰.

2.8.13 Ascite

Nightingale *et al.* avaliaram 217 pacientes após a portoenterostomia de Kasai e verificaram que 13% apresentaram ascite nos primeiros três meses de pós-operatório. Na análise univariada, ascite foi associada a menor sobrevida com fígado nativo em dois anos, porém, na análise multivariada, a mesma não prediz pior resultado⁸⁶. Outro estudo, com análise multivariada de 136 pacientes, concluiu que ascite maior que 20 ml foi associada a menor sobrevida com fígado nativo HR:1,9 ($p=0,023$)⁹⁸.

A Tabela 8 traz sumário dos principais estudos analisando fatores prognósticos associados a menor sobrevida com fígado nativo.

Tabela 8 - Sumário dos principais estudos analisando fatores prognósticos associados a menor sobrevida com fígado nativo

Estudo	n	Maior idade cirúrgica	Ausência de Fluxo biliar	Fibrose / Cirrose	Diâmetro do maior ducto do <i>porta hepatis</i> (<150µm)	BASM	Ascite	Episódios de colangite	Uso de corticoide	Tipo de AB
Altman <i>et al.</i> ¹⁴¹	266	Sim	-	Não	Sim	Não	-	-	-	Sim
Wildhaber <i>et al.</i> ⁸²	81	Não	-	Sim	Não	-	-	Sim	-	-
Davenport <i>et al.</i> ¹⁰²	142	Não	-	-	-	Não	-	-	-	-
Hung <i>et al.</i> ²¹	141	Não	Sim	-	-	-	-	Sim	-	-
Superina <i>et al.</i> ⁹⁸	136	Sim	Sim	Não	-	Sim	Sim	-	-	Sim
Vries <i>et al.</i> ⁹⁷	199	Sim	Sim	-	-	Não	-	Não	Não	-
Chardot <i>et al.</i> ¹⁰⁰	1044	Sim	-	-	-	Sim	-	-	-	Sim
Qiao <i>et al.</i> ¹³⁸	244	Sim	Não	-	-	-	-	Sim	-	-
Nightingale <i>et al.</i> ⁸⁶	217	Não	Sim	Não	-	Não	Não	Não	-	Não
Chiang <i>et al.</i> ¹⁸¹	58	Não	Sim	-	-	Não	-	Não	-	-

2.9 Sobrevida

A portoenterostomia de Kasai pode ser efetiva em longo prazo, uma vez que 40% a 50% dos lactentes operados sobrevivem com o fígado nativo e, dos demais, a maioria necessitará de transplante hepático até os dois anos de idade, embora haja também uma necessidade contínua do transplante após cinco ou dez anos de vida em decorrência da disfunção hepática progressiva¹⁸².

Estudo retrospectivo realizado em Yokohama, Japão, verificou uma sobrevida com fígado nativo em cinco, 10 e 20 anos de 63%, 54% e 44%, respectivamente, dos pacientes com AB submetidos à cirurgia de Kasai entre o período de 1970 e 1986¹⁴⁰.

Se a portoenterostomia não for realizada, ocorrerá a progressão da fibrose com insuficiência hepática e óbito em um ano de idade em 50 a 80% das crianças e até os três anos em 90 a 100% dos pacientes^{5,9}.

Aproximadamente um terço dos pacientes com AB requerem o transplante hepático nos primeiros 12 a 14 meses de vida, 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 progresso¹⁸³.

Um estudo envolvendo crianças com o diagnóstico de AB no período de 1986 a 2009, na França, avaliou 1107 pacientes com a doença, sendo que 94% foram submetidos à cirurgia de Kasai e 38% tornaram-se anictéricos. A sobrevida com fígado nativo foi 40%, 36% e 30% em cinco, 10 e 20 anos, respectivamente. A sobrevida após o transplante hepático foi 83% em cinco anos, 82% em 10 anos e 77% em 20 anos, enquanto, a sobrevida global foi 81%, 80% e 77% para os mesmos períodos¹⁰⁰. Em outro estudo, também francês, 63/271 (23%) pacientes com AB, submetidos à portoenterostomia, alcançaram sobrevida de 20 anos com o fígado nativo. Destes, 66% com níveis elevados de bilirrubina, 70% com sinais de hipertensão portal e 97% com evidência de cirrose⁹².

No Brasil, um estudo multicêntrico em seis centros de referência do país, avaliou 513 pacientes com atresia biliar, entre julho de 1982 e dezembro de 2008, e constatou que 76,4% deles foram submetidos à cirurgia de Kasai. Os lactentes submetidos à cirurgia tiveram uma

sobrevida com fígado nativo em quatro anos de 36,8%, chegando a 54% quando a mesma foi realizada até os 60 dias de vida. A sobrevida em quatro anos após a cirurgia, com ou sem o transplante hepático, foi de 73,4%, inversamente relacionada à idade no momento da portoenterostomia³.

REFERÊNCIAS

- 1 Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH *et al.* Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; **23**: 1682–1692.
- 2 Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001; **13**: 435–440.
- 3 Carvalho E de, Santos JL dos, Silveira TR da, Kieling CO, Silva LR, Porta G *et al.* Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010; **86**: 473–479.
- 4 Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; **1**: 28.
- 5 Sokol RJ, Mack CL, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 4–21.
- 6 Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC *et al.* Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; **47**: 1233–1240.
- 7 Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1997; **99**: 376–382.
- 8 Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadžić N, Mack CL *et al.* Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 154–168.
- 9 de Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007; **83**: 105–120.
- 10 Sokol RJ, Shepherd RW, Superina RA, Bezerra JA, Robuck PR, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007; **46**: 566–581.
- 11 Mesquita MCO, Ferreira AR, Veloso LF, Roquete MLV, de Lima AS, Pimenta JR *et al.* Pediatric liver transplantation: 10 years of experience at a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2008; **84**: 395–402.
- 12 Santos JL, Cerski CT, da Silva VD, de Mello ES, Wagner MB, da Silveira TR. [Factors related to the post-portoenterostomy prognosis of biliary atresia]. *J Pediatr (Rio J)* 2002; **78**: 341–346.
- 13 Davenport M, Tizzard S, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadžić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: A 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006; **149**: 393–400.
- 14 Santos JL, Silveira TR da. Atresia biliar. In: *Hepatologia em pediatria*. Manole: Barueri, 2012, pp 263–295.
- 15 Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, Barker CC, Ng VL. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011; **31**: 1485–1493.

- 16 Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove K *et al.* Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: Results of a Large prospective North American multicenter study. *Hepatology* 2013; **58**: 1724–1731.
- 17 Asai A, Miethke AG, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; **12**: 342–352.
- 18 Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press: Cambridge, 2014, pp 155–176.
- 19 Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. Cystic biliary atresia: an etiologic and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg* 2008; **43**: 1619–1624.
- 20 Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2005; **14**: 42–48.
- 21 Hung P-Y, Chen C-C, Chen W-J, Lai H-S, Hsu W-M, Lee P-H *et al.* Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 190–195.
- 22 Cauduro SM. [Extrahepatic biliary atresia: diagnostic methods]. *J Pediatr (Rio J)* 2003; **79**: 107–114.
- 23 Vijayan V, El Tan C. Computer-generated three-dimensional morphology of the hepatic hilar bile ducts in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; **35**: 1230–1235.
- 24 Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-caude A, Debray D *et al.* Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; **40**: 281–287.
- 25 Zagory JA, Nguyen M V, Wang KS. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Curr Opin Pediatr* 2015; **27**: 389–394.
- 26 Davenport M. Biliary atresia: From Australia to the zebrafish. *J Pediatr Surg* 2016; **51**: 200–205.
- 27 Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005; **57**: 87R–94R.
- 28 Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; **61**: 167–175.
- 29 Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics* 2011; **128**: e1428-1433.
- 30 Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; **1**: 421–423.
- 31 Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; **92**: 1132–1135.
- 32 Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; **52**: 203–208.
- 33 Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *Pediatrics* 2009; **123**: e951-952.
- 34 Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB *et al.*

- Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **39**: 115–128.
- 35 Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health* 1990; **26**: 132–135.
- 36 Roquete MLV. *O espessamento ecogênico periportal e a histopatologia hepática no diagnóstico da atresia biliar*. 2006. 118 f. (Doutorado em Gastroenterologia) - Faculdade de Medicina da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- 37 Roquete MLV. [Neonatal cholestasis]. *J Pediatr (Rio J)* 2000; **76 Suppl 1**: S187–S197.
- 38 Roquete MLV, Ferreira AR, Fagundes EDT, Castro LPF, Silva RAP, Penna FJ. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr (Rio J)* 2008; **84**: 331–336.
- 39 Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CEL, Goh AS. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000; **30**: 69–73.
- 40 Lee MS, Kim M, Lee MJ. Biliary Atresia: Color Doppler US Findings in Neonates and Infants. *Radiology* 2009; **252**: 282–289.
- 41 El-Guindi MAS, Sira MM, Sira AM, Salem TAH, El-Abd OL, Konsowa HAS *et al*. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *J Hepatol* 2014; **61**: 116–123.
- 42 Kim WY, Kim I. Hepatic Arterial Diameter Measured with US: Adjunct for US Diagnosis of Biliary Atresia. *Radiology* 2007; **245**: 549–555.
- 43 Humphrey TM, Stringer MD. Biliary Atresia: US Diagnosis. *Radiology* 2007; **244**: 845–851.
- 44 Park WH, Choi SO, Lee H-J, 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**: 1555–1559.
- 45 Kotb MA, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karakasy HM, Abdel-Kahlik MK, Abdalla A *et al*. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001; **108**: 416–420.
- 46 Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, Nishiyama S, Muraji T, Nishijima 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**: 1387–1390.
- 47 Lee H-J, Lee S-M, Park W-H, Choi SO. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 2003; **229**: 395–400.
- 48 Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS, Thapa BR, Rao KLN, Das A *et al*. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *Am J Roentgenol* 2011; **196**: 438–445.

- 49 Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG *et al.* Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; **10**: 793–799.
- 50 Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 97–102.
- 51 Brough AJ, Bernstein J. Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *Pediatrics* 1969; **43**: 519–526.
- 52 Nio M, Ohi R. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2000; **9**: 177–186.
- 53 Russo PA, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M *et al.* Design and Validation of the Biliary Atresia Research Consortium Histologic Assessment System for Cholestasis in Infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 357–362.
- 54 Lee JYJ, Sullivan K, El Demellawy D, Nasr A. The value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016; **51**: 753–761.
- 55 Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983; **58**: 591–594.
- 56 Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; **5**: 30–34.
- 57 Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; **13**: 290–292.
- 58 Sanz CR, Castilla EN. [Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants]. *Rev Invest Clin* 1992; **44**: 193–202.
- 59 Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL *et al.* Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **18**: 121–127.
- 60 Russo PA, Magee JC, Anders RA, Bove KE, Chung C, Cummings OW *et al.* Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**: 1601–1615.
- 61 Lefkowitz JH. Biliary atresia. *Mayo Clin Proc* 1998; **73**: 90–95.
- 62 Azar G, Beneck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; **34**: 212–215.
- 63 Roquete MLV. *Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos do Hospital das Clínicas da UFMG*. 1994. 180 f. (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1994.
- 64 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; **374**: 1704–1713.

- 65 Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP *et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol* 2009; **51**: 1055–1060.
- 66 Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely AS, Davenport M *et al.* Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **49**: 435–441.
- 67 Chardot C. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Neonatal Cholestasis: An Additional Diagnostic Tool for Selected Indications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **49**: 380–381.
- 68 Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; **212**: 249–256.
- 69 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**: 687–691.
- 70 Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging* 2009; **33**: 439–446.
- 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **32**: 311–315.
- 72 Penna FJ, Leão E. Duodenal intubation in the differential diagnosis of obstructive jaundice in infants. *Arq Gastroenterol* 1982; **19**: 143–146.
- 73 Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 720–729.
- 74 Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Reding R *et al.* Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001; **138**: 224–228.
- 75 Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Ohhama Y, Kasai M. Reoperation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985; **20**: 256–259.
- 76 Bondoc AJ, Taylor JA, Alonso MH, Nathan JD, Wang Y, Balistreri WF *et al.* The Beneficial Impact of Revision of Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia. *Ann Surg* 2012; **255**: 570–576.
- 77 Squires RH, Ng VL, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S *et al.* Evaluation of the Pediatric Patient for Liver Transplantation: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatolo. *Hepatology* 2014; **60**: 362–398.
- 78 Erlichman J, Loomes KM. Biliary atresia. UpToDate. 2016. <http://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia> (accessed 24 Feb2016).
- 79 Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadžić N, Mieli-Vergani G, Portmann B *et al.* The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg*

- 2004; **39**: 575–581.
- 80 Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RS, Bouquet J, Madern G, Vos A *et al*. Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 214–218.
 - 81 Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouel M, Valayer J, Alagille D. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr* 1987; **111**: 824–829.
 - 82 Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD, Lelli JL *et al*. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003; **38**: 1480–1485.
 - 83 Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; **42**: 2102–2105.
 - 84 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**: 1031–1034.
 - 85 Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, Petersen C. Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; **17**: 308–312.
 - 86 Nightingale S, Stormon MO, O’Loughlin E V, Shun A, Thomas G, Benchimol EI *et al*. Early Post-Hepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 203–209.
 - 87 Shneider BL, Brown MB, Haber BA, Whittington PF, Schwarz KB, Squires RH *et al*. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; **148**: 467–474.
 - 88 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**: 606–611.
 - 89 Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F *et al*. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; **44**: 75–84.
 - 90 Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990; **25**: 1076–1081.
 - 91 Schreiber R a, Barker CC, Roberts E a, Martin SR, Alvarez F, Smith L *et al*. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007; **151**: 659–665.
 - 92 Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; **41**: 366–371.
 - 93 Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary Atresia. *J Pediatr* 2002; **35**: S11–S16.
 - 94 Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 2015; **45**: 813–818.
 - 95 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 631–634.

- 96 Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K *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**: 997–1000.
- 97 de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PMJG, Hulscher JBF *et al.* Biliary atresia in the Netherlands: Outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr* 2012; **160**: 638–644.e2.
- 98 Superina RA, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman FC *et al.* The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatopertoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg* 2011; **254**: 577–585.
- 99 Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N *et al.* Biliary atresia in England and Wales: Results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 2011; **46**: 1689–1694.
- 100 Chardot C, Buet C, Serinet M, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B *et al.* Improving outcomes of biliary atresia : French national series 1986 – 2009. *J Hepatol* 2013; **58**: 1209–1217.
- 101 Queiroz TCN, Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ. Biliary atresia: evaluation on two distinct periods at a reference pediatric service. *Arq Gastroenterol* 2014; **51**: 53–58.
- 102 Davenport M, De Ville De Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P *et al.* Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; **363**: 1354–1357.
- 103 Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M *et al.* Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**: 299–307.
- 104 Santos JL, da Silveira TR, Almeida H, Carvalho PA, Cerski CT. [Neonatal cholestasis: the delay in referring patients for differential diagnosis]. *J Pediatr (Rio J)* 1997; **73**: 32–36.
- 105 Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 2124–2127.
- 106 Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; **93**: 196–200.
- 107 Schweizer P. Treatment of extrahepatic bile duct atresia: results and long-term prognosis after hepatic portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 1986; **1**: 30–36.
- 108 Schweizer P, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis (PH) as rational basis for the hepatoperto-enterostomy (HPE). *Eur J Pediatr Surg* 1999; **9**: 13–18.
- 109 Ohi R, Chiba T, Endo N. Morphologic studies of the liver and bile ducts in biliary atresia. *Acta Paediatr Jpn* 1987; **29**: 584–589.
- 110 Baruah RR, Bhatnagar V, Agarwala S, Gupta SD. Correlation of pre- and post-operative liver function, duct diameter at porta hepatis, and portal fibrosis with surgical outcomes in biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015; **20**: 184–188.

- 111 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**: 1006–1007.
- 112 Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, Kamińska D, Markiewicz-Kijewska M, Pawłowska J. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol* 2015; **14**: 902–909.
- 113 Salzedas-Netto AA, Chinen E, de Oliveira DF, Pasquetti AF, Azevedo RA, da Silva Patricio FF *et al.* Grade IV Fibrosis Interferes in Biliary Drainage After Kasai Procedure. *Transplant Proc* 2014; **46**: 1781–1783.
- 114 Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White F V, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 93–99.
- 115 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**: 345–347.
- 116 Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H *et al.* National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 99–107.
- 117 Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadžić N. Steroids in biliary atresia: Single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol* 2013; **59**: 1054–1058.
- 118 Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; **36**: 80–85.
- 119 Meyers RL, Book LS, O’Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG *et al.* High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. In: *Journal of Pediatric Surgery*. 2003, pp 406–411.
- 120 Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 1103–1107.
- 121 Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, McClean P. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg* 2007; **42**: 1324–1328.
- 122 Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, West KW, Rescorla FJ, Molleston JP *et al.* Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2006; **41**: 99–103.
- 123 Davenport M, Stringer MD, Tizzard S, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007; **46**: 1821–1827.
- 124 Lao OB, Larison C, Garrison M, Healey PJ, Goldin AB. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia. *Am J Surg* 2010; **199**: 680–684.
- 125 Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy

- for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2013; **29**: 1091–1095.
- 126 Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS *et al*. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**: 1750–1759.
 - 127 Zhang D, Yang H ying, Jia J, Zhao G, Yue M, Wang J xiang. Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A meta-analysis. *Int J Surg* 2014; **12**: 1203–1209.
 - 128 Chen Y, Nah SA, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1590–1594.
 - 129 Muraji T, Nio M, Ohhama Y, Hashimoto T, Iwanaka T, Takamatsu H *et al*. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia: a nationwide survey. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 1803–1805.
 - 130 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**: 112–116.
 - 131 Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ, Stellin GP, Vasquez-Estevez JJ, Greenholz SK *et al*. The surgery of biliary atresia. *Ann Surg* 1989; **210**: 286–289.
 - 132 Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM *et al*. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr* 2016; **170**: 211–217.
 - 133 Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, Rajatapiti P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y *et al*. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**: 1–5.
 - 134 Volpert D, White F V, Finegold MJ, Molleston JP, Debaun M, Perlmutter DH. Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **32**: 265–269.
 - 135 de Vries W, Homan-Van der Veen J, Hulscher JBF, Hoekstra-Weebers JEHM, Houwen RHJ, Verkade HJ. Twenty-year transplant-free survival rate among patients with biliary atresia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 1086–1091.
 - 136 Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E *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**: 1280–1286.
 - 137 Chen G, Zheng S, Sun S, Xiao X, Ma Y, Shen W *et al*. Early surgical outcomes and pathological scoring values of older infants (≥ 90 d old) with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; **47**: 2184–2188.
 - 138 Qiao G, Li L, Cheng W, Zhang Z, Ge J, Wang C. Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: A Chinese population-based study. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1310–1315.
 - 139 Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 62–66.

- 140 Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K *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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 443–450.
- 141 Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; **226**: 348–355.
- 142 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**: 800–803.
- 143 Mukhopadhyay SG, Roy P, Chatterjee U, Datta C, Banerjee M, Banerjee S *et al.* A histopathological study of liver and biliary remnants in the long-term survivors (>10 years) of cases of biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; **57**: 380–385.
- 144 Tan CEL, 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**: 1459–1464.
- 145 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**: 1344–1348.
- 146 Obayashi J, Tanaka K, Ohyama K, Manabe S, Nagae H, Shima H *et al.* Relation between amount of bile ducts in portal canal and outcomes in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**: 833–838.
- 147 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**: 451–461.
- 148 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**: 101–105.
- 149 Weerasooriya VS, White F V, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004; **144**: 123–125.
- 150 Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transplant* 2009; **15**: 876–882.
- 151 Standish RA. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; **55**: 569–578.
- 152 Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: Should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 168–172.
- 153 Lampela H, Kosola S, Hikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. Native Liver Histology After Successful Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 721–728.
- 154 Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB *et*

- al.* Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges. *J Hepatol* 2016; : 1–28.
- 155 Vasquez-Estevez JJ, Stewart BA, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989; **24**: 48–50.
 - 156 Gupta L, Gupta SD, Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2012; **17**: 147–152.
 - 157 Santos JL, Kieling CO, Meurer L, Vieira S, Ferreira CT, Lorentz A *et al.* The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg* 2009; **44**: 695–701.
 - 158 Muthukanagarajan SJ, Karnan I, Srinivasan P, Sadagopan P, Manickam S. Diagnostic and Prognostic Significance of Various Histopathological Features in Extrahepatic Biliary Atresia. *J Clin Diagnostic Res* 2016; **10**: EC23-EC27.
 - 159 Webb NL, Jiwane A, Ooi CY, Nightingale S, Adams S, Krishnan U. Clinical significance of liver histology on outcomes in biliary atresia. *J Paediatr Child Health* 2017; **53**: 252–256.
 - 160 McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; **355**: 25–29.
 - 161 McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 78–81.
 - 162 Schreiber R a, Barker CC, Roberts E a, Martin SR. Biliary atresia in Canada: the effect of centre caseload experience on outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 61–65.
 - 163 Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, Spada M, Riva S, Caruso S *et al.* Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2010; **53**: 624–629.
 - 164 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **43**: 640–645.
 - 165 Shalaby A, Makin E, Davenport M. Portal venous pressure in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; **47**: 363–366.
 - 166 Broide E, Farrant P, Reid F, Baker AJ, Meire H, Rela M *et al.* Hepatic artery resistance index can predict early death in children with biliary atresia. *Liver Transplant Surg* 1997; **3**: 604–610.
 - 167 Sugai M, Endoh M, Hada R, Munakata H. Monitoring of hepatic artery resistance index and optimal timing of liver transplantation for biliary atresia. *J Med Ultrason* 2007; **34**: 11–16.
 - 168 Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**: 193–200.
 - 169 Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-

- Kasai portoenterostomy improve the outcome of biliary atresia? A systematic review and meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; **25**: 440–444.
- 170 Zhang MZ, Xun PC, He K, Cai W. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World J Pediatr* 2017; **13**: 20–26.
- 171 Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SME. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; **55**: 66–72.
- 172 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**: 723–726.
- 173 Bu L-N, Chen HL, Chang C-J, Ni Y-H, Hsu H-Y, Lai H-S *et al.* Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; **38**: 590–593.
- 174 Wu ET, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Hsu HY, Lai HS *et al.* Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: Impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001; **17**: 390–395.
- 175 Lien T, Bu L, Wu J, Chen HL, Chen AC, Lay M *et al.* Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to prevent cholangitis in Biliary Atresia after Kasai Operation: A randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **60**: 654–658.
- 176 Lopez RN, Ooi CY, Krishnan U. Early and Peri-operative Prognostic Indicators in Infants Undergoing Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia: a Review. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; **19**: 16.
- 177 Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1739–1745.
- 178 Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Romero R *et al.* Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **55**: 567–573.
- 179 Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala RJ *et al.* Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **55**: 574–579.
- 180 Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H *et al.* Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**: 839–843.
- 181 Chiang LW, Lee CY, Krishnaswamy G, Nah SA, Kader A, Ong C *et al.* Seventeen years of Kasai portoenterostomy for biliary atresia in a single Southeast Asian paediatric centre. *J Paediatr Child Health* 2016. doi:10.1111/jpc.13379.
- 182 Davenport M, Kerkar N. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974–1995). *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 479–485.
- 183 Chardot C, Serinet M-O. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr* 2006; **148**: 432–435.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- a) Avaliar fatores prognósticos clínicos, laboratoriais e histológicos associados à presença de fluxo biliar no pós-operatório da portoenterostomia de Kasai.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a relação entre a idade cirúrgica e o estabelecimento do fluxo biliar;
- b) Avaliar a relação entre o diâmetro do maior remanescente ductal do *porta hepatis* e o estabelecimento do fluxo biliar;
- c) Avaliar a relação entre presença e ausência de cirrose e a presença do fluxo biliar;
- d) Avaliar a sobrevida com fígado nativo após a portoenterostomia de Kasai;
- e) Avaliar fatores clínicos, laboratoriais e histológicos preditores da sobrevida com fígado nativo na atresia biliar;
- f) Comparar as biópsias dos pacientes com AB em dois momentos, biópsia hepática diagnóstica (pré-operatória) e a biópsia cirúrgica (portoenterostomia), para avaliar a evolução histológica da doença.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo envolvendo pacientes com diagnóstico de AB no Hospital das Clínicas da UFMG, retrospectivo no período de 1979 a 2008 e prospectivo entre 2009 e maio de 2016. A avaliação dos pacientes e o acompanhamento dos mesmos fazem parte da rotina já estabelecida do ambulatório de hepatologia e, portanto, o estudo foi observacional. A revisão dos prontuários foi realizada exclusivamente pela pesquisadora do atual estudo. As revisões histológicas das biópsias hepáticas foram realizadas por dois examinadores médicos, patologistas do HC-UFMG.

4.2 Critérios de inclusão

Na análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar, foram incluídos apenas os pacientes em que foi possível o estudo da biópsia cirúrgica com *porta hepatis*. A biópsia hepática cirúrgica, realizada durante a portoenterostomia, foi obtida através de punção por agulha ou ressecção em cunha, sendo considerada adequada, na primeira, quando apresentava ao menos cinco tratos portais¹ e, na segunda, pelo menos oito tratos portais².

Na avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar, foram incluídos apenas os pacientes submetidos tanto à biópsia hepática diagnóstica (BHD) quanto à biópsia hepática cirúrgica (BHC). A primeira, realizada por agulha e a segunda, através de punção por agulha e/ou ressecção em cunha. A biópsia por agulha foi considerada adequada quando apresentava pelo menos cinco tratos portais¹ e a biópsia em cunha, pelo menos oito tratos portais².

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes em que a cirurgia de Kasai foi realizada em outro serviço e aqueles que foram encaminhados ao transplante hepático sem realizar a portoenterostomia de Kasai.

Na análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar,

foram excluídos os pacientes em que a biópsia cirúrgica com *porta hepatis* não foi localizada ou o material era inadequado para estudo.

Na avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com AB, foram excluídos os pacientes que não foram submetidos às duas biópsias na instituição. Assim como os pacientes em que o material da biópsia diagnóstica e/ou cirúrgica estava inadequado ou não foi encontrado para avaliação.

4.4 Local, pacientes do estudo

A amostra foi não probabilística, composta pelos pacientes encaminhados ao setor de Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG, com o diagnóstico de AB e submetidos à cirurgia de Kasai no hospital. A amostra inicial era de 172 crianças.

Na análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar, estudou-se 117 pacientes devido aos critérios de exclusão (FIGURA 1A).

Na avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar, estudou-se 51 pacientes e, conseqüentemente, 102 biópsias (FIGURA 1B). Foram avaliados os pacientes que realizaram tanto a BHD quanto a BHC na instituição. Conforme protocolo institucional, implementado em 1998, os pacientes com idade avançada à admissão (acima de 60 dias de vida) e com achados ultrassonográficos muito sugestivos de AB não foram submetidos à BHD. Tais pacientes foram encaminhados para a colangiografia peroperatória e, por isso, 78 pacientes foram excluídos dessa análise por não possuírem a BHD. Outros 43 pacientes foram excluídos conforme os critérios propostos.

Figura 1 – Distribuição dos pacientes do estudo

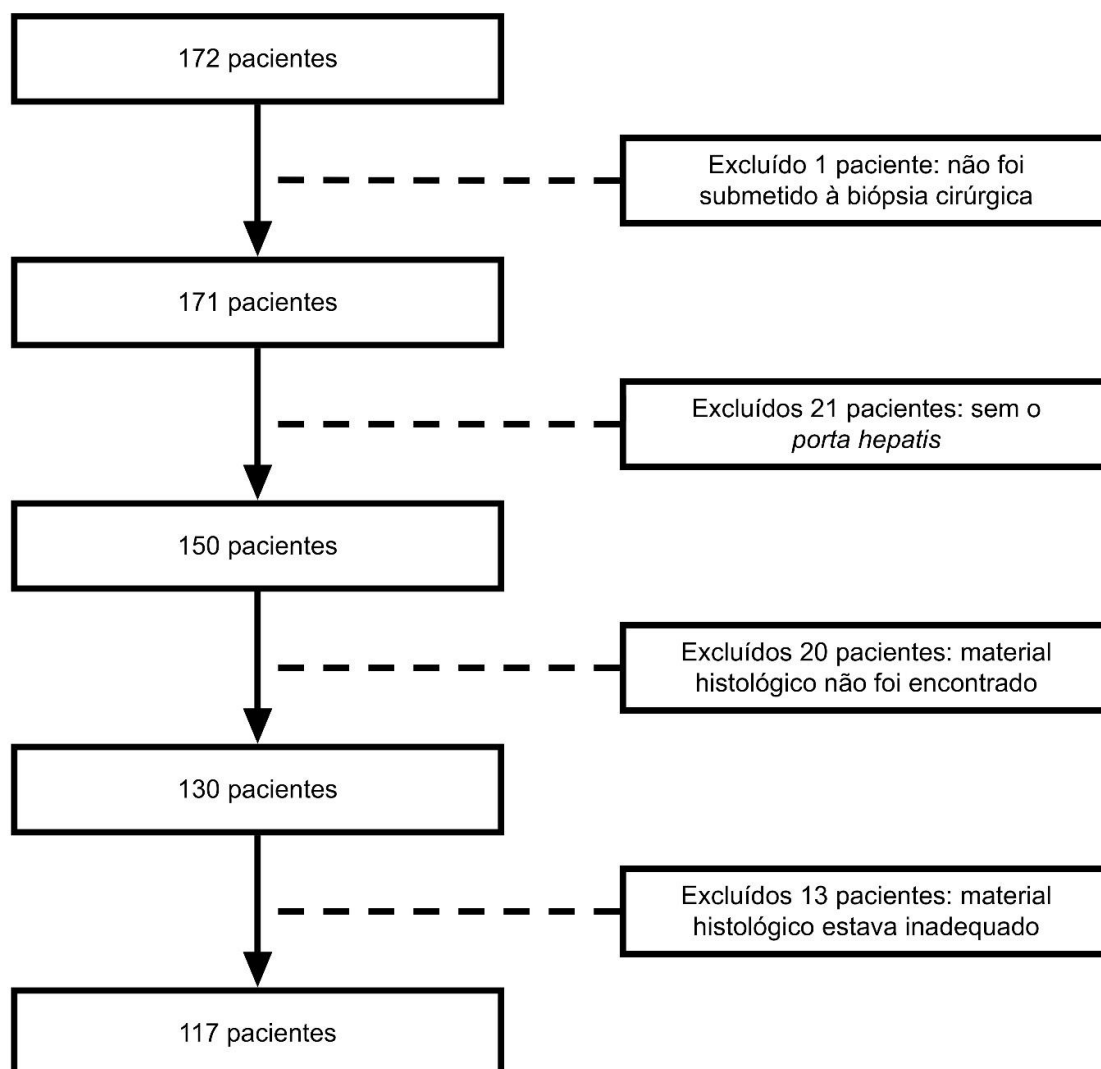


Figura 1A - Análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar

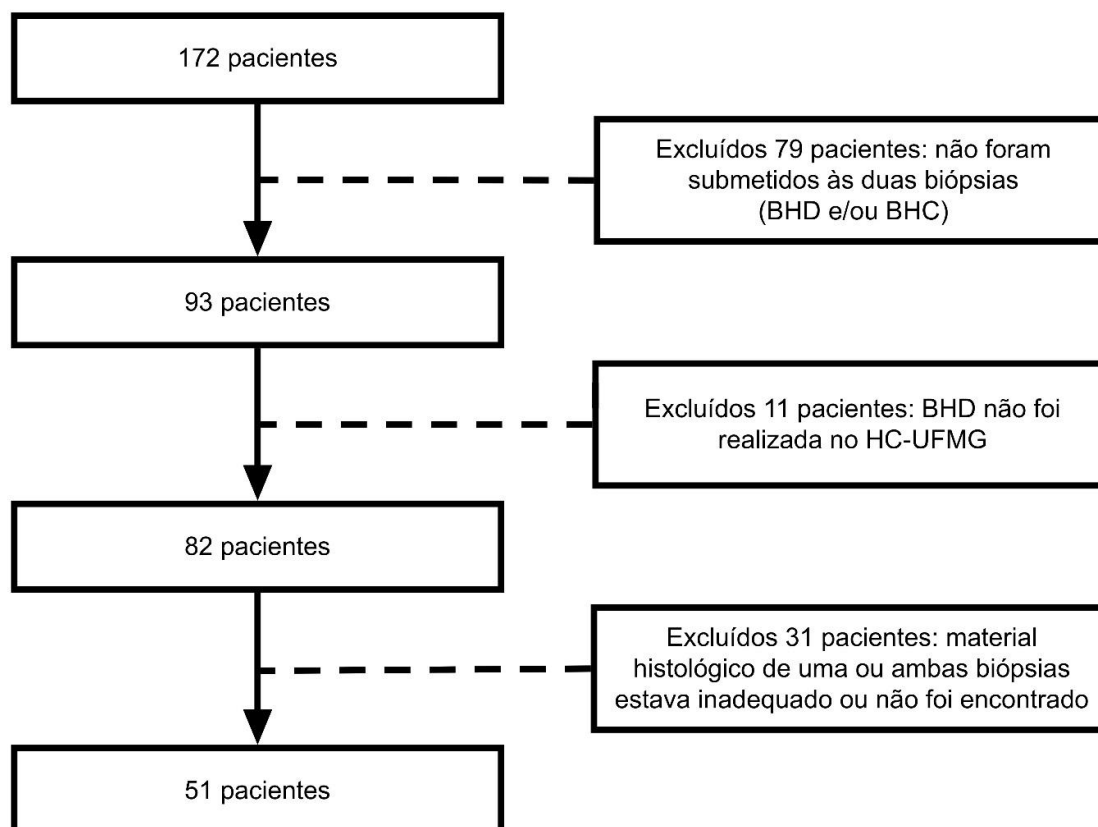


Figura 1B - Avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar

4.4.1 Protocolo propedêutico da atresia biliar no HC-UFMG

O protocolo de investigação até 1998 consistia na realização dos seguintes exames:

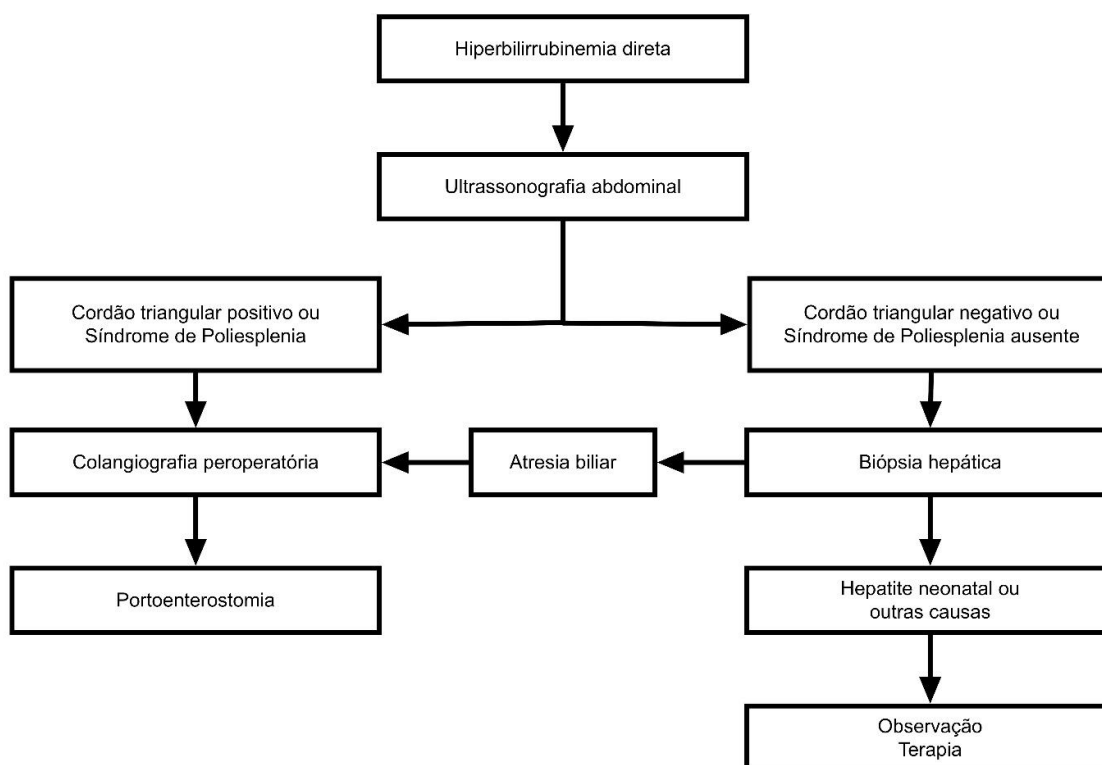
- a) Ultrassom abdominal: exame considerado compatível com AB quando, realizado após jejum de 6 horas, identificou vesícula biliar contraída ou ausente ou achados compatíveis com a síndrome de poliesplenia;
- b) Tubagem duodenal: positiva quando o líquido drenado pela sonda exibia a cor amarela e negativa se incolor em sondagem de 24 horas ou três dias distintos (exame negativo indicava provável processo obstrutivo);
- c) Cintilografia hepatobiliar: uso ocasional, consistia na administração de radiofármaco, precedida pelo uso de fenobarbital por três dias, com o intuito de detectá-lo no intestino e confirmar que a via biliar estava pérvia, afastando a possibilidade de obstrução. Entretanto, a falha de excreção para o intestino auxiliava pouco;

d) Histologia hepática: considerada sugestiva de AB quando proliferação ductal, fibrose portal e *plugs* biliares eram observados.

A partir de 1998, iniciou-se um novo protocolo, elaborado pelo Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFMG, utilizando principalmente os achados da ultrassonografia abdominal e da histologia hepática, com a finalidade de agilizar a propedêutica da colestase de tratamento cirúrgico para um prazo máximo de cinco dias (FIGURA 2). Esse protocolo inclui a realização dos seguintes exames:

- a) Ultrassonografia abdominal: exame considerado compatível com AB quando, realizado após jejum de 6 horas e pela equipe de radiologia da instituição, se identifica espessamento ecogênico periportal associado ou não a alterações na imagem vesicular ou achados compatíveis com a síndrome de poliesplenia. Os pacientes com essas alterações são encaminhados para a colangiografia peroperatória;
- b) Histologia hepática: considerada sugestiva de AB quando se observa proliferação ductal, fibrose portal e *plugs* biliares.

Figura 2 – Protocolo utilizado no Hospital das Clínicas para abordagem do paciente colestático



4.5 Coleta de dados

No presente estudo, as informações coletadas, de acordo com o protocolo estabelecido (ANEXO A), foram anotadas manualmente 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 20.

A avaliação histológica foi realizada pela análise cega tanto das biópsias pré-operatórias quanto das cirúrgicas por dois patologistas do HC-UFGM, que responderam ao formulário de coleta do estudo histopatológico (ANEXO B).

4.6 Variáveis e definições

Foram estudadas **variáveis clínicas**: gênero, idade à admissão no serviço, duração da propedêutica, idade à cirurgia, presença de síndrome de malformação estrutural da atresia biliar (BASM, do inglês *biliary atresia structural malformation*)³, uso de corticoide no pós-Kasai, complicações pós-operatórias imediatas e episódios de colangite.

Idade à admissão: idade do paciente no primeiro atendimento no HC-UFGM.

Idade cirúrgica: estudada como variável contínua ou dicotomizada em ≤ 90 ou >90 dias de vida. O ponto de corte em 90 dias para a idade cirúrgica foi determinado pela melhor relação entre sensibilidade e especificidade na curva ROC em função da presença ou ausência de fluxo biliar.

Síndrome de malformação estrutural da AB³ refere-se a presença de um ou mais dos seguintes: poliesplenia, *situs* abdominal anormal, má rotação intestinal, anomalia vascular abdominal ou doença cardíaca congênita.

O esquema de corticoide utilizado no serviço foi metilprednisolona ou prednisolona, no esquema de redução 10, 5, 2,5, 1,25, 0,75 mg/Kg/dia ou 4, 2, 1, 0,5, 0,25 mg/Kg/dia durante cinco dias. As doses de corticoide assim como os intervalos foram aproximados, uma vez que no serviço não tem o esquema padronizado e a conduta do uso e dose é de responsabilidade da equipe cirúrgica.

As complicações pós-operatórias imediatas podem ser clínicas e/ou cirúrgicas, tendo sido definidas como aquelas que ocorrem nos primeiros sete dias de pós-operatório. As causas clínicas foram consideradas infecção, insuficiência renal aguda, convulsão, ascite, hemorragia digestiva alta, insuficiência hepática, entre outras. Infecção: evidência diagnóstica

clínica, laboratorial e/ou microbiológica de acordo com os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁴. As causas cirúrgicas foram obstrução intestinal, fistula e deiscência.

O diagnóstico de colangite pós-Kasai, até o sexto mês de pós-operatório, foi baseado nos critérios utilizados por Lien *et al.*⁵: febre inexplicada (temperatura corporal >38° C), fezes acólicas, aumento de icterícia ou hemocultura positiva.

Variáveis laboratoriais: albumina como variável contínua ou categorizada (>3,5; 2,8 a 3,5; <2,8 g/dL), coagulograma (AP - atividade de protrombina: ≥70% e <70%), enzimas tissulares (AST - aspartato aminotransferase e ALT - alanina aminotransferase) e canaliculares (GGT - gama glutamiltransferase e FA - fosfatase alcalina), exames à admissão, e dosagem de bilirrubinas (BT - bilirrubina total e BD - bilirrubina direta da admissão e no sexto mês de pós-operatório).

Variável histopatológica: a análise histopatológica, às cegas, das lâminas de biópsia hepática foi realizada por dois patologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG, que desconheciam tanto os dados dos pacientes quanto a época de realização do exame. Cada fragmento de fígado foi fixado em formol salino a 10% e processado conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina. O bloco de parafina foi submetido a microtomia e, de cada bloco, foram obtidas cinco lâminas contendo cortes histológicos escalonados de 5,0 a 7,0 µm de espessura que foram corados pela hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Gomori ou de Masson, Picrossírius e ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diastase.

O grau de fibrose, a presença ou ausência de cirrose e a atividade inflamatória foram avaliados pela classificação de Metavir⁶ e Ishak⁷ (QUADRO 1 a 4). A arquitetura lobular hepática foi classificada em preservada, parcialmente subvertida ou subvertida. Alterações intralobulares e portais foram avaliadas em relação a transformação gigantocelular, intensidade e localização da colestase (*plugs* biliares) e proliferação ductal. Colestase foi categorizada em leve, moderada ou acentuada. No *porta hepatitis*, avaliou-se a medida, em micrômetros, do remanescente ductal de maior calibre obtida através do cálculo da média simples do maior diâmetro e o diâmetro oposto em corte transversal. A medida do maior diâmetro do remanescente ductal do *porta hepatitis* foi realizada separadamente por cada avaliador, usando o mesmo modelo de microscópio Leica e o mesmo conjunto de lentes. Tal medida foi estudada como variável contínua ou dicotomizada em <150 ou ≥150 micrômetros. O ponto de corte de 150 µm para medida do calibre do remanescente ductal foi determinado pela melhor relação entre sensibilidade e especificidade na curva ROC em função da presença ou ausência de fluxo

biliar. A biópsia por agulha foi considerada adequada quando apresentava pelo menos cinco tratos portais¹ e a biópsia em cunha, pelo menos oito tratos portais².

As variáveis estudadas foram associadas à presença ou ausência de fluxo biliar. A presença de fluxo biliar foi definida como bilirrubina total menor do que 2 mg/dL no sexto mês de pós-operatório⁸.

Quadro 1 - Classificação de fibrose segundo Metavir

Escore	Descrição
0	Sem fibrose
1	Aumento “estrelado” dos tratos portais sem formação de septos
2	Aumento do trato portal com raros septos
3	Vários septos sem cirrose
4	Cirrose

Fonte: Bedossa & Poynard⁶, 1996.

Quadro 2 - Classificação de fibrose segundo Ishak

Escore	Descrição
0	Ausência de fibrose
1	Expansão fibrosa de algumas áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos
2	Expansão fibrosa da maioria das áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos
3	Expansão fibrosa da maioria das áreas portais, com septos porta-porta (P – P) ocasionais
4	Expansão fibrosa das áreas portais, com formação acentuada de pontes porta-porta (P – P) e também porta-centro (P – C)
5	Formação acentuada de pontes porta-porta (P – P) e também porta-centro (P – C), com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)
6	Cirrose, provável ou definida

Fonte: Ishak⁷, 1995.

Quadro 3 - Classificação de atividade inflamatória segundo Metavir

Escore	Descrição
0	Ausente
1	Atividade leve
2	Atividade moderada
3	Atividade acentuada

Fonte: Bedossa & Poynard⁶, 1996.

Quadro 4 – Classificação de atividade inflamatória segundo Ishak

(Continua)

Escore	Descrição
A	Hepatite de interface periportal ou periseptal (necrose em saca-bocado)
0	Ausente
1	Leve (focal, poucos espaços-porta)
2	Leve/Moderada (focal, maioria espaços-porta)
3	Moderada (contínua ao redor de <50% dos tratos ou septos)
4	Severa (contínua ao redor de >50% dos tratos ou septos)
B	Necrose confluyente
0	Ausente
1	Necrose confluyente focal
2	Necrose em zona 3 em algumas áreas
3	Necrose em zona 3 na maioria das áreas
4	Necrose em zona 3 + necrose em ponte porta-centro (P-C) ocasional
5	Necrose em zona 3 + múltiplas necroses em ponte P-C
6	Necrose paracinar ou multiacinar
C	Necrose lítica focal, apoptose e inflamação focal
0	Ausente
1	Um foco ou menos por objetiva 10x
2	2 a 4 focos por objetiva 10x
3	5 a 10 focos por objetiva 10x

Quadro 4 – Classificação de atividade inflamatória segundo Ishak

(Conclusão)

Escore	Descrição
4	Mais de 10 focos por objetiva 10x
D	Inflamação portal
0	Ausente
1	Leve, algumas ou todas as áreas portais
2	Moderada, algumas ou todas as áreas portais
3	Moderada/Acentuada, algumas ou todas as áreas portais
4	Acentuada, todas as áreas portais

Fonte: Ishak⁷, 1995

4.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) versão 20 (IBM, Nova Iorque, EUA) e *MedCalc* versão 16.8.4. Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão, quando apresentavam distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e mediana (Q1; Q3) quando não possuíam distribuição normal. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e porcentagem. A comparação das distribuições não normais entre dois grupos independentes foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, para a comparação das médias com distribuição normal utilizou-se o teste de t de *Student* e para comparação das variáveis categóricas o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico. Para as comparações das variáveis quantitativas e qualitativas dos grupos dependentes foram utilizados os testes Wilcoxon (não normal) e Mc Nemar (duas categorias) e Mc Nemar Bowker (mais de 2 categorias), respectivamente.

As variáveis independentes foram: gênero, bilirrubina total e direta, atividade de protrombina, enzimas hepáticas tissulares e canaliculares da admissão, idade de admissão, idade cirúrgica, presença de malformação estrutural da AB, complicações pós-operatórias, episódios de colangite, uso de corticoide e achados histopatológicos.

As curvas *receiver operator characteristic* (ROC)⁹ foram construídas para a idade cirúrgica e para o calibre do remanescente ductal do *porta hepatitis* em relação ao fluxo biliar. A área sob a curva ROC determina o grau de discriminação, sendo: 1 perfeita; 0,90-0,99

excelente; 0,80-0,89 muito bom; 0,70-0,79 bom; 0,60-0,69 moderado e <0,6 ruim¹⁰. O ponto de corte discriminatório foi determinado pela melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

A análise de confiabilidade foi realizada através da estatística Kappa para variáveis categóricas e do gráfico de Bland Altman e do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para variáveis quantitativas. A estatística Kappa determinou se havia concordância entre os observadores na análise histológica das BHD e BHC. Para o coeficiente Kappa utilizou-se a classificação de Landis e Koch¹¹: <0 pobre; 0-0,19 desprezível; 0,2-0,39 leve; 0,4-0,59 moderada; 0,6-0,79 grande ou 0,8-1,0 quase perfeita. Para a correlação de CCI utilizou-se a classificação¹²: <0,4 pobre; ≥0,4 e <0,75 satisfatória ou ≥0,75 excelente. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

Foi realizada análise de associação entre as variáveis do estudo e a presença de fluxo biliar através do modelo de regressão logística. Iniciou-se pela análise univariada para a descrição das relações isoladas das variáveis intervenientes com a presença de fluxo biliar. Variáveis com $p < 0,20$ e com *missing* menor que 20% foram candidatas à regressão logística multivariada. Foram ajustados os modelos multivariados em que, a cada etapa, foi retirada a variável com maior valor de p até atingir o modelo final em que todas as variáveis foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). A qualidade do ajuste de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

A análise da sobrevida foi realizada através das curvas Kaplan-Meier e ajuste do modelo de Cox. Foi analisada a sobrevida com fígado nativo (evento de interesse a morte ou o transplante) e foram feitas comparações das curvas pelos testes de Log-rank ou Wilcoxon. No modelo de Cox, iniciou-se pelo ajuste univariado e as variáveis com $p < 0,20$ e com *missing* menor que 20% foram candidatas à análise multivariada. Foram retiradas passo a passo as variáveis com maior valor de p até o modelo final em que todas as variáveis foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

4.8 Metodologia da revisão da literatura

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão da literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e mantidos 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. Foi realizada a busca em sites que

sumarizam as evidências disponíveis na literatura (Uptodate e Dynamed). A pesquisa ateve-se às revistas médicas disponíveis nas bases de dados da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT) e UFMG. Termos pesquisados foram “biliary atresia” AND “prognosis”, “biliary atresia” AND “hepatic cirrhosis”, “biliary atresia” AND “drainage”, “biliary atresia” AND “liver transplant” e “biliary atresia” AND “steroid”. A seleção de artigos, em língua inglesa ou portuguesa, ocorreu através da revisão dos títulos e/ou *abstracts* pela autora, assim como, pela citação de estudos em artigos pré-selecionados.

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 C). Ressalta-se que somente os pesquisadores envolvidos no projeto têm acesso aos dados, ficando assim garantida a confidencialidade das informações obtidas. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de publicação em periódicos e apresentação em congressos. Será mantido o anonimato dos pacientes participantes da pesquisa. Os resultados obtidos não serão utilizados para outros fins senão os estritamente relacionados aos objetivos do projeto.

REFERÊNCIAS

- 1 Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press: Cambridge, 2014, pp 155–176.
- 2 Lampela H, Kosola S, Hikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. Native Liver Histology After Successful Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 721–728.
- 3 Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, Barker CC, Ng VL. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011; **31**: 1485–1493.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. *Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde*. 1st ed. Ministério da Saúde: Brasília, 2013.
- 5 Lien T, Bu L, Wu J, Chen HL, Chen AC, Lay M *et al*. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to prevent cholangitis in Biliary Atresia after Kasai Operation: A randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **60**: 654–658.
- 6 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; **24**: 289–293.
- 7 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; **22**: 696–699.
- 8 Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; **42**: 2102–2105.
- 9 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; **148**: 839–843.
- 10 Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of Illness and Organ Failure Assessment in Adult Intensive Care Units. *Crit Care Clin* 2007; **23**: 639–658.
- 11 Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; **33**: 159–174.
- 12 Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. Wiley-Interscience: New York, 2003.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Artigo 1

Análise multivariada dos fatores associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida após a realização da portoenterostomia de Kasai em pacientes com atresia biliar

Resumo:

Introdução: A atresia biliar (AB) é a principal causa de icterícia obstrutiva nos primeiros três meses de vida e a mais frequente indicação de transplante hepático pediátrico. O prognóstico é diretamente relacionado ao restabelecimento de um bom fluxo biliar e ao desaparecimento da icterícia após a cirurgia.

Objetivo: Avaliar, através de análise multivariada, os fatores prognósticos associados à presença de fluxo biliar e à sobrevida com fígado nativo após a realização da portoenterostomia de Kasai.

Pacientes e Métodos: Trata-se de estudo envolvendo pacientes com diagnóstico de AB, retrospectivo de 1979 a 2008 e prospectivo de 2009 a 2016. A amostra foi não probabilística, composta por 117 pacientes com AB submetidos à portoenterostomia e com material histológico adequado para avaliação. Realizou-se a análise uni e multivariada por regressão logística e foram eliminadas, passo a passo, as variáveis com maior valor de p até chegarmos no modelo final dos fatores intervenientes da presença de fluxo biliar. Avaliou-se a sobrevida através das curvas Kaplan-Meier e ajuste do modelo de Cox.

Resultados: A mediana de idade à cirurgia foi de 81 dias, sendo que 71/117 (60,7%) pacientes foram operados com menos de 90 dias de vida e 39 (33,3%) crianças obtiveram fluxo biliar. Idade cirúrgica, albumina, complicação pós-operatória, BASM (do inglês, *biliary atresia structural malformation*), arquitetura hepática, diâmetro do maior canalículo no *porta hepatis* e cirrose, segundo o escore de Ishak, foram as variáveis iniciais da análise multivariada. Idade à cirurgia maior que 90 dias de vida foi a única variável associada a ausência de drenagem biliar. A análise de sobrevida mostrou que as variáveis ausência de fluxo biliar ($p<0,0001$), idade cirúrgica maior que 90 dias ($p=0,035$) e presença de BASM ($p<0,0001$), isoladamente, predizem morte ou necessidade de transplante hepático. Na análise multivariada, ausência de fluxo biliar ($p<0,0001$ HR:6,25 [IC95% 3,19; 12,22]) e presença de BASM ($p=0,014$ HR:2,16 [IC95% 1,17; 3,99]) mostraram-se associadas, com significância estatística, a menor sobrevida com fígado nativo.

Conclusão: Idade cirúrgica maior que 90 dias foi identificada como fator de risco independente para ausência de fluxo biliar. Além disso, a presença de drenagem biliar e a ausência de malformações estruturais da atresia biliar são variáveis fundamentais para a maior sobrevida com fígado nativo.

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

Multivariate analysis of factors associated with biliary drainage and survival following Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia

Abstract:

Introduction: Biliary atresia (BA) is the main cause of obstructive jaundice during the first three months of infancy and the leading indication of pediatric liver transplant. Restoration of biliary flux and reduction of jaundice levels are directly related to prognosis.

Objectives: Evaluation through multivariate analysis of prognostic factors associated with the presence of biliary drainage and survival with the native liver following Kasai portoenterostomy.

Patients and Methods: The study includes patients diagnosed with BA and is retrospective from 1979 to 2008 and prospective from 2009 until 2016. The sample was nonprobabilistic, composed by 117 patients with BA who underwent portoenterostomy and had adequate histologic material for analysis. Uni- and multivariate analysis with logistic regression was used to eliminate, step-by-step, variables with the highest p values until a final model with intervening factors associated with biliary drainage was obtained. Survival analysis was obtained through Kaplan-Meier charts and Cox model adjustment.

Results: The median age at surgery was of 81 days of life, 71/117 (60.7%) underwent surgery before 90 days of age and 39 (33.3%) had biliary flow. Age at surgery, albumin, post-operative complications, BASM (biliary atresia structural malformation), liver architecture, diameter of largest canaliculus in the *porta hepatis* and cirrhosis as per Ishak score were the initial variables for the multivariate analysis. Age at surgery more than 90 days reached the final logistic model for prediction of absence of biliary drainage ($p=0.035$, OR 2.49 [IC95% 1.07; 5.79]). Survival analysis showed evidence that, as isolated variables, absence of biliary flow ($p<0.0001$), age of more than 90 days of life ($p=0.035$) and presence of BASM ($p<0.0001$) predict death or transplant. In multivariate analysis, the absence of biliary drainage ($p<0.0001$ HR:6.25 [3.19; 12.22]) and presence of BASM ($p=0.014$ HR: 2.16 [1.17; 3.99]) were statistically associated with lower survival rates with native liver.

Conclusion: Surgical age of more than 90 days was identified as an independent risk factor associated with lack of biliary drainage. Biliary flow and absence of structural malformations in biliary atresia are key factors for longer survival without liver transplant.

Keywords: biliary atresia, neonatal cholestasis, prognosis, liver transplant, portoenterostomy

Introdução

A atresia biliar (AB) é caracterizada pela inflamação e fibrose progressiva do trato biliar, resultando em obstrução do fluxo, colestase persistente e cirrose secundária¹. É uma afecção de etiologia desconhecida que acomete lactentes jovens na razão de 1:3.125 a 1:18.000 nascidos vivos^{2,3}. AB é a principal causa de icterícia obstrutiva nos primeiros três meses de vida⁴ e a mais frequente indicação de transplante hepático pediátrico, sendo responsável por mais de 50% dos transplantes pediátricos nos Estados Unidos da América (EUA)⁵.

A portoenterostomia de Kasai é uma alternativa terapêutica para os pacientes com essa doença e consiste na anastomose de uma alça intestinal à superfície do hilo hepático, de modo a se restabelecer o fluxo biliar⁶. O diagnóstico e a intervenção cirúrgica precoces são os principais fatores de bom prognóstico descritos na literatura^{7,8}.

O nível de bilirrubina total no pós-operatório é um excelente preditor de sobrevida com fígado nativo em longo prazo. Bilirrubinemia sérica inferior a 1 mg/dL, após três meses da cirurgia de Kasai, associa-se a bom prognóstico, sendo pouco provável a necessidade futura de transplante. Enquanto nos pacientes ictericos a cirrose hepática avança de forma progressiva, nos anictéricos, a evolução para cirrose biliar secundária é um processo lento⁹. Entre 10 e 20% dos pacientes com AB apresentam malformações congênitas como heterotaxia torácica e abdominal, poliesplenia ou asplenia, má rotação intestinal e veia porta pré-duodenal¹⁰. A presença de malformações já foi associada a piores resultados cirúrgicos^{10,11}.

Vários estudos tentaram correlacionar achados histológicos hepáticos com os desfechos clínicos, mas os resultados são, com frequência, conflitantes. Alguns autores verificaram piores resultados com a progressão da fibrose¹²⁻¹⁴, enquanto outros determinaram que proliferação ductular¹⁵, transformação gigantocelular^{16,17} ou remanescentes ductais menores que 150 μm ¹⁸ relacionaram-se a pior evolução. Outros investigadores não correlacionaram histologia hepática ao êxito da portoenterostomia^{19,20}.

Vários centros de referência, visando melhorar os resultados cirúrgicos e o prognóstico após a portoenterostomia empregam terapias adjuvantes como o corticoide²¹⁻²³. O seu uso é estudado, isoladamente, em relação ao prognóstico.

O presente estudo tem como objetivo primário identificar, através de uma análise multivariada, os fatores prognósticos associados à presença de fluxo biliar após a realização da portoenterostomia de Kasai. O segundo objetivo é analisar os fatores relacionados à maior sobrevida com fígado nativo.

Métodos

Pacientes e desenho do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de AB no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) de 1979 a 2008 e prospectivo a partir de 2009 até maio de 2016. A amostra foi não probabilística, composta pelos pacientes encaminhados ao setor de Hepatologia Pediátrica do HC-UFMG, com diagnóstico de AB, submetidos à cirurgia de Kasai no hospital e que apresentavam material histológico da biópsia cirúrgica adequado para análise.

Variáveis e definições

Foram estudadas **variáveis clínicas** como: gênero, idade à cirurgia, presença de síndrome de malformação estrutural da atresia biliar (BASM, do inglês *biliary atresia structural malformation*)²⁴, uso de corticoide no pós-Kasai, complicações pós-operatórias imediatas e episódios de colangite.

Síndrome de malformação estrutural da AB²⁴ refere-se à presença de um ou mais dos seguintes achados: poliesplenia, *situs* abdominal anormal, má rotação intestinal, anomalia vascular abdominal ou doença cardíaca congênita. O esquema de corticoide utilizado no serviço foi metilprednisolona ou prednisolona - no esquema de redução 10, 5, 2,5, 1,25, 0,75 mg/Kg/dia ou 4, 2, 1, 0,5, 0,25 mg/Kg/dia durante cinco dias. As complicações pós-operatórias imediatas podem ser clínicas e/ou cirúrgicas, tendo sido definidas como aquelas que ocorrem nos primeiros sete dias de pós-operatório. As causas clínicas foram consideradas infecção, insuficiência renal aguda, convulsão, ascite, hemorragia digestiva alta, insuficiência hepática, entre outras. Infecção: evidência diagnóstica clínica, laboratorial e/ou microbiológica de acordo com os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária²⁵. As causas cirúrgicas foram obstrução intestinal, fistula e deiscência. O diagnóstico de colangite pós-Kasai, até o sexto mês de pós-operatório, foi baseado nos critérios utilizados por Lien *et al.*²⁶: febre inexplicada (temperatura corporal >38°C), fezes acólicas, aumento de icterícia ou hemocultura positiva.

Variáveis laboratoriais: albumina (>3,5; 2,8 a 3,5; <2,8 g/dL), coagulograma (AP - atividade de protrombina: $\geq 70\%$ e <70%), enzimas tissulares (AST - aspartato aminotransferase e ALT - alanina aminotransferase) e canalicular (GGT - gama glutamiltransferase), exames à admissão, e dosagem de bilirrubinas (BT - bilirrubina total e BD - bilirrubina direta da admissão e no sexto mês de pós-operatório).

Variáveis histopatológicas: a análise histopatológica, às cegas, das lâminas de biópsia hepática foi realizada por dois patologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG, que desconheciam tanto os dados dos pacientes quanto a época de realização do exame. Cada fragmento de fígado foi fixado em formol salino a 10% e processado conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina. O bloco de parafina foi submetido a microtomia e, de cada bloco, foram obtidas cinco lâminas contendo cortes histológicos escalonados de 5,0 a 7,0 μm de espessura que foram corados pela hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Gomori ou de Masson, Picrossírius e ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diástase.

O grau de fibrose, a presença ou ausência de cirrose e atividade inflamatória foram avaliados pela classificação de Metavir²⁷ e Ishak²⁸. Transformação gigantocelular e *plugs* biliares foram categorizados em ausente ou presente. A arquitetura lobular hepática foi classificada em preservada, parcialmente subvertida ou subvertida. No *porta hepatis*, avaliou-se a medida, em micrômetros, do remanescente ductal de maior calibre obtida através do cálculo da média simples do maior diâmetro e o diâmetro oposto em corte transversal. Tal medida foi estudada como variável contínua e dicotomizada em <150 ou ≥ 150 micrômetros²⁹. A medida do maior diâmetro do remanescente ductal do *porta hepatis* foi realizada separadamente por cada avaliador, usando o mesmo modelo de microscópico Leica e o mesmo conjunto de lentes. A biópsia por agulha foi considerada adequada quando apresentava pelo menos cinco tratos portais³⁰ e a biópsia em cunha, pelo menos oito tratos portais¹⁹.

As variáveis estudadas foram associadas à presença ou ausência de fluxo biliar. A presença de fluxo biliar foi definida como bilirrubina total menor do que 2 mg/dL no sexto mês de pós-operatório³¹.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) versão 20 (IBM, Nova Iorque, EUA) e *MedCalc* versão 16.8.4. Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão, quando apresentavam distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e mediana (Q1; Q3), quando não possuíam distribuição normal. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e porcentagem. A comparação das distribuições não normais entre dois grupos independentes foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, para a comparação das médias

com distribuição normal utilizou-se o teste de t de *Student* e para comparação das variáveis categóricas, o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico.

As variáveis independentes foram: gênero, bilirrubina total e direta, atividade de protrombina, enzimas hepáticas tissulares e canaliculares da admissão, idade cirúrgica, presença de malformação estrutural da AB, complicações pós-operatórias, episódios de colangite, uso de corticoide e achados histopatológicos.

Foram construídas curvas *receiver operator characteristic* (ROC)³² da idade cirúrgica e do calibre do remanescente ductal do *porta hepatitis* em relação ao fluxo biliar. A área sob a curva ROC determina o grau de discriminação, sendo: 1 perfeita; 0,90-0,99 excelente; 0,80-0,89 muito bom; 0,70-0,79 bom; 0,60-0,69 moderado e <0,6 ruim³³. O ponto de corte discriminatório foi determinado pela melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

A análise de confiabilidade foi realizada através da estatística Kappa para variáveis categóricas e do gráfico de Bland Altman e do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para variáveis quantitativas. A estatística Kappa determinou se havia, na análise histológica das biópsias cirúrgicas, concordância entre os observadores. Para o coeficiente Kappa utilizou-se a classificação de Landis e Koch³⁴: <0 pobre; 0-0,19 desprezível; 0,2-0,39 leve; 0,4-0,59 moderada; 0,6-0,79 grande ou 0,8-1,0 quase perfeita. Para a correlação de CCI utilizou-se a classificação³⁵: <0,4 pobre; ≥0,4 e <0,75 satisfatória ou ≥0,75 excelente. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

Foi realizada análise de associação entre as variáveis do estudo e a presença de fluxo biliar através do modelo de regressão logística. Iniciou-se pela análise univariada para a descrição das relações isoladas das variáveis intervenientes com a presença de fluxo biliar. Variáveis com $p < 0,20$ e *missing* menor que 20% foram candidatas à regressão logística multivariada. Foram ajustados os modelos multivariados em que, a cada etapa, removeu-se a variável com maior valor de p até atingir o modelo final, no qual todas as variáveis foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). A qualidade do ajuste de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

A análise da sobrevida foi realizada através das curvas Kaplan-Meier e ajuste do modelo de Cox. Foi analisada a sobrevida com fígado nativo (evento de interesse a morte ou o transplante) e foram feitas comparações das curvas pelos testes de Log-rank ou Wilcoxon. No modelo de Cox iniciou-se pelo ajuste univariado e as variáveis com $p < 0,20$ e com *missing* menor que 20% foram candidatas à análise multivariada. Foram retiradas passo a passo as

variáveis com maior valor de p até o modelo final em que todas as variáveis foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

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.

Resultados

Análise dos dados

Entre 1979 e 2016, 172 pacientes foram submetidos à portoenterostomia de Kasai no HC-UFMG. Desses, 55 (32%) foram excluídos pois a biópsia não foi encontrada ou o material era inadequado para avaliação. O presente estudo analisou, portanto, 117 pacientes, sendo 62 (53%) do sexo feminino e 55 (47%) masculino. A mediana de idade à cirurgia foi de 81 dias (Q1; Q3 / 64,5; 105), sendo que 71/117 (60,7%) pacientes foram operados com menos de 90 dias de vida e 39 (33,3%) crianças obtiveram fluxo biliar. A área sob a curva ROC para idade à cirurgia em relação ao fluxo biliar foi de 0,658 [IC95% 0,559; 0,757], $p=0,005$. Observou-se a melhor relação entre sensibilidade (48,7%) e especificidade (74,4%) para a variável idade cirúrgica quando se utilizou 90 dias de vida como ponte de corte.

A síndrome de malformação estrutural da AB (BASM) estava presente em 14/117 (12%) casos. Dos 117 pacientes, 62 (53%) receberam corticoterapia no pós-Kasai. As complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 71 (60,7%) pacientes, sendo infecção a mais frequente 45/117 (38,5%), seguida por ascite 23/117 (19,7%). As complicações cirúrgicas ocorreram em 17/117 (14,5%) pacientes. Colangite aconteceu uma ou mais vezes em 74/104 (71,2%) pacientes avaliados.

As biópsias hepáticas cirúrgicas apresentavam mediana de 15 tratos portais (Q1; Q3 / 9; 19) e a análise histológica mostrou que 17,1% e 13,7% dos pacientes eram cirróticos pelo escore de Metavir e Ishak, respectivamente. *Plugs* biliares e transformação gigantocelular ocorreram em 87 (74,4%) e 53 (45,3%) biópsias, respectivamente. A área sob a curva ROC para o calibre do maior remanescente ductal do *porta hepatis* em relação ao fluxo biliar foi de 0,426 [IC95% 0,317; 0,535], $p=0,193$, discriminação ruim. A medida do calibre de 150 μm mostrou a melhor relação entre sensibilidade (28%) e especificidade (67%), sendo esse valor usado como ponte de corte para a avaliação. Apenas 46/117 (39,3%) pacientes apresentavam

remanescente ductal com medida $\geq 150 \mu\text{m}$. A análise descritiva dos dados laboratoriais e histológicos são descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva dos dados laboratoriais e histológicos dos pacientes com diagnóstico de atresia biliar

Variáveis	n=117
BT (mg/dL) * mediana (Q1; Q3)	10,1 (8,1; 12,2)
BD (mg/dL) * média±DP	7,2 ± 2,8
AST (U/L) ** mediana (Q1; Q3)	220 (134; 346,8)
ALT (U/L) ** mediana (Q1; Q3)	149 (87,8; 233,3)
GGT (U/L) ** mediana (Q1; Q3)	567,4 (314; 1013,5)
Albumina (g/dL) *** média±DP	3,4±0,6
Albumina (g/dL) ***	
<2,8	13 (13,8%)
2,8 a 3,5	42 (44,7%)
>3,5	39 (41,5%)
Coagulograma AP **** mediana (Q1; Q3)	86 (69; 100)
Coagulograma AP ****	
<70%	25 (25,3%)
≥70%	74 (74,7%)
BT 6° mês pós-operatório mediana (Q1; Q3)	5,8 (1,1; 11,4)
BD 6° mês pós-operatório mediana (Q1; Q3)	4,2 (0,6; 8)
N° espaço porta mediana (Q1; Q3)	15 (9; 19)
Arquitetura hepática	
Preservada	40 (34,2%)
Parcialmente subvertida	49 (41,9%)
Subvertida	28 (23,9%)
Cirrose Metavir	
Sim	20 (17,1%)
Não	97 (82,9%)
Cirrose Ishak	
Sim	16 (13,7%)
Não	101 (86,3%)
Atividade inflamatória Metavir	
Ausente ou leve (A0-1)	102 (87,2%)
Moderada ou acentuada (A2-3)	15 (12,8%)
Atividade inflamatória Ishak	
Ausente ou leve (Soma = 0-3)	107 (91,5%)
Moderada (Soma = 4-6)	10 (8,5%)
Plugs biliares	
Ausente	30 (25,6%)
Presente	87 (74,4%)
Transformação gigantocelular	
Ausente	64 (54,7%)
Presente	53 (45,3%)
Calibre do remanescente ductal mediana (Q1; Q3)	125 (80; 210)
Calibre do remanescente ductal	
≥150 µm	46 (39,3%)
<150 µm	71 (60,7%)

*Avaliados 116 pacientes (*missing* 0,09%)**Avaliados 115 pacientes (*missing* 1,7%)***Avaliados 94 pacientes (*missing* 19,7%)****Avaliados 99 pacientes (*missing* 15,4%)

Análise de concordância entre examinadores das variáveis categóricas e quantitativas descritivas referente a histologia

Os resultados das comparações das variáveis descritivas categóricas referente às biópsias, entre os dois avaliadores, foram quase perfeitas para arquitetura lobular (Kappa=0,867, $p<0,001$), transformação gigantocelular (Kappa=0,903, $p<0,001$) e para fibrose segundo Metavir (Kappa=0,901, $p<0,001$). A correlação foi grande para fibrose segundo Ishak (Kappa=0,786, $p<0,001$), atividade inflamatória segundo Metavir (Kappa=0,767, $p<0,001$) e *plugs* biliares (Kappa=0,763, $p<0,001$). A correlação foi leve apenas para atividade inflamatória por Ishak (Kappa=0,322, $p<0,001$).

Na análise de concordância entre os observadores para variáveis quantitativas, observou-se a forte correlação para número de espaço porta (ICC=0,992 [IC95% 0,988; 0,994], $p<0,001$) e para a medida do calibre do maior remanescente ductal do *porta hepatitis* (ICC=0,998 [IC95% 0,988; 0,999], $p<0,001$). A forte correlação para as variáveis quantitativas foi confirmada pelos gráficos de Bland Altman.

Análise univariada para prever ausência de fluxo biliar

A variável idade cirúrgica maior que 90 dias de vida mostrou-se associada com significância estatística a ausência de fluxo biliar no pós-operatório ($p=0,035$).

Gênero, exames à admissão (bilirrubina total e direta, aminotransferases, GGT albumina e atividade de protrombina), complicações pós-operatórias, corticoterapia, colangite e BASM foram as variáveis clínicas e laboratoriais que não demonstraram associação com drenagem biliar (TABELA 2).

Na análise das variáveis histológicas, arquitetura hepática, calibre do maior remanescente ductal do *porta hepatitis*, avaliação de fibrose e atividade inflamatória tanto por Metavir quanto por Ishak, *plugs* biliares e transformação gigantocelular não apresentaram relação com fluxo biliar (TABELA 3).

Tabela 2 - Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais para prever ausência de fluxo biliar

Variáveis	Fluxo BT6M		OR	IC95%OR	Valor -p
	<2 mg/dL (n=39)	≥2 mg/dL (n=78)			
Gênero					
Masculino	19 (34,5%)	36 (65,5%)	1		
Feminino	20 (32,3%)	42 (67,7%)	1,11	[0,51; 2,39]	0,793
Idade à cirurgia*					
≤90 dias	29 (40,8%)	42 (59,2%)	1		
>90 dias	10 (21,7%)	36 (78,3%)	2,49	[1,07; 5,79]	0,035
Idade à cirurgia					
<60 dias	9 (45%)	11 (55%)	1		
60-90 dias	20 (39,2%)	31 (60,8%)	1,27	[0,45; 3,61]	0,656
>90 dias	10 (21,7%)	36 (78,3%)	2,95	[0,96; 9,08]	0,060
BT Admissão (mg/dL)					
Mediana (Q1; Q3)	9,8 (7,75; 11,32)	10,15 (8,28; 12,58)	1,8	[0,96; 1,23]	0,207
BD Admissão (mg/dL)					
Média±DP	7,32 ± 2,3	7,18 ± 2,98	0,98	[0,85; 1,13]	0,798
AST (U/L)					
Mediana (Q1; Q3)	220 (160,5; 496)	213 (133; 332,5)	0,99	[0,99; 1,00]	0,263
ALT (U/L)					
Mediana (Q1; Q3)	145 (84,5; 232)	152 (87,5; 235,5)	0,99	[0,99; 1,00]	0,349
GGT (U/L)					
Mediana (Q1; Q3)	518,8 (285; 997)	574,5 (337; 1051,7)	1,00	[0,99; 1,00]	0,863
Albumina (g/dL)					
Média±DP	3,51 ± 0,53	3,31 ± 0,59	0,51	[0,24; 1,12]	0,096
Albumina (g/dL) *					
>3,5	18 (46,2%)	21 (53,8%)	1		
2,8 a 3,5	14 (33,3%)	28 (66,7%)	1,71	[0,70; 4,21]	0,240
<2,8	3 (23,1%)	10 (76,9%)	2,86	[0,68; 12,01]	0,152
Coagulograma AP					
Mediana (Q1; Q3)	89,9 (69,5; 100)	86 (68; 98)	0,99	[0,98; 1,02]	0,920
Coagulograma AP					
≥70%	24 (32,4%)	50 (67,6%)	1		
<70%	8 (32%)	17 (68%)	1,02	[0,39; 2,69]	0,968
Complicações PO*					
Não	19 (41,3%)	27 (58,7%)	1		
Sim	20 (28,2%)	51 (71,8%)	1,79	[0,82; 3,92]	0,143
Uso de corticoide					
Não	19 (34,5%)	36 (65,5%)	1		
Sim	20 (32,3%)	42 (67,7%)	1,11	[0,51; 2,39]	0,793
Colangite**					
Não	13 (43,3%)	17 (56,7%)	1		
Sim	25 (33,8%)	49 (66,2%)	1,50	[0,63; 3,57]	0,361
BASM*					
Ausente	38 (36,9%)	65 (63,1%)	1		
Presente	1 (7,1%)	13 (92,9%)	7,60	[0,96; 60,41]	0,055

* Variáveis da análise multivariada

** Avaliado 104 pacientes (*missing* 11,1%)

PO: pós-operatório

Tabela 3 - Análise univariada das variáveis histológicas para predizer ausência de fluxo biliar

Variáveis	Fluxo BT6M		OR	IC95%OR	Valor- p
	<2 mg/dL (n=39)	≥2 mg/dL (n=78)			
Arquitetura hepática*					
Preservada	11 (27,5%)	29 (72,5%)	1		
Parcialmente subvertida	15 (30,6%)	34 (69,4%)	0,86	[0,34; 2,16]	0,748
Subvertida	13 (46,4%)	15 (53,6%)	0,44	[0,16; 1,21]	0,111
Calibre do remanescente ductal					
Mediana (Q1; Q3)	150 (80; 225)	111,25 (64,75; 210)	0,99	[0,99;1,00]	0,468
Calibre do remanescente ductal*					
≥150 µm	20 (43,5%)	26 (56,5%)	1		
<150 µm	19 (26,8%)	52 (73,2%)	2,1	[0,96; 4,55]	0,063
Escore fibrose Metavir					
Ausente (F0)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1		
Fibrose (F1-3)	26 (29,9%)	61 (70,1%)	2,35	[0,63; 8,80]	0,206
Cirrose (F4)	8 (40,0%)	12 (60,0%)	1,50	[0,33;6,92]	0,603
Cirrose Metavir					
Ausente	31 (32,0%)	66 (68,0%)	1		
Presente	8 (40,0%)	12 (60,0%)	0,71	[0,26; 1,90]	0,489
Escore fibrose Ishak					
Ausente (F0)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1		
Fibrose (F1-5)	26 (28,6%)	65 (71,4%)	2,50	[0,67; 9,36]	0,174
Cirrose (F6)	8 (50,0%)	8 (50,0%)	1,00	[0,21;4,86]	1,00
Cirrose Ishak*					
Ausente	31 (30,7%)	70 (69,3%)	1		
Presente	8 (50,0%)	8 (50,0%)	0,46	[0,15; 1,29]	0,135
Atividade inflamatória Metavir					
Ausente ou leve (A0-1)	37 (36,7%)	65 (63,7%)	1		
Moderada ou acentuada (A2-3)	2 (13,3%)	13 (86,7%)	3,70	[0,79; 17,30]	0,096
Atividade inflamatória Ishak					
Ausente ou leve (Soma=0-3)	37 (34,6%)	70 (65,4%)	1		
Moderada (Soma=4-6)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	2,11	[0,43; 10,47]	0,359
Plugs biliares					
Ausente	11 (36,7%)	19 (63,3%)	1		
Presente	28 (32,2%)	59 (67,8%)	1,22	[0,51; 2,91]	0,653
Transformação gigantocelular					
Ausente	19 (29,7%)	45 (70,3%)	1		
Presente	20 (37,7%)	33 (62,3%)	0,70	[0,32; 1,51]	0,358

* Variáveis da análise multivariada

Análise Multivariada para prever ausência de fluxo biliar

Idade cirúrgica, albumina, complicação pós-operatória, BASM, arquitetura hepática, diâmetro do canalículo e cirrose segundo Ishak foram as variáveis iniciais da análise multivariada. Idade à cirurgia maior que 90 dias ($p=0,035$, OR 2,49 [IC95% 1,07; 5,79]) chegou isolada no modelo final logístico (TABELA 4).

Tabela 4 - Análise de regressão logística para prever ausência de fluxo biliar

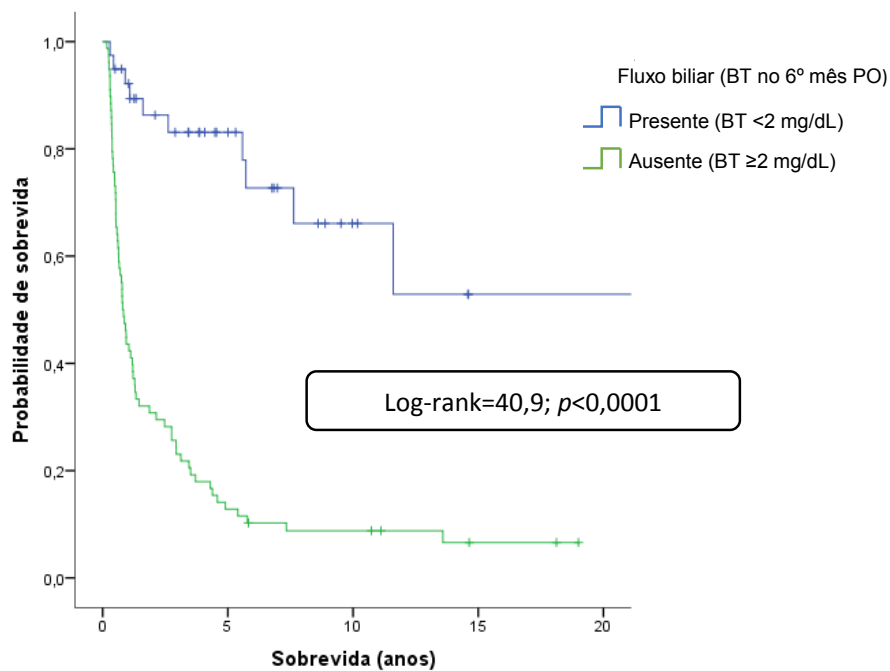
Variáveis	Modelo Inicial	Modelo Final		
	Valor- <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor- <i>p</i>
Idade >90 dias (sim x não)	0,024	2,49	[1,07; 5,79]	0,035
Albumina (>3,5 ou 2,8 a 3,5 ou <2,8 g/dL)	0,062/0,480	-	-	-
Complicação pós-operatória (sim x não)	0,521	-	-	-
BASM (sim x não)	0,212	-	-	-
Arquitetura hepática (Preservada, parcialmente subvertida ou subvertida)	0,434/0,536	-	-	-
Diâmetro calibre < 150 µm (sim x não)	0,175	-	-	-
Cirrose Ishak (sim x não)	0,775	-	-	-
Hosmer Lemeshow	0,170		0,989	

Sobrevida

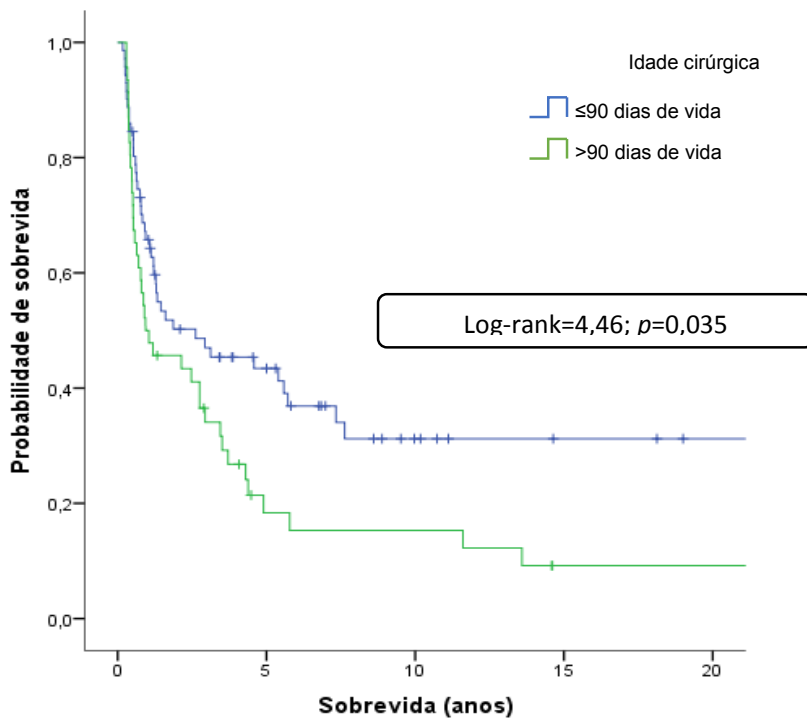
A sobrevida com fígado nativo foi de 59,5% em 1 ano, 48,6% em 2 anos, 33,2% em 5 anos e 25% em 10 anos.

A análise univariada mostrou que ausência de fluxo biliar, idade à cirurgia maior que 90 dias e presença de BASM preveem morte ou necessidade de transplante hepático como variáveis isoladas (FIGURA 1).

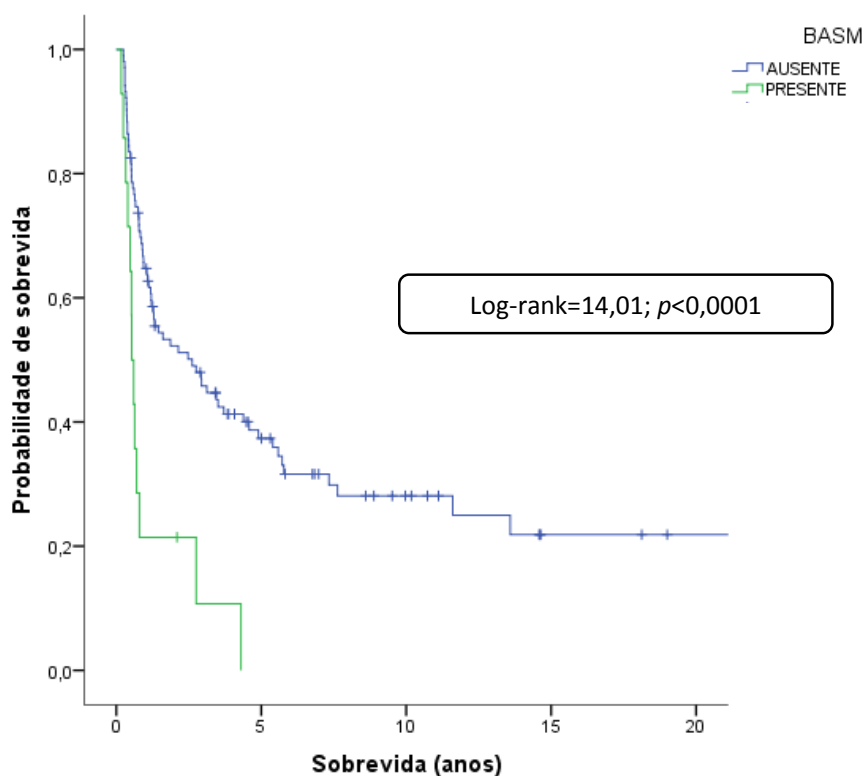
Figura 1 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo após a cirurgia de Kasai. (A) Fluxo biliar. (B) Idade cirúrgica. (C) BASM



(A)



(B)



(C)

Para análise multivariada, as variáveis selecionadas foram fluxo biliar ($p<0,0001$), idade à cirurgia maior que 90 dias de vida ($p=0,035$), BASM ($p<0,0001$) e complicação pós-operatória ($p=0,179$). Após retirada passo a passo, ausência de fluxo biliar ($p<0,0001$ HR:6,25 [IC95% 3,19; 12,22]) e presença de BASM ($p=0,014$ HR:2,16 [IC95% 1,17; 3,99]) foram associadas independentemente a menor sobrevida com fígado nativo (TABELA 5).

Tabela 5 – Análise multivariada da sobrevida para predizer morte ou necessidade de transplante hepático

Variáveis	Modelo Inicial	Modelo Final		
	Valor- p	HR	IC 95%	Valor- p
Fluxo Biliar (sim x não)	<0,0001	6,25	[3,19; 12,22]	<0,0001
BASM (sim x não)	0,035	2,16	[1,17; 3,99]	0,014
Idade >90 dias de vida (sim x não)	0,513	-	-	-
Complicação pós-operatória (sim x não)	0,568	-	-	-

Discussão

A portoenterostomia de Kasai pode ser efetiva em longo prazo para as crianças com AB³⁰. Entretanto, mesmo nos pacientes que alcançam a drenagem biliar e resolvem a icterícia após a cirurgia, grande parte progride para cirrose e insuficiência hepática. Esse estudo buscou analisar os possíveis fatores que influenciam o fluxo biliar e a sobrevida com fígado nativo em um centro de referência do Brasil. Existem poucos estudos que, através de análise multivariada, avaliam os fatores que interferem tanto na presença de drenagem biliar quanto na sobrevida com fígado nativo, principalmente no que diz respeito aos achados histológicos.

A diminuição da bilirrubina total sérica reflete a drenagem biliar e tem sido considerada um sinal laboratorial de sucesso da portoenterostomia. Entretanto, a literatura científica ainda não estabeleceu um consenso quanto ao valor de BT e quando essa dosagem seria realizada para caracterizar presença ou ausência de fluxo biliar. Valores menores de 1 até 4,3 mg/dL já foram utilizados como ponte de corte para definição de sucesso da cirurgia. Da mesma forma, tal exame foi realizado entre seis semanas a seis meses de pós-operatório^{9,36-38}. Nesse estudo, optou-se por utilizar BT menor que 2 mg/dL no sexto mês de pós-operatório, valor utilizado pela maioria dos estudos^{10,31,39}.

A idade do paciente no momento da cirurgia de Kasai é um dos principais preditores da eficácia do procedimento¹¹. Estudo japonês com 242 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai mostrou uma correlação inversa da idade à cirurgia e a taxa de melhora da icterícia. Pacientes operados com menos de 30 dias de vida atingiram 100% de resolução da icterícia. Nos operados entre 30 e 60 dias de vida, o percentual de clareamento cai para 69,8% e naqueles submetidos ao procedimento entre 61 e 90 dias de vida, reduz-se para 57%. Já nos pacientes com intervenção cirúrgica entre 91 e 120 dias e entre 121 e 150 dias, 41% e 7,7% obtiveram fluxo biliar, respectivamente⁴⁰. Wong *et al.* verificaram drenagem biliar e alto percentual de pacientes anictéricos quando operados após 60 dias de vida, com excelentes resultados até 80 dias e uma piora dos resultados nos operados após 100 dias de vida⁴¹. Nio *et al.*, ao estudarem 735 pacientes pós-portoenterostomia de Kasai, perceberam que o fluxo biliar não está intimamente relacionado à idade cirúrgica se esta for realizada até 90 dias de vida, mas descrevem redução do fluxo nas crianças operadas após essa idade⁴². No presente trabalho, a idade cirúrgica menor que 90 dias de vida foi a única variável independente para obtenção de fluxo biliar. Entretanto, ao se comparar os operados antes de 60 dias àqueles entre 60 e 90 dias, não se observou diferença com significância estatística em relação à drenagem biliar ($p=0,656$). Estudo anterior desse grupo de autores já demonstrava piores resultados após 90 dias de vida e resultados semelhantes entre os operados com menos de 60 e entre 60 e 90 dias de vida⁴³. Esses achados podem refletir a heterogeneidade e a natureza multifatorial da AB, na qual o efeito

deletério da idade cirúrgica se torna mais evidente após um determinado limiar de tempo, por exemplo 90 dias.

No presente estudo, apenas um terço dos pacientes alcançou drenagem biliar, resultado inferior ao descrito na França⁴⁴ (38%), Holanda⁴⁵ (36%), EUA¹⁰ (45,6%) e Japão⁴² (57%). Nessa casuística, o menor percentual de pacientes que obtiveram fluxo biliar pode ser, em parte, explicado pela mediana de idade à cirurgia de 81 dias de vida, muito acima da evidenciada na literatura, sendo de 54 dias no Reino Unido⁴⁶, 57 na França⁴⁷, 68 na Suíça⁷ e média de 61 dias nos EUA⁴⁸. Apesar disso, foi semelhante à mediana de 78,5 dias verificada em estudo brasileiro⁴⁹. Os principais motivos da maior idade cirúrgica no serviço são: o manejo incorreto pelo pediatra que, muitas vezes, considera um quadro colestático como sendo icterícia fisiológica ou pelo leite materno e, conseqüentemente, causa atraso no encaminhamento do paciente ao centro terciário; a morosidade na realização da propedêutica para definição diagnóstica na instituição, em especial nos primeiros anos de atuação do grupo.

Variáveis histológicas, tal como a intensidade da fibrose, têm sido utilizadas na predição do prognóstico pós-cirúrgico. Czubkowski *et al.* avaliaram 142 biópsias do momento da portoenterostomia e as classificaram segundo o escore de Ishak. Em relação à fibrose, não encontraram diferença com significância entre os grupos com ou sem fluxo biliar. Também não constataram associação da gravidade da fibrose à idade cirúrgica ou aos achados laboratoriais do pré-operatório²⁰. Estudo multicêntrico com 136 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai não verificou diferença na chance de se obter drenagem biliar quando comparou o grupo de pacientes com fibrose leve ou ausente ao grupo fibrose moderada a acentuada ou cirrose estabelecida¹⁰. Revisão recente analisou 316 biópsias do momento da portoenterostomia de Kasai e concluiu que a intensidade da fibrose não prediz drenagem biliar no sexto mês de pós-operatório¹². Em acordo com esse trabalho, a maioria dos estudos não encontrou associação da intensidade da fibrose e o fluxo biliar. No entanto, deve-se considerar que o tamanho das casuísticas e o desenho dos estudos são fatores limitantes.

Tentando explicar os diferentes resultados cirúrgicos associados à obtenção de fluxo biliar, vários estudos buscaram correlacionar o diâmetro da luz dos ductos biliares remanescentes do *porta hepatitis* à evolução após a portoenterostomia. Chandra & Altman observaram melhor drenagem biliar e curso clínico nos pacientes que apresentavam luz ductal igual ou superior a 150 µm e naqueles que possuíam estruturas ductais múltiplas ou únicas medindo menos de 150 µm quando comparados aos que não tinham estrutura ductal²⁹. Schweizer verificou que remanescentes ductais maiores que 450 µm foram associados à drenagem biliar⁵⁰ e que a quantidade de fluxo biliar alcançado após a cirurgia é uma função

direta da área total, e então do diâmetro total, dos ductulos hepáticos obtidos no *porta hepatis*⁵¹. Ohi *et al.* demonstraram que houve bom fluxo biliar no pós-operatório e uma queda rápida dos níveis de bilirrubinas séricas entre os pacientes com AB que possuíam 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 ⁵². Ao contrário desses resultados e em acordo com o presente estudo, outros autores não observaram correlação entre o calibre dos ductos biliares no *porta hepatis* e o sucesso da portoenterostomia em alcançar fluxo biliar^{53,54}. Nesse estudo, o ponto de corte de 150 μm para medida do calibre do remanescente ductal foi baseado na melhor relação entre sensibilidade e especificidade, apesar da área sob a curva ROC sugerir uma discriminação ruim. Os diferentes pontos de corte da medida do remanescente ductal, a dificuldade técnica em medi-lo e a ênfase no maior diâmetro e não na média de todos os ductos do *porta hepatis* podem explicar resultados contraditórios, sendo uma limitação dos estudos na literatura científica.

O uso da corticoterapia no pós-operatório tem sido uma tentativa de melhora dos resultados cirúrgicos. Dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo sobre o uso de corticoide após a portoenterostomia de Kasai não evidenciaram diferença com significância estatística em relação aos níveis de bilirrubina. O primeiro, BT <1,2 mg/dL no sexto e 12º mês de pós-operatório⁵⁵ e o segundo, BT <1,5 mg/dL no sexto mês pós-operatório²¹. Metanálise, publicacada em 2015⁵⁶, não demonstrou diferença com significância estatística entre o uso de corticoide e a normalização dos níveis de bilirrubina no sexto mês de pós-operatório. Porém, ao avaliarem apenas os estudos com doses semelhantes de corticoide (dose moderada-alta), houve redução da bilirrubina no sexto mês de pós-operatório com efeito mais pronunciado nos pacientes operados antes de 70 dias de vida. Nessa casuística, a corticoterapia não se correlacionou à drenagem biliar, entretanto deve-se enfatizar que existem limitações para concluir quanto ao seu uso, uma vez que o estudo não foi randomizado e não foi desenhado com esse propósito.

Quanto à avaliação de sobrevida, ela é extremamente variável na literatura. A sobrevida com fígado nativo em curto prazo, de um a três anos, varia entre 20,3% e 75,8% dos pacientes. Em longo prazo também apresenta ampla faixa de variação, sendo de 24% a 52,8% em 10 anos⁵⁷. No presente estudo, a sobrevida com fígado nativo encontra-se dentro dessas faixas e semelhante à do estudo multicêntrico brasileiro em que apenas 26% dos pacientes sobreviveram com fígado nativo em cinco anos⁴⁹. Buscando entender as diferentes taxas de sobrevida descritas na literatura, vários estudos avaliam fatores que possam estar envolvidos, sendo as variáveis fluxo biliar e idade cirúrgica as mais analisadas.

No presente estudo, a drenagem biliar foi fator independente para maior sobrevida com fígado nativo. Balistreri *et al.* relatam que a sobrevida com fígado nativo em 10 anos varia de 73% a 92% nos pacientes que se tornam anictéricos após a cirurgia, enquanto naqueles que permaneceram ictericos e o fluxo biliar foi considerado inadequado a sobrevida em três anos é de 20%⁵⁸. Tais dados estão em acordo com os evidenciados no presente estudo, no qual observou-se sobrevida com fígado nativo em 10 anos de 66,1% nos pacientes com fluxo biliar e de 23,1% em três anos naqueles sem drenagem. Resultado muito semelhante ao da presente casuística foi descrito por Schneider *et al.* que constataram que os pacientes com BT <2 mg/dL no terceiro mês de pós-Kasai tiveram sobrevida com fígado nativo em dois anos de 86% enquanto naqueles com BT >2 mg/dL a mesma foi de apenas 20%³⁹. Dessa forma, uma dosagem de BT <2 mg/dL entre três e seis meses de pós-operatório tem se mostrado bom preditor dos resultados da portoenterostomia. Além disso, a presença de fluxo biliar no pós-Kasai tem sido uma das principais variáveis associadas à sobrevida com fígado nativo^{10,38,45}.

Malformações extra-hepáticas são, historicamente, descritas na AB e têm sido correlacionadas a um pior prognóstico¹¹. Superina *et al.* verificaram que o risco de morte ou necessidade de transplante hepático aumenta em 1,9 vezes nos pacientes com a malformação esplênica da AB¹⁰. Utilizando terminologia diferente, Chardot *et al.* demonstraram que pacientes com AB, mas sem a síndrome da poliesplenia, apresentaram maior sobrevida com fígado nativo do que os portadores dessa síndrome. Dos 38 síndrômicos, 13,8% e 9,2% sobreviveram cinco e 10 anos, respectivamente. Dentre os 399 pacientes não síndrômicos, a sobrevida em cinco anos foi de 34,6% e, em 10 anos, de 30,3%⁵⁹. Lykavieris *et al.* observaram que apenas um de 63 pacientes que apresentava a síndrome de poliesplenia sobreviveu mais de 20 anos com o fígado nativo⁶⁰. Verificou-se, nesta casuística, que a presença de BASM associou-se a menor sobrevida com fígado nativo. Tal achado deve alertar ao hepatologista quanto ao prognóstico no pós-Kasai.

A literatura demonstrou correlação entre idade à cirurgia e sobrevida. Chardot *et al.*, ao estudarem 434 pacientes submetidos à cirurgia de Kasai, concluíram que ela deve ser realizada antes dos 45 dias de vida, pois observaram uma sobrevida com fígado nativo, em 10 anos, 15% maior nesses pacientes quando comparados aos operados após essa idade⁵⁹. Serinet *et al.*, ao avaliarem 743 pacientes, constataram sobrevida com fígado nativo, em cinco anos, de 58,1% nos operados com menos de 30 dias de vida e de 27,3% nos submetidos à cirurgia com mais de 90 dias de vida⁸. Já Davenport *et al.* afirmam que o resultado após a portoenterostomia de Kasai é apenas parcialmente dependente da idade, pois apesar de fibrose e cirrose serem inevitáveis se a doença não for tratada, a associação entre essas características histológicas e a

idade do paciente não é linear nem previsível e, assim, permanecem muitas incertezas quanto ao momento exato do início da doença. Por isso, defendem a cirurgia mesmo nos pacientes com mais de 100 dias de vida^{46,61}. Esses autores verificaram sobrevida com fígado nativo em cinco e 10 anos de 45% e 40%, respectivamente, na coorte de 35 pacientes submetidos ao procedimento com cem ou mais dias de vida⁶¹. No presente estudo, idade cirúrgica maior que 90 dias de vida associou-se a menor sobrevida com fígado nativo na análise univariada, mas não na multivariada. Tal fato poderia ser explicado pela importância da idade cirúrgica em alcançar a drenagem biliar e esta, por sua vez, ser a variável fundamental para maior sobrevida com fígado nativo.

Variáveis histopatológicas têm sido utilizadas na tentativa de prever a sobrevida. A intensidade da fibrose hepática, um dos principais indicadores de progressão da doença, é o parâmetro histológico mais analisado²⁰. Weerasooriya *et al.* classificaram a fibrose, de acordo com a gravidade, em três tipos: discreta, moderada e acentuada. Para eles, houve correlação entre intensidade da fibrose e menor sobrevida com fígado nativo, sendo de 18% em dois anos e 0% em 10 anos e de 42% nesses mesmos períodos nos grupos de fibrose acentuada e leve/moderada, respectivamente¹³. Estudo com análise multivariada de 81 pacientes verificou que a presença de fibrose no momento da portoenterostomia foi preditor de menor sobrevida com fígado nativo⁶². Porém, outros autores, assim como o presente estudo, não encontraram tal associação^{10,38}. Os resultados controversos podem ser explicados pelas diferentes técnicas e sistemas de escores utilizados para quantificar a fibrose⁶³. Além disso, há dificuldades inerentes à análise da extensão da fibrose, envolvendo a amostra histológica e os métodos de coloração⁶⁴.

Uma complicação comum após a portoenterostomia de Kasai é a colangite e sua presença tem sido avaliada em relação à sobrevida. Sua incidência varia de 40 a 93%, sendo que mais da metade dos pacientes têm seu primeiro episódio nos primeiros seis meses de pós-operatório⁶⁵. Em acordo com esse achado, a presente casuística obteve 71,2% dos pacientes apresentando um ou mais episódios nesse período. Qiao *et al.*, ao estudarem 244 pacientes, verificaram que o risco de morte ou necessidade de transplante hepático aumentou em 2,5 vezes nos pacientes com colangite no pós-Kasai⁶⁶. Hung *et al.*, ao avaliarem 141 pacientes com AB, demonstraram efeito negativo entre episódios de colangite e sobrevida com fígado nativo em dois, cinco e 10 anos, sendo 58%, 40% e 35% nos que tinham um ou nenhum episódio de colangite e de 36%, 14% e 14%, respectivamente, nos que apresentavam dois ou mais episódios⁶⁷. Entretanto, outros autores, assim como o presente trabalho, não confirmaram a relação entre colangite e sobrevida^{38,45}. A avaliação dos episódios de colangite apenas nos

primeiros seis meses pós-cirúrgicos e o pequeno percentual de pacientes com drenagem biliar podem ter influenciado nesse resultado.

O presente estudo analisou possíveis fatores que poderiam influenciar a drenagem biliar e a sobrevida. Poucos trabalhos fizeram tal avaliação através da análise multivariada e, na maior parte dos estudos, a variável resposta é apenas a sobrevida e não a drenagem biliar. No entanto, a análise ter sido em parte retrospectiva e o tamanho da casuística, justificado pela raridade da doença e pelos critérios de exclusão (aproximadamente um terço dos pacientes foram excluídos) foram fatores limitantes. Outra imperfeição foi a obtenção da medida do maior remanescente ductal, uma vez que pela dificuldade técnica optou-se pela medida isolada, enquanto o ideal seria utilizar a média de todos os remanescentes ductais presentes no *porta hepatis*. Entretanto, a forte concordância entre os observadores parece indicar uma escolha adequada do método.

Conclui-se que idade cirúrgica maior que 90 dias de vida foi fator de risco independente para ausência de fluxo biliar. Além disso, a presença de drenagem biliar e a ausência de malformações estruturais da atresia biliar são fatores importantes para uma maior sobrevida com fígado nativo. Não se pode modificar a evolução das crianças com malformações, mas a chance de se tornar anictérico pode ser aumentada através da realização precoce da portoenterostomia de Kasai.

REFERÊNCIAS

- 1 Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 2006; **10**: 73–88.
- 2 Sokol RJ, Mack CL, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 4–21.
- 3 Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; **1**: 28.
- 4 Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadžić N, Mack CL *et al.* Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 154–168.
- 5 Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; **61**: 167–175.
- 6 de Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007; **83**: 105–120.
- 7 Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M *et al.* Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; **46**: 299–307.
- 8 Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E *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**: 1280–1286.
- 9 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**: 1031–1034.
- 10 Superina RA, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman FC *et al.* The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoporoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg* 2011; **254**: 577–585.
- 11 Chardot C, Buet C, Serinet M, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B *et al.* Improving outcomes of biliary atresia : French national series 1986 – 2009. *J Hepatol* 2013; **58**: 1209–1217.
- 12 Russo PA, Magee JC, Anders RA, Bove KE, Chung C, Cummings OW *et al.* Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**: 1601–1615.
- 13 Weerasooriya VS, White F V, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004; **144**: 123–125.
- 14 Muthukanagarajan SJ, Karnan I, Srinivasan P, Sadagopan P, Manickam S. Diagnostic and Prognostic Significance of Various Histopathological Features in Extrahepatic Biliary Atresia. *J Clin Diagnostic Res* 2016; **10**: EC23-EC27.
- 15 Santos JL, Kieling CO, Meurer L, Vieira S, Ferreira CT, Lorentz A *et al.* The extent of

- biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg* 2009; **44**: 695–701.
- 16 Vasquez-Estevez JJ, Stewart BA, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989; **24**: 48–50.
 - 17 Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: Should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997; **32**: 168–172.
 - 18 Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; **226**: 348–355.
 - 19 Lampela H, Kosola S, Hikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. Native Liver Histology After Successful Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 721–728.
 - 20 Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, Kamińska D, Markiewicz-Kijewska M, Pawłowska J. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol* 2015; **14**: 902–909.
 - 21 Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS *et al*. Use of corticosteroids after hepatportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**: 1750–1759.
 - 22 Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadžić N. Steroids in biliary atresia: Single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol* 2013; **59**: 1054–1058.
 - 23 Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2013; **29**: 1091–1095.
 - 24 Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, Barker CC, Ng VL. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011; **31**: 1485–1493.
 - 25 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. *Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde*. 1st ed. Ministério da Saúde: Brasília, 2013.
 - 26 Lien T, Bu L, Wu J, Chen HL, Chen AC, Lay M *et al*. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to prevent cholangitis in Biliary Atresia after Kasai Operation: A randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **60**: 654–658.
 - 27 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; **24**: 289–293.
 - 28 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; **22**: 696–699.
 - 29 Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; **93**: 196–200.
 - 30 Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in*

- children*. Cambridge University Press: Cambridge, 2014, pp 155–176.
- 31 Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; **42**: 2102–2105.
 - 32 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; **148**: 839–843.
 - 33 Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of Illness and Organ Failure Assessment in Adult Intensive Care Units. *Crit Care Clin* 2007; **23**: 639–658.
 - 34 Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; **33**: 159–174.
 - 35 Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. Wiley-Interscience: New York, 2003.
 - 36 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; **374**: 1704–1713.
 - 37 Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, Petersen C. Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007; **17**: 308–312.
 - 38 Nightingale S, Stormon MO, O’Loughlin E V, Shun A, Thomas G, Benchimol EI *et al*. Early Post-Hepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 203–209.
 - 39 Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM *et al*. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr* 2016; **170**: 211–217.
 - 40 Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 2015; **45**: 813–818.
 - 41 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 631–634.
 - 42 Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K *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**: 997–1000.
 - 43 Queiroz TCN, Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ. Biliary atresia: evaluation on two distinct periods at a reference pediatric service. *Arq Gastroenterol* 2014; **51**: 53–58.
 - 44 Chardot C, Buet C, Serinet M-O, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B *et al*. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* 2013; **58**: 1209–1217.
 - 45 de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PMJG, Hulscher JBF *et al*. Biliary atresia in the Netherlands: Outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr* 2012; **160**: 638–644.e2.
 - 46 Davenport M, De Ville De Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P *et al*. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004; **363**: 1354–1357.

- 47 Serinet M-O, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F *et al.* Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006; **44**: 75–84.
- 48 Shneider BL, Brown MB, Haber BA, Whittington PF, Schwarz KB, Squires RH *et al.* A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; **148**: 467–474.
- 49 Carvalho E de, Santos JL dos, Silveira TR da, Kieling CO, Silva LR, Porta G *et al.* Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010; **86**: 473–479.
- 50 Schweizer P. Treatment of extrahepatic bile duct atresia: results and long-term prognosis after hepatic portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 1986; **1**: 30–36.
- 51 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**: 13–18.
- 52 Ohi R, Chiba T, Endo N. Morphologic studies of the liver and bile ducts in biliary atresia. *Acta Paediatr Jpn* 1987; **29**: 584–589.
- 53 Baruah RR, Bhatnagar V, Agarwala S, Gupta SD. Correlation of pre- and post-operative liver function, duct diameter at porta hepatis, and portal fibrosis with surgical outcomes in biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015; **20**: 184–188.
- 54 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**: 1006–1007.
- 55 Davenport M, Stringer MD, Tizzard S, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007; **46**: 1821–1827.
- 56 Chen Y, Nah SA, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1590–1594.
- 57 Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **56**: 344–354.
- 58 Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH *et al.* Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; **23**: 1682–1692.
- 59 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**: 606–611.
- 60 Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; **41**: 366–371.
- 61 Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadžić N, Mieli-Vergani G, Portmann B *et al.* The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004; **39**: 575–581.

- 62 Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD, Lelli JL *et al.* The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003; **38**: 1480–1485.
- 63 Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transplant* 2009; **15**: 876–882.
- 64 Standish RA. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; **55**: 569–578.
- 65 Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SME. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; **55**: 66–72.
- 66 Qiao G, Li L, Cheng W, Zhang Z, Ge J, Wang C. Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: A Chinese population-based study. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 1310–1315.
- 67 Hung P-Y, Chen C-C, Chen W-J, Lai H-S, Hsu W-M, Lee P-H *et al.* Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 190–195.

5.2 Artigo 2

Avaliação histológica da evolução da fibrose em pacientes com atresia biliar

Resumo:

Introdução: A atresia biliar (AB) é uma doença fibro-obliterativa progressiva do trato biliar. Seus principais achados histopatológicos são a proliferação ductular, a fibrose portal e os *plugs* biliares. Na AB, a progressão da fibrose hepática é rápida e agressiva.

Objetivo: Avaliar, com ênfase na progressão da fibrose, a evolução dos achados histológicos de pacientes com AB, comparando a biópsia hepática diagnóstica à biópsia hepática cirúrgica, realizada durante a portoenterostomia de Kasai.

Pacientes e Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo, de amostra não probabilística, composto por 51 pacientes com diagnóstico de AB, entre 1979 a 2016, submetidos à portoenterostomia no Hospital das Clínicas da UFMG e que realizaram tanto a biópsia hepática diagnóstica (BHD) quanto a biópsia hepática cirúrgica (BHC). Realizou-se revisão do material histopatológico por dois patologistas de forma cega, assim como a análise de concordância interobservador e comparação das amostras pelos escores Metavir e Ishak.

Resultados: A mediana de idade à BHD e à BHC foi de 69 e 77 dias de vida, respectivamente. Proliferação ductal foi encontrada em 86,3% dos pacientes na BHD, *plugs* biliares em 78,4% e fibrose portal em 84,3%. Na avaliação da BHC, os mesmos achados foram observados em 86,3%, 78,4% e 92,2%, respectivamente. A mediana de tempo entre as biópsias foi de 8 dias. Cirrose foi mais frequente na BHC que na BHD, tanto pelo escore Metavir ($p=0,006$) quanto pelo Ishak ($p=0,016$). O escore Metavir aumentou em um ou mais pontos em 29/51 (56,9%), sendo que houve evolução para cirrose hepática em 11/29 (37,9%) dos que apresentaram progressão da fibrose. A mediana de idade à cirurgia dos que demonstraram evolução da fibrose foi de 77 dias, sendo que, nos 11 pacientes que progrediram à cirrose, essa mediana foi de 92 dias. Cirrose foi observada em 12/51 (23,5%) BHC. A variável clínica idade à cirurgia apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à presença ou ausência de cirrose na BHC ($p=0,024$). Cirrose não foi associada à sobrevida com fígado nativo ou drenagem biliar.

Conclusão: A maioria das crianças com AB apresenta fibrose hepática ao diagnóstico e ela progride rapidamente. A presença de cirrose correlacionou-se à idade cirúrgica, sugerindo a importância desta variável clínica na evolução da fibrose.

Palavras-chave: atresia biliar, biópsia, fígado, cirrose hepática, prognóstico

Histologic evaluation of fibrosis progression in patients with biliary atresia

Summary

Introduction: Biliary atresia (BA) is a progressive fibro-obstructive disease of the biliary tract. Ductal proliferation, portal fibrosis and biliary plugs are the main histologic findings. In BA, progression of hepatic fibrosis is aggressive and swift.

Objective: To evaluate the evolution of histologic findings in BA patients laying emphasis on fibrosis progression through the comparison of diagnostic and surgical liver biopsy (during portoenterostomy).

Patients and Methods: A retrospective study from 1979 to 2016 composed of 51 BA patients who underwent portoenterostomy at Hospital das Clínicas UFMG and had both diagnostic hepatic biopsy (DHB) and surgical hepatic biopsy (SHB). The sample was nonprobabilistic. Two pathologists blindly reviewed the biopsies and samples were compared using Metavir and Ishak scores. Interobserver validity was also analyzed.

Results: Median age at DHB and SHB was 69 and 77 days of life, respectively. Ductal proliferation was observed in 86.3% of patients at DHB, biliary plugs in 78.4%, and portal fibrosis in 84.3%. When SHB were analyzed, the same findings corresponded to 86.3%, 78.4%, and 92.2%, respectively. Median time between biopsies was 8 days. Cirrhosis was more frequently found in SHB than DHB according to Metavir ($p=0.006$) and Ishak ($p=0.016$) scores. The former demonstrated an increase by one or more points in 29/51 (56.9%) patients and cirrhosis developed in 11/29 (37.9%) of them. Median age at surgery was 77 days in patients who had signs of fibrosis progression and 92 days for those who were found to have developed cirrhosis at SHB. Cirrhosis was observed in 12/51 (23.5%) of SHB. The clinical variable age at surgery was associated with the presence or absence of cirrhosis at SHB ($p=0.024$).

Conclusion: Data suggest that most children with BA already have hepatic fibrosis at diagnosis and its progress is swift. Suggestive findings of cirrhosis were associated with age at surgery, indicating the importance of the latter in disease evolution.

Key words: biliary atresia, biopsy, liver, hepatic cirrhosis, prognosis

Introdução

A atresia biliar (AB) é uma doença fibro-obliterativa progressiva do trato biliar, sendo a causa mais comum de doença hepática crônica grave em crianças¹. Sua incidência varia de 1:3.125 a 1:18.000 nascidos vivos^{2,3}, com pequeno predomínio no sexo feminino (1,2:1)^{4,5}. É a principal causa de icterícia colestática nos primeiros meses de vida (25-40%)⁶ e de transplante hepático em crianças, sendo responsável por cerca de 50% das indicações^{7,8} e por 10% dos transplantes em qualquer idade⁹.

O seu diagnóstico é baseado, principalmente, na avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e histológica. A biópsia hepática é o teste de maior acurácia diagnóstica, variando de 90 a 95%¹⁰. Proliferação ductal, fibrose portal e ausência de fibrose sinusoidal são as características histológicas que melhor predizem AB¹¹.

A portoenterostomia de Kasai é uma alternativa terapêutica para a obtenção de fluxo biliar nos pacientes com AB⁸. Contudo, a fibrose progride rapidamente antes da cirurgia e, mesmo após a obtenção de drenagem biliar, ela pode continuar a intensificar-se, levando à hipertensão portal e cirrose¹². A etiologia da progressão da fibrose hepática permanece indeterminada na AB. Apesar de ser intuitivo associar fibrose e colestase, a evolução da primeira nos pacientes que se tornaram anictéricos com a portoenterostomia de Kasai sugere a existência de vias fibrogênicas não colestáticas. Isso poderia envolver mecanismos imunes ou não imunes, tais como estresse oxidativo e colangites recorrentes¹³.

Na AB, a progressão da fibrose hepática é rápida e agressiva¹⁴. O presente estudo tem como objetivo avaliar a evolução dos achados histológicos em pacientes com atresia biliar, com ênfase na progressão histológica da fibrose no período entre as biópsias hepáticas diagnóstica e cirúrgica (no momento da portoenterostomia).

Métodos

Pacientes e desenho do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de AB no Hospital das Clínicas-UFMG entre 1979 e 2016. A amostra foi não probabilística, composta inicialmente por 93 pacientes submetidos à portoenterostomia no hospital e que realizaram tanto a biópsia hepática diagnóstica (BHD) quanto a biópsia hepática cirúrgica (BHC). Desses, 42 foram excluídos pois haviam realizado as biópsias pré-operatórias em outros serviços ou o material

obtido era inadequado para análise. A amostra final do estudo foi de 51 pacientes, e, conseqüentemente, 102 biópsias.

Variáveis e definições

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

Variáveis clínicas: gênero, idade à biópsia hepática diagnóstica e idade à cirurgia.

Variáveis laboratoriais: albumina, coagulograma (AP - atividade de protrombina), enzimas tissulares (AST - aspartato aminotransferase e ALT - alanina aminotransferase) e canaliculares (GGT - gama glutamiltransferase e FA - fosfatase alcalina), exames à admissão, e dosagem de bilirrubinas (BT - bilirrubina total e BD - bilirrubina direta à admissão e no sexto mês de pós-operatório). A presença de fluxo biliar foi definida como BT menor do que 2 mg/dL no sexto mês após a portoenterostomia¹⁵.

Variável histopatológica: a análise histopatológica, às cegas, das lâminas de biópsia hepática foi realizada por dois patologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG, que desconheciam tanto os dados dos pacientes quanto a época de realização do exame. Cada fragmento de fígado foi fixado em formol salino a 10% e processado conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina. O bloco de parafina foi submetido a microtomia e, de cada bloco, foram obtidas cinco lâminas contendo cortes histológicos escalonados de 5,0 a 7,0 μm de espessura que foram corados pela hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Gomori ou de Masson, Picrosísírius e ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diastase.

O grau de fibrose e atividade inflamatória foram avaliados pela classificação de Metavir¹⁶ e Ishak¹⁷. A arquitetura lobular hepática foi classificada em preservada, parcialmente subvertida ou subvertida. Transformação gigantocelular e proliferação ductal foi avaliada quanto presença ou ausência. Colestase foi categorizada quanto à intensidade em leve, moderada ou acentuada e conforme a localização (*plugs* biliares). A biópsia por agulha foi considerada adequada quando apresentava pelo menos cinco tratos portais¹⁸ e a biópsia em cunha, pelo menos oito tratos portais¹⁹.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS[®]) versão 20 (IBM, Nova Iorque, EUA) e MedCalc versão 16.8.4. Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão, quando apresentavam

distribuição normal verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, ou mediana (Q1; Q3), quando não possuíam distribuição normal. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e porcentagem. A comparação das distribuições não normais entre dois grupos independentes foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, para comparação das médias com distribuição normal por meio do teste t de *Student* e para comparação das variáveis categóricas o teste Qui-quadrado de Pearson. Os dados das variáveis quantitativas e qualitativas dos grupos dependentes foram analisados através dos testes de Wilcoxon (não normal), Mc Nemar (duas categorias) e Mc Nemar Bowker (mais de 2 categorias), respectivamente.

As variáveis independentes foram: gênero, bilirrubina total e direta, enzimas hepáticas tissulares e canaliculares, albumina e atividade de protrombina, idade cirúrgica e achados histopatológicos.

A análise de confiabilidade dos dados histológicos foi realizada através da estatística Kappa para variáveis categóricas e do gráfico de Bland Altman e do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para variáveis quantitativas. A estatística Kappa determinou se havia, na análise histológica da BHD e da BHC, concordância entre os observadores. Para o coeficiente Kappa utilizou-se a classificação de Landis e Koch²⁰: <0 pobre; 0-0,19 desprezível; 0,2-0,39 leve; 0,4-0,59 moderada; 0,6-0,79 grande ou 0,8-1,0 quase perfeita. Para a correlação de CCI utilizou-se a seguinte classificação²¹: <0,4 pobre; >0,4 e ≤0,75 satisfatória ou ≥0,75 excelente. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

A análise da sobrevida com fígado nativo foi realizada através das curvas Kaplan-Meier e as suas comparações pelo teste de Wilcoxon.

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.

Resultados

Foram estudados 51 pacientes submetidos à portoenterostomia de Kasai e com material histológico adequado para avaliação tanto da biópsia diagnóstica quanto da cirúrgica. Desses, 26/51 (51%) pacientes eram do sexo masculino. A mediana de idade à BHD e à BHC foi 69 e 77 dias de vida, respectivamente. A mediana de bilirrubina total (BT) no sexto mês de pós-operatório foi 6 mg/dL (Q1; Q3 / 2; 10) e 11/51 (21,6%) pacientes apresentaram fluxo biliar. A Tabela 1 resume os dados clínicos e laboratoriais.

Tabela 1 - Descrição das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de atresia biliar

Variável	N= 51
Gênero (masculino / feminino)	26/25
Idade na admissão (dias)*	62,0 (48,0; 88,0)
Idade na BHD (dias)*	69,0 (54,0; 92,0)
Idade cirúrgica ou idade na BHC (dias)*	77,0 (62,0; 105,0)
Intervalo das biópsias (dias)*	8,0 (5,0; 15,0)
BT admissão (mg/dL)**	10,2±3,1
BD admissão (mg/dL)**	7,0±2,7
AST (U/L) admissão*	183,0 (130,0; 297,5)
ALT (U/L) admissão*	128,0 (79,5; 183,5)
FA (U/L) admissão*	513,5 (167,8; 791,8)
GGT (U/L) admissão*	521,0 (224,0; 936,8)
Albumina admissão (g/dL)*	4,0 (3,0; 4,0)
Coagulograma AP (%) admissão*	85,5 (75,0; 96,8)
BT 6° mês (mg/dL)*	6,0 (2,0; 10,0)
BD 6° mês (mg/dL)*	4,0 (1,1; 7,4)

* mediana (Q1; Q3)

** média±DP

Análise de concordância entre examinadores referente a histologia

As comparações das variáveis descritivas categóricas entre os dois patologistas referentes à BHD foram quase perfeitas para arquitetura lobular, transformação gigantocelular, intensidade da colestase, proliferação ductal, grau de fibrose tanto pelo escore de Metavir quanto por Ishak e atividade inflamatória por Metavir. A correlação foi grande para localização da colestase e atividade inflamatória por Ishak. Na análise da BHC, a concordância foi quase perfeita para arquitetura lobular, transformação gigantocelular e grau de fibrose por Ishak. Grande para proliferação ductal, intensidade da colestase e atividade inflamatória e fibrose por Metavir. Moderada para localização da colestase e atividade inflamatória por Ishak (TABELA 2). Na análise da concordância entre os observadores para avaliação do número de espaços porta, observou-se uma excelente correlação em ambas biópsias, dados que foram confirmados pelos gráficos de Bland Altman (TABELA 2).

Tabela 2 - Análise de concordância entre examinadores referentes a histologia de 51 pacientes com diagnóstico de atresia biliar

Tipo de biópsia	Variáveis	Kappa (EP Kappa)	Valor-p
BHD	Arquitetura lobular	0,932 (0,047)	<0,0001
BHC	Arquitetura lobular	0,807 (0,075)	<0,0001
BHD	Transformação gigantocelular	0,963 (0,037)	<0,0001
BHC	Transformação gigantocelular	0,932 (0,046)	<0,0001
BHD	Colestase localização	0,775 (0,089)	<0,0001
BHC	Colestase localização	0,480 (0,120)	<0,0001
BHD	Colestase intensidade	0,852 (0,070)	<0,0001
BHC	Colestase intensidade	0,769 (0,083)	<0,0001
BHD	Proliferação ductal	1,000 (0,000)	<0,0001
BHC	Proliferação ductal	0,697 (0,162)	<0,0001
BHD	Atividade inflamatória Metavir	0,904 (0,055)*	<0,05
BHC	Atividade inflamatória Metavir	0,695 (0,087) *	<0,05
BHD	Fibrose Metavir	0,968 (0,032)*	<0,05
BHC	Fibrose Metavir	0,695 (0,087)*	<0,05
BHD	Atividade inflamatória Ishak	0,714 (0,066)*	<0,05
BHC	Atividade inflamatória Ishak	0,432 (0,102)*	<0,05
BHD	Fibrose Ishak	0,968 (0,024)*	<0,05
BHC	Fibrose Ishak	0,841 (0,053)*	<0,05
BHD	Nº espaço porta	0,991 (0,983; 0,995)**	<0,0001
BHC	Nº espaço porta	0,991 (0,985; 0,995)**	<0,0001

*Kappa ponderado

**Coeficiente correlação intraclasse (IC95%)

Comparação das biópsias hepáticas diagnósticas e cirúrgicas

Os principais achados histológicos para o diagnóstico da AB foram: proliferação ductal, *plugs* biliares e fibrose portal. Proliferação ductal foi observada em 86,3% dos pacientes na BHD, *plugs* biliares em 78,4% e fibrose portal em 84,3%. Ao se analisar as BHC, as mesmas alterações histológicas ocorreram em 86,3%, 78,4% e 92,2%, respectivamente.

A mediana de tempo entre as biópsias foi de 8 dias. O número de tratos portais apresentou diferença estatisticamente significativa ($p<0,0001$) entre os exames, sendo a média de 8 na BHD e 17 na BHC. As BHD foram todas realizadas por agulha. Já as BHC, 60% foram em cunha e 40% por agulha. A arquitetura lobular estava preservada em 52,9% e subvertida em 9,8% das BHD, enquanto nas BHC esses valores foram 23,5% e 25,5%, respectivamente ($p=0,001$). Cirrose foi mais frequente na biópsia cirúrgica tanto pelo escore de Metavir ($p=0,006$) quanto pelo de Ishak ($p=0,016$). Não houve diferença com significância estatística entre as biópsias quanto às variáveis histopatológicas transformação gigantocelular, presença e intensidade da colestase, *plugs* biliares, proliferação ductal e atividade inflamatória em ambos os escores (TABELA 3).

Tabela 3 - Comparação das biópsias hepáticas diagnósticas e cirúrgicas de 51 pacientes com diagnóstico de atresia biliar

(Continua)

Variável	BHD	BHC	Valor-p
Idade (dias)	69,0 (54,0; 92,0)	77,0 (62,0; 105,0)	<0,0001 ¹
Nº de Tratos portais média±DP	8,0 (8,0; 10,0)	17,0 (11,0; 20,0)	<0,0001 ¹
Arquitetura lobular			
Preservada	27 (52,9%)	12 (23,5%)	0,001 ³
Parcialmente subvertida	19 (37,3%)	26 (51,0%)	
Subvertida	5 (9,8%)	13 (25,5%)	
Cirrose Metavir			
Sim	2 (3,9%)	12 (23,5%)	0,006 ²
Não	49 (96,1%)	39 (76,5%)	
Cirrose Ishak			
Sim	1 (2,0%)	8 (15,7%)	0,016 ²
Não	50 (98,0%)	43 (84,3%)	
Transformação gigantocelular			
Sim	32 (62,7%)	30 (58,8%)	0,791 ²
Não	19 (37,3%)	21 (41,2%)	
Colestase			
Sim	46 (90,2%)	48 (94,1)	0,625 ²
Não	5 (9,8%)	3 (5,9)	
Colestase			
Leve	18 (39,1%)	19 (39,6%)	0,135 ³
Moderada	22 (47,8%)	19 (39,6%)	
Acentuada	6 (13,1%)	10 (20,8%)	

¹Teste Wilcoxon; ²Teste Mc Nemar; ³Teste Mc Nemar Bowker

Tabela 3 - Comparação das biópsias hepáticas diagnósticas e cirúrgicas de 51 pacientes com diagnóstico de atresia biliar

(Conclusão)			
Variável	BHD	BHC	Valor-p
<i>Plugs biliares</i>			
Sim	40 (78,4%)	40 (78,4%)	1 ²
Não	11 (21,6%)	11 (21,6%)	
<i>Proliferação ductal</i>			
Sim	44 (86,3)	44 (86,3)	1 ²
Não	7 (13,7)	7 (13,7)	
<i>Fibrose Metavir</i>			
0	8 (15,7)	4 (7,8)	0,038 ³
1	18 (35,3)	7 (13,7)	
2	13 (25,5)	19 (37,3)	
3	10 (19,6)	9 (17,6)	
4	2 (3,9)	12 (23,5)	
<i>Atividade inflamatória Metavir</i>			
0	27 (52,9)	25 (49,0)	0,254 ³
1	21 (41,2)	19 (37,3)	
2	3 (5,9)	7 (13,7)	
<i>Fibrose Ishak</i>			
0	8 (15,7)	4 (7,8)	0,252 ³
1	8 (15,7)	2 (3,9)	
2	8 (15,7)	5 (9,8)	
3	11 (21,6)	13 (25,5)	
4	11 (21,6)	12 (23,5)	
5	4 (7,8)	7 (13,7)	
6	1 (2,0)	8 (15,7)	
<i>Atividade inflamatória Ishak</i>			
Mediana (Q1;Q3)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,984 ¹

¹Teste Wilcoxon; ²Teste Mc Nemar; ³Teste Mc Nemar Bowker

Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes que progrediram ou não a fibrose, segundo Metavir

Ao se comparar o escore Metavir para fibrose das biópsias (BHD x BHC) de cada paciente, verificou-se que em 29/51 (56,9%) delas o escore aumentou em um ou mais pontos, sendo que houve evolução para cirrose em 11/29 (37,9%) pacientes que apresentaram progressão da fibrose. Nos 22 pacientes em que não se verificou progressão, 16/51 (31,4%) mantiveram o grau de fibrose e 6/51 (11,8%) apresentaram redução da mesma.

Não houve diferença com significância estatística entre os pacientes que progrediram ou não a fibrose em relação as variáveis pesquisadas (BT e BD da admissão e do sexto mês de pós-operatório e o intervalo das biópsias). A mediana da idade cirúrgica daqueles

que evoluíram a fibrose hepática foi de 77 dias, sendo que, nos 11 pacientes que progrediram à cirrose, essa mediana foi de 92 dias. Os dados clínicos e laboratoriais desses pacientes estão descritos na Tabela 4.

Ao se realizar essa mesma avaliação, mas usando o escore Ishak, observou-se que 31/51 (60,8%) pacientes intensificaram o grau de fibrose, 13 (25,5%) mantiveram e 7 (13,7%) diminuíram.

Houve, pelos critérios do escore Metavir, aumento da atividade inflamatória em 12/51 (23,5%) pacientes, diminuição em 6 (11,8%) e manutenção em 33 (64,7%). Resultados semelhantes foram observados pelo escore Ishak, que demonstrou uma intensificação da atividade inflamatória em 9/51 (17,7%) pacientes, redução em 10 (19,6%) e estabilização em 32 (62,7%).

Tabela 4 - Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes que progrediram ou não a fibrose segundo Metavir

Variável	Progrediu a fibrose (n=29)	Não progrediu a fibrose (n=22)	Valor-p
Idade à cirurgia (dias) Mediana (Q1; Q3)	77,0 (62,5; 99,5)	75,0 (56,0; 108,5)	0,775 ¹
BT admissão Média ±DP	9,6±2,3	11,1±3,7	0,099 ²
BD admissão Média ±DP	6,6±2,0	7,6±3,2	0,200 ²
BT 6º mês Mediana (Q1; Q3)	8,0 (1,5; 9,5)	4,5 (3,5; 13,0)	0,863 ¹
BD 6º mês Mediana (Q1; Q3)	4,9 (0,8 ; 7,6)	3,6 (1,4 ; 8,0)	0,797 ¹
Intervalo da biópsia (dias) Mediana (Q1; Q3)	8,0 (5,5; 15,0)	9,5 (4,8; 15,3)	0,962 ¹

¹Teste de Mann Whitney; ²Teste t *Student*.

Comparação dos pacientes com e sem cirrose na BHC, segundo Metavir

Cirrose foi observada em 12/51 (23,5%) biópsias cirúrgicas. A variável clínica idade à cirurgia apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à presença ou ausência de cirrose na BHC ($p=0,024$), sendo que os pacientes cirróticos foram operados mais

tardiamente, mediana de idade de 92 dias, enquanto nos não cirróticos a mediana de idade cirúrgica foi de 71 dias. Não houve diferença com significância estatística entre os pacientes com ou sem cirrose em relação as variáveis pesquisadas (BT e BD da admissão e do sexto mês de pós-operatório e fluxo biliar) (TABELA 5).

Tabela 5 - Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes com ou sem cirrose segundo Metavir

Variável	Cirrose (n=12)	Ausência de cirrose (n=39)	Valor-p
Idade à cirurgia (dias) Mediana (Q1; Q3)	92,0 (77,0; 123,0)	71,0 (59,0; 94,0)	0,024 ¹
BT admissão Mediana (Q1; Q3)	10,0 (8,0; 10,0)	10,0 (8,0; 12,0)	0,198 ¹
BD admissão Mediana (Q1;Q3)	7,0 (5,0 ; 7,0)	7,0 (5,0 ; 9,0)	0,508 ¹
BT 6º mês Mediana (Q1; Q3)	8,0 (2,0; 17,0)	5,0 (2,0; 9,0)	0,639 ¹
BD 6º mês Mediana (Q1;Q3)	7,2 (1,1 ; 11,8)	5,0 (2,0; 9,0)	0,457 ¹
BT 6º mês < 2 mg/dL (fluxo biliar)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	1,000 ²
≥ 2 mg/dL (sem fluxo biliar)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	

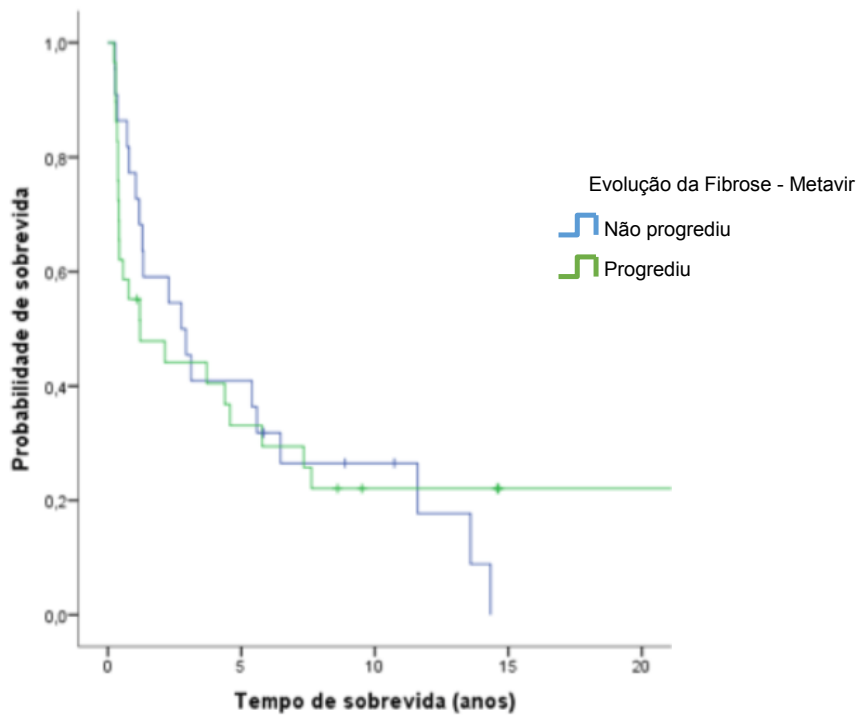
¹Teste de Mann Whitney; ²Teste de Qui-quadrado de Pearson.

Sobrevida

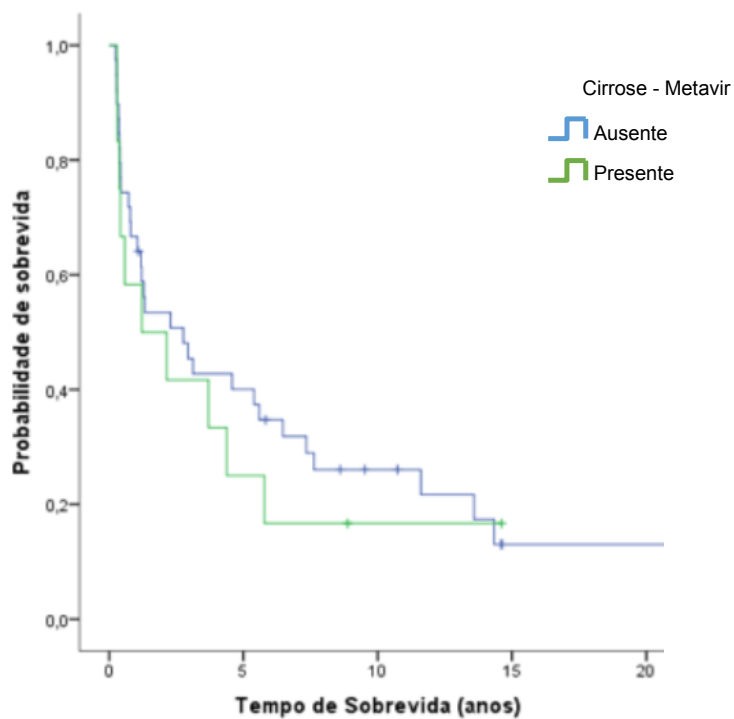
A sobrevida com fígado nativo foi de 64,7% em 1 ano, 52,6% em 2 anos, 36,4% em 5 anos e 23,9% em 10 anos.

Progressão ou não da fibrose, avaliada pelo escore Metavir, não se correlacionou à sobrevida com fígado nativo (Wilcoxon $\chi^2=0,650$ $p=0,420$) (FIGURA 1A). Assim como a presença ou ausência de cirrose no momento da portoenterostomia também não associou a sobrevida sem o transplante hepático (Wilcoxon $\chi^2=0,412$, $p=0,521$) (FIGURA 1B).

Figura 1 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida com fígado nativo. (A) Evolução da fibrose. (B) Presença ou ausência de cirrose



(A)



(B)

Discussão

O presente estudo avaliou a intensidade da fibrose ao diagnóstico e sua progressão no intervalo entre as biópsias diagnóstica e cirúrgica (BHD e BHC). A comparação histológica em momentos distintos e que antecedem a realização da portoenterostomia pode contribuir para a compreensão dos diferentes resultados cirúrgicos dessa grave doença. A literatura traz estudos avaliando as características histológicas com melhor acurácia para o diagnóstico da AB assim como a correlação entre os achados à biópsia hepática cirúrgica e sobrevida. Considerando que estudos para avaliar a progressão da fibrose hepática nos pacientes com AB são escassos^{19,22}, esse trabalho visa contribuir com mais dados na literatura sobre a evolução da fibrose antes da portoenterostomia.

Proliferação ductal, fibrose portal e ausência de fibrose sinusoidal são as principais características histológicas associadas à AB¹¹. Zerbini *et al.*, ao analisarem biópsias hepáticas de pacientes com colestase neonatal e com a finalidade de distinguir causas obstrutivas e não obstrutivas, concluíram que *plugs* biliares e proliferação ductal são os principais marcadores de colestase obstrutiva¹⁰. No presente estudo, *plugs* biliares e proliferação ductal ocorreram em 78,4% e 86,3% das biópsias hepáticas analisadas, respectivamente, enfatizando a importância desses achados para o diagnóstico de AB e corroborando os dados da literatura.

Nessa casuística, fibrose foi visualizada em 88,2% das amostras, tanto pelo escore Metavir quanto Ishak, similar ao do estudo multicêntrico brasileiro no qual a análise histológica hepática demonstrou fibrose em 84,1% dos pacientes com AB⁵. Rastogi *et al.* verificaram que mais da metade dos casos de AB estudados apresentaram fibrose moderada ou acentuada na biópsia pré-laparotomia²³. Dados semelhantes foram obtidos na presente casuística, em que 49% das amostras já demonstravam fibrose moderada ou acentuada (F2-4) ao diagnóstico, segundo os critérios de Metavir. Esses dados reforçam a ideia de que a maioria das crianças com AB já possui algum grau de fibrose hepática ao diagnóstico e que sua progressão é rápida. Além disso, sua presença foi mais acentuada nos pacientes cujo diagnóstico ocorreu tardiamente, conforme observado nessa casuística, quando se avaliou as BHC.

Nessa avaliação, constatou-se que houve evolução histológica da doença entre as biópsias e que a arquitetura lobular apresentou-se mais subvertida na BHC quando comparada à BHD. Ao se comparar as BHD e BHC de cada paciente, verificou-se progressão da fibrose em 56,9% e em 60,8% dos pacientes pelo escore Metavir e Ishak, respectivamente, em uma mediana de intervalo de oito dias. Além disso, cirrose foi mais frequente na BHC, tanto pelo escore Metavir quanto por Ishak, destacando uma rápida progressão histológica na doença. Lampela *et al.*, ao compararem a BHC ao material histológico obtido de fígado nativo de

crianças, com mediana de idade de 4,2 anos, submetidas à portoenterostomia de Kasai bem sucedida, observaram rápida progressão da fibrose nos pacientes com fluxo biliar adequado¹⁹. Tanano *et al.* estabeleceram um paralelo entre a BHC e a biópsia hepática de 26 pacientes realizada, em média, 22 meses após a portoenterostomia de Kasai. Verificaram que houve progressão da fibrose em 16/19 (84,2%) pacientes que obtiveram fluxo biliar e em todos os sete pacientes que não alcançaram drenagem biliar. Além disso, a progressão da fibrose foi mais acentuada no grupo dos ictericos²². Percebe-se, portanto, que o insucesso cirúrgico, ausência de fluxo, é um fator que contribui para a rápida evolução da fibrose, mas fica evidente que a presença de drenagem biliar não impede sua progressão. Ainda não está claro porque a fibrogênese é tão rápida e intensa na AB. O melhor entendimento do processo de desenvolvimento da fibrose hepática pode ser essencial para o esclarecimento da patogênese da AB.

No presente estudo, não houve diferença com significância estatística entre os pacientes que intensificaram ou não o grau da fibrose em relação à idade cirúrgica. Contudo, se avaliarmos apenas os 11 pacientes que progrediram de fibrose para cirrose, a mediana de idade cirúrgica foi de 92 dias de vida, enquanto naqueles em que a fibrose não evoluiu, foi de 75 dias. A presença ou ausência de cirrose na BHC apresentou relação estatisticamente significativa com a idade cirúrgica, sugerindo a importância dessa variável clínica na evolução da fibrose. Autores sugerem uma relação entre a idade à cirurgia e o grau de dano ou fibrose hepática^{14,24}.

Apesar de ser convencionalmente descrita como irreversível, a fibrose hepática tem sido considerada um processo reversível em algumas doenças hepáticas, desde que haja intervenção oportuna nos mecanismos patológicos subjacentes. Ainda assim, tal evidência na AB ainda é limitada^{12,13}. Tomita *et al.* verificaram que 7/15 (46,7%) pacientes que alcançaram sobrevida com fígado nativo em longo prazo apresentaram diminuição da fibrose. Esse grupo de autores comparou biópsias cirúrgicas e pós-operatórias, obtidas em intervalos que variaram entre 2 e 18 anos¹². No presente estudo, verificou-se uma redução da fibrose pelo escore Metavir em 6/51 (11,8%) pacientes. Tal observação, baseado na literatura atual e na histologia da doença, não seria esperada, já que a portoenterostomia ainda não havia sido realizada. Especula-se que essa redução da fibrose tenha ocorrido devido a possíveis erros de amostragem²⁵, haja vista que a progressão e intensidade da fibrose não são homogêneas no parênquima hepático^{22,26}.

O grau de fibrose hepática é uma das avaliações mais importantes para o diagnóstico e prognóstico da doença hepática crônica²⁷. Shteyer *et al.* verificaram que o grau de fibrose no momento da portoenterostomia foi um dos determinantes da sobrevida com fígado

nativo²⁴. Weerasooriya *et al.* classificaram a fibrose, de acordo com a gravidade, em três tipos: discreta, moderada e acentuada. Para esses autores, houve correlação entre a intensidade da fibrose e menor sobrevida com fígado nativo¹⁴. Entretanto, outros estudos não encontraram associação significativa entre essas duas variáveis^{28,29}. Os resultados controversos em relação à fibrose podem ser explicados pelas diferentes técnicas e sistemas de escores utilizados para quantificá-la³⁰. Além disso, existem dificuldades inerentes à análise da sua extensão, envolvendo a amostra histológica e os métodos de coloração²⁷.

No presente estudo, a presença de cirrose à época da portoenterostomia não se correlacionou à sobrevida com fígado nativo, assim como a progressão da fibrose não se associou à sobrevida sem o transplante hepático. Entretanto, deve-se ponderar que o estudo é limitado quanto à avaliação de sobrevida, devido ao tamanho da casuística.

Observou-se uma concordância "grande" ou "quase perfeita" para o estadiamento da fibrose pelos escores Metavir ou Ishak, tanto na biópsia diagnóstica quanto na cirúrgica. Tais dados são semelhantes aos da literatura. Goodman *et al.* citam que a maioria das publicações que usaram estatística Kappa para avaliar os escores de pontuação para fibrose em doenças hepáticas, como Metavir e Ishak, mostraram níveis de concordância variando de "moderada" a "quase perfeita" (Kappa 0,5-0,9)³¹. Tanto as divergências, entre os patologistas, durante a interpretação das biópsias quanto os sistemas de escores utilizados são fatores que podem interferir na avaliação histopatológica²⁷, fatos não observados nesse estudo.

A representatividade do material obtido na biópsia hepática é importante para a análise histológica. Quando cuidadosamente estudada, a biópsia possui acurácia de 95% se a amostra contém de cinco a sete tratos portais¹⁸. No presente estudo, houve diferença quanto ao número de espaços porta entre as duas biópsias. Acredita-se que essa diferença possa ter influenciado nos resultados, considerando que a biópsia hepática diagnóstica foi obtida por punção e a cirúrgica por meio de punção por visualização direta e/ou ressecção em cunha, fato que poderia garantir um maior número de tratos portais²². Pape *et al.* relatam que o grau de fibrose foi semelhante nas biópsias hepáticas por agulha e em cunha nas crianças com AB³⁰. Entretanto, o fato da biópsia em cunha poder incluir tecido capsular ou subcapsular, região em que a atividade histológica e a fibrose podem ser superestimadas²⁷, configura-se uma limitação do estudo. Apesar disso, essas questões não invalidam os resultados, que sugerem uma rápida progressão da fibrose hepática como consequência comum de agressões ao parênquima hepático ainda sem etiopatogenia bem definida pela literatura.

O estudo foi retrospectivo, fato que dificultou a recuperação de material para avaliação histológica e, conseqüentemente, causou a exclusão de um grande número de

pacientes na análise final. O tamanho reduzido da amostra, justificado pelos rigorosos critérios de inclusão (ambas biópsias hepáticas realizadas no serviço e número mínimo de espaços porta nas amostras) e pela raridade da doença, é outra limitação do presente estudo.

A comparação de biópsias hepáticas em dois momentos distintos demonstra como a doença evolui em um curto período de tempo. Em alguns casos, intervalos de apenas oito dias já foram suficientes para se observar uma progressão da fibrose. Os dados do presente estudo confirmam que a maioria das crianças com AB já apresenta fibrose hepática ao diagnóstico. A presença de cirrose correlacionou-se à idade cirúrgica, sugerindo a importância desta variável na evolução da fibrose, apesar de cirrose não ter sido associada à sobrevida com fígado nativo ou à drenagem biliar.

REFERÊNCIAS

- 1 Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, Barker CC, Ng VL. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011; **31**: 1485–1493.
- 2 Sokol RJ, Mack CL, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 4–21.
- 3 Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; **1**: 28.
- 4 Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* 2001; **13**: 435–440.
- 5 Carvalho E de, Santos JL dos, Silveira TR da, Kieling CO, Silva LR, Porta G *et al*. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)* 2010; **86**: 473–479.
- 6 Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadžić N, Mack CL *et al*. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 154–168.
- 7 Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH *et al*. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; **23**: 1682–1692.
- 8 de Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)* 2007; **83**: 105–120.
- 9 Sokol RJ, Shepherd RW, Superina RA, Bezerra JA, Robuck PR, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology* 2007; **46**: 566–581.
- 10 Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG *et al*. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; **10**: 793–799.
- 11 Russo PA, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M *et al*. Design and Validation of the Biliary Atresia Research Consortium Histologic Assessment System for Cholestasis in Infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 357–362.
- 12 Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N *et al*. Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: Development of a novel scoring system using histology and standard liver tests. *J Hepatol* 2014; **60**: 1242–1248.
- 13 Haafiz AB. Liver fibrosis in biliary atresia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **4**: 335–343.
- 14 Weerasooriya VS, White F V, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004; **144**: 123–125.
- 15 Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, Chittmitrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; **42**: 2102–2105.

- 16 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; **24**: 289–293.
- 17 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; **22**: 696–699.
- 18 Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press: Cambridge, 2014, pp 155–176.
- 19 Lampela H, Kosola S, Hikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. Native Liver Histology After Successful Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Clin Gastroenterol* 2014; **48**: 721–728.
- 20 Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; **33**: 159–174.
- 21 Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. Wiley-Interscience: New York, 2003.
- 22 Tanano H, Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Kawahara H, Kubota A *et al.* Proposal of fibrosis index using image analyzer as a quantitative histological evaluation of liver fibrosis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2003; **19**: 52–56.
- 23 Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 97–102.
- 24 Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White F V, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; **42**: 93–99.
- 25 Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 1449–1457.
- 26 Kim SY, Seok JY, Han SJ, Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 198–202.
- 27 Standish RA. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; **55**: 569–578.
- 28 Superina RA, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman FC *et al.* The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg* 2011; **254**: 577–585.
- 29 Nightingale S, Stormon MO, O’Loughlin E V, Shun A, Thomas G, Benchimol EI *et al.* Early Post-Hepatportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; **64**: 203–209.
- 30 Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transplant* 2009; **15**: 876–882.
- 31 Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; **47**: 598–607.

6 COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

Esse trabalho abordou a experiência da equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no seguimento, nos últimos 36 anos, de pacientes com AB. A atresia biliar é uma doença na qual a idade cirúrgica é fator fundamental na obtenção de melhores resultados. Por isso, é imperativo o acesso precoce dos pacientes ao centro terciário para propedêutica da icterícia colestática.

A idade cirúrgica maior que 90 dias de vida foi identificada como fator de risco independente para ausência de fluxo biliar, o que reforça a importância dessa variável clínica nos resultados. A menor idade cirúrgica é fundamental para alcançar drenagem biliar e esta, por sua vez, é a variável primordial para maior sobrevida com fígado nativo.

A atresia biliar é uma doença com alta morbimortalidade. Apenas um terço e um quarto dos pacientes dessa casuística sobreviveu cinco e dez anos, respectivamente, sem o transplante hepático.

A presença de drenagem biliar e a ausência de malformações estruturais relacionadas à atresia biliar são importantes para maior sobrevida com fígado nativo. Não se pode modificar a evolução das crianças com malformação, mas a chance de se obter fluxo biliar adequado pode ser aumentada através da realização precoce da portoenterostomia de Kasai.

O diâmetro do remanescente ductal do *porta hepatis* maior ou igual a 150 μm não prediz presença de drenagem biliar ou maior sobrevida com fígado nativo. A dificuldade em se mensurar tais ductos, considerando apenas o de maior calibre e não a média de todos os ductos encontrados, assim como o tamanho amostral do estudo podem ter influenciado os resultados.

Ausência de cirrose no momento da portoenterostomia não foi determinante para o estabelecimento de fluxo biliar ou a maior sobrevida com fígado nativo. A relação entre intensidade da fibrose e prognóstico apresenta resultados controversos na literatura. Contradição que talvez possa ser explicada pelas diferentes técnicas e sistemas de escores utilizados para quantificar a fibrose. Além disso, há dificuldades inerentes à análise da extensão da fibrose, envolvendo a amostra histológica e os métodos de coloração.

A comparação de biópsias hepáticas em dois momentos distintos demonstra como a doença evolui em um curto período de tempo. Em alguns casos, intervalos de apenas oito dias já foram suficientes para se observar progressão da fibrose. Os dados do presente estudo confirmam que a maioria das crianças com AB já apresenta fibrose hepática ao diagnóstico. A presença de cirrose correlacionou-se à idade cirúrgica, sugerindo a importância dessa variável

na evolução da doença. Apesar de cirrose não ter sido associada à sobrevida com fígado nativo ou à drenagem biliar.

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 - Protocolo de avaliação histológica

Nome: _____ Registro: _____

Biópsia Hepática pré-operatória: (1) sim (2) não

Número da biópsia: _____ Tipo: _____

ARQUITETURA LOBULAR

- Arquitetura lobular: (1) Preservada (2) Subvertida (3) Parcialmente subvertida

ALTERAÇÕES INTRALOBULARES

- Fenômenos degenerativos: (1) sim (2) não
(4) degeneração hidrópica (8) deg. baloniforme (16) Esteatose
- Transformação gigantocelular:
(1) Ausente (2) Leve (1-10) (3) Moderada (10-20) (4) Acentuada (>30)
- Necrose focal dos hepatócitos: (1) sim (2) não
- Infiltrado inflamatório: (1) Mononuclear (2) PMN
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Eritropoiese focal: (1) sim (2) não
- Colestase: (1) Intracitoplasmática (2) Intracanalicular
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Células de Kupffer: hipertrofia e hiperplasia (1) sim (2) não
(4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
fagocitose SOE: (1) sim (2) não

ALTERAÇÕES PORTAIS

- Número de espaço porta: _____
- Fibrose: (1) sim (2) não METAVIR: _____ ISHAK: _____
- Proliferação ductal: (1) sim (2) não (4) Marginal (8) Não marginal
- Alterações do epitélio ductal: (1) degeneração (2) regeneração (3) hiperplasia
- Colestase ductal: (0) Ausente (4) Leve (8) Moderada (16) Acentuada
- Infiltrado inflamatório: (1) Mononuclear (2) PMN
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado

CONCLUSÃO

- Compatível com AVB: (1) sim (2) não (3) S.I

Nome: _____ Registro: _____

Biópsia hepática cirúrgica: (1) sim (2) não

Número da biópsia: _____ Tipo: _____

ARQUITETURA LOBULAR

- Arquitetura lobular: (1) Preservada (2) Subvertida (3) Parcialmente subvertida

ALTERAÇÕES INTRALOBULARES

- Fenômenos degenerativos: (1) sim (2) não
(4) degeneração hidrópica (8) deg. baloniforme (16) Esteatose
- Transformação gigantoceular:
(1) Ausente (2) Leve (1-10) (3) Moderada (10-20) (4) Acentuada (>30)
- Necrose focal dos hepatócitos: (1) sim (2) não
- Infiltrado inflamatório: (1) Mononuclear (2) PMN
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Eritropoiese focal: (1) sim (2) não
- Colestase: (1) Intracitoplasmática (2) Intracanalicular
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Células de Kupffer: hipertrofia e hiperplasia (1) sim (2) não
(4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
fagocitose SOE: (1) sim (2) não

ALTERAÇÕES PORTAIS

- Número de espaço porta: _____
- Fibrose: (1) sim (2) não METAVIR: _____ ISHAK: _____
- Proliferação ductal: (1) sim (2) não (4) Marginal (8) Não marginal
- Alterações do epitélio ductal: (1) degeneração (2) regeneração (3) hiperplasia
- Colestase ductal: (0) Ausente (4) Leve (8) Moderada (16) Acentuada
- Infiltrado inflamatório: (1) Mononuclear (2) PMN
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado

PORTA-HEPATIS



- Proliferação ductal: (0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado

- Fibrose: (1) sim (2) não METAVIR: _____ ISHAK: _____
*** (0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Lesões do epitélio ductal: 0) Ausente (4) Degenerado (8) Met. escamosa (16) Outros
- Infiltrado inflamatório: (1) Mononuclear (2) PMN
(0) Ausente (4) Leve (8) Moderado (16) Acentuado
- Calibre do ducto: _____ micrômetros. SCORE: _____

CONCLUSÃO

- Compatível com AVB: (1) sim (2) não (3) S.I

Anexo C - Parecer do Comitê de Ética

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

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