

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA – IMIP

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSA DE INICIAÇÃO

CIENTÍFICA EM MEDICINA JUNTO AO CNPQ – IMIP

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO

EM SAÚDE EM PACIENTES COM ATRESIA DE VIAS

BILIARES NO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL

PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP) – ESTUDO

DESCRITIVO

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND EVALUATION OF

HEALTH CARE IN PATIENTS WITH BILIARY ATRESIA IN

THE INSTITUTE OF INTEGRAL MEDICINE PROFESSOR

FERNANDO FIGUEIRA (IMIP) - DESCRIPTIVE STUDY

**Recife, 2018**

Projeto apresentado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) como trabalho de conclusão de curso de bacharelado em medicina. Financiado pelo Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica em Medicina junto ao CNPq – IMIP.

Autor: Caline Siqueira de Medeiros

Graduanda do 12º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Rua João Ramos, 285, apto. 1502. CEP 52010-080. Graças, Recife – PE. CEP 52011-080.

Colaborador: Eduardo Vidal de Holanda

Graduando do 12º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Av. Eng. Domingos Ferreira, 4040, apto. 1004. Boa Viagem, Recife – PE. CEP 51021-040.

Orientador: Rodrigo Melo Gallindo

Tutor do curso de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde. Cirurgião Pediátrico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Mestre e Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Rua Professor Trajano de Mendonça, 320, apto. 602. Torre, Recife – PE. CEP: 50710-200.

## RESUMO

**Introdução:** a atresia de vias biliares (AVB) é uma patologia pediátrica rara, mas é a principal causa de transplante hepático em crianças, se não revertida com a realização da portoenterostomia em Y-de-Roux (cirurgia de Kasai) em tempo adequado. Nota-se tendência de atraso do procedimento cirúrgico em todo o Brasil, sendo necessária investigação das de sua causa. **Objetivo:** determinar o perfil epidemiológico do paciente com AVB e avaliar a atenção em saúde voltada para este no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Método:** foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, transversal, a partir de prontuários dos pacientes com diagnóstico de AVB acompanhados no IMIP entre 1996 e 2015. **Resultados:** dos 72 pacientes da amostra inicial, somente 52 pacientes tiveram prontuários completamente disponibilizados pelo arquivo do IMIP. Dentre os 26 pacientes incluídos, a média de idade à admissão foi de 87,9 dias ( $\pm 57,9$ ), com realização de ultrassonografia (USG) em 24 casos e necessidade de repetição do exame em 10. A cirurgia de Kasai foi realizada em 50% dos pacientes, sendo 38,4% no tempo adequado. Dos pacientes operados tardiamente, 25% foram transplantados e 50% foram a óbito, enquanto que, entre os 4 operados em tempo hábil, somente um foi transplantado e não houve óbitos. **Conclusão:** as dificuldades diagnósticas, em especial, falha de suspeição de AVB, na atenção básica ou terciária, além de um percentual de 41,6% de USG com resultados falso-negativos retardaram o momento cirúrgico, confirmando o pior desfecho do paciente operado tardiamente.

**PALAVRAS-CHAVE:** atresia de vias biliares; portoenterostomia hepática; diagnóstico; epidemiologia; prognóstico; criança.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Biliary atresia (BA) is a rare pediatric pathology, but it is the main cause of liver transplantation in children, if not reversed with the realization of the Roux-en-Y portoenterostomy (Kasai surgery) in adequate time. There is a tendency for the surgical procedure to be delayed throughout Brazil and an investigation of its cause is necessary.

**Objective:** to determine the epidemiological profile of the patient with BA and to evaluate the health care focused on it at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Methods:** a descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out from the medical records of patients with a diagnosis of BA followed up at IMIP between 1996 and 2015. **Results:** of the 72 patients in the initial sample, only 52 patients had complete records available from the IMIP archive. Among the 26 patients included, the mean age at admission was 87,9 days ( $\pm 57,9$ ), with achievement of ultrasonography USG in 24 cases and need to repeat the exam in 10. The Kasai surgery were performed in 50% of the patients, 38.4% of which were at the appropriate time. Of the patients who were operated on late, 25% were transplanted and 50% died, while among the 4 operated on time, only one was transplanted and there were no deaths. **Conclusion:** the diagnostic difficulties, in particular, failure to suspect BA in primary or tertiary care, in addition to a percentage of 41.6% of USG with false-negative results, delayed the surgical moment, confirming the worst outcome of the late-onset patient.

**KEY WORDS:** biliary atresia; hepatic portoenterostomy; diagnosis; epidemiology; prognosis; child

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	1
2.	OBJETIVOS .....	9
3.	MÉTODOS .....	9
4.	RESULTADOS .....	11
5.	DISCUSSÃO.....	14
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

## 1. INTRODUÇÃO

A atresia de vias biliares (AVB) é uma patologia pediátrica, caracterizada pela ausência ou obliteração, total ou parcial, dos ductos biliares extra-hepáticos devido a um processo fibroinflamatório levando a um quadro colestático.<sup>1-3</sup> A AVB é considerada a principal causa de transplante hepático (TxH) em crianças com uma incidência média de um a cada 20.000 nascidos vivos e sua distribuição universal é variável, sendo mais comum na Ásia e na região do Pacífico. A doença é diagnosticada em aproximadamente 5 a 6 por 100.000 nascidos vivos no Reino Unido e nos Estados Unidos, 10,6 por 100.000 nascidos vivos no Japão e 32 por 100.000 nascidos vivos na Polinésia Francesa. Quanto ao sexo, há um ligeiro predomínio no sexo feminino, numa proporção de 1,4:1.<sup>1,4-9</sup>

A AVB é classificada de duas maneiras de acordo com a época que ocorre a obliteração das vias biliares. A primeira é a forma embrionária/fetal, precoce ou sindrômica, que corresponde a 10 a 20% dos casos e está frequentemente associada a outras malformações<sup>10</sup>. A anomalia mais frequente é síndrome da poliesplenia, observada em 8 a 12% dos portadores de AVB e caracterizada pela presença de poliesplenia ou asplenia associada a fígado na linha média, interrupção da veia cava superior, veia porta pré-duodenal, *situs inversus* e/ou má-rotação intestinal. Outras malformações podem ser observadas, como anomalias cardíacas, pâncreas anular, síndrome dos cílios imóveis, atresia duodenal, atresia esofágica, rins policísticos, fissura palatina e atresia jejunal. A segunda é a forma perinatal/pós-natal, tardia ou não-sindrômica, representando 80 a 90% dos casos, geralmente ocorre de forma isolada. Na AVB, a obstrução do lúmen dos ductos biliares pode acometer qualquer parte da árvore biliar extra-hepática, sendo o sítio de obliteração a base para uma classificação dos tipos de atresia. No tipo 1 ( $\cong$ 5%), a obliteração acomete o colédoco e os ductos proximais são pérvios. No tipo 2 ( $\cong$ 3%), a

obliteração acomete o ducto hepático comum e no tipo 3 (>90%), a atresia envolve os ductos hepáticos direito e esquerdo e a obstrução se estende ao *porta hepatis*.<sup>1,4,11</sup>

Apesar de várias teorias terem sido propostas para explicar a etiologia da AVB, nenhuma foi confirmada, e a sua causa continua desconhecida. Estudos recentes apontam para uma patogênese multifatorial, incluindo elementos infecciosos, genéticos e autoimunes.<sup>12</sup> Muitos pesquisadores acreditam que a AVB é uma condição adquirida. Um comportamento sazonal da incidência de AVB suporta a teoria de que essa patologia pode ser causada por exposição ambiental, principalmente por vírus, durante o período perinatal.<sup>6</sup> Os vírus mais associados a portadores de AVB incluem rotavírus, reovírus tipo 3, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus.<sup>13</sup> Além desses, já foi relatada a presença do papilomavírus humano, vírus da hepatite B, vírus sincicial respiratório e herpes vírus.<sup>1</sup>

Outra importante teoria apoia que há uma anormalidade de desenvolvimento embrionário, que leva a um erro na diferenciação e morfogênese da árvore biliar. Esse erro propicia um vazamento de bile que causa uma reação inflamatória, levando a obliteração do ducto biliar.<sup>13,14</sup> Tem-se observado em pacientes com AVB frequência elevada de heterozigidade de Alfa-1-antitripsina e do alelo B12 do antígeno leucocitário humano.<sup>12</sup>

A associação entre AVB e anomalias da veia porta e artéria hepática, sugere que uma lesão isquêmica intra-útero pode influenciar o desenvolvimento das vias biliares, podendo ter algum papel na patogênese da atresia.<sup>1,6</sup>

Testes que evidenciam a presença de citocinas pró-inflamatórias (como interleucinas 1 e 2, interferon-gama e fator de necrose tumoral) e linfócitos CD4+, CD8+ e *Natural Killers* as proximidades da lesão de ductos biliares intra-hepáticos e junto do epitélio biliar servem como evidência de que a injúria é imuno-mediada. Entretanto, o

mecanismo que serve como gatilho dessa resposta imune não está completamente esclarecido.<sup>4,15-18</sup>

O principal sinal que leva à suspeita de AVB é a icterícia que dura mais de 14 dias após o nascimento. Outros sinais importantes são a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia.<sup>5</sup> Todos esses sinais são encontrados em ambas as formas de AVB, tanto a embrionária quanto a perinatal, porém há algumas diferenças. O recém-nascido com AVB embrionária usualmente apresenta baixo peso ao nascer e a presença de outras malformações. Além de não relatar período anictérico já que a icterícia fisiológica pode ser continuada com a colestática.<sup>10</sup> Já o recém-nascido com AVB perinatal, geralmente apresenta bom peso ao nascer, fezes coradas nos primeiros dias de vida e aspecto saudável, apesar da icterícia que se inicia tipicamente entre a segunda e sexta semana de vida. Nessa fase, as fezes começam a ficar progressivamente acólicas e a urina, colúrica. A colúria, apesar de ser um achado frequente, pode não ser facilmente percebida devido ao débito urinário aumentado nessa faixa etária, diluindo o material biliar.<sup>5</sup> Com a evolução da doença, a criança pode apresentar também falha no crescimento, principalmente como consequência da má-absorção de vitaminas lipossolúveis. E em casos mais avançados podem apresentar anemia, desnutrição e sinais de hipertensão portal, como ascite, hepatoesplenomegalia e varizes esofágicas.<sup>13</sup>

O primeiro passo para a diagnóstico precoce é reconhecer os sinais e sintomas de colestase, que são icterícia após a segunda semana de vida, acolia fecal, colúria e hepatomegalia. Em caso de AVB embrionária, a presença de outras malformações ajudam a guiar o diagnóstico.<sup>4</sup>

A análise laboratorial de rotina mostra hiperbilirrubinemia direta (>2mg/dL ou >20% da bilirrubina total). Os níveis de gamaglutamiltranspeptidase (GGT) e fosfatase

alcalina (FA) tem uma elevação mais acentuada de que os de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Ainda deve-se dar atenção especial à GGT, pois esta é uma enzima exclusivamente canalicular, enquanto a FA também tem origem óssea.<sup>1,19</sup>

Análises laboratoriais tem como objetivo a exclusão de outras causas de colestase neonatal como galactosemia, hepatite viral e hipotireoidismo. Os níveis de albumina e dos fatores de coagulação ajudam a avaliar o nível de lesão hepática. Uma anamnese e exame físico minuciosos guiarão mais testes laboratoriais para pesquisa de deficiência de Alfa-1-antitripsina, colestase intra-hepática progressiva familiar, síndrome de Alagille e fibrose cística.<sup>4</sup>

O exame de imagem mais utilizado é a ultrassonografia abdominal por ser rápido, não-invasivo e proporciona resultados excelentes, apresentando sensibilidade de 91,9% e especificidade de 96,7%.<sup>5</sup> Achados sugestivos de AVB são a vesícula biliar ausente ou encolhida, ausência de ductos biliares intra-hepáticos e aumento da ecogenicidade hepática.<sup>13</sup> Um sinal ecográfico importante é o do cordão triangular que corresponde a uma imagem triangular ou tubular, com densidade ecogênica justa cranial à bifurcação da veia porta, representando o cone fibroso no porta-hepatis.<sup>20,21</sup> A presença desse sinal mostra acerto de 95% no diagnóstico de AVB, com 85% de sensibilidade e 100% de especificidade.<sup>5</sup> Além disso, esse exame terá acesso à massas hepáticas, cisto de colédoco, dilatação de vias biliares, anomalias vasculares, poliesplenia e sinais de hipertensão portal.<sup>1,5,13</sup>

Outro método simples, porém pouco utilizado, é a tubagem duodenal, que pode apontar para processo obstrutivo, pela ausência de bile no aspirado do duodeno. Nesse procedimento, uma sonda nasogástrica é colocada na porção distal do duodeno com

objetivo de recolher todo o líquido durante 24 horas. Se a sonda não coletar fluido biliar amarelado, estende-se o processo por mais 24 horas. Esse método diagnóstico mostrou sensibilidade de 97,3% e especificidade de 93,7%.<sup>5</sup>

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) não é realizada rotineiramente por ser um exame caro, invasivo e que necessita de profissionais bem treinados.<sup>1</sup> A colangiografia por ressonância magnética (CGRM) é um método utilizado para avaliar vias biliares, que apresenta acurácia de 82%, sensibilidade de 90% e especificidade de 77%.<sup>22</sup>

A biópsia hepática é considerada o método de avaliação mais confiável para se indicar uma laparotomia diagnóstica para AVB, com uma acurácia diagnóstica de 93 a 94%. Entretanto, alguns achados histopatológicos presentes na AVB podem se confundir com achados de patologias não obstrutivas e por isso é preciso avaliação cuidadosa e sistemática de cada caso. Os aspectos achados no estudo histopatológico são: expansão dos espaços portas, por proliferação ductular e infiltrado inflamatório; *plugs* biliares nos ductulos biliares; formação de pontes porto-portas; balonização e transformação gigantocitária dos hepatócitos. Se a biópsia for realizada muito precocemente, o resultado pode ser falso-negativo, pois algumas alterações, especialmente a proliferação ductular, só aparecem após nove semanas de idade. Assim, a biópsia deve ser repetida se o paciente não apresentar melhora, até que o diagnóstico de AVB seja estabelecido ou descartado.<sup>1,4</sup>

Caso a biópsia hepática seja sugestiva de AVB, deve-se realizar a colangiografia intra-operatória, que continua sendo o único método diagnóstico confirmatório de AVB. Esse procedimento pode ser via laparoscópica ou laparotômica. Uma vez confirmado o diagnóstico, a portoenterostomia em Y-de-Roux é realizada.<sup>1,13</sup>

O tratamento para AVB é cirúrgico. A técnica utilizada é a portoenterostomia em Y-de-Roux, que consiste no reestabelecimento do fluxo biliar através de uma anastomose entre o hilo hepático e o jejuno (cirurgia de Kasai). A portoenterostomia em Y-de-Roux, se realizada até os 60 dias de vida, proporciona bons resultados, ou seja, reestabelece o fluxo biliar em 80% dos casos, permitindo o crescimento do paciente necessário para a realização do transplante hepático posteriormente, se houver indicação. Além disso, cerca de dois terços das crianças ficam anictéricas após o procedimento. Entretanto, dessas crianças, apenas um terço manterá seu fígado até o final de sua primeira década de vida.<sup>5,13,23,24</sup> A taxa de sucesso varia entre 10 a 20% nos pacientes operados além do ideal, com até 4 meses de idade e, dentre as complicações da cirurgia de Kasai, destacam-se a colangite, presente em 30 a 50% dos casos e a hipertensão portal, presente em até dois terços dos casos, que pode levar a varizes esofágicas, ascite e esplenomegalia. Lagos biliares intra-hepáticos podem ocorrer a longo prazo após o procedimento e são resultado das colangites frequentes.<sup>1,13,23</sup>

O paciente com AVB pode responder de três maneiras diferentes à cirurgia de Kasai: de maneira satisfatória, na qual ocorre a melhora clínica, apesar de permanecer com leve alteração de enzimas hepáticas; maneira parcial, na qual ocorre reestabelecimento efetivo da drenagem biliar, porém o paciente evolui com fibrose hepática; e falha terapêutica, na qual o paciente evolui de maneira pior ou igual aos que não foram tratados.<sup>1</sup>

Devido à importância do diagnóstico precoce, foi criado o Cartão de Coloração Fecal (*Infant Stool Color Card*) que é um cartão com uma paleta de cores que devem ser comparadas às fezes das crianças, podendo apontar desde a coloração normal à acolia fecal. A intenção é de que estes cartões sejam disponibilizados a todas as genitoras no

momento da alta hospitalar para que as próprias possam identificar sinais de alteração nas fezes das crianças e, se necessário, procurar auxílio médico.<sup>25</sup> Um estudo feito em Taiwan demonstrou que a sensibilidade de detecção de AVB antes dos 60 dias de vida alcançou 97,1% com o Cartão de Coloração Fecal, aumentando inclusive a taxa de portoenterostomias em Y-de-Roux antes dos 60 dias de vida e a taxa de anicterícia após a cirurgia.<sup>2</sup>

O transplante hepático é a terapêutica definitiva para muitas crianças com AVB. Ela pode ser a primeira opção cirúrgica ou pode ser feita após a cirurgia de Kasai. A indicação para o transplante de fígado em crianças com AVB podem ser divididas em três grandes grupos: a maioria das crianças é submetida a transplante por conta da falha da cirurgia de Kasai; outro grupo é submetido a transplante como primeira opção de tratamento por conta de atraso diagnóstico de AVB; e por fim, crianças que passaram pela portoenterostomia em Y-de-Roux bem sucedido e sobreviveram até depois da segunda década de vida e posteriormente desenvolveram doença hepática.<sup>13</sup>

Após a cirurgia, os cuidados são voltados para manutenção do bom estado nutricional e da colerese, prevenção de colangite e do estado inflamatório persistente. Em relação à nutrição, deve-se estar atento à deficiência de macro, micronutrientes e vitaminas lipossolúveis. Em lactentes, mantém-se o aleitamento materno e, se necessário, pode-se usar suplementação alimentar com triglicérides de cadeia média. A principal droga utilizada na promoção da colerese é o ácido ursodesoxicólico (UDCA), apesar de sua eficácia ainda não ser comprovada. Para prevenir e tratar colangite ascendente, é utilizada antibioticoterapia, sendo sulfametoxazol com trimetoprim a primeira escolha. Os corticoides também são utilizados para prevenir a colangite inflamatória e diminuir a progressão da fibrose, apesar de não haver estudos que confirmem a sua eficiência.<sup>1</sup>

No Brasil, os dados são preocupantes. Em estudo retrospectivo, Carvalho *et al.* revisaram prontuários de seis centros no Brasil entre 1982 e 2008. Dos 513 casos analisados, 392 (76,4%) foram submetidos a portoenterostomia em Y-de-Roux e apenas 100 (26,3%) foram operados com idade menor ou igual a 60 dias de vida. A maioria (45,0%) foi submetida a cirurgia de Kasai entre 61 e 90 dias, 79 (20,8%) entre 91 e 120 dias e 30 (7,9%) após 120 dias. Dentre as crianças não operadas, a maioria era da região Norte (69,2%) e Nordeste (45,8%). E quanto a idade no momento da portoenterostomia em Y-de-Roux, as crianças do Norte e Nordeste foram operadas mais tardiamente. Do total de pacientes, o TxH foi realizado em 239 (46,6%), sendo que em 69% dos casos foi realizado pós portoenterostomia em Y-de-Roux e em 31% dos casos, o TxH foi cirurgia primária.<sup>26</sup>

No Rio Grande do Sul, Kieling *et al.* revisaram prontuários de pacientes submetidos a cirurgia de Kasai entre 1982 e 2007. Foram avaliados 112 pacientes, sendo que a maioria (79,5%) apresentava 60 dias de vida ou mais na data da cirurgia. 23 (20,5%) dos pacientes foram operados com menos de 60 dias de vida, 45 (40,2%) foram operados entre 61 e 89 dias de vida e o restante (39,3%) foi operado com mais de 90 dias de vida.<sup>27</sup>

Em estudo feito na Bahia, foram revisados 72 prontuários entre janeiro de 1990 e dezembro de 2010, e evidenciou-se que a cirurgia de Kasai foi realizada em 34 (47,2%) pacientes com uma média de 90 dias de vida. Dos 72 pacientes, apenas 9 (26,4%) fizeram a portoenterostomia em Y-de-Roux com menos de 60 dias de vida. O transplante hepático foi realizado em 31 (43,0%) das crianças com uma média de idade de 1,5 anos.<sup>28</sup>

Os estudos brasileiros sobre AVB apontam um atraso significativo na intervenção terapêutica principalmente nas regiões Norte e Nordeste. Entretanto, a literatura reflete apenas a situação na Bahia, carecendo de mais informações a respeito da região Nordeste.

Sabe-se que no IMIP (Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira) há um atraso na realização da portoenterostomia em Y-de-Roux, mas não há estudos que mostrem sua frequência ou causa.

## **2. OBJETIVOS**

Determinar o perfil epidemiológico do paciente com AVB e avaliar a atenção em saúde voltada para este no IMIP entre 1996 e 2015. Além de identificar as características socioeconômicas destes pacientes, determinar suas idades médias no momento da admissão e no do seu diagnóstico; identificar quais métodos diagnósticos foram utilizados; avaliar o tratamento realizado - em especial, se foram realizados ou não a cirurgia de Kasai e o transplante de fígado; avaliar a taxa de sucesso da portoenterostomia em Y-de-Roux correlacionando com a idade no momento da cirurgia.

## **3. MÉTODOS**

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, do tipo transversal, em pacientes com diagnóstico de AVB, nascidos entre janeiro de 1996 e dezembro de 2015 e acompanhados no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife – PE. Os dados foram obtidos por revisão de prontuários obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do IMIP e o tamanho amostral, definido por conveniência. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de AVB e pacientes nascidos entre 01 de janeiro de 1996 e 30 de dezembro 2015; os critérios de exclusão: pacientes que não confirmaram o diagnóstico de AVB por histopatológico, quadro clínico ou achados cirúrgicos; pacientes cujos prontuários contenham menos de 50% das informações solicitadas no formulário de coleta de dados. Os prontuários foram captados junto ao Núcleo de Epidemiologia (NEPI) do IMIP, nos bancos de dados das Declarações de Óbito com diagnóstico de AVB por pesquisa do CID Q44.2; ou junto ao Departamento

de Tecnologias da Informação nos bancos de dados das Autorizações de Internação Hospitalar com diagnóstico de AVB por pesquisa do CID Q44.2 ou cujos procedimentos principal ou secundário sejam anastomose bileo-digestiva (Código: 04.07.03.001-8), colecistectomia (Código: 04.07.03.002-6), biópsia de fígado em cunha/fragmento (Código: 02.01.01.020-8), biópsia de fígado por punção (Código: 02.01.01.021-6) ou hepatectomia parcial (Código: 04.07.03.013-1).

Os dados coletados foram: idade à admissão, sexo, naturalidade, cidade de origem, renda bruta, renda *per capita*, quantidade de pessoas na família, escolaridade do pai e da mãe, tempo entre o surgimento da icterícia e a admissão hospitalar, diagnóstico na admissão, serviço de procedência, dias de internamento hospitalar (DIH) na primeira suspeita diagnóstica, quadro clínico no dia da primeira suspeição diagnóstica de AVB, DIH no momento da solicitação do parecer da CIPE e na realização do parecer, DIH na suspeita diagnóstica de AVB pela CIPE, DIH da realização da 1ª ultrassonografia (USG) e da 2ª USG; achados da 1ª e 2ª USG, sendo as alterações sugestivas: sinal do cordão triangular, dilatação de vias biliares e vesícula atrésica. Laboratoriais à admissão, no pré-operatório e pós-operatório: hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), leucócitos, linfócitos, plaquetas (PLT), razão normalizada internacional (INR), albumina (ALB), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA). Cirurgia realizada, local de sua realização, idade do paciente no momento da cirurgia, necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) no pós-operatório, complicações em pós-operatório, laudo do histopatológico, fármacos utilizados: ácido ursodesoxicólico (UDCA), corticoesteroides (CE), fenobarbital (FB) e sulfametoxazol-trimetropim (SMT). Dia de pós-operatório (DPO) de início de dieta, DPO de relato de fezes coradas, DPO de alta hospitalar, valor de *score* pediátrico de doença hepática terminal (PELD), idade de

indicação do transplante hepático (TxH), idade na realização do TxH, local da realização do TxH. Local da última consulta no IMIP e estado atual do paciente.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do IMIP, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 60207516.2.0000.5569. Foi realizada dupla-coleta em prontuários e utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa e as variáveis numéricas, representadas pelas medidas de tendência central e de dispersão.

#### **4. RESULTADOS**

Foram selecionados inicialmente 72 prontuários, destes, 21 pacientes não tiveram seus prontuários disponibilizados pelo SAME do IMIP. Dos 51 que tivemos acesso, 20 pacientes foram excluídos pois seus prontuários não continham dados suficientes para avaliação e cinco foram excluídos pois os pacientes não tinham AVB. Assim, avaliamos 26 prontuários.

Em relação ao perfil epidemiológico, observamos que a maioria dos pacientes são do sexo feminino (65,4%) e também há predominância de pacientes oriundos da Região Metropolitana do Recife (51,8%). Em adição, na maioria dos prontuários (53,8%) não constavam as informações de renda familiar e, dos que as continham, 91,7% apresentavam renda per capita de um salário mínimo ou menos. Quanto à escolaridade dos pais, mais de 60% possui ensino médio incompleto (Tabela 1).

A idade média de admissão dos pacientes foi de 87,9 ( $\pm$  57,9) dias, sendo que 18 pacientes (69,2%) chegaram após os 60 dias de vida. O tempo médio de icterícia até a admissão hospitalar foi de 77,2 dias ( $\pm$  62,1), sendo a mediana 61 dias. Quanto ao serviço

de procedência, obtivemos dados de 24 pacientes, dos quais 62,5% vieram encaminhados de outros hospitais, 20,8% vieram de casa, 12,5% do serviço primário (Unidade de Pronto Atendimento ou Unidade Básica de Saúde) e um paciente nasceu e permaneceu no IMIP.

Em relação ao atendimento inicial, em 15 (57,7%) prontuários não há registro de AVB como uma hipótese diagnóstica, apesar de 100% dos pacientes apresentarem-se icterícos, 76,9% com hepatomegalia, 73,1% com acolia fecal, 46,2% com colúria e 26,9% com esplenomegalia. À admissão, a maioria dos pacientes se apresentou sem alterações de função hepática, mas com elevação de enzimas canaliculares (FA e GGT) e enzimas hepáticas (AST e ALT), além de hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina direta (Tabela 2).

Nos primeiros dias de internamento, 24 pacientes tiveram USG solicitada. Destes, 17 (70,83%) não tiveram alterações sugestivas de AVB e sete (29,16%) tiveram pelo menos um dos sinais sugestivos da patologia (foram considerados sinal do cordão triangular, dilatação de vias biliares e vesícula atrésica), com uma média de solicitação de 2,4 dias ( $\pm 1,9$ ), sendo que 75% dos pacientes a fez até o segundo dia de internamento. Destes, também, 10 (41,6%) precisaram de uma segunda ultrassonografia para definição diagnóstica, com média de 6,18 dias ( $\pm 3,14$ ) entre o primeiro e o segundo exame. Dos que necessitaram da segunda USG, em 80% foi identificado sinal do cordão triangular e, em 70%, vesícula atrésica (Tabela 3).

A cirurgia pediátrica (CIPE) foi consultada em 25 casos, através de solicitação de parecer, que foi feita, em média, com 4,5 dias de internamento ( $\pm 4$ ) e com resposta em menos de 24h em todos os casos. Destes, 92% tiveram AVB como hipótese diagnóstica apontada pelos cirurgiões pediátricos no momento do atendimento. Em adição, 13 pacientes foram submetidos à cirurgia de Kasai, com uma média de idade de 72,46 dias

( $\pm 35,85$ ), sendo que somente cinco foram operados antes de 60 dias, com idade máxima de 136 dias. Biópsia hepática isolada foi realizada em sete pacientes e cinco não foram submetidos a procedimento cirúrgico. Todas as cirurgias de Kasai foram realizadas no IMIP.

No pós-operatório dos 13 pacientes submetidos à cirurgia de Kasai, seis pacientes necessitaram de internamento em UTI, um por sepse. Nove apresentaram fezes coradas até o 6º dia de pós-operatório, dois não apresentaram fezes coradas e dois não tem dados quanto a coloração das fezes. Na Tabela 4 encontram-se os laboratoriais admissionais e pós-operatórios dos pacientes submetidos a Kasai. Destes, 11 tiveram alta hospitalar com uma média de 13,9 ( $\pm 13,4$ ) dias de pós-operatório, dois foram a óbito no mesmo internamento da cirurgia. Em relação ao desfecho tardio, quatro foram transplantados, três se tornaram anictéricos sem transplante, um permaneceu icterico sem indicação de transplante, houveram dois óbitos e um paciente não tem o desfecho registrado em prontuário.

Quanto aos histopatológicos, realizados isoladamente ou no intraoperatório da cirurgia de Kasai, 15 tiveram laudo compatível com AVB e quatro foram inconclusivos, mas incluídos neste estudo visto que apresentaram quadro clínico, outros exames complementares (laboratoriais e USG) e achados cirúrgicos altamente sugestivos de AVB.

Há registro de indicação de transplante para 11 pacientes, com idade média de 145 dias ( $\pm 45,1$ ), sendo a mais precoce com 53 e o mais tardio com 222 dias. Destes pacientes, somente três tinham o registro do valor de PELD no prontuário e, no total, sete pacientes foram transplantados.

Em relação ao desfecho, 13 pacientes se encontravam anictéricos, um icterico não transplantado, dois em fila de transplante, sete transplantados, nove foram a óbito e quatro sem registro de desfecho. Em nossa casuística, foi identificada uma mortalidade de 34,6% dos pacientes com AVB, sendo três mortes após a cirurgia de Kasai realizadas após os 60 dias de vida do paciente; uma após a cirurgia em tempo hábil e as outras cinco, em pacientes não operados de Kasai.

## 5. DISCUSSÃO

Os dados nacionais evidenciam que os pacientes portadores de AVB chegam ao serviço de referência tardiamente, similar aos nossos pacientes, admitidos com idade média de 87,9 ( $\pm 57,9$ ) dias.<sup>26,27,28</sup> Na nossa população os pacientes chegam ao IMIP com história de icterícia há 77,2 ( $\pm 62,1$ ) dias, demonstrando uma possível falha da atenção primária na triagem da doença ou na orientação dos pais a respeito de alterações cutâneas e de excretas. Além disso, observou-se maior prevalência de famílias com condições socioeconômicas desfavoráveis, como baixa escolaridade e baixa renda per capita, corroborando a hipótese da falha de orientação.

Foi observado que mais da metade dos profissionais não aventou a hipótese de AVB no primeiro atendimento, demonstrando que o quadro colestático no recém-nascido e lactente foi pouco associado à AVB, o que pode ser justificado pela baixa incidência da doença mas que, em contrapartida, representa risco à saúde infantil devido à gravidade da patologia, que pode ser acentuada pelo atraso diagnóstico. Além do quadro clínico, a USG é ferramenta muito útil para o diagnóstico de AVB mas sabidamente tem a desvantagem de ser operador-dependente, como foi confirmado em nosso estudo, uma vez que dos 24 pacientes que fizeram USG, 10 apresentaram um resultado falso-negativo em exame inicial e tiveram que repetir o exame por motivos de quadro clínico altamente sugestivo

de AVB para, então, poder confirmar o diagnóstico. Notamos que as primeiras ultrassonografias geralmente são realizadas em um contexto de emergência, enquanto que os exames secundários foram realizados em contexto de enfermaria, por um ultrassonografista pediátrico. Esta necessidade de uma segunda avaliação de imagem provocou um atraso de, em média, seis dias, no diagnóstico - valor relevante tendo em vista que a maioria dos pacientes, à admissão, já tinha idade superior a ideal para intervenção terapêutica. Outro provável motivo do retardo do diagnóstico foi a demora para identificar a necessidade de avaliação cirúrgica. Em contrapartida, uma vez que o parecer da cirurgia pediátrica foi solicitado, observou-se prontidão de resposta, com todos os pareceres sendo realizados em menos de 24 horas após a solicitação e a maioria (92%) citando a AVB como hipótese diagnóstica ao primeiro contato com o paciente (em um caso, a hipótese demorou dois dias para ser cogitada e em outro caso, demorou 11 dias, tendo sido o caso levado para reunião clínica para discussão diagnóstica). Dito isto, conclui-se que o médico especialista está, como esperado, mais preparado para identificar o quadro de AVB, não eximindo o médico pediatra da responsabilidade de aventar a hipótese diagnóstica e solicitar apoio.

Em relação aos pacientes que foram submetidos à cirurgia de Kasai, o atraso diagnóstico ou de admissão fez com que a maioria destes fossem operados após o tempo ideal máximo de 60 dias, a partir do qual aumenta a chance de pior prognóstico. Os procedimentos cirúrgicos aconteceram, em sua maioria, sem intercorrências graves, mas devido ao avançar da doença, a maioria das crianças teve indicação subsequente de transplante ou foi a óbito. Em relação à idade ideal para a realização da cirurgia, os cinco pacientes que foram submetidos à Kasai antes dos 60 dias de vida evoluíram, em sua maioria, de maneira favorável similarmente à literatura, com três sem indicação de transplante (dois anictéricos atualmente), um transplantado e o outro foi a óbito.<sup>5,13,23,24</sup>

Como limitações do estudo, identificamos principalmente uma amostragem que não corresponde ao período proposto. Tal deficiência foi consequência da dificuldade de acesso aos prontuários pelo SAME (n = 21), principalmente os mais antigos, e a presença de prontuários incompletos (n = 20), fazendo com que a amostra avaliada fosse reduzida significativamente. Dos 20 anos planejados para captação, tivemos acesso aos últimos 10 anos, sendo o paciente mais antigo nascido em 2007.

Assim, recomendamos a utilização dos cartões de coloração das fezes para facilitar a identificação de alterações de maneira precoce e reduzir o tempo de procura de auxílio médico.<sup>25</sup> Tal proposta também pode ser explorada pelos serviços de atenção básica, associada a um maior rigor no acompanhamento de recém-nascidos e lactentes para detecção dos sintomas e encaminhamento imediato. Já no serviço de referência, sugerimos a criação de um protocolo de atendimento de pacientes com síndrome colestática, envolvendo avaliação clínica e solicitação de exames complementares, além da avaliação da cirurgia pediátrica precoce. Além disso, identificamos que a USG realizada na emergência, em geral, não fecha o diagnóstico e posterga o exame definitivo. Logo, sugerimos a não solicitação do USG de emergência em pacientes com síndrome colestática, salvo situações específicas, visando antecipar o exame do ultrassonografista pediátrico. Assim, ressaltamos a relevância da divulgação difusa de informações a respeito da AVB para que, assim, possamos diminuir a incidência de desfechos negativos evitáveis.

## **6. AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao apoio de familiares e amigos na realização deste artigo. Assim como aos funcionários do IMIP (NEPI, CETREIM, CIPE, SAME, serviço de patologia e

centro de informática), que se mostraram extremamente solícitos e disponíveis a colaborar com nosso projeto.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carvalho E de, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):105–20.
2. Santos JL, Carvalho E, Bezerra JA. Advances in biliary atresia: from patient care to research. *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research; 2010 Jun [cited 2016 Mar 14];43(6):522–7.
3. Hadzić N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):430–3.
4. Moreira RK, Cabral R, Cowles RA, Lobritto SJ. Biliary Atresia: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 2012;136(7):746–60.
5. Cauduro SM. [Extrahepatic biliary atresia: diagnostic methods]. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 2003;79(2):107–14.
6. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics [Internet]*. 1997;99(3):376–82.
7. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):997–1000.
8. McKiernan PJ, Baker a J, Kelly D a. The frequency and outcome of biliary atresia in the

- UK and Ireland... including commentary by Rothwell PM. *Lancet*. 2000;355(9197):25–30.
9. Narkewicz MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2001;13(5):435–40.
  10. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):4–21.
  11. Davenport M. Biliary atresia. Vol. 14, *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005. p. 42–8.
  12. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):720–9.
  13. Khalil BA, Perera MTPR, Mirza DF. Clinical practice: *Eur J Pediatr* [Internet]. 2010;169(4):395–402.
  14. Nakamura K, Tanoue A. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly: Recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(5):459–64.
  15. Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Levels of circulating antiinflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist and proinflammatory cytokines at different stages of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2002;37(7):1038–41.
  16. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, *et al.*. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet*. 2002;360(9346):1653–9.
  17. Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, *et al.*. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2001;36(7):1017–25.

18. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Karrer FM, Kotzin BL, Whittington PF, *et al.*. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res.* 2004;56(1):79–87.
19. Fung KP, Lau SP, Name F, Lau S. P. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Heal.* 1990;26(3):132–5.
20. Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. “Triangular cord”: A sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1996;31(3):363–6.
21. Park W-H, Choi S-O, Kim S-P, Zeon S-K, Lee S-L. A New Diagnostic Approach to Biliary Atresia With Emphasis. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1555–9.
22. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology.* 1999;212(1):249–56.
23. 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(2):224–8.
24. 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(5):1280–6.
25. Lazaridis KN. The Cholangiopathies Konstantinos. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(6):791–800.
26. de Carvalho E, dos Santos JL, da Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G, *et al.*. Biliary atresia: the Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(6):473–9.

27. Kieling CO, Santos JL Dos, Vieira SMG, Ferreira CT, Linhares ARR, Lorentz AL, *et al.*. Biliary atresia: we still operate too late. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):436–41.
28. Oliveira J De, Silva LR. Atresia das vias biliares : perfil clínico e epidemiológico dos pacientes pediátricos em serviço de referência do estado da Bahia. *R de Ciências Médicas e Biológicas*. 2012;48–53.

## 8. TABELAS

**Tabela 1 - Perfil epidemiológico.**

Variáveis	N	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	18	66,7
Masculino	9	33,3
<b>Origem</b>		
Região Metropolitana do Recife (RMR)	14	51,9
Demais cidades de Pernambuco (exceto RMR)	10	37
Outros estados	3	11,1
<b>Renda bruta</b>		
1 salário mínimo ou menos	8	66,7
2 a 5 salários mínimos.	4	33,3
<b>Escolaridade do pai</b>		
1 a 9 anos de estudo	3	37,5
10 a 12 anos de estudo	5	62,5
<b>Escolaridade da Mãe</b>		
1 a 9 anos de estudo	3	23,1
10 a 12 anos de estudo	8	61,5
Mais que 12 anos de estudo	2	15,4
	<b>Média ± DP</b>	<b>Mediana (Q1; Q3)</b>
Idade à admissão	87,3 (± 58,1)	79,0 (53,0; 111,0)

**Tabela 2 – Resultados de exames laboratoriais à admissão.**

Variáveis na Admissão	Média ± DP	Mediana (Q1; Q3)
Hemoglobina	10,3 ± 1,7	10,1 (9,2; 11,0)
Hematócrito	31,0 ± 4,8	31,0 (28,3; 33,2)
Leucócitos	13276,3 ± 4004,4	12975,0 (10150,0; 16100,0)
Linfócitos	53,8 ± 11,8	56,0 (46,5; 63,0)
Plaquetas	423,3 ± 182,8	390,0 (272,5; 564,8)

INR	1,5 ± 0,8	1,3 (1,1; 1,6)
Albumina	3,3 ± 1,0	3,6 (2,9; 3,9)
AST	324,1 ± 318,6	246,0 (153,0; 369,0)
ALT	236,4 ± 271,9	148,0 (86,0; 320,0)
Bilirrubinas totais	10,8 ± 3,2	10,5 (9,2; 12,1)
Bilirrubina direta	7,9 ± 2,5	7,7 (6,1; 9,2)
GGT	1213,9 ± 945,4	944,0 (239,5; 1745,5)
Fosfatase alcalina	703,9 ± 364,5	549,5 (398,0; 972,3)

INR: razão normalizada internacional; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltranspeptidase.

**Tabela 3 – Achados à USG.**

Variáveis	1ª USG		2ª USG	
	N	%	N	%
Quantidade realizada	24		10	
Sinal do cordão triangular	3	12,0	8	80,0
Dilatação de vias biliares	2	8,0	0	0,0
Vesícula atresica	3	12,0	7	63,6
Sem achados correspondentes a AVB	18	75,0	0	0,0

USG: ultrassonografia; AVB: atresia de vias biliares.

**Tabela 4 – Resultados de exames laboratoriais à admissão e no pós-operatório**

Variáveis	Exames admissionais		Exames pós-operatórios	
	Média (± DP)	Mediana (Q1; Q3)	Média (± DP)	Mediana (Q1; Q3)
INR	1,4 (± 0,5)	1,1 (1,1; 1,6)	1,2 (± 0,2)	1,2 (1,1; 1,2)
Albumina	3,6 (± 0,5)	3,8 (3,2; 4,1)	2,7 (± 0,7)	3,0 (2,0; 3,2)
AST	209,7 (± 128,7)	223,0 (108,5; 293,0)	143,6 (± 58,1)	152,0 (89,6; 159,3)
ALT	174,1 (± 129,9)	148,0 (86,5; 202,0)	131,0 (± 75,2)	118,4 (90,5; 143,8)
BT	10,5 (± 2,5)	11,1 (8,7; 11,9)	12,1 (± 4,5)	11,6 (8,5; 15,8)
BD	7,6 (± 2,6)	7,9 (5,3; 9,1)	9,1 (± 3,1)	8,0 (6,8; 11,9)
GGT	1481,5 (± 1025,1)	1503,0 (647,0; 2007,5)	1518,9 (± 1054,8)	1394,5 (692,8; 1945,5)
FA	698,5 (± 342,1)	561,0 (405,0; 971,0)	355,8 (± 187,8)	278,0 (221,0; 435,8)

INR: razão normalizada internacional; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina direta; GGT: gamaglutamiltranspeptidase; FA: fosfatase alcalina.