

Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions

Atresia das vias biliares extra-hepáticas: conhecimentos atuais e perspectivas futuras

Elisa de Carvalho¹, Cláudia Alexandra Pontes Ivantes², Jorge A. Bezerra³

Resumo

Objetivos: Apresentar uma revisão atualizada sobre atresia das vias biliares extra-hepáticas, com ênfase em etiopatogenia, abordagens diagnósticas e terapêuticas e prognóstico.

Fontes dos dados: Foram selecionadas pelos sites de busca médica (MEDLINE e PubMed) pesquisas relacionadas à atresia biliar, utilizando as seguintes palavras-chave: *biliary atresia, etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis, children*.

Síntese dos dados: A atresia das vias biliares extra-hepáticas é a principal indicação de transplante hepático na faixa etária pediátrica. Quanto à etiologia, o citomegalovírus, o reovírus e o rotavírus têm sido os agentes mais estudados como possíveis desencadeadores da obstrução imunomediada da árvore biliar. A resposta imune, especialmente o predomínio da resposta T_H1 e do interferon gama, a susceptibilidade genética e as alterações do desenvolvimento embrionário da árvore biliar são aspectos que podem participar na etiopatogênese da obliteração das vias biliares extra-hepáticas. Ainda hoje, o único tratamento disponível é a portoenterostomia, cujos resultados são melhores quando realizada nos primeiros 2 meses de vida. Em relação ao prognóstico, as crianças não tratadas vão a óbito na totalidade, por complicações relacionadas à hipertensão portal e à cirrose hepática, e mesmo os casos tratados necessitam, em sua maioria, do transplante hepático.

Conclusão: A atresia das vias biliares extra-hepáticas continua sendo a principal indicação de transplante hepático em crianças, e a mudança deste panorama depende de um melhor entendimento da etiopatogenia da obstrução biliar nos diferentes fenótipos da doença. Investigações futuras a respeito do papel do interferon gama e de outras citocinas são necessárias para avaliar se esses aspectos seriam potenciais alvos de intervenção terapêutica.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):105-120: Atresia das vias biliares extra-hepáticas, etiopatogenia, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Abstract

Objective: To provide an updated review on extrahepatic biliary atresia, focusing mainly on its etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis.

Sources: MEDLINE and PubMed databases were searched using the following keywords: *biliary atresia, etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis, children*.

Summary of the findings: Extrahepatic biliary atresia is the main indication for liver transplantation among pediatric patients. As to its etiology, cytomegalovirus, reovirus and rotavirus have been widely investigated as possible triggers of the immunomediated obstruction of the biliary tree. The immune response, especially the predominant T_H1 and interferon-gamma responses, genetic susceptibility and disorders related to the embryonic development of the biliary tree can play a role in the etiopathogenesis of extrahepatic biliary atresia. Yet today, portoenterostomy is the only available treatment, with better results when performed in the first 2 months of life. As to prognosis, all untreated children eventually die due to complications resulting from portal hypertension and liver cirrhosis, and most treated children have to undergo liver transplantation.

Conclusions: Extrahepatic biliary atresia is still the major indication for pediatric liver transplantation, and to change this scenario some more light should be shed upon the etiopathogenesis of biliary atresia in different disease phenotypes. Future research into the role of interferon-gamma and of other cytokines is necessary in order to assess whether these aspects should be potential targets for therapeutic intervention.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):105-120: Extrahepatic biliary atresia, etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis.

1. Doutora, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF. Coordenadora, Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF. Professora, Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, DF.
2. Doutoranda em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR. Mestre, UFPR, Curitiba, PR. Research Fellow, Biliary Atresia Research, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA.
3. PhD. Director, Biliary Atresia Research, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA. Professor, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA.

Artigo submetido em 18.09.06, aceito em 22.11.06.

Como citar este artigo: de Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):105-120.

doi 10.2223/JPED.1608

Introdução

A atresia das vias biliares extra-hepáticas (AVBEH), definida como ausência ou obliteração dos ductos biliares extra-hepáticos, constitui, ainda hoje, a principal causa de transplante hepático em crianças¹. Apesar dos inúmeros esforços mundiais, o único tratamento disponível continua sendo o cirúrgico, a portoenterostomia de Kasai e suas modificações². Crianças não tratadas vão a óbito na totalidade, por complicações relacionadas à hipertensão portal e à cirrose hepática, e mesmo os casos tratados necessitam, em sua maioria, do transplante hepático³.

A divulgação de conhecimentos que facilitem o diagnóstico da AVBEH é de extrema importância, pois o prognóstico é melhor se a criança for submetida a tratamento cirúrgico (portoenterostomia) dentro dos primeiros 2 meses de vida.

Incidência e classificação

A AVBEH é uma patologia que acomete recém-nascidos e lactentes, e sua incidência é um pouco maior no Japão (1:9.600 nascidos vivos – NV)⁴ do que nos EUA (1:14.000 NV)⁵ e no Reino Unido (1:15.000 NV)⁶, com pequeno predomínio do sexo feminino (1,2:1)⁷.

A obstrução do lúmen dos ductos biliares pode acometer qualquer ponto da árvore biliar extra-hepática, sendo o sítio da obliteração a base para a classificação dos tipos de atresia⁸, conforme demonstrado na Tabela 1.

Conforme a época em que ocorre a obliteração das vias biliares, a atresia pode se apresentar em duas formas: a embrionária ou fetal e a perinatal. A embrionária é responsável por 20% dos casos⁹. Nesta, a árvore biliar extra-hepática pode não ter sido formada e a associação com má-formações estruturais são comumente observadas¹⁰. A anomalia mais freqüente é a síndrome da poliesplenia, uma alteração da lateralidade observada em 8 a 12% dos portadores de

atresia e caracterizada pela presença de poliesplenia ou asplenia associada a fígado na linha média, interrupção da veia cava inferior, veia porta pré-duodenal, *situs inversus* e/ou má rotação intestinal⁹. Outras má-formações congênitas podem ser observadas, como anormalidades cardíacas, pâncreas anular, síndrome dos cílios imóveis, atresia duodenal, atresia esofágica, rins policísticos, fissura palatina e atresia jejunal¹¹.

Na forma perinatal, os ductos biliares são pérvios ao nascimento, mas uma reação inflamatória e esclerosante, decorrente de algum dano perinatal, resulta na obliteração da árvore biliar⁷. É responsável por 80% dos casos de atresia e, em geral, não se associa às má-formações⁹.

Etiopatogenia da atresia das vias biliares extra-hepáticas

Em 1885, a atresia foi relatada como achado de autópsia¹² e, apesar dos inúmeros estudos realizados, sua etiopatogenia não foi completamente elucidada. Os avanços que ocorreram por meio da evolução da imunologia, da genética e do modelo animal demonstram a participação dos processos infecciosos, imunes, auto-imunes, genéticos, epigenéticos, vasculares e da morfogênese na fisiopatologia da obstrução biliar.

Processos infecciosos

A variação sazonal da incidência da atresia, demonstrada por Yoon et al., constituiu uma premissa de que a atresia poderia ser ocasionada por fatores ambientais, provavelmente um vírus, durante o período perinatal⁵. Entretanto, a sazonalidade dessa doença não foi confirmada em estudos posteriores¹³. Apesar disso, grandes esforços têm sido feitos no sentido de isolar vírus hepatotrópicos de crianças com atresia das vias biliares. A presença do vírus da hepatite B já foi relatada no Japão¹⁴, não sendo confirmado por Balistreri et al.

Tabela 1 - Classificação da AVBEH conforme o local da obliteração dos ductos biliares extra-hepáticos

Tipo	Prevalência	Características
Tipo 1	~ 5%	Acomete o ducto biliar comum (colédoco), e os ductos proximais são pérvios. A vesícula, em geral, contém bile.
Tipo 2	~ 3%	Acomete os ductos hepáticos, a vesícula não contém bile e a transecção dos remanescentes proximais demonstra dois lumens biliares distintos.
Tipo 3	> 90%	Atresia envolvendo os ductos hepáticos direito e esquerdo. A obstrução se estende ao <i>porta hepatis</i> , e não existem lumens proximais para anastomose no <i>porta hepatis</i> .

nos EUA¹⁵. Outros agentes patogênicos já foram identificados nos portadores de atresia, como o papilomavírus humano¹⁶, o vírus sincicial respiratório¹⁷, o herpes vírus¹⁸, o citomegalovírus (CMV)¹⁹, o reovírus tipo 3²⁰ e o rotavírus²¹. Destes, os três últimos merecem destaque, pois se correlacionam às evidências mais convincentes como agentes patogênicos da atresia e, por isso, continuam sendo focos de pesquisas.

Quanto ao CMV, Tarr et al., avaliando 23 pacientes com atresia biliar por meio da histologia hepática, sorologia e cultura, observaram cinco pacientes (24%) positivos para o CMV²². De modo similar, um estudo brasileiro detectou IgM positivo para CMV em 28,5% dos pacientes portadores de AVBEH ou cisto de colédoco²³. Fischler et al. demonstraram a presença do DNA do CMV no fígado de 50% de crianças portadoras de atresia, cujas mães apresentavam sorologia positiva para o CMV¹⁹. Esses achados, entretanto, não foram confirmados por outros pesquisadores, que não detectaram a presença do CMV nos remanescentes biliares de pacientes atrésicos²⁴.

O reovírus foi associado à atresia biliar quando se observou que ele ocasionava um quadro semelhante em camundongos²⁵. Posteriormente, Morecki et al. relataram alta prevalência de sorologia positiva para o reovírus em pacientes atrésicos²⁰, mas esse achado não foi reproduzido em outra pesquisa²⁶. Uma importante evidência do papel do reovírus no desenvolvimento da atresia foi a demonstração da sua presença no tecido hepático e nos ductos biliares, pela reação em cadeia da polimerase (PCR), em pacientes atrésicos ou portadores de cisto de colédoco²⁷.

De modo semelhante ao reovírus, o rotavírus passou a ser investigado como agente etiológico da AVBEH, após a demonstração de que a inoculação de rotavírus do grupo A pode induzir AVBEH em camundongos recém-nascidos²⁸, sendo este o modelo animal utilizado em diversas pesquisas da atualidade²⁹. Entretanto, resultados conflitantes da presença desse vírus em lactentes atrésicos foram relatados em outros estudos^{21,30}.

Dessa forma, nenhuma pesquisa até o momento conseguiu comprovar, definitivamente, o papel de um vírus específico como agente etiológico da AVBEH, tampouco explicar por que alguns vírus, que acometem milhões de crianças, ocasionam lesão biliar em apenas um pequeno percentual destas. Possivelmente, uma predisposição imunogenética poderia justificar essa observação.

Disfunção imunológica

O papel da disfunção imune tem sido fundamentado no conceito de que, após uma agressão viral ou tóxica, o epitélio biliar expressaria antígenos inapropriados na sua superfície, que seriam reconhecidos pelos linfócitos. Haveria o desenca-

deamento de uma cascata imune, que culminaria com inflamação e fibrose das vias biliares¹¹.

Sokol et al. referem que, do ponto de vista molecular, antígenos virais podem apresentar reação cruzada com antígenos biliares, desencadeando uma resposta imune contra o vírus, bem como contra antígenos dos ductos biliares³¹. Assim, a persistência da agressão imune contra células biliares poderia levar à natureza progressiva da doença.

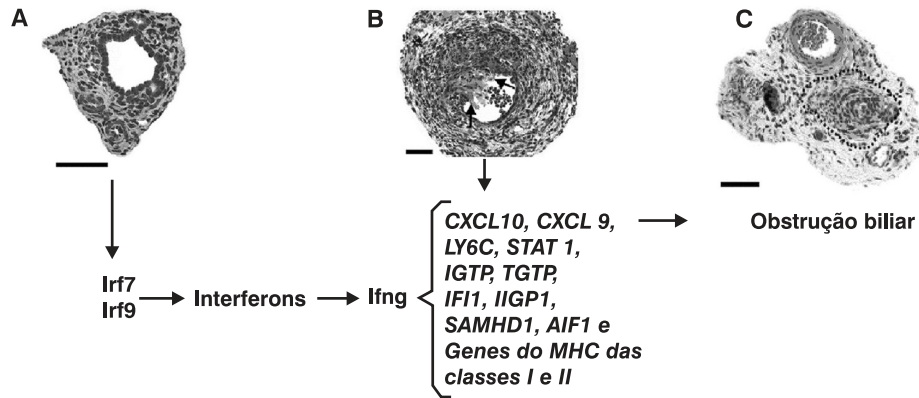
Outra evidência da participação do processo imune é a expressão anormal do antígeno leucocitário humano (HLA)-DR no epitélio biliar em pacientes com atresia, pois sua presença sugere que essas células estejam se comportando como apresentadoras de antígeno e ativando diretamente os linfócitos T³². Além disso, vários autores observaram aumento da expressão do LFA-1, uma molécula de adesão intercelular, também conhecida como integrina β_2 , nas células do infiltrado inflamatório do espaço porta, bem como de seu ligante, o ICAM-1, no endotélio de pacientes atrésicos³³⁻³⁵. Níveis elevados de ICAM-1 e VCAM-1 associam-se com doença hepática avançada³⁶. Essas evidências sugerem que as moléculas de adesão podem desempenhar papel significativo na reação inflamatória na atresia biliar, por ocasionarem retenção e ativação dos leucócitos circulantes.

De modo importante, Bezerra et al. demonstraram, nas crianças portadoras de AVBEH, ativação de genes pró-inflamatórios, com aumento do interferon gama e da osteopontina, o que sinaliza a resposta T_H1, bem como a desativação dos genes relacionados às imunoglobulinas, sugerindo uma inibição da via T_H2³⁷. Estudo seqüencial em pacientes atrésicos demonstrou a presença de infiltrado linfocitário periductular, com predomínio de linfócitos T_H1 e linfócitos T citotóxicos³⁸.

Confirmando o papel do interferon gama no modelo animal de atresia, Shivakumar et al., em pesquisa com camundongos *knock out* para essa citocina, observaram que, na primeira etapa do estudo, os animais não desenvolveram atresia biliar após a inoculação do RRV; e que, na fase seguinte da pesquisa, após a administração do interferon gama recombinante, os camundongos evoluíram com obliteração ductal por acúmulo de células inflamatórias³⁹.

Os resultados dos estudos citados são consistentes com os achados obtidos por Carvalho et al., em pesquisa que analisou o transcriptoma das vias biliares em modelo animal⁴⁰. Esses autores demonstraram a presença predominante de um processo pró-inflamatório, com ativação do interferon gama e a expressão seqüencial de uma rede hierárquica de genes relacionados a essa citocina, refletindo o predomínio da resposta T_H1 nos animais atrésicos, como demonstrado na Figura 1.

Recentemente, Feng et al., em estudo animal, sugeriram que a obliteração das vias biliares é mediada pela forma ativa



Barra preta: 100 μm .
Fonte: Carvalho et al.⁴⁰, modificado.

Figura 1 - Secções histológicas transversais dos ductos biliares extra-hepáticos de camundongos infectados com rotavírus (modelo animal de atresia biliar), demonstrando colangite na fase inicial, com presença de discreto infiltrado inflamatório nos ductos biliares extra-hepáticos dos animais sacrificados com três dias (A); intenso infiltrado inflamatório que obstruiu parcialmente o lúmen biliar e lesão das células do epitélio biliar (setas pretas) nos animais sacrificados 7 dias após a infecção (B); e obliteração das vias biliares (círculo tracejado) por células inflamatórias e deposição da matriz extracelular nos animais sacrificados no dia 14 (C). De modo correlacionado às alterações histológicas, observou-se um padrão temporal de ativação de genes, com elevação dos fatores reguladores do interferon no dia 3 (IRF7 e IRF9), seguido do aumento da expressão do interferon gama e dos genes induzidos por este, no dia 7

do NF- κB ⁴¹. Assim, a teoria da disfunção imune sugere que uma agressão perinatal ou pós-natal, provavelmente uma infecção viral, desencadearia um processo imunopatológico, que culminaria com a obliteração fibrosante dos ductos biliares extra-hepáticos, previamente bem formados no período embrionário. Nesse caso, a AVBEH seria o estágio final desse processo inflamatório.

Auto-imunidade

A natureza progressiva da lesão hepática dos pacientes atrésicos, a presença de linfócitos no fígado e a associação com determinados tipos de HLA, sugerem um ataque persistente, possivelmente auto-imune, aos ductos biliares⁴².

Quanto à prevalência do HLA, Silveira et al. relataram alta prevalência do HLA-B12 e dos haplótipos A9-B5 e A28-B35 em crianças atrésicas, especialmente nas sem más-formações associadas⁴³. Porém, um estudo espanhol não demonstrou diferenças do HLA I e II entre pacientes atrésicos e crianças saudáveis⁴⁴. Mais recentemente, Yuasa et al. observaram associação do HLA-DR2 e dos haplótipos HLA-A24-B52-DR2 com a forma perinatal da atresia biliar⁴⁵. Esses resultados podem refletir que um gene próximo ao locus do HLA desempenhe papel importante na patogênese da atresia, ou que o HLA-DR2 na superfície do trato biliar possa estar diretamente associado aos mecanismos fisiopatológicos dessa doença.

Ademais, crianças portadoras de AVBEH podem desenvolver, no pós-transplante, hepatite auto-imune de novo⁴⁶, o que pode representar predisposição a doenças auto-imunes.

Genética e morfogênese hepática

Acredita-se que a atresia não seja uma desordem hereditária, mas é possível que fatores genéticos possam participar da sua patogênese. Falam a favor dessa hipótese o relato de casos familiares^{47,48}, embora o risco de recorrência familiar seja baixo, e o comportamento entre as diversas raças, pois, conforme estudo epidemiológico, a incidência de atresia foi 5,7 vezes maior na Polinésia do que na região metropolitana da França¹³. Os genes mais estudados são os relacionados à lateralidade (*inversina*) e ao desenvolvimento das vias biliares. Neste contexto, a associação da forma embrionária da atresia com a síndrome da poliesplenia demonstra possíveis alterações da lateralidade durante a embriogênese⁴⁹, o que estimulou estudos dos genes envolvidos na lateralidade em camundongos *inv*. Nesses camundongos, uma mutação espontânea do gene *inversina*, no cromossoma 4, resultou em *situs inversus* abdominal total, icterícia obstrutiva e morte na primeira semana de vida⁵⁰. A análise detalhada do sistema hepatobiliar do camundongo *inv* demonstrou a presença de obstrução das vias biliares extra-hepáticas e proliferação ductular intra-hepática⁵¹. Entretanto, a ausência de inflamação ou necrose no parênquima hepático desses animais não é compatível com as características histológicas observadas nos lactentes com atresia biliar. Além disso, o gene *inversina* humano foi mapeado no cromossomo 9q, e nenhuma mutação nesse gene foi detectada em uma série de casos de pacientes com atresia biliar e alterações da lateralidade⁵².

Outro gene que pode ter participação na AVBEH é o Jag-1⁵³, embora não exista comprovação definitiva da sua in-

fluência no desenvolvimento da atresia. Recentemente, a inativação genética das homeoproteínas *hepatocyte nuclear factor* (HNF), como a HNF-1 β ⁵⁴ e a HNF6⁵⁵, produziu anormalidades morfológicas nos ductos biliares intra-hepáticos e na vesícula biliar. A HNF-1 β associou-se com a ductopenia intra-hepática, enquanto a HNF6 relacionou-se com a má-formação da placa ductal e a presença de cistos intra-hepáticos⁵⁶, como demonstrado na Tabela 2.

Avaliados em conjunto, esses dados sugerem que as anormalidades dos genes que regulam o desenvolvimento hepatobiliar podem exercer algum papel na obliteração das vias biliares extra-hepáticas, mas a extensão em que esses genes específicos participam da patogênese da atresia em humanos permanece indefinida. Outra indagação, ainda sem resposta definitiva, é como a má-formação da placa ductal poderia ocasionar AVBEH.

Fatores epigenéticos

O papel dos fatores epigenéticos na patogênese da atresia foi avaliado por Zhang et al., em pesquisa que estudou o transcriptoma hepático de crianças portadoras de atresia, tanto na doença perinatal quanto na embrionária⁵⁷. Esses autores demonstraram o aumento da expressão de genes relacionados ao controle da estrutura da cromatina (SMARCA-1, HDAC3 e RYBP)⁵⁷, o que evidencia a influência de fatores epigenéticos na obliteração das vias biliares.

Diminuição do suprimento arterial hepático

A associação entre a AVBEH e as 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^{58,59}.

Em resumo, em relação à etiopatogenia da AVBEH, muitas hipóteses são discutidas na literatura. A maioria dos autores dá enfoque especial à lesão biliar desencadeada por um agente perinatal, provavelmente viral, perpetuada pela reação imune, em pacientes com provável susceptibilidade genética. A Tabela 3 resume os principais mecanismos envolvidos na patogênese da atresia biliar, e a Figura 2, a interação entre esses diferentes mecanismos.

Quadro clínico

Os sinais clínicos que caracterizam a AVBEH são a icterícia, a acolia fecal, a colúria e a hepatomegalia, os quais são observados tanto na forma embrionária quanto na perinatal. Entretanto, quanto à idade de início e aos sintomas associados, essas duas formas podem se manifestar de diferentes maneiras, como descrito a seguir.

As crianças portadoras da forma embrionária, em geral, apresentam icterícia de início precoce nas primeiras 3 semanas de vida. Como a icterícia fisiológica pode ser continuada com a colestática, é comum que o paciente não relate período anictérico. Esses pacientes apresentam, usualmente, baixo peso ao nascimento, e a investigação adicional pode revelar associação com outras má-formações⁹. Na forma perinatal, os pacientes apresentam bom peso de nascimento, fezes coradas nos primeiros dias de vida e aspecto saudável, apesar da icterícia, que se inicia tipicamente entre a segunda e a sexta semanas de vida. Nessa fase, as fezes, que estavam inicialmente pigmentadas, tornam-se progressivamente acólicas e a urina, colúrica¹¹. Deve-se enfatizar que a icterícia pode ser leve, apesar da obstrução das vias biliares. Princi-

Tabela 2 - Circuitos moleculares que controlam a morfogênese do sistema biliar

Gene	DBIH	DBEH	Vesícula biliar
Circuito Jagged-Notch	Anormal	Sem alterações	Sem alterações
Hes1	Sem alterações	Hipoplasia	Agenesia
HNF6	Anomalia da placa ductal Cistos biliares IH	Anormal	Agenesia
HNF1 β	Rarefação dos pequenos DBIH Displasia dos grandes DBIH	Indefinido	Epitélio anormal Ducto cístico dilatado
Foxf1	Normal	Indefinido	Pequena ou ausente Sem células epiteliais
Foxm1b	Agenesia	Indefinido	Indefinido

DBEH = ductos biliares extra-hepáticos; DBIH = ductos biliares intra-hepáticos; IH = intra-hepáticos.
Fonte: Balistreri et al.⁵⁶.

palmente em pacientes com pele escura, a alteração da cor da pele pode não ser muito evidente, podendo ser observadas apenas escleróticas discretamente ictéricas. Como no início do quadro a criança encontra-se, habitualmente, em bom estado geral e com peso adequado, muitas vezes a icterícia leve é negligenciada e o diagnóstico feito tardiamente.

Outras manifestações podem estar presentes, como a esteatorréia. Como conseqüência da diminuição da absorção de gorduras, o paciente pode evoluir com desnutrição e sinais e sintomas decorrentes da deficiência das vitaminas lipossolúveis, como hemorragias, inclusive a intracraniana por deficiência de vitamina K⁸.

Nas fases mais adiantadas da doença, pode-se observar esplenomegalia, circulação colateral, ascite, hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofagogástricas e outros sinais e sintomas decorrentes da hipertensão porta e da cirrose hepática⁷.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial envolve uma lista longa e heterogênea de doenças⁶¹ (Tabela 4). Em muitas delas, como a atresia, a sobrevida e a qualidade de vida por longo prazo dependem do tratamento precoce. Pode-se dizer que a colestase neonatal constitui uma urgência em gastroenterologia pediátrica.

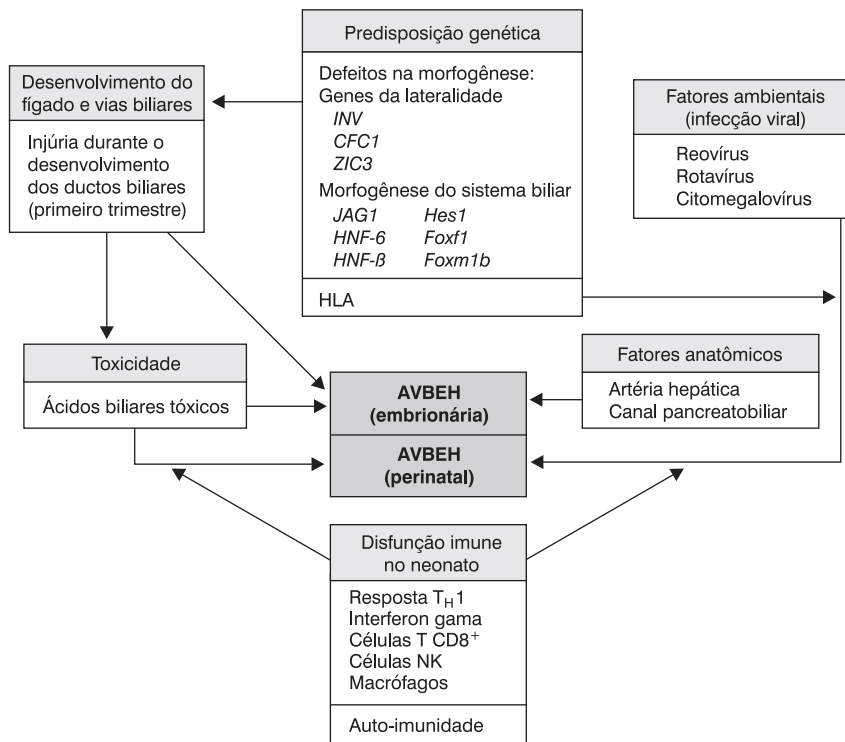
O primeiro passo é definir se estamos ou não diante de um processo obstrutivo. Depois, dentro do espectro das doenças parenquimatosas, deve-se dar atenção especial às causas tratáveis (infecciosas e metabólicas). Em relação à AVBEH, o diagnóstico definitivo consiste na demonstração da obstrução fibrosante da árvore biliar extra-hepática durante laparotomia exploradora com colangiografia, pois nenhuma das modalidades diagnósticas disponíveis apresenta sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico da atresia⁷. Entretanto, uma série de informações clínicas, laboratoriais, de imagem e histológicas devem ser avaliadas conjuntamente, em um esforço para selecionar os pacientes que serão submetidos a laparotomia.

Do ponto de vista laboratorial, como esperado, os pacientes apresentam elevação da bilirrubina total (BT), com predomínio da bilirrubina direta (BD) ou conjugada. Todavia, de modo interessante, a BT é raramente maior que 12 mg/dL, podendo ser tão baixa como 5 a 8 mg/dL; e a BD é usualmente menor que 8 mg/dL, a despeito da obstrução completa das vias biliares⁹. Quanto às enzimas hepáticas, as canaliculares, gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) encontram-se mais elevadas que as tissulares, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Merece destaque especial a GGT, pois a FA também tem origem óssea⁶³. A elevação dos ácidos biliares é universal nesses pacientes⁹. A função hepática, avaliada pelo nível de

Tabela 3 - Mecanismos envolvidos da patogênese da atresia biliar

Mecanismos	Evidências
Infecções virais	Detecção de vírus (CMV, rotavírus, reovírus e outros) em crianças com atresia biliar. Modelo animal de atresia induzido pela inoculação de rotavírus em camundongos recém-nascidos.
Desregulação imune	Aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular. Aumento da frequência dos alelos HLA-B12, B8, DR3. Perfil hepático com predomínio da resposta T _H 1. Prevenção da obstrução inflamatória dos ductos biliares em camundongos deficientes de interferon gama.
Toxinas	Casos associados nas mesmas época e região.
Defeito na circulação pré-natal	A desvascularização intra-útero resulta em ductos biliares extra-hepáticos alterados.
Defeito na morfogênese	Coexistência de outras más-formações. Alterações do remodelamento da placa ductal. Mutações nos genes da lateralidade (CFC1, ZIC3) em pacientes atrésicos e com defeitos da lateralidade. Fatores epigenéticos: aumento da expressão dos genes regulatórios em crianças com forma embrionária. Camundongo <i>inv</i> : modelo de obstrução biliar e <i>situs inversus</i> .

CMV = citomegalovírus.
Fonte: Bezerra et al.⁶⁰, modificado.



AVBEH = atresia das vias biliares extra-hepáticas; HLA = antígeno leucocitário humano; NK = natural killer.

Figura 2 - Interações dos prováveis mecanismos patogênicos da AVBEH

albumina e dos fatores da coagulação, encontra-se dentro da normalidade nas fases iniciais da doença, podendo-se detectar hipoalbuminemia e coagulopatia nos pacientes cirróticos. É importante lembrar que o *international normalized ratio* (INR) pode estar alterado apenas pela deficiência de vitamina K⁸.

A ecografia, avaliando as características da vesícula biliar, apresentou sensibilidade de 91,9%, especificidade de 96,7%, valor preditivo positivo de 89,5%, valor preditivo negativo de 97,5% e acurácia de 95,6% para o diagnóstico de atresia⁶⁴. Outro sinal ecográfico importante é a presença do cordão triangular (Figura 3). Analisando a presença desse cordão nos pacientes atrésicos, Tan Kendrick et al. observaram baixo percentual de falso-negativo e nenhum caso de falso-positivo para o diagnóstico de atresia⁶⁵, e Park et al. demonstraram alta especificidade e valor preditivo positivo de 95%⁶⁶. Tendo em vista que a visualização do cordão triangular é altamente sugestiva de AVBEH, Kotb et al. sugeriram um novo algoritmo na avaliação diagnóstica do paciente com colestase neonatal⁶⁷. Neste, os pacientes que apresentam o sinal do cordão triangular seriam encaminhados para a colangiografia intra-operatória, reservando a biópsia hepática para os pacientes nos quais o cordão triangular não foi identificado⁶⁷. É importante enfatizar que a ausência desse sinal não é suficiente para descartar o diagnóstico de AVBEH¹¹. A ecografia também tem papel importante na avaliação das anomalias associadas, como a poliesplenia, e de outras pos-

sibilidades diagnósticas, como o cisto de colédoco. Vale lembrar que, em 5% dos casos, alterações císticas da árvore biliar extra-hepática podem ser observadas nos pacientes atrésicos. Alguns cistos contêm muco, enquanto outros, bile¹¹. Este último achado pode gerar confusão com o diagnóstico de cisto verdadeiro de colédoco, o que pode ser esclarecido com o colangiograma (percutâneo ou cirúrgico).

A cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com tecnécio (Tc-99m DISIDA) tem valor limitado. Nos casos em que se detecta a presença do radio traçador no intestino, pode-se afirmar que as vias biliares estão pèrvias, o que exclui a possibilidade de obstrução das vias biliares. Entretanto, a falha da excreção do isótopo para o intestino, com eliminação urinária deste, apresenta 50 a 75% de especificidade para o diagnóstico de atresia, a despeito da alta sensibilidade (95%). Isso porque as doenças colestáticas parenquimatosas podem demonstrar o mesmo padrão⁶⁸.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) tem sido recomendada em alguns serviços⁶⁹, mas não é realizada rotineiramente no diagnóstico diferencial da colestase neonatal, pois exige material adequado, pessoal especializado, além de ser um exame invasivo e de alto custo. A colangiografia por ressonância magnética pode ser útil, especialmente se demonstrar ductos biliares pèrvios⁷⁰. Em pesquisa realizada por Norton et al., esse exame apresentou 82% de acurácia, 90% de sensibilidade e 77% de especificidade para o diagnóstico de atresia⁷¹. Na verdade, os papéis

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial da colestase neonatal

I. Causas intra-hepáticas

Colestase associada à infecção

- Vírus (citomegalovírus, herpes vírus simples, vírus da hepatite B, HIV, parvovírus B19, outros)
- Bactérias (infecção do trato urinário, sépsis, *Listeria*, sífilis e outros)
- Protozoários (toxoplasmose)

Doenças metabólicas

- Defeito no ciclo da uréia (colestase neonatal associada à deficiência de citrina, deficiência de arginase)
- Desordens do metabolismo de metais (hemocromatose neonatal, sobrecarga infantil de cobre – não-Wilsoniana)
- Desordens do metabolismo de lipídeos (doença de Niemann-Pick tipo C, doença de Wolman, doença de depósito de éster de colesterol)
- Desordens do metabolismo do carboidrato (galactosemia, frutosemia, glicogenose tipo 4)
- Desordens do metabolismo de aminoácidos (tirosinemia)
- Hepatopatias mitocondriais

Formas hereditárias da colestase intra-hepática

- Desordens dos transportadores de membrana ou de secreção
 - Deficiência dos transportadores dos ácidos biliares – deficiência de BSEP (progressiva e persistente: PFIC2; benigna e recorrente: BRIC2)
 - Deficiência dos transportadores de fosfolípidos – deficiência do MDR3 (PFIC3)
 - Deficiência do transportador de íons - CFTR (fibrose cística)
 - Deficiência de FIC1 (progressiva e persistente: PFIC1 e doença de Byler; benigna e recorrente: BRIC1)
- Ictiose neonatal – síndrome da colangite esclerosante
- Artrogripose
- Síndrome de Aagaens (síndrome da colestase com linfedema)
- Deficiência de alfa-1-antitripsina
- Desordens da biossíntese ou conjugação dos ácidos biliares
 - Deficiência da 3β -hidroxiesteróide $\Delta 5$ -C27 esteróide desidrogenase/isomerase
 - Deficiência da 3-oxosteróide 5 β -redutase
 - Deficiência da oxisterol 7 α -hidrolase
- Hipercolanemia familiar
 - Deficiências secundárias (distúrbios peroxissomais: síndrome de Zellweger)
- Desordens da embriogênese
 - Síndrome de Alagille (defeito de *Jagged 1*)
 - Má-formação da placa ductal (ARPKD, ADPLD, doença de Caroli)

Não classificadas

- Síndrome de McCune Albright
- Defeito funcional da Villin
- Cirrose infantil indiana

Síndromes endócrinas

- Hipotireoidismo
- Panhipopituitarismo

Síndromes genéticas

- Síndrome de Down
- Outras trissomias
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Zellweger

Doenças de depósito

- Doença de Gaucher

Drogas e toxinas (tóxicas)

- Endotoxemia, colestase associada à nutrição parenteral, hidrato de cloral, antibióticos, outras drogas

Hipóxia/hipoperfusão

Outras

- Lúpus neonatal, Doença de Caroli, síndrome da bile espessa, histiocitose X, síndrome de ativação macrofágica (linfocitose hemofagocítica)

Idiopáticas

- Hepatite neonatal idiopática, ductopenia não-sindrômica

II. Causas extra-hepáticas

- Atresia de vias biliares extra-hepáticas
- Cisto de colédoco
- Perfuração espontânea das vias biliares
- Coledocolitíase
- Colangite esclerosante neonatal
- Estenose das vias biliares
- Compressão externa das vias biliares (massas ou tumores)

ADPLD = doença hepática policística autossômica dominante; ARPKD = doença renal policística autossômica recessiva; BRIC = colestase intra-hepática benigna recorrente; BSEP = bomba de transporte dos sais biliares; CFTR = regulador transmembrana da fibrose cística; MDR3 = proteína de resistência multidrogas 3; PFIC = colestase intra-hepática familiar progressiva.

Fonte: Balistreri et al.⁶², modificado.

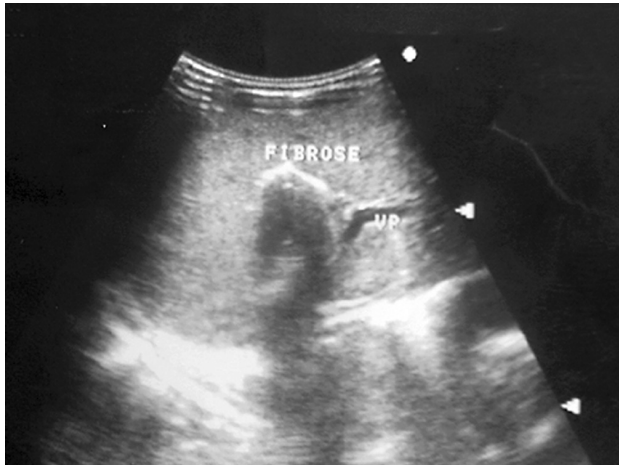


Figura 3 - Sinal do cordão triangular (área de fibrose)

da CPRE e da colangiorrressonância no diagnóstico da atresia continuam sendo debatidos, e a laparoscopia combinada com colangiografia intra-operatória ainda é preconizada para os lactentes com suspeita de atresia⁷².

A biópsia hepática tem papel de destaque no diagnóstico da AVBEH. Os aspectos observados no estudo histopatológico são: expansão dos espaços portas, por proliferação ductular e infiltrado inflamatório; *plugs* biliares nos ductulos biliares; formação de pontes porto-porta; balonização e transformação gigantocitária dos hepatócitos (Figura 4). O principal papel da histologia é, na verdade, definir se o quadro é obstrutivo ou não. Para tal, a proliferação dos ductos biliares e a presença de *plugs* nos ductulos são os achados mais específicos para o diagnóstico de atresia. Com esses parâmetros, a acurácia, a sensibilidade e a especificidade são de 90,5%, 100% e 75,9%, respectivamente⁷³. É importante ressaltar que, quando a biópsia é realizada em idade precoce, o resultado pode ser falso-negativo, pois os achados característicos, especialmente a proliferação ductular difusa, podem se instalar apenas após 9 semanas de idade. Assim, a biópsia hepática deve ser repetida se o paciente não melhorar clinicamente, até que o diagnóstico seja estabelecido ou a possibilidade de atresia descartada⁷⁴.

Em resumo, se a biópsia é sugestiva de obstrução, está indicada a laparotomia com colangiografia operatória, pois apenas esse procedimento pode confirmar ou afastar, definitivamente, a possibilidade de atresia naquele momento. Na realidade, a definição do diagnóstico continua sendo um desafio, diante do qual a análise de todas as informações permite maior índice de acerto.

Tratamento cirúrgico: portoenterostomia

Ainda hoje, a única alternativa terapêutica para esses pacientes continua sendo a portoenterostomia, introduzida por Kasai & Suzuki em 1959. Nesse procedimento cirúrgico, a drenagem biliar é estabelecida por meio da anastomose de

um conduto intestinal à superfície do hilo hepático (*porta hepatis*), tipo Y-de-Roux, com alça em torno de 40 cm². Para se obter fluxo biliar satisfatório, o importante, segundo Schweizer et al., é que a dissecação seja realizada além da bifurcação dos ramos da veia porta⁷⁵.

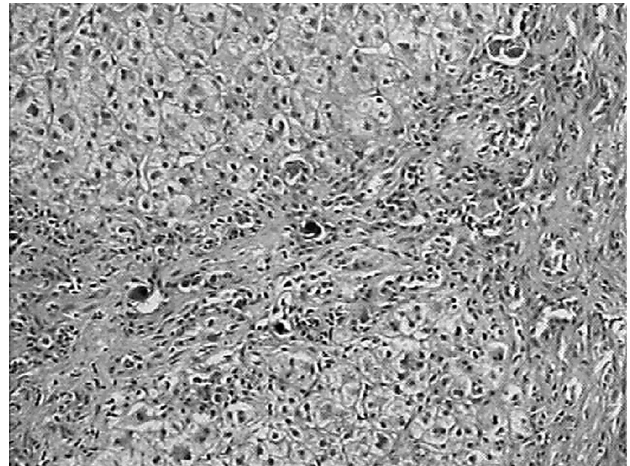


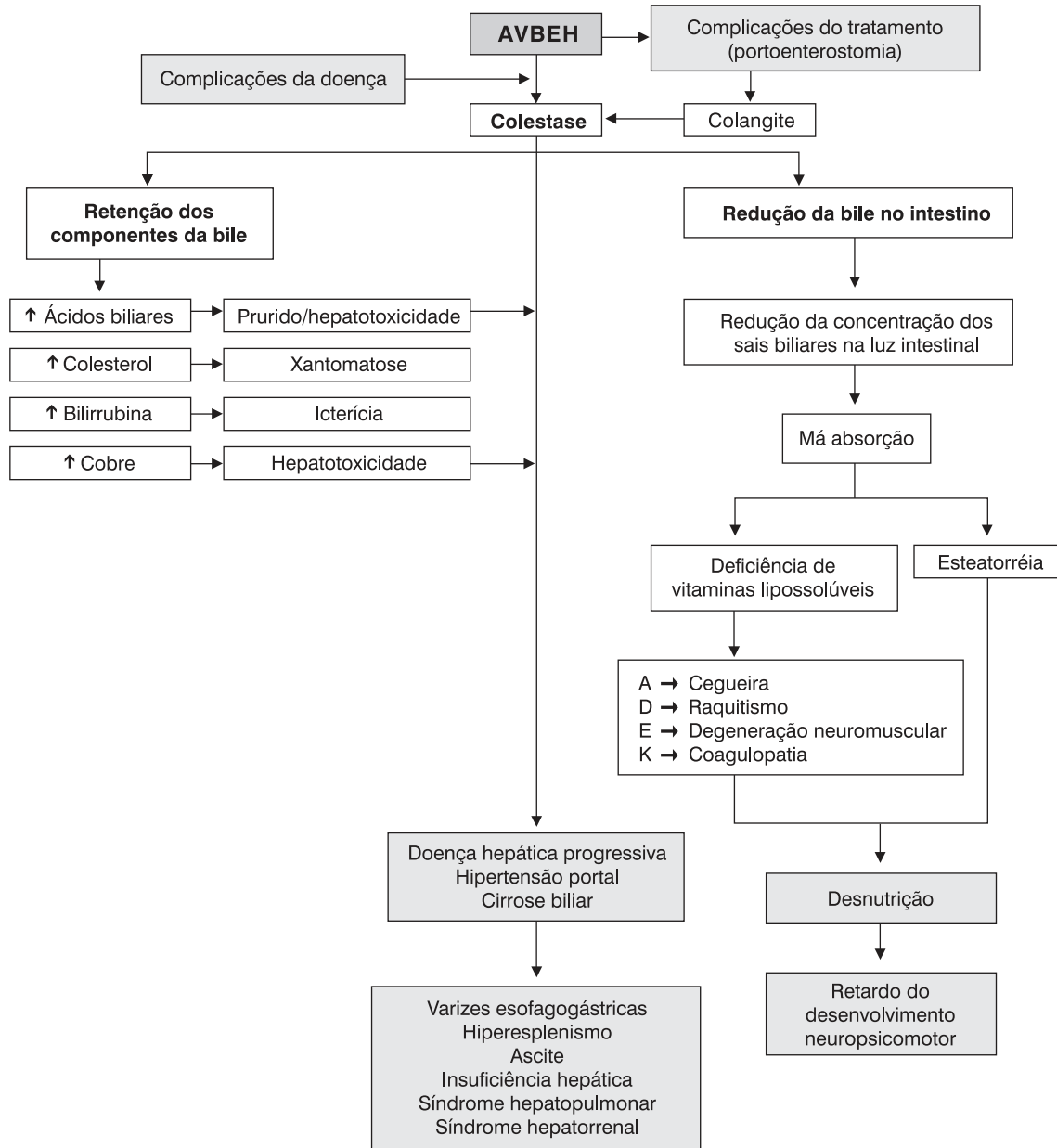
Figura 4 - Histologia hepática de paciente portador de atresia biliar demonstrando expansão dos espaços portas, por proliferação ductular e infiltrado inflamatório, *plugs* biliares nos ductulos biliares e transformação gigantocitária dos hepatócitos

Para o sucesso do tratamento cirúrgico, outro ponto fundamental é a idade do paciente. A drenagem biliar satisfatória é observada em até 80% daqueles submetidos a portoenterostomia precocemente, enquanto essa taxa situa-se entre 10 a 20% nos lactentes operados com 4 meses de idade⁷⁶. Além da idade do paciente no momento da portoenterostomia, algumas complicações pós-operatórias podem influenciar na evolução da criança.

Complicações

No curso da doença, a criança pode apresentar complicações decorrentes da própria doença, como as conseqüências da colestase crônica (esteatorréia, desnutrição, deficiência das vitaminas lipossolúveis, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, icterícia, prurido, hipertensão portal e cirrose biliar secundária), bem como as relacionadas à portoenterostomia (colangite bacteriana ascendente)⁹, como demonstrado na Figura 5.

Após a portoenterostomia, a complicação precoce mais freqüente é a colangite bacteriana ascendente, e seu tratamento é fundamental para a manutenção do fluxo biliar e do prognóstico do paciente, pois quanto maior o número de episódios de colangite, maior a chance de ocorrerem esclerose e perda dos ductos biliares intra-hepáticos remanescentes, com conseqüente progressão para cirrose hepática⁷⁷. A colangite ascendente ocorre em 40 a 60% das crianças operadas, sendo mais comumente observada nos pacientes que



AVBEH = atresia das vias biliares extra-hepáticas.

Figura 5 - Complicações da AVBEH

apresentam drenagem biliar satisfatória, no primeiro ano pós-operatório. Sua patogênese não é completamente conhecida, mas pode envolver a translocação bacteriana. Além disso, após a portoenterostomia, a ampola de Vater não atua como barreira contra a ascensão de bactérias. Os principais agentes etiológicos são a *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Salmonella typhi*^{78,79}. Do ponto de vista clínico, a colangite caracteriza-se pela presença de febre, irritabilidade, diminuição do apetite, vômitos, aumento da icterícia, colúria e acolia fecal. Entretanto, o paciente pode referir apenas início súbito de icterícia ou acolia fecal, sem ou-

tros sinais ou sintomas. Assim, deve-se manter um alto grau de suspeição para permitir o diagnóstico precoce. Obviamente, outras fontes potenciais de infecções, como os tratos urinário e respiratório, devem ser cuidadosamente consideradas⁸⁰. É importante ressaltar a alta frequência das doenças febris na infância, como as de causas virais, e que a colangite bacteriana pode ocorrer durante ou após essas infecções, pelo efeito inibitório das citocinas circulantes no fluxo da bile, bem como pela diminuição da ingestão de alimentos, que também influencia na diminuição da estimulação da secreção biliar. Por isso, nem sempre é fácil definir se estamos diante de uma doença viral ou de uma colangite bacteriana. Reco-

menda-se, então, que, durante o primeiro ano pós-operatório, quadros caracterizados por febre, alterações das enzimas hepáticas e/ou redução da pigmentação das fezes devam ser tratados como colangite⁹. Além disso, se após 24 a 48 h de antibioticoterapia, o paciente não apresentar melhora clínica e/ou laboratorial, deve-se avaliar a possibilidade do uso de corticóide, como metilprednisolona por 5 dias⁹. Quanto aos achados laboratoriais, nos episódios de colangite, observam-se leucocitose, elevação da BD, das aminotransferases, da GGT e da FA; lembrando que, depois da portoenterostomia, em geral, os níveis séricos dessas enzimas se elevam, em geral, 1 a 5 vezes acima do valor normal. Conseqüentemente, o paciente com colangite bacteriana apresenta um aumento das enzimas acima dos níveis esperados para cada situação. A confirmação diagnóstica pode ser realizada por meio da hemocultura e da histologia hepática, mas não se deve aguardar esses resultados para iniciar o tratamento⁸, que consiste em antibioticoterapia de largo espectro, efetiva contra bactérias gram-negativas e organismos entéricos. Recomenda-se a terapia empírica com ceftriaxona⁸⁰. Para profilaxia, o uso de sulfametoxazol e trimetoprima ou neomicina é eficaz, não havendo diferenças entre esses fármacos⁸¹. A colangite recalcitrante pode representar um problema para alguns pacientes; nestes, múltiplas formações císticas parenquimatosas podem ser observadas, o que se correlaciona com pior prognóstico⁸². Nesses casos, o uso prolongado de antibióticos por via parenteral está indicado quando houver sinais de infecção⁸², devendo ser avaliada a indicação de aspiração ou drenagem⁸³.

A hipertensão portal constitui a segunda complicação mais freqüente da atresia. A sua presença depende do grau de fibrose hepática no momento da portoenterostomia e da resposta a esta⁸⁴. Nos lactentes que não apresentam boa drenagem, a fibrose progride rapidamente. Nesses casos, o desenvolvimento das varizes é precoce, ainda no primeiro ano de vida. As crianças que demonstram drenagem biliar satisfatória podem evoluir com fibrose e hipertensão porta, mas, nesses pacientes, em geral, mais tardiamente⁹. No curso evolutivo, o paciente pode desenvolver circulação colateral, esplenomegalia, hiperesplenismo, ascite, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas e/ou gástricas, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e insuficiência hepática⁹.

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é observado nos pacientes que evoluem com doença hepática crônica progressiva. Parece estar relacionado à desnutrição e, para evitar essa indesejável conseqüência, recomenda-se manter suporte nutricional e indicar o transplante hepático antes que a doença alcance estágio avançado⁸⁵.

O prurido pode estar presente, embora não seja tão intenso quanto o observado em outras doenças, como a coles-

tase intra-hepática familiar progressiva. As opções terapêuticas mais utilizadas são o ácido ursodesoxicólico⁸⁶ e a rifampicina⁸⁷. Como demonstrado na Figura 6, a rifampicina aumenta a secreção da bilirrubina por induzir a glicuronil-transferase (UGT1A1) e a proteína transportadora do glicuronídeo de bilirrubina (MDR2). A rifampicina, por induzir o CYP3A4, facilita a conversão dos ácidos biliares hidrofóbicos em compostos hidrofílicos, que são glicuronizados e mais facilmente excretados por meio do transportador MDR3⁶². O ácido ursodesoxicólico aumenta a expressão de vários transportadores, incluindo o BSEP, o MDR3 e o MRP4, que atuam na excreção dos ácidos biliares, dos fosfolípidos e dos ânions conjugados orgânicos, respectivamente⁶².

Manejo do paciente após a portoenterostomia

Após a realização da portoenterostomia, as medidas terapêuticas visam minimizar as complicações, promovendo o bom estado nutricional, estimulando a colerese, prevenindo as infecções (colangite) e a inflamação persistente.

Terapia nutricional

O primeiro passo é proceder à avaliação nutricional, levando-se em conta a prega tricipital e a circunferência braquial⁸⁹. É importante salientar que, nos pacientes com doenças hepáticas crônicas, o peso não é o melhor parâmetro, pois as visceromegalias e a ascite podem mascarar a desnutrição.

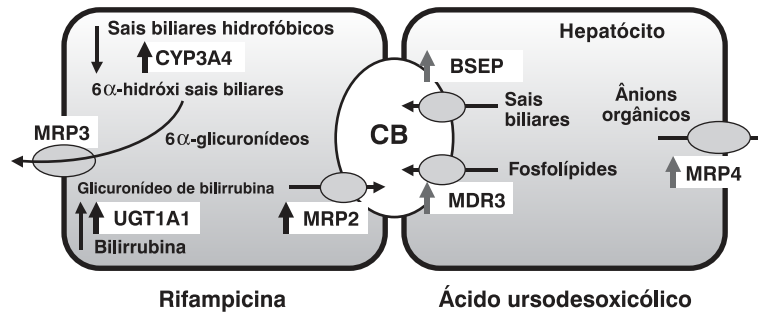
A manutenção do estado nutricional é fundamental para a boa evolução da criança, constituindo um desafio, principalmente nas crianças colestatáticas que evoluem com progressão da doença hepática. Nestas é importante evitar a deficiência dos macronutrientes, dos micronutrientes e das vitaminas lipossolúveis. O aleitamento materno pode e deve ser mantido após a portoenterostomia. Para os lactentes não amamentados, bem como para aqueles que não estão ganhando peso de modo satisfatório, a terapia nutricional inclui o uso de fórmulas infantis com triglicérides de cadeia média. Em vários casos, é necessário instituir a alimentação por sonda nasogástrica e a suplementação com vitaminas lipossolúveis¹¹.

Ácido ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico é rotineiramente utilizado com o objetivo de promover a colerese, constituindo, dessa forma, uma tentativa de prevenir a fibrose e a progressão da hepatopatia⁸⁶. Ainda não existem estudos que comprovem definitivamente a eficácia desse medicamento, mas como é uma droga bem tolerada e com benefícios em potencial, como demonstrado na Figura 6, é largamente utilizada, na dose de 10 a 20 mg/Kg/dia.

Antibióticos

As principais indicações dos antibióticos no pós-operatório são a prevenção e o tratamento da colangite bacteriana ascendente. Ainda não existe consenso quanto à melhor con-



Fonte: Marshall et al.⁸⁸, modificado.

CB = canalículo biliar; BSEP = bomba de transporte dos sais biliares; MDR = proteína de resistência multidrogas; MRP = proteína relacionada à resistência multidrogas.

Figura 6 - Efeitos da rifampicina e do ácido ursodesoxicólico nos sistemas de transporte hepatobiliares e nas enzimas que participam do metabolismo dos ácidos biliares e da bilirrubina

duta para a profilaxia primária, mas enquanto se utilizam os esteróides no pós-operatório, o uso de antimicrobianos é mandatório, visando, também, a prevenção da infecção pelo *Pneumocystis carini*. Por isso, como profilaxia, o sulfametoxazol com trimetoprima é recomendado por diferentes pesquisadores^{81,90}.

Esteróides

O significativo processo inflamatório observado no *porta hepatis* levantou a possibilidade de que os mecanismos imunes participam tanto na patogênese da doença como na progressão desta após a cirurgia, o que incentivou pesquisas que avaliam o uso de esteróides como tentativa de prevenir a colangite inflamatória; reduzir a lesão dos ductos biliares intra-hepáticos; manter o fluxo biliar; e diminuir a progressão para fibrose⁹.

Em uma revisão retrospectiva, o corticóide, por 8 a 10 semanas após a cirurgia, pareceu melhorar a evolução, quando comparada com controles históricos⁹¹. O uso de esteróide por pouco tempo, por 1 a 2 semanas pós-operatórias, também tem sido recomendado por alguns autores⁹². Quanto à dose da medicação, recentemente Kobayashi et al. relataram que a prescrição de alta dose de prednisolona se associa à melhor drenagem biliar, pois os pacientes ficaram anictéricos mais precocemente e por mais tempo⁹³. Entretanto, até o momento, ainda não foram publicados estudos controlados e randomizados que confirmem o benefício dos esteróides em pacientes com atresia e, até que este aspecto seja estabelecido, os pacientes medicados com corticosteroide devem ser mantidos sob vigilância cuidadosa para evitar efeitos colaterais, como irritabilidade excessiva, hipertensão, infecção oportunista, entre outros.

Prognóstico e transplante hepático

O prognóstico do paciente depende do tratamento instituído e da evolução pós-operatória. Se a portoenterostomia não for realizada, ocorre implacavelmente a progressão da fibrose, com insuficiência hepática e óbito, com 1 ano de

idade em 50 a 80% das crianças, e até os 3 anos em 90 a 100% dos pacientes^{76,94}. De modo diferente, os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico podem apresentar, basicamente, três diferentes evoluções: 1) resposta satisfatória, na qual o paciente tem boa evolução clínica, embora possa apresentar discretas alterações das enzimas hepáticas; 2) resposta parcial, na qual o paciente apresenta drenagem biliar satisfatória, mas evolui com fibrose hepática progressiva; 3) falha terapêutica, situação em que a criança apresenta evolução igual ou mesmo pior à dos pacientes não tratados.

Assim, o seguimento dos pacientes deve ser rigoroso, pois pode haver progressão da lesão hepática e instalação da cirrose, a despeito da drenagem biliar satisfatória.

Os fatores que influenciam o prognóstico são: a idade do paciente no momento da cirurgia; a extensão da fibrose hepática nesse momento; o grau de destruição dos ductos biliares intra-hepáticos; o número de episódios de colangite ascendente; a experiência do cirurgião; o local da obliteração das vias biliares; e a forma da atresia, se embrionária ou fetal⁹. Quanto à idade, as crianças submetidas a cirurgia de Kasai em idade precoce (< 60 dias) apresentam melhor prognóstico^{79,95}, como demonstrado na Tabela 5.

Quando o paciente chega tardiamente, com mais de 3 meses de idade, a realização da cirurgia de Kasai se justifica, pois mesmo que o percentual de cura seja menor, existe a possibilidade de adiar a necessidade do transplante hepático. Entretanto, esses pacientes precisam ser selecionados. A avaliação pré-operatória deve identificar as crianças com doença hepática avançada, nas quais a cirurgia de Kasai não teria bons resultados e o adiamento do transplante seria prejudicial⁷⁶.

Além da influência da idade, numerosos estudos tentam correlacionar o tamanho dos ductos biliares remanescentes no *porta hepatis* com a evolução pós-portoenterostomia. Chandra & Altman observaram melhor drenagem com remanescentes biliares proximais maiores que 150 μm ⁹⁶, o que

Tabela 5 - Correlação entre a idade do paciente e o percentual de drenagem biliar após a portoenterostomia

Idade do paciente no momento da portoenterostomia (dias)	Drenagem biliar após a portoenterostomia (%)
< 60	70-80
60-90	40-50
90-120	25
> 120	10-20

Fonte: Sokol et al.⁹.

não foi demonstrado por outros autores⁹⁷. Mais recentemente, Baerg et al. observaram que a necessidade de fototerapia no período neonatal e ductos biliares no *porta hepatitis* menores que 200 µm se associam à necessidade do transplante hepático após a portoenterostomia⁹⁸.

Ainda em relação aos ductos intra-hepáticos, como a doença é progressiva, uma pesquisa examinou em detalhes o fígado e demonstrou que os pacientes atrésicos não operados evoluem com ductopenia intra-hepática progressiva e, nos submetidos a cirurgia, esse aspecto é variável. Após a realização do Kasai, a histologia hepática não é necessariamente homogênea, e duas regiões podem estar presentes: uma região peri-hilar, regenerativa, não-cirrótica (segmento 4), com ductos biliares acompanhando a artéria no espaço porta; e outra periférica, ductopênica e cirrótica. Postula-se que a sobrevivência pós-Kasai depende da extensão anatômica da área de hiperplasia peri-hilar e da habilidade dessa região em manter a função hepática na presença de progressão para cirrose em áreas mais periféricas⁹⁹.

Quanto ao local da obstrução da árvore biliar, os pacientes com ductos biliares proximais pérvios e obliteração distal (atresia tipo I) têm melhor prognóstico que os que apresentam atresia proximal, estendendo-se para o *porta hepatitis*^{100,101}.

Os portadores das formas embrionárias parecem apresentar pior prognóstico quando comparados àqueles da forma perinatal⁹⁵. A evolução insatisfatória das crianças que são submetidas ao Kasai com idade inferior a 30 dias reflete, provavelmente, a diferente patogênese da forma embrionária ou fetal¹⁰². A agenesia de vias biliares, que resulta provavelmente da agenesia primária do divertículo hepático, é rara e requer transplante hepático, mesmo antes da portoenterostomia¹⁰³.

Quanto aos fatores preditivos, o nível de BT no pós-operatório é excelente preditor de sobrevida em longo prazo¹⁰⁴.

Níveis menores que 1,0 mg/dL, após 3 meses da cirurgia, associam-se a bom prognóstico, sendo pouco provável a necessidade futura de transplante¹⁰⁵. Essa observação tem um valor prático significativo, pois tem o potencial para identificar pacientes que necessitam maior apoio medicamentoso e nutricional durante o período de progressão da doença.

Apesar da grande evolução que a hepatologia pediátrica apresentou nos últimos tempos, apenas 11% dos adolescentes e adultos jovens portadores de atresia e submetidos a portoenterostomia não apresentam evidências de doença crônica hepática, sendo considerados "curados"³. Do total de crianças portadoras de AVBEH, 70 a 80% necessitam do transplante hepático durante as primeiras 2 décadas de vida⁹⁴, o que torna essa entidade a principal indicação do transplante na faixa etária pediátrica, sendo responsável por 50% dos transplantes realizados em crianças¹. Nenhuma outra patologia, nem na idade adulta, é responsável por essa monta de indicação para o transplante.

É importante mencionar que o momento do transplante e o estado nutricional do paciente são fatores que influenciam na evolução pós-transplante. Os progressos relacionados ao transplante e o encaminhamento adequado dos pacientes proporcionaram um aumento substancial na taxa de sobrevida¹⁰⁶. Atualmente, a sobrevida em longo prazo das crianças transplantadas portadoras de atresia atinge 80 a 90%⁹. Se, por um lado, não houve muita evolução nas possibilidades terapêuticas direcionadas à atresia, por outro, em vista das melhores técnicas cirúrgicas e da evolução dos fármacos imunossuppressores, o transplante hepático tornou-se um tratamento efetivo na faixa etária pediátrica¹⁰⁶.

Encaminhamento de pacientes para centros especializados

Os aspectos descritos enfatizam a importância do encaminhamento precoce dessas crianças para centros especializados, o que ainda nos dias de hoje não ocorre. A possibilidade de icterícia fisiológica ou pelo leite materno pode confundir e atrasar o diagnóstico, a não ser que a dosagem das bilirrubinas seja solicitada, permitindo a constatação de hiperbilirrubinemia direta¹¹. Mesmo em países desenvolvidos, 14 a 29% dos portadores de atresia de vias biliares são encaminhados para avaliação com mais de 90 dias de idade^{76,79}. Por isso, recomenda-se avaliar todo paciente com icterícia com mais de 14 dias de vida¹⁰⁷, pois com essa idade não se pode mais manter o diagnóstico de icterícia fisiológica. Enfatizamos que a avaliação da coloração das fezes e da urina faz parte do exame do lactente icterício.

Novas perspectivas

Novas perspectivas relacionadas ao tratamento baseiam-se especialmente no papel da disfunção imune na obstrução das vias biliares, o que ainda hoje não é completamente entendido, apesar de constituir o foco de várias pesquisas.

Investigações futuras a respeito do interferon gama, de outras citocinas, bem como das células T regulatórias, que inibem a resposta imunomediada pelas células T efectoras (células CD4⁺CD25⁺ atuam de modo dependente do contato; células T_{H3} agem por meio da liberação do TGF-β; e as células T_{R1} atuam pela produção da IL-10)¹⁰⁸ são necessárias, tanto no modelo animal quanto em humanos, para avaliar se esses aspectos seriam potenciais alvos de intervenção terapêutica.

Referências

- 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;23:1682-92.
- Kasai M. [Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications](#). *Prog Pediatr Surg*. 1974;6:5-52.
- Hadzic 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;37:430-3.
- 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.
- Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. [Epidemiology of biliary atresia: a population-based study](#). *Pediatrics*. 1997;99:376-82.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. [The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland](#). *Lancet*. 2000;355:25-9.
- Narkewicz MR. [Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder](#). *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:435-40.
- Davenport M. [Biliary atresia](#). *Semin Pediatr Surg*. 2005;14:42-8.
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. [Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:4-21.
- Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. [Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup](#). *Surgery*. 1993;113:662-8.
- Haber BA, Russo P. [Biliary atresia](#). *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:891-911.
- Lomer R. [Ueber einen Fall von Congenitaler partieller Obliteration der Gallengänge](#). *Virchows Archiv*. 1885;99:130-9.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. [Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96](#). *J Hepatol*. 1999;31:1006-13.
- Tanaka M, Ishikawa T, Sakaguchi M. [The pathogenesis of biliary atresia in Japan: immunohistochemical study of HBV-associated antigen](#). *Acta Pathol Jpn*. 1993;43:360-6.
- Balistreri WF, Tabor E, Gerety RJ. [Negative serology for hepatitis A and B viruses in 18 cases of neonatal cholestasis](#). *Pediatrics*. 1980;66:269-71.
- Drut R, Drut RM, Gomez MA, Cueto Rúa E, Lojo MM. [Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:530-5.
- Nadal B, Wunderli W, Meurmann O, Briner J, Hirsig J. [Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material](#). *Scand J Infect Dis*. 1990;22:91-3.
- Domiaty-Saad R, Dawson DB, Margraf LR, Finegold MJ, Weinberg AG, Rogers BB. [Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia](#). *Pediatr Dev Pathol*. 2000;3:367-73.
- Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Orvell C, Nemeth A. [The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:57-64.
- Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. [Biliary atresia and reovirus type 3 infection](#). *N Engl J Med*. 1982;307:481-4.
- Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, et al. [Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia](#). *J Infect Dis*. 1996;174:8-15.
- Tarr PI, Haas JE, Christie DL. [Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral](#). *Pediatrics*. 1996;97:828-31.
- Oliveira NL, Kanawaty FR, Costa SC, Hessel G. [Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis](#). *Arq Gastroenterol*. 2002;39:132-6.
- Jevon GP, Dimmick JE. [Biliary atresia and cytomegalovirus infection: a DNA study](#). *Pediatr Dev Pathol*. 1999;2:11-4.
- Phillips PA, Keast D, Papadimitriou JM, Walters MN, Stanley NF. [Chronic obstructive jaundice induced by Reovirus type 3 in weanling mice](#). *Pathology*. 1969;1:193-203.
- Brown WR, Sokol RJ, Levin MJ, Silverman A, Tamaru T, Lilly JR, et al. [Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis](#). *J Pediatr*. 1988;113:670-6.
- Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, Le M, Karrer FM, Narkewicz MR, et al. [Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts](#). *Hepatology*. 1998;27:1475-82.
- Riepenhoff-Talty M, Schaekel K, Clark HF, Mueller W, Uhnoo I, Rossi T, et al. [Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice](#). *Pediatr Res*. 1993;33:394-9.
- Petersen C, Biermanns D, Kuske M, Schakel K, Meyer-Junghanel L, Mildenerberger H. [New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia](#). *J Pediatr Surg*. 1997;32:1190-5.
- Bobo L, Ojeh C, Chiu D, Machado A, Colombani P, Schwarz K. [Lack of evidence for rotavirus by polymerase chain reaction/enzyme immunoassay of hepatobiliary samples from children with biliary atresia](#). *Pediatr Res*. 1997;41:229-34.
- Sokol RJ, Mack C. [Etiopathogenesis of biliary atresia](#). *Semin Liver Dis*. 2001;21:517-24.
- Broome U, Nemeth A, Hultcrantz R, Scheynius A. [Different expression of HLA-DR and ICAM-1 in livers from patients with biliary atresia and Byler's disease](#). *J Hepatol*. 1997;26:857-62.
- Dillon PW, Belchis D, Minnick K, Tracy T. [Differential expression of the major histocompatibility antigens and ICAM-1 on bile duct epithelial cells in biliary atresia](#). *Tohoku J Exp Med*. 1997;181:33-40.
- 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;36:1017-25.
- Minnick KE, Kreisberg R, Dillon PW. [Soluble ICAM-1 \(sICAM-1\) in biliary atresia and its relationship to disease activity](#). *J Surg Res*. 1998;76:53-6.

36. Kobayashi H, Horikoshi K, Long L, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. [Serum concentration of adhesion molecules in postoperative biliary atresia patients: relationship to disease activity and cirrhosis.](#) *J Pediatr Surg.* 2001;36:1297-301.
37. 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;360:1653-9.
38. 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;56:79-87.
39. Shivakumar P, Campbell KM, Sabla GE, Miethke A, Tiao G, McNeal MM, et al. [Obstruction of extrahepatic bile ducts by lymphocytes is regulated by IFN-gamma in experimental biliary atresia.](#) *J Clin Invest.* 2004;114:322-9.
40. Carvalho E, Liu C, Shivakumar P, Sabla G, Aronow B, Bezerra JA. [Analysis of the biliary transcriptome in experimental biliary atresia.](#) *Gastroenterology.* 2005;129:713-7.
41. Feng J, Li M, Cai T, Tang H, Gu W. [Rotavirus-induced murine biliary atresia is mediated by nuclear factor-kappaB.](#) *J Pediatr Surg.* 2005;40:630-6.
42. Mack CL, Sokol RJ. [Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia.](#) *Pediatr Res.* 2005;57:87R-94R.
43. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. [Association between HLA and extrahepatic biliary atresia.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:114-7.
44. Jurado A, Jara P, Camarena C, Hierro L, Lahoz C, Palomino P. [Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease?](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:557-8.
45. Yuasa T, Tsuji H, Kimura S, Niwa N, Yurugi K, Egawa H, et al. [Human leukocyte antigens in Japanese patients with biliary atresia: retrospective analysis of patients who underwent living donor liver transplantation.](#) *Hum Immunol.* 2005;66:295-300.
46. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. [Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:131-6.
47. Cunningham ML, Sybert VP. [Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families.](#) *Am J Med Genet.* 1988;31:421-6.
48. Danesino C, Spadoni E, Buzzi A. [Familial biliary atresia.](#) *Am J Med Genet.* 1999;85:195.
49. Carmi R, Magee CA, Neill CA, Karrer FM. [Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations.](#) *Am J Med Genet.* 1993;45:683-93.
50. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, Montgomery CA, Elder FF, Overbeek PA. [Reversal of left-right asymmetry: a situs inversus mutation.](#) *Science.* 1993;260:679-82.
51. Mazziotti MV, Willis LK, Heuckeroth RO, LaRegina MC, Swanson PE, Overbeek PA, et al. [Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse.](#) *Hepatology.* 1999;30:372-8.
52. Schon P, Tsuchiya K, Lenoir D, Mochizuki T, Guichard C, Takai S, et al. [Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia.](#) *Hum Genet.* 2002;110:157-65.
53. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, et al. [The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia.](#) *Hepatology.* 2002;36:904-12.
54. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, Tronche F, Schutz G, Babinet C, et al. [Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta.](#) *Development.* 2002;129:1829-38.
55. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, et al. [The oncut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract.](#) *Development.* 2002;129:1819-28.
56. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. [Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference.](#) *Hepatology.* 2005;42:222-35.
57. Zhang DY, Sabla G, Shivakumar P, Tiao G, Sokol RJ, Mack C, et al. [Coordinate expression of regulatory genes differentiates embryonic and perinatal forms of biliary atresia.](#) *Hepatology.* 2004;39:954-62.
58. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, Takahashi S, Tokimatsu S, Maeda K. [The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:53-60.
59. Klippel CH. [A new theory of biliary atresia.](#) *J Pediatr Surg.* 1972;7:651-4.
60. Bezerra JA. [Potential etiologies of biliary atresia.](#) *Pediatr Transplant.* 2005;9:646-51.
61. Bezerra JA, Balistreri WF. [Cholestatic syndromes of infancy and childhood.](#) *Semin Gastrointest Dis.* 2001;12:54-65.
62. Balistreri WF, Bezerra JA. [Whatever happened to "neonatal hepatitis"?](#) *Clin Liver Dis.* 2006;10:27-53, v.
63. Fung KP, Lau SP. [Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis.](#) *J Paediatr Child Health.* 1990;26:132-5.
64. Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. [Improved diagnosis of extrahepatic biliary atresia by high frequency ultrasound of the gall bladder.](#) *Br J Radiol.* 2001;74:952-4.
65. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh AS. [Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length.](#) *Pediatr Radiol.* 2000;30:69-73.
66. Park WH, Choi SO, Lee HJ. [The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis.](#) *J Pediatr Surg.* 1999;34:1706-10.
67. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karaksy HM, Abdel-Kahlil MK, et al. [Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia.](#) *Pediatrics.* 2001;108:416-20.
68. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. [Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome.](#) *J Nucl Med.* 1997;38:1279-82.
69. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, Uchiyama M, Naito M, Yagi M, et al. [The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis.](#) *J Pediatr Surg.* 2000;35:545-9.
70. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. [MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis.](#) *Radiology.* 1999;212:249-56.
71. Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. [MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results.](#) *Radiology.* 2002;222:687-91.
72. Senyuz OF, Yesildag E, Emir H, Tekant G, Bozkurt P, Sarimurat N, et al. [Diagnostic laparoscopy in prolonged jaundice.](#) *J Pediatr Surg.* 2001;36:463-5.

73. Zerbin 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;10:793-9.
74. 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;34:212-5.
75. Schweizer P, Kirschner H, Schittenhelm C. [Anatomy of the porta hepatis as a basis for extended hepatporto-enterostomy for extrahepatic biliary atresia--a new surgical technique.](#) *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11:15-8.
76. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. [Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia?](#) *J Pediatr.* 2001;138:224-8.
77. Lunzmann K, Schweizer P. [The influence of cholangitis on the prognosis of extrahepatic biliary atresia.](#) *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:19-23.
78. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Hadchouel M, Valayer J, Alagille D. [Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia.](#) *J Pediatr.* 1987;111:824-9.
79. Nio M, Ohi R. [Biliary atresia.](#) *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:177-86.
80. 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;17:390-5.
81. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, et al. [Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy.](#) *J Pediatr Surg.* 2003;38:590-3.
82. Bu LN, Chen HL, Ni YH, Peng S, Jeng YM, Lai HS, et al. [Multiple intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia.](#) *J Pediatr Surg.* 2002;37:1183-7.
83. Islam S, Dasika N, Hirschl RB, Coran AG. [A novel approach to the management of late-onset liver failure in biliary atresia.](#) *J Pediatr Surg.* 2004;39:371-4.
84. Kang N, Davenport M, Driver M, Howard ER. [Hepatic histology and the development of esophageal varices in biliary atresia.](#) *J Pediatr Surg.* 1993;28:63-6.
85. Wayman KI, Cox KL, Esquivel CO. [Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation.](#) *J Pediatr.* 1997;131:894-8.
86. Balistreri WF. [Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:573-89.
87. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. [Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:442-7.
88. Marshall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, et al. [Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans.](#) *Gastroenterology.* 2005;129:476-85.
89. Sokol RJ, Stall C. [Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease.](#) *Am J Clin Nutr.* 1990;52:203-8.
90. Lares-Asseff I, Villegas F, Perez G, Toledo A, Camacho A, Lopez DC. [Kinetic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen.](#) *Arch Med Res.* 1996;27:183-90.
91. Dillon PW, Owings E, Cillely R, Field D, Curnow A, Georgeson K. [Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia.](#) *J Pediatr Surg.* 2001;36:80-5.
92. Muraji T, Higashimoto Y. [The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy.](#) *J Pediatr Surg.* 1997;32:1103-6.
93. 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;40:327-30.
94. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. [Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia.](#) *Arch Surg.* 1996;131:493-6.
95. 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;30:606-11.
96. Chandra RS, Altman RP. [Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: A histopathologic study with clinical correlation.](#) *J Pediatr.* 1978;93:196-200.
97. 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;35:1006-7.
98. 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;39:800-3.
99. Hussein A, Wyatt J, Guthrie A, Stringer MD. [Kasai portoenterostomy--new insights from hepatic morphology.](#) *J Pediatr Surg.* 2005;40:322-6.
100. Ohi R. [Biliary atresia. A surgical perspective.](#) *Clin Liver Dis.* 2000;4:779-804.
101. Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Tadtayathikom K, Osatakul S. [Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic porto-enterostomy in infants with biliary atresia.](#) *J Med Assoc Thai.* 2003;86:224-31.
102. Volpert D, White F, Finegold MJ, Molleston J, Debaun M, Perlmutter DH. [Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:265-9.
103. Schwartz MZ, Hall RJ, Reubner B, Lilly JR, Brogen T, Toyama WM. [Agenesis of the extrahepatic bile ducts: report of five cases.](#) *J Pediatr Surg.* 1990;25:805-7.
104. van Heurn LW, Saing H, Tam PK. [Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding.](#) *J Pediatr Surg.* 2004;39:6-9.
105. 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;35:1031-4.
106. Rudolph JA, Balistreri WF. [Optimal treatment of biliary atresia--"halfway" there!](#) *Hepatology.* 1999;30:808-10.
107. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. [Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life.](#) *Arch Dis Child.* 1995;72:90-2.
108. Romagnani S. [Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders?](#) *Allergy.* 2006; 61:3-14.

Correspondência:
 Elisa de Carvalho
 SQS 111, Bloco D/403
 CEP 70374-040 – Brasília, DF
 Tel.: (61) 9984.4058
 E-mail: elisacarvalho@terra.com.br