

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
(CNPQ)

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E EVOLUTIVA DOS PACIENTES COM
ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICA ATENDIDOS EM
CENTROS QUATERNÁRIOS DE PERNAMBUCO: UM ESTUDO
TRANSVERSAL**

**DIAGNOSTIC AND EVOLUTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH
BILIARY ATRESIA SEEN IN SPECIALIZED CENTERS OF PERNAMBUCO:
A CROSS-SECTIONAL STUDY**

RECIFE- PE
AGOSTO DE 2018

AUTORES:

Carolina Rodrigues Montefusco Arraes – Autora responsável

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) e bolsista do CNPq (PIBIC 2017/2018);

E-mail: carolinamontefusco01@gmail.com;

Endereço: Rua Dom Sebastião Leme, 171, apto 601- Graças, Recife-PE, Brasil, CEP: 52011-160;

Telefone: (81) 99969-3607

Daniela Macêdo Lustosa Roriz – Co-autora

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: daniroriz1@hotmail.com;

Endereço: Rua Francisco da Cunha, 142, apto 2801- Boa Viagem, Recife-PE, Brasil, CEP: 51020-050

Telefone: (81) 99976-2567

Maria Eduarda Vaz Galvão – Co-autora

Aluna do 8º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: meduardavgalvao@gmail.com

Endereço: Rua da Angustura, 225, apto 802- Aflitos, Recife-PE, Brasil, CEP: 52050-340

Telefone: 99933-3224

Murilo Carlos Amorim de Britto – Orientador

Mestre em Saúde Materno Infantil pelo IMIP, Doutor em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e Tutor da FPS

E-mail: murilodebritto@gmail.com

Endereço: Rua Major Armando de Souza Melo, 302, apto 1602- Boa Viagem, Recife-PE, Brasil, CEP: 51130-040

Telefone: (81) 98837-9852

Lígia Patrícia de Carvalho Batista Éboli – Co-orientadora

Especialista em Transplante Hepático Pediátrico pela Unifesp, Mestre em Ciência pela Unifesp e Tutora da FPS

E-mail: lipcbs@gmail.com

Endereço: Avenida Visconde de Jequitinhonha, 2902, apto 2303- Boa Viagem, Recife-PE, Brasil, CEP: 51130-020

Telefone: (81) 97100-6676

INSTITUIÇÕES NAS QUAIS A PESQUISA FOI REALIZADA:

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e Unidade de Transplante de Fígado (UTF) do Hospital Universitários Oswaldo Cruz (HUOC).

AGÊNCIA FINANCIADORA E AUXÍLIO RECEBIDO:

O projeto recebeu bolsa de auxílio ao pesquisador pelo Fundo de Apoio à Pesquisa e Ensino do IMIP (FAPE/IMIP) após a aprovação no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (CNPq).

NÚMERO DE PALAVRAS DO MANUSCRITO:

1.899 palavras (excluindo-se os resumos, tabelas e referências).

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse.

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar o perfil dos pacientes com atresia de vias biliares extra-hepática (AVBEH), analisando a idade no diagnóstico e sua relação com a realização de cirurgia de Kasai e/ou transplante hepático.

MÉTODOS: Estudo transversal analítico, abrangendo 57 pacientes com até 18 anos incompletos.

RESULTADOS: A prevalência de AVBEH foi maior no sexo feminino (61,4%) e a idade média no diagnóstico foi de 3,19 meses. Os pacientes que realizaram Kasai, 64,9%, tinham menor idade no momento do diagnóstico quando comparado aos que não realizaram a cirurgia, 2,26 meses vs 4,84 meses ($p=0,001$). Quando houve drenagem total da cirurgia, a idade média na realização do procedimento foi inferior à idade média encontrada nos outros desfechos (drenagem parcial associada à não drenagem), 1,95 meses vs 2,57 meses ($p=0,032$). Trinta e seis pacientes (63,2%) realizaram transplante de fígado. Dos 8 pacientes da amostra (14,0%) que evoluíram para óbito, 3 estavam à espera do transplante.

CONCLUSÃO: O diagnóstico precoce da AVBEH constitui uma urgência médica. O sucesso ou não da cirurgia de Kasai apresenta íntima relação com a idade da sua realização. Esse procedimento garante qualidade de vida para o paciente até a realização do transplante hepático. A significativa taxa de mortalidade da AVBEH reafirma a importância do diagnóstico precoce.

Palavras-chave: atresia biliar, colestase extra-hepática, transplante de fígado, Portoenterostomia hepática.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Evaluate the profile of patients with Biliary Atresia (BA), analyzing the age at diagnosis and its relation to Kasai's surgery and/or liver transplantation.

METHODS: A cross-sectional study involving 57 patients up to 18 years old.

RESULTS: The prevalence of BA was higher in the female gender (61,4%) and the mean age at diagnosis was 3.19 months. The patients who underwent Kasai's surgery, 64,9%, had a lower age at diagnosis than the patients who didn't perform the procedure, 2.26 months vs. 4.84 months ($p=0.001$). When the outcome of Kasai's surgery was total drainage, the mean age at the procedure was lower than the mean age found in the other outcomes (partial drainage associated with non-drainage), 1.95 months vs 2.57 months ($p = 0.032$). Thirty six patients (63,2%) performed liver transplantation. Eight patients in the sample died (14,0%), from those three were waiting for the liver transplant.

CONCLUSIONS: The early diagnosis of BA is a medical emergency. The success or not of Kasai's surgery is extremely related to the patient's age at the procedure. This surgery guarantees quality of life for the patient until the liver transplantation. The significant mortality rate of BA reaffirm the importance of early diagnosis.

Key-words: Biliary atresia; cholestasis, Extrahepatic; liver transplantation; Portoenterostomy, Hepatic

INTRODUÇÃO

A atresia de vias biliares extra-hepática (AVBEH) é definida como uma ausência ou degeneração de parte ou totalidade dos ductos biliares extra-hepáticos, com consequente estase do fluxo biliar¹. Trata-se de uma enfermidade hepatobiliar que corresponde à principal causa de colestase neonatal, com prevalência de 1:10.000-1:15.000 nascidos vivos, com discreta predominância no sexo feminino¹, e de elevada morbimortalidade.

Apesar de sua etiologia não estar totalmente esclarecida², a AVBEH pode apresentar-se no momento do nascimento ou após o mesmo, decorrente de uma patogênese intrauterina ou por processos inflamatórios decorrente de possíveis infecções, sofrendo uma destruição progressiva^{2,3}. De acordo com Kasai^{1,3}, no que diz respeito à área de acometimento da doença, a atresia pode estar limitada ao ducto colédoco, pode atingir os ductos cístico e hepático comum e, em 90% dos casos, se apresentar até o ramo do porta-hepatis. Sabe-se que, quando não tratada, essa patologia desenvolverá uma colestase crônica com consequente irritação do tecido hepatocitário pelo acúmulo de bile intracelular, desencadeando a lesão do hepatócito e degeneração plumosa⁴. Uma vez iniciado o processo de fibrose, característica marcante de lesões progressivas no fígado, haverá a evolução para a cirrose hepática e consequente hipertensão portal⁵.

O principal sinal clínico da atresia de vias biliares é a icterícia, causada pela hiperbilirrubinemia direta decorrente da estase da bile. Porém, não é infrequente esse sinal ser confundido com a icterícia fisiológica do recém-nascido. Como principal diferença entre as duas, destaca-se o tipo de hiperbilirrubinemia, o qual na fisiológica manifesta-se pelo aumento da bilirrubina indireta resultante de uma maior produção

secundária à hemólise ou aumento da circulação êntero-hepática e da própria imaturidade dos hepatócitos na realização da captação e conjugação desse componente. Ademais, a icterícia colestática provocada pela patologia persiste além do 15º dia de vida, diferente da fisiológica que tende a declinar nas primeiras semanas após o nascimento².

Como demais sinais clínicos, também podem ser observados acolia fecal, colúria e uma progressiva hepatoesplenomegalia. Em fase mais avançada, o paciente começa a desenvolver anemia, quadro de desnutrição, ascite com hérnias umbilicais e inguinais, e, decorrente da hipertensão portal, varizes esofágicas e insuficiência hepática⁵.

O diagnóstico é realizado através do quadro clínico em conjunto com exames laboratoriais e de imagem. Busca-se os marcadores séricos de colestase, bilirrubina direta e gama-glutamilttransferase, e através de ultrassonografia, procura-se a presença do cordão triangular fibroso no porta-hepatis. A colangiografia e visualização à laparotomia é o atual padrão-ouro^{6,7}.

O tratamento da AVBEH tem como terapia inicial a portoenterostomia, também conhecida como procedimento de Kasai. Essa cirurgia consiste na ressecção das vias biliares e na criação de uma anastomose entre o fígado e o intestino delgado, de forma similar a um *bypass*, como no Y de Roux, na tentativa de restabelecer o fluxo biliar⁵. Feito o procedimento, a evolução dos pacientes submetidos a ele pode dar-se com resposta satisfatória, parcial ou falha terapêutica, de acordo com a drenagem da bile. Com o objetivo de melhor analisar a evolução do paciente, o nível de bilirrubina sérica passa a ser um importante fator preditivo do prognóstico, uma vez que sua normalização após o procedimento está relacionada a um desfecho positivo do mesmo⁸.

O transplante hepático é considerado a terapia definitiva para os pacientes com AVBEH, contudo, a sua realização mais precoce ou não, sofre influência do desfecho

do Kasai⁵.

Portanto, é de extrema relevância para um bom prognóstico da criança, a idade na qual será submetida às medidas terapêuticas. O objetivo deste trabalho é avaliar os pacientes com AVBEH quanto à idade ao diagnóstico e a realização ou não de Kasai e sua evolução para transplante hepático.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal analítico com 57 pacientes, destes, 26 acompanhados no ambulatório de hepatologia pediátrica do IMIP e 31 na Unidade de Transplante de Fígado (UTF) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HOUC).

Foram incluídos pacientes portadores de atresia de vias biliares com até 18 anos incompletos ou que tenham ido à óbito pela doença entre março de 2015 e março de 2016.

As seguintes variáveis foram analisadas: sexo, idade no diagnóstico, achados ultrassonográficos, realização ou não da Cirurgia de Kasai e de transplante hepático, drenagem ou não do Kasai e taxa de óbito.

Utilizou-se o programa IBM SPSS versão 23 para análise estatística. As variáveis categóricas foram analisadas através de frequências absolutas e percentuais e para avaliar a associação entre elas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste de Mann-Whitney. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e aprovado sob o CAAE 57356116.2.0000.5569. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, quando aplicável, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido foram assinados pelos participantes e/ou responsáveis.

RESULTADOS

Foram avaliados 57 pacientes, a maioria era do sexo feminino (61,4%). A idade média ao diagnóstico foi de 3,19 meses.

Dentre os achados ultrassonográficos, 29,8% dos pacientes apresentavam sinal da corda triangular e 22,8% hepatomegalia.

Dos 28 (49,1%) pacientes biopsiados e que continham descrição da histologia hepática, 15 (53,6%) já apresentavam fibrose portal/ periportal e formação de septos porto-portais.

Mais da metade da amostra (64,9%) realizou a cirurgia de Kasai, com idade média ao procedimento de 72 dias de vida. Os pacientes que realizaram o procedimento tinham menor idade no momento do diagnóstico quando comparado aos que não o realizaram (2,26 meses *vs* 4,84 meses) com resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$ – Tabela 1).

Quanto ao desfecho do Kasai, 19,3% drenaram totalmente, 15,8% drenaram parcialmente, 21% não drenaram e 8,8% não continham o dado no prontuário. Quando houve drenagem total, a idade média na realização do procedimento foi de 1,95 meses, inferior à idade média encontrada nos outros desfechos (drenagem parcial somada à não drenagem) 2,57 meses ($p = 0,032$ – Tabela 2).

Até o momento do estudo, 36 (63,2%) pacientes realizaram o transplante de fígado, tendo como mediana da idade de realização 11,5 meses. Desses, 13 (36,1%) o fizeram como terapia inicial, sem realizar o Kasai previamente. Quando comparada a idade da realização do transplante com o desfecho do Kasai, drenou (total e parcial) *vs* não drenou, não houve diferença significativa ($p = 0,939$).

Oito pacientes da amostra (14,0%) apresentaram óbito como desfecho, sendo três desses em fila de transplante.

DISCUSSÃO

A atresia de vias biliares (AVBEH) é uma doença congênita de caráter fibro-obliterativo progressivo e crônico que afeta as vias biliares intra e extra-hepáticas e necessita de diagnóstico precoce e intervenção urgente, uma vez que, sem uma intervenção cirúrgica, a doença é fatal com rara sobrevivência após os 3 anos de idade^{8,9}.

Apesar de patogênese desconhecida, a literatura afirma a relação com fatores genéticos, autoimunes e infecções virais, como citomegalovírus e rotavírus⁸. A AVBEH é a principal causa de transplante hepático em crianças, acometendo de 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos, e sendo mais prevalente no sexo feminino^{1,8,10}, assim como demonstrado em nosso estudo (61,4%).

Na suspeita de atresia de vias biliares, a ultrassonografia é um método amplamente utilizado no rastreamento da doença. A presença do sinal da corda triangular, área com espessamento ecogênico do *porta hepatis*, é bastante sugestivo de AVBEH, porém sua ausência não exclui a doença^{7,8}. Em nossa amostra, 30% dos pacientes apresentavam este sinal. Outros achados que podem ser encontrados, por se tratar de doença hepática crônica, são esplenomegalia e fígado nodular de bordos rombos¹⁰, como evidenciado em alguns de nossos pacientes.

O diagnóstico é confirmado através da análise histopatológica obtida por biópsia na qual pode se observar proliferação ductular, estase biliar e fibrose^{8,10}. Os principais achados encontrados na nossa pesquisa foram a formação dos septos porto-portais e a fibrose periportal, equivalendo à 53,6% da amostra. Quanto mais tardiamente realizada esta análise histológica, maior a evidência de cirrose biliar secundária, achado comumente encontrado no explante do paciente submetido ao transplante hepático¹⁰.

Como medida terapêutica inicial da AVBEH, a portoenterostomia de Kasai surge como abordagem temporária que visa reestabelecer o fluxo biliar e, quando possível, postergar a realização do transplante hepático^{10,11}. Sua realização precoce está associada a uma melhor taxa de drenagem das vias biliares e, conseqüentemente, uma maior sobrevida com o fígado nativo^{8,9}.

A idade média na realização da cirurgia de Kasai encontrada em nossa pesquisa foi de 72 dias de vida, maior do que a encontrada por Way Seah Lee em estudo de 2017 (60 dias de vida) e por Mehul V. Raval em estudo de 2010 (65,5 dias de vida)^{9,12}. Dos 57 pacientes analisados, 37 realizaram o procedimento (64,9%) apresentando menor idade ao diagnóstico quando comparados com os que não o realizaram, reafirmando dados de artigos publicados anteriormente¹³.

Cerca de 19% dos pacientes teve como desfecho do Kasai a drenagem total, o que estava relacionado com uma idade inferior no momento da realização da cirurgia quando comparado com os demais desfechos (drenagem parcial e não drenagem). Logo, quanto mais precoce a realização do Kasai, maior a chance de haver drenagem total como desfecho do procedimento. Corroborando com esses resultados, a metanálise realizada em 2013 por Carolina Jimenez-Rivera e colaboradores com 40 artigos reforça a relação do desfecho com a idade no momento da realização do Kasai¹⁴.

Além da relação com o desfecho do procedimento, a idade do paciente no momento do Kasai foi apontada como fator que influencia na taxa de sobrevida do paciente com o fígado nativo após 20 anos do procedimento, conforme estudo japonês com 80 pacientes realizado por Masato Shinkai e colaboradores¹¹.

Outro estudo realizado por Way Seah Lee em 2017 aponta que mesmo após a realização do Kasai, cerca de 98% das crianças com AVBEH vivendo com o fígado nativo, continuarão a apresentar alterações clínicas e/ou laboratoriais de doença crônica

do fígado, como colangites, elevação das transaminases, desnutrição⁹. Sendo assim, o transplante hepático se apresenta como medida terapêutica definitiva^{14,15,16}.

No momento da coleta, 36 pacientes já haviam sido submetidos ao transplante hepático. A mediana da idade de realização desse procedimento encontrada em nossa amostra foi de 11,5 meses.

Dos pacientes que já haviam realizado o transplante, 13 o fizeram como terapia inicial sem ter realizado a cirurgia de Kasai previamente, correspondendo a 36,1% da amostra. Dados publicados em 2016 sobre transplantes hepáticos pediátricos na Índia mostraram que cerca de 43,1% dos pacientes com AVBEH submetidos ao transplante hepático, evoluíram diretamente para esse, sem Kasai prévio¹⁷.

A falta de intervenção influencia negativamente o prognóstico dos pacientes, uma vez que a colestase crônica se associa à fibrose com cirrose e insuficiência hepática¹⁰. Dos 8 pacientes da amostra que evoluíram para óbito, 3 não haviam realizado nem o Kasai nem o transplante, falecendo na fila de transplante e com idades inferiores a 1 ano.

Apesar da coleta de dados ter sido realizada em dois centros quaternários de referência para acompanhamento e tratamento da AVBEH, houve uma limitação do projeto em relação ao tamanho da amostra, o que pode ter influenciado na análise estatística. Outro ponto a ser considerado como limitação é o caráter transversal do estudo, cuja coleta foi baseada em dados de prontuários médicos, os quais nem sempre foram preenchidos de forma completa e legível, levando à perda de informações relevantes para uma análise mais fidedigna da amostra.

No entanto, com base nos dados apresentados fica evidente a necessidade de reconhecer precocemente a AVBEH, a fim de limitar as complicações decorrentes do

retardo do diagnóstico, melhorando a sobrevida do paciente com fígado nativo e postergando a evolução para transplante hepático.

Capacitar profissionais de saúde, sobretudo a nível de atenção primária, quanto a diferenciação de uma icterícia fisiológica daquela patológica, torna-se, portanto, uma medida de fundamental importância para diminuir a evolução desfavorável da AVBEH.

REFERÊNCIAS

1. Cauduro SM. Atresia biliar extrahepática: métodos diagnósticos. *J. Pediatr.* 2003; 79(2): 107-14
2. Vilela PC. Lesões de vias biliares intra e extra-hepáticas. In: Júnior DC (Org.); Burns DA (Org.). *Tratado de pediatria: sociedade brasileira de pediatria.* 3.ed. São Paulo: Manole, 2014, 2. v. p. 3217-3222
3. Robbins SL, Cotran RS. *Patologia: bases patológicas das doenças.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
4. Filho GB. *Bogliolo: patologia.* 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006
5. de Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Atresia das vias biliares extra-hepáticas: conhecimentos atuais e perspectivas futuras. *J Pediatr.* 2007; 83(2): 105-20
6. Faria, BMM. *Atresia de vias biliares extra-hepáticas: estratégias para melhorar o prognóstico dos doentes a longo prazo.* Universidade do Porto, 2013.
7. Park WH, et al. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonography triangular cord sign: comparison of ultrasonographic, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1555-9.
08. Ramonet M, Ciocca M, Álvarez F. Atresia biliar: una enfermedad grave. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2014; 112(6): 542-547
09. Lee W, Ong S, Foo H, Wong S, Kong C, Seah R et al. Chronic liver disease is universal in children with biliary atresia living with native liver. *World Journal of Gastroenterology.* 2017; 23(43): 7776-7784.
10. Pakarinen M, Rintala R. *Surgery of Biliary Atresia.* *Scandinavian Journal of*

Surgery. 2011; 100(1): 49-53.

11. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K et al. Long-term Outcome of Children With Biliary Atresia Who Were Not Transplanted After the Kasai Operation: >20-year Experience at a Children's Hospital. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 48(4): 443-450.

12. Raval M, Dzakovic A, Bentrem D, Reynolds M, Superina R. Trends in age for hepatoportoenterostomy in the United States. *Surgery*. 2010; 148(4): 785-792.

13. Serinet M, Wildhaber B, Broue 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): 1280-1286.

14. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel K, Fortinsky K, Gozdyra P, Benchimol E. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 56(4): 344-354.

15. Gallo A, Esquivel C. Current options for management of biliary atresia. *Pediatric Transplantation*. 2013; 17(2): 95-98.

16. Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Nakamura M, et al. *Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of biliary atresia: a single institution analysis*. *Pediatr Surg Int*. 2014; 30(9): 871-5.

17. Safwan M, Ramachandran P, Reddy M, Shanmugam N, Rela M. Living donor liver transplantation for biliary atresia - An Indian experience. *Pediatric Transplantation*. 2016; 20(8): 1045-1050.

ANEXOS

Tabela 1 – Realização do Kasai segundo a faixa etária (meses) da idade do diagnóstico

Faixa etária (meses)	Kasai				Total		Valor de p
	Sim		Não		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
1 a 2	27	96,4	1	3,6	28	100,0	$p^{(1)} < 0,001^*$
3 a 11	7	28,0	18	72,0	25	100,0	
Grupo Total	34	64,2	19	35,8	53	100,0	

(*) Associação significativa a 5% ; (1) Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 2 – Estatística da idade do Kasai, segundo o desfecho

Desfecho do Kasai	N	Media + DP	Mediana	Valor de p
Drenou total	10	1,95 ± 1,19	1,75	$p^{(1)} = 0,032^*$
Drenou parcial/não drenou	19	2,57 ± 0,87	2,33	

(1) Através do teste Mann-Whitney.