

# BMJ Best Practice

## Atresia das vias biliares

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	14
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	25
<b>Acompanhamento</b>	<b>26</b>
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	28
<b>Diretrizes</b>	<b>29</b>
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
<b>Referências</b>	<b>30</b>
<b>Imagens</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>37</b>

## Resumo

- ♦ Uma doença grave que requer um diagnóstico precoce e imediato, preferivelmente antes de 6 a 8 semanas de idade.
- ♦ Uma obstrução fibro-obliterativa da árvore biliar extra-hepática que evolui para os ductos intra-hepáticos; pode se desenvolver no útero ou durante o período neonatal.
- ♦ A apresentação pode incluir icterícia, fezes claras ou hepatomegalia.
- ♦ A atresia das vias biliares deve ser excluída em qualquer bebê com icterícia associada às fezes claras, com icterícia persistindo além dos 14 dias de idade ou se a bilirrubina conjugada for superior a 34.2 micromoles/L ( $>2$  mg/dL) ou 20% do total.
- ♦ A hepatoportoenterostomia é necessária em lactentes com menos de 100 dias de idade e sem evidência de doença hepática em estágio terminal, mas muitos passam a precisar de transplante de fígado depois de alguns anos.
- ♦ As complicações mais comuns são as sequelas ou o déficit de crescimento, hipertensão portal, colangite e ascite. O manejo em longo prazo é focado na otimização do crescimento e da nutrição.
- ♦ Essa afecção é fatal sem cirurgia e é a principal indicação de transplante de fígado pediátrico. Pelo menos 70% das crianças com atresia das vias biliares sofrerão um transplante de fígado, 50% das quais com cerca de 2 anos de idade.

## Definição

A atresia das vias biliares é um processo idiopático progressivo e necroinflamatório que pode envolver um segmento ou toda a árvore biliar extra-hepática. Mesmo com a intervenção cirúrgica adequada e em tempo hábil, frequentemente é um processo inflamatório implacável.

## Epidemiologia

A atresia das vias biliares ocorre em aproximadamente 1 em cada 18,000 nascidos vivos na Europa Ocidental.[9] No mundo, a incidência relatada varia de 5 a 32 casos por 100,000 nascidos vivos e é mais alta na Ásia e na região do Pacífico. As mulheres são afetadas com frequência ligeiramente maior que os homens.[9] As estimativas da incidência de atresia das vias biliares em Taiwan e no Japão variam de 1.1 a 3.7 casos por 10,000 nascidos vivos.[10] [11] [12]

Nos EUA, a atresia das vias biliares ocorre com uma frequência estimada de 1 em 8000 para 15,000 nascidos vivos, resultando em 250 a 400 novos casos por ano.[13] É a causa mais comum de icterícia neonatal requerendo intervenção cirúrgica e a indicação mais comum de transplante de fígado em crianças.[14] Há uma incidência mais alta entre os afro-americanos.[15] A agregação sazonal foi relatada e varia entre regiões e estados.[16] [17] Um possível componente genético permanece indefinido; gêmeos idênticos não são igualmente afetados, porém houve diversos relatos de casos isolados de múltiplos parentes de primeiro grau, incluindo gêmeos, que foram afetados.[18]

## Etiologia

Atualmente, sua etiologia é desconhecida. No entanto, vários fatores etiológicos foram sugeridos e a maioria das teorias divide-se em 1 de 5 áreas:

- Infecção viral/exposição à toxina: numerosos estudos explorando uma etiologia viral concentraram-se no reovírus, rotavírus e outros vírus hepatotrópicos. Nenhum deles foi totalmente fundamentado. O argumento do envolvimento do reovírus de tipo 3 é o mais convincente, com base em estudos de anticorpos humanos, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica das partículas virais e semelhanças com um modelo de desmame de camundongos.[19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] Alguns estudos identificaram uma toxina vegetal que causa atresia das vias biliares em carneiros recém-nascidos.[29] Estudos adicionais serão necessários para determinar a possível contribuição da exposição à toxina na atresia das vias biliares em humanos.
- Defeitos na morfogênese: potencialmente causados por uma toxina em um momento crítico no desenvolvimento embriológico. A evidência mais forte para esse fato vem de crianças com a forma embrionária da doença. A icterícia se desenvolve logo após o nascimento, frequentemente com anormalidades congênicas associadas.[3] [4] [5] [6] [7] [8]
- Predisposição genética: é improvável que a afecção seja hereditária de acordo com a genética mendeliana, mas os fatores genéticos provavelmente contribuem. A associação elevada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B12 (haplótipos A9-B5 e A28-B35) e o início precoce sugerem uma suscetibilidade genética a uma lesão adquirida.[30] [31] Os relatos de ocorrência combinada de atresia das vias biliares e hepatite neonatal dentro das famílias dão suporte à possibilidade de características etiológicas comuns, em que o desfecho é modulado pela calendarização e a gravidade do irritante.[18] [32] [33] [34] Estudos de associação genômica ampla implicaram o gene ADD3 como possível fator de suscetibilidade para atresia das vias biliares.[35] [36]

- Defeitos na circulação pré-natal: os dutos biliares recebem seu suprimento de sangue exclusivamente da circulação arterial hepática. As interrupções desse fluxo causam danos do ducto biliar no transplante de fígado, bem como num modelo fetal em ovinos.[37] [38] [39]
- Desregulação imunológica ou autoimune: modelos animais da doença dão suporte ao papel da autoimunidade. As células T autorreativas específicas do epitélio do ducto biliar são suficientes para produzir inflamação do ducto biliar em camundongos, causando um fenótipo semelhante. A transferência adotiva de células T do fígado, a partir de um modelo de camundongos da doença, pode induzir a doença específica do ducto biliar em camundongos imunodeficientes.[40] [41] [42] Esses conceitos estão sendo explorados no tecido humano.

## Fisiopatologia

O processo inflamatório destrutivo subjacente à afecção pode envolver um segmento curto de um ducto, um ducto inteiro ou todo o sistema. O ducto colédoco ou hepático é obliterado ou descontínuo em uma parte entre a porta hepática e o duodeno. Essa inflamação é a marca da doença e, mesmo depois da hepatoportoenterostomia, o processo inflamatório pode continuar a ascender ao longo da árvore biliar intra-hepática, causando fibrose, cirrose, hipertensão portal e déficits nutricionais subsequentes.[43]

## Classificação

### Sistema de classificação de Ohi baseado na anatomia biliar

O sistema de classificação de Ohi, usado pelo Registro Japonês da Atresia das Vias Biliares, foi adotado para descrever as variantes anatômicas.[1]

Três tipos de anatomia biliar são descritos:

- Tipo I: atresia do ducto colédoco (10% dos pacientes)
- Tipo II: atresia dos ductos hepáticos (2% dos pacientes)
- Tipo III: atresia da porta hepática (88% dos pacientes).

As 2 primeiras são frequentemente denominadas corrigíveis, enquanto a terceira é o tipo de atresia chamado de não corrigível e ocorre na maioria dos pacientes.

### Classificação com base na apresentação

A atresia das vias biliares pode ser classificada de 2 formas, com base na apresentação.

- A forma perinatal é responsável pela maioria dos casos (80%-90%). As primeiras fezes do lactente são normalmente pigmentadas e as crianças estão dentro da média do peso ao nascer. A icterícia colestática se desenvolve em 4 a 8 semanas de idade.
- A forma embriônica ocorre em 10% a 35% dos casos.[2] Essas crianças têm icterícia colestática ao nascer e 10% a 20% têm anomalias congênitas associadas.

### Classificação com base nas malformações associadas

Metade das crianças afetadas com malformações associadas tem um padrão estereotípico de características que sugerem um distúrbio de lateralidade (caracterizadas pelo posicionamento incorreto de 1 ou mais órgãos de acordo com o eixo direito/esquerdo).[3] [4] [5] [6] [7] [8] Isso é chamado de malformação

esplênica da atresia das vias biliares, síndrome de poliesplenia ou heterotaxia com atresia das vias biliares. A constelação de achados relatados inclui:

- Interrupção do segmento suprarrenal da veia cava inferior, com continuação áziga
- Veia porta pré-duodenal
- Fígado simétrico
- Má rotação intestinal
- Anomalias de situs (inversus, ambíguo)
- Anomalias brônquicas
- Poliesplenia
- Malformações cardíacas.

A outra metade das crianças tem uma série de malformações associadas que não se encaixam nesse grupo.

## Prevenção primária

Nenhuma estratégia preventiva foi identificada.

## Rastreamento

### Cartões das fezes

Em vários países asiáticos, os cartões para o rastreamento das fezes são entregues após o nascimento e usados para mostrar aos pais uma imagem do espectro das fezes acólicas.[61] [62] Os pais são instruídos a telefonar para uma linha de atendimento se cores anormais forem detectadas nas fezes. Isso não foi implementado nos EUA.

### Bilirrubina direta

No Reino Unido, foi testado um programa piloto usando um enfermeiro visitador para medir a bilirrubina direta no primeiro mês de vida.[63] Isso ajuda a detectar possíveis casos de atresia das vias biliares e outras doenças hepáticas. Isso não foi amplamente implementado.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma menina de 6 semanas de idade, de origem afro-americana, é examinada no acompanhamento de rotina pelo pediatra. Nenhuma preocupação específica é mencionada pela mãe. O bebê foi a termo e dentro do peso e altura médios para a idade gestacional. Ela está tomando leite materno sem problemas. No exame físico, há uma leve esclerótica icterícia e a urina na fralda tem uma coloração amarela.

### Outras apresentações

O diagnóstico preciso e rápido pode ser problemático, uma vez que os sinais e sintomas podem ser difíceis de determinar. A apresentação pode incluir icterícia neonatal prolongada, fezes claras e hepatomegalia. A icterícia pode ser difícil de detectar em lactentes de pele escura. A esclerótica icterícia leve pode ser a única característica perceptível. Há poucos indícios na história, a menos que a mãe comente sobre a cor clara das fezes da criança ou perceba a icterícia.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A atresia das vias biliares é uma doença potencialmente grave que requer um diagnóstico precoce e imediato, idealmente antes das 6 a 8 semanas de idade. A icterícia em um lactente com mais de 3 semanas de idade requer análise da bilirrubina fracionada. No período neonatal, a doença deve ser excluída se a bilirrubina conjugada for maior que 20% do total ou maior que 34.2 micromoles/L (2 mg/dL). Existem muitas causas de icterícia neonatal e o diagnóstico também é baseado na exclusão de outros diferenciais.

### História

Os achados da história e do exame físico isolados não são suficientes para firmar o diagnóstico, mas uma criança normalmente apresenta o início da icterícia entre o nascimento e 6 a 8 semanas de idade. A atresia das vias biliares é bastante improvável se a criança tiver mais de 8 semanas de idade no início da icterícia. Pode não haver qualquer anormalidade associada. Os pais podem perceber a icterícia, as manchas amarelas de urina na fralda ou as fezes de cor clara.

### Exame

Os lactentes afetados frequentemente parecem saudáveis e têm crescimento e desenvolvimento normais no momento da apresentação ao pediatra. A icterícia é o único achado físico absoluto. As fezes acólicas (claras) dão suporte à possibilidade de obstrução biliar e a manchas amarelas de urina na fralda são comuns. A hepatomegalia é comum, mas não é essencial para o diagnóstico. A ascite estará presente apenas em casos avançados, quando ocorreram danos ao fígado.

### Investigações

A atresia das vias biliares é uma das causas da icterícia neonatal prolongada, mas há muitos diferenciais. As investigações se concentram em identificar as causas tratáveis em primeiro lugar e isso deve ser feito preferencialmente nos primeiros 5 dias da admissão inicial.

O primeiro nível de investigação inclui:



- Bilirrubina total com fração direta ou conjugada; um nível superior a 34.2 micromoles/L (2 mg/dL) ou 20% do total é consistente com o diagnóstico, mas não específico deste.
- Revisão do rastreamento do neonato para descartar disfunção tireoidiana, galactosemia, fibrose cística e distúrbios metabólicos raros. Pode ser necessário repetir um ou mais dos exames se o diagnóstico ainda for suspeito (por exemplo, succinilacetona urinária para a tirosinemia).
- Testes da função hepática e exames de coagulação. Um alto nível de gama-glutamyltransferase dá suporte à doença biliar e os distúrbios da coagulação são complicações graves, mais comuns quando se apresentam mais tarde.
- O hemograma completo ajudará a determinar a saúde geral da criança. A baixa contagem de leucócitos e a plaquetopenia podem ser observadas na doença hepática avançada, ou uma contagem alta de leucócitos pode dar suporte a uma causa infecciosa alternativa.

A ultrassonografia abdominal é indicada se a atresia das vias biliares continuar sendo um diagnóstico possível. Um cisto de colédoco pode ser visualizado e o sinal do cordão triangular é altamente sugestivo da afecção, mas raramente observado. Caso nenhuma anormalidade seja detectada, o próximo passo é a cintilografia hepatobiliar. Se o traçador radioativo for excretado para o intestino em até 24 horas, isso descarta a afecção; porém, como o exame não tem especificidade, a falha na excreção não a confirma. Se o traçador não for excretado, recomenda-se uma biópsia com agulha do fígado. Uma colangiografia mostrando uma falta de patência é o teste padrão ouro para o diagnóstico e, em combinação com uma biópsia hepática característica, o diagnóstico é confirmado. Isso pode ser feito antes ou durante a cirurgia. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pode ser usada para diagnosticar a afecção, mas é usada com pouca frequência porque poucos centros têm o equipamento de tamanho apropriado ou o pessoal treinado.

Exames adicionais podem ser realizados para descartar outros diferenciais. Eles não precisam ser realizados antes da cirurgia. Podem ser feitos durante ou depois da exclusão da atresia das vias biliares.

- Radiografia torácica. A síndrome de Alagille tem características (por exemplo, vértebras em borboleta ou hemivértebras) que podem ser observadas na radiografia torácica, e pode ser identificada dextrocardia na síndrome de malformação esplênica com atresia das vias biliares.
- Rastreamento de infecção. As infecções mais comuns que causam a icterícia são toxoplasmose, herpes, rubéola, sífilis, adenovírus, enterovírus e citomegalovírus (CMV). A sepse bacteriana ou uma infecção do trato urinário também podem ser responsáveis. Uma combinação de sorologia, hemocultura e os exames de antígenos urinários é necessária para descartá-las como diferenciais.
- Aminoácidos séricos para descartar a tirosinemia de tipo 1.
- Níveis de alfa 1-antitripsina e tipagem do inibidor da protease para descartar a deficiência de alfa 1-antitripsina, que pode se apresentar de forma semelhante à atresia das vias biliares.
- Nível de cortisol aleatório para descartar a insuficiência adrenal.
- Ácidos orgânicos urinários, especificamente para procurar acidemias orgânicas, doenças peroxissomais e doenças mitocondriais.
- Ácidos biliares urinários para procurar defeitos do ácido biliar.
- Lactato/piruvato. Uma razão anormal pode indicar um distúrbio mitocondrial.

## Fatores de risco

### Fortes

## desregulação imune

- As crianças afetadas não parecem ter uma predisposição elevada a distúrbios autoimunes, mas modelos animais sugerem uma ligação entre a desregulação imunológica e o desenvolvimento de atresia das vias biliares. As células T autorreativas específicas do epitélio do ducto biliar são suficientes para produzir a inflamação do ducto biliar em camundongos. Além disso, a transferência adotiva de células T do fígado, a partir de um modelo de camundongos da afecção, pode induzir a doença específica do ducto biliar em camundongos imunodeficientes. Esses conceitos estão sendo explorados no tecido humano.[40] [41] [42]

## Fracos

### predisposição genética

- A maioria dos estudos com gêmeos não mostra concordância. No entanto, existe uma associação ao HLA-B12, sugerindo que um patrimônio genético pode ser necessário para a expressão da doença.[18] [44]

### infecção viral

- A evidência mais convincente vem de um modelo de camundongos da doença causada pela infecção por rotavírus de filhotes neonatos. Foram relatados casos humanos agrupados em determinadas áreas ao longo de um curto período, sugerindo uma etiologia viral subjacente.[20] [21] [24] Nenhum vírus isolado foi identificado ainda.

### exposições ambientais ou comportamentais

- Algumas evidências dão suporte a uma exposição ambiental (por exemplo, o relato de um aumento de 5 vezes na incidência entre a população francesa que vive na Polinésia em comparação com seu país de origem).[45] A exposição ao tabaco, a moradia em uma área urbana, o uso de tinta de cabelo e a exposição a pesticidas também foram investigados, mas nenhuma ligação causal foi identificada.

### diabetes mellitus (DM) materno

- Foi relatado um risco elevado em mães que têm DM de tipo 1 ou gestacional.[46]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### icterícia neonatal (comum)

- Pode ser difícil de se observar em bebês de pele escura e pode estar aparente apenas na esclera. Qualquer bebê com icterícia associada a fezes claras, ou com icterícia persistente além de 14 dias de idade, deve ter sua bilirrubina fracionada verificada. Se a bilirrubina conjugada for maior que 20% do total ou maior que 34.2 micromoles/L (>2 mg/dL), uma investigação adicional é indicada.

#### fezes acólicas (comum)

- A cor das fezes varia do branco ao bege ou amarelo claro.

### Outros fatores de diagnóstico

#### urina escura (comum)

- Nas primeiras semanas da vida, a urina é transparente na fralda molhada. Quando a icterícia estiver presente, a fralda mostrará uma coloração amarela. Esse sinal é frequentemente ignorado porque as crianças maiores terão a coloração amarela da urina na fralda molhada.

### hematomas (comum)

- A coagulopatia pode se desenvolver secundariamente à deficiência de vitamina K relacionada à coléstase crônica. Isso é comum na apresentação tardia.

### hepatomegalia (incomum)

- Nos estágios iniciais, a hepatomegalia pode ser leve ou ausente e a textura do fígado pode ser normal. Apenas após a evolução significativa da doença é que a textura torna-se firme, dura ou nodular.

### ascite (incomum)

- A ascite está presente apenas depois que ocorreram danos significativos ao fígado.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>bilirrubina conjugada e total sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados desse exame implicam a disfunção hepática. Em algumas instituições, a bilirrubina direta é medida em vez da conjugada.</li> </ul>	<b>bilirrubina conjugada &gt;34.2 micromoles/L (&gt;2.0 mg/dL) ou &gt;20% da bilirrubina total</b>
<b>rastreamento do neonato (inclui exames para galactosemia, disfunção tireoidiana, fibrose cística e uma variedade de doenças metabólicas)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame positivo para a fibrose cística não descarta a atresia das vias biliares, pois a patologia pode coexistir.</li> </ul>	<b>geralmente normal na atresia das vias biliares</b>
<b>tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (INR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A coagulopatia é uma complicação grave e importante para identificar e corrigir o mais rápido possível. É comum na doença de apresentação tardia e ocorre com a disfunção hepática em virtude da má absorção de vitamina K ou da doença hepática. Se o TP for anormal, outras deficiências de vitaminas lipossolúveis podem estar presentes. A coagulopatia é corrigida com a vitamina K1 parenteral.</li> </ul>	<b>geralmente normal, pode ser elevado, INR &gt;1.5, TP &gt;14 segundos</b>
<b>Hemograma completo com diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse grupo de exames fornecerá uma visão geral da saúde da criança. Eles não são diretamente diagnósticos.</li> </ul>	<b>na doença avançada; plaquetopenia, baixos leucócitos</b>
<b>aspartato transaminase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FAL) e gama-glutamilttransferase séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A gama-glutamilttransferase elevada dá suporte à doença biliar. Da mesma forma, as enzimas hepáticas elevadas podem dar suporte a um diagnóstico alternativo como a infecção hepática.</li> </ul>	<b>gama-glutamilttransferase desproporcionalmente alta</b>

Exame	Resultado
<b>ultrassonografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassonografia realizada para avaliar a morfologia, a textura e o tamanho da vesícula biliar; aparência do baço; dilatação ductal; e anatomia vascular.[47] Vesícula biliar encolhida ou não observada. Pode identificar cisto de colédoco ou outros problemas estruturais. O sinal do cordão triangular é uma densidade ecogênica triangular observada logo acima da porta hepática na ultrassonografia. Sua presença é altamente sugestiva de atresia das vias biliares.[48]</li> </ul>	<b>textura do fígado geralmente normal, possivelmente aumentado, dilatação ductal improvável; baço ausente ou múltiplo; ascite, sinal do cordão triangular possível</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>cintilografia hepatobiliar (cintilografia com ácido iminodiacético-acetanilida-diisopropil tecnécio-99m)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A falha da excreção não é diagnóstica e a investigação adicional é necessária por colangiografia ou biópsia hepática.[48] A excreção de traçador para o intestino em até 24 horas descarta a doença.</li> </ul>	<b>nenhuma excreção de traçador para o intestino após 24 horas</b>
<b>biópsia hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O objetivo da biópsia hepática é diferenciar a atresia das vias biliares de outra causa intra-hepática de coléstase. A expansão dos espaços portais, a proliferação dos ductos biliares e as rolhas de bile são típicas; as primeiras alterações histológicas podem ser relativamente inespecíficas e as biópsias muito precoces podem resultar em um falso-negativo.[49] Há uma grande sobreposição entre os achados histológicos na atresia das vias biliares e outras doenças, como a infecção por citomegalovírus (CMV), deficiência de alfa 1-antitripsina, síndrome de Alagille precoce, nutrição parenteral total, fibrose cística e sepse.[50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [Fig-1]</li> </ul>	<b>a proliferação do ducto biliar com rolhas de bile é o achado mais específico para a obstrução biliar</b>
<b>colangiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia hepática característica associada à colangiografia mostrando a falta de patência são os exames confirmatórios padrão. O contraste pode ser injetado por via percutânea na vesícula biliar em alguns centros pelo radiologista intervencionista antes da cirurgia, mas geralmente isso é feito no intraoperatório.</li> </ul>	<b>atresia parcial ou total da árvore biliar entre o fígado e o intestino</b>
<b>colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A CPRE foi defendida como um método relativamente não invasivo. No entanto, a dificuldade técnica do procedimento, bem como o fato de que poucas instituições têm o equipamento de tamanho adequado, torna essa escolha infrequente.[59] [60]</li> </ul>	<b>a árvore biliar patente em direção proximal e distal descarta a atresia das vias biliares</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A dextrocardia indica a necessidade de avaliação da síndrome de malformação esplênica com atresia das vias biliares. Vértebras em borboleta, hemivértebras, anomalias pulmonares e anomalias vasculares são indicativas de síndrome de Alagille.</li> </ul>	<b>dextrocardia</b>

Exame	Resultado
<b>Rastreamento de infecção: hemocultura e urocultura +/- exame do líquido espinhal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar patologia alternativa; as infecções mais comuns que causam a icterícia são toxoplasmose, herpes, rubéola, sífilis, adenovírus, enterovírus, sepse bacteriana ou uma infecção do trato urinário. Menos comumente, parvovírus B19, paramyxovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), listeriose e tuberculose foram relatados. A cultura pode produzir o crescimento do patógeno ou níveis elevados de IgM contra o patógeno específico.</li> </ul>	geralmente negativa na atresia das vias biliares
<b>reação em cadeia da polimerase da urina para citomegalovírus (CMV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CMV presente na urina se a infecção for ativa. Se o resultado do exame for positivo e a cintilografia hepatobiliar mostrar excreção do traçador, a biópsia hepática poderá não ser necessária.</li> </ul>	geralmente negativa na atresia das vias biliares
<b>aminoácidos plasmáticos ou séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis elevados de tirosina, fenilalanina e metionina são encontrados na tirosinemia de tipo 1.</li> <li>Pode ter apresentação similar à disfunção hepática generalizada, galactosemia, intolerância hereditária à frutose e tirosinemia transitória do neonato, pois algumas das anormalidades se sobrepõem.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>nível de alfa-1 e tipo de inibidor da protease (Pi)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a deficiência de alfa 1-antitripsina. PiZZ e PiSZ são os dois tipos mais comuns que resultam em doença hepática. Existem muitas semelhanças na apresentação da atresia das vias biliares e da deficiência de alfa 1-antitripsina. Um nível baixo de alfa-1 antitrombina (AT) e um fenótipo de PiZZ, fenótipo de PiSZ, genótipo de PiZZ ou genótipo de PiSZ são usados para diagnosticar a deficiência de alfa-1 AT.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>cortisol sérico aleatório</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixo nível de cortisol aleatório no pan-hipopituitarismo ou na insuficiência adrenal.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>ácidos orgânicos urinários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exames para uma variedade de doenças, incluindo acidemias orgânicas, doenças peroxissomais, doenças mitocondriais e acidose primária do lactato. O resultado pode ser impreciso se o paciente estiver tomando ácido ursodesoxicólico.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>succinilacetona urinária</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A presença na urina sugere tirosinemia.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>ácidos biliares urinários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os defeitos primários dos ácidos biliares podem ser detectados na espectrometria de massa da urina. O exame deve ser feito antes de iniciar o ácido ursodesoxicólico, pois ele é um ácido biliar e afetará os resultados.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares
<b>razão lactato sérico/piruvato</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os falso-positivos podem ser encontrados na hipóxia. Razões anormais indicam um defeito mitocondrial.</li> </ul>	geralmente normal na atresia das vias biliares

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Obstrução biliar extra-hepática (por exemplo, cisto de colédoco, perfuração espontânea do ducto colédoco, estenose ou tumor do ducto biliar, colangite esclerosante neonatal)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um tumor ou massa pode ser encontrada na palpação.</li> <li>A perfuração espontânea pode se apresentar com ascite ou icterícia ao redor do umbigo associada ao abdome sensível à palpação.</li> <li>A estenose biliar pode se formar após o transplante de fígado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultrassonografia: pode demonstrar tumor, dilatação do ducto biliar antes de uma estenose ou um cisto de colédoco.</li> <li>A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) demonstrará a estenose do ducto biliar.</li> <li>A colangiografia é necessária para diferenciar da colangite esclerosante neonatal.</li> </ul>
<b>Infecções virais hepáticas (por exemplo, citomegalovírus [CMV], enterovírus, vírus do herpes simples [HSV], ecovírus, adenovírus, vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana [HIV], rubéola, reovírus do tipo 3, parvovírus B19, vírus Epstein-Barr [EBV])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O lactente pode ser séptico ou ter petéquias e erupções cutâneas.</li> <li>As calcificações intracranianas podem ser observadas na radiografia craniana (calcificações periventriculares).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia viral.</li> <li>Urina para antígenos do CMV, urocultura.</li> <li>Swabs virais das vias nasais ou reto, para enterovírus.</li> </ul>
<b>Síndrome de Alagille</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escassez de ductos biliares, vértebras em borboleta, embriotóxon posterior (anormalidade ocular congênita), fácies característica, anomalias cardíacas/renais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia hepática: uma escassez de ductos biliares.</li> <li>Radiografia torácica: vértebras em formato de borboleta.</li> <li>Ecocardiografia: anomalia cardíaca.</li> <li>Fácies: testa larga, queixo pontudo.</li> <li>Teste genético para o gene JAG1.</li> </ul>
<b>Deficiência de alfa 1-antitripsina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História familiar de doença pulmonar em idade precoce.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rastreamento genético: tipagem do inibidor da protease (exame de sangue para procurar o inibidor da protease por eletroforese em gel).</li> </ul>
<b>Síndrome de Down</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotonia, características dismórficas típicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cariótipo: trissomia do cromossomo 21.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Turner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema pedal neonatal, linfedema.</li> <li>• Pescoço alado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cariótipo: linhagem celular 45 X ou uma linhagem celular com deleção do braço curto do cromossomo X (deleção de Xp).</li> </ul>
<b>Coléstase intra-hepática familiar progressiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quadro clínico indistinguível, mas normalmente apresenta-se com cerca de 3 meses de idade. Pode ser história familiar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia hepática: pode ser observado ausência de inflamação, poucos ductos biliares, células gigantes, apoptose do epitélio biliar.</li> <li>• Múltiplos genes causadores identificados; podem ser realizados testes genéticos.</li> </ul>
<b>Fibrose hepática congênita e doença renal policística autossômica recessiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência renal, hepatomegalia com envolvimento predominante do lobo esquerdo.</li> <li>• As enzimas da aminotransferase geralmente são normais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia revela evidências de ecogenicidade hepática intensa e de hipertensão portal.</li> <li>• Alargamento e alterações policísticas dos rins com ecogenicidade elevada.</li> </ul>
<b>Doença de Caroli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre se a colangite estiver presente, dor abdominal, náuseas e vômitos, massa se houver rins policísticos grandes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassonografia: lesões císticas e dilatação do duto biliar intra-hepático.</li> <li>• Colangiografia por ressonância magnética: dilatação irregular dos ductos biliares intra-hepáticos grandes.</li> </ul>
<b>Cirrose da infância de índios norte-americanos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A coléstase não sindrômica grave descrita apenas em crianças índias norte-americanas. Pode apresentar sangramento por varizes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste genético: mutação de sentido incorreto do gene cirhin, encontrado no cromossomo 16q22.</li> </ul>
<b>Síndrome de Rotor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ter episódios de febre, descrever dor abdominal intermitente, icterícia crônica, não pruriginoso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubina conjugada e não conjugada elevada com transaminases normais e excreção de traçador durante a cintilografia hepatobiliar.</li> <li>• Razões de coproporfirina na urina e histologia hepática normais.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Dubin-Johnson</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação com icterícia.</li> <li>• Tende a se apresentar mais tarde na infância.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubina elevada, mas transaminases normais.</li> <li>• Razão elevada entre a coproporfirina urinária I e a coproporfirina III.</li> <li>• Visualização intensa e prolongada do fígado com imagem tardia ou ausente da vesícula biliar na cintilografia hepatobiliar.</li> </ul>
<b>Fibrose cística</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retardo do crescimento pômbero-estatural, produção excessiva de muco, infecções pulmonares, diarreia gordurosa, íleo meconial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloreto elevado no suor, mutações genéticas no receptor de condutância transmembrana da fibrose cística.</li> </ul>
<b>Doença neonatal de depósito de ferro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema, icterícia, esplenomegalia, coagulopatia.</li> <li>• Pode ser prematuro ou ter oligodrânios durante a gestação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloração de ferro positiva da biópsia bucal.</li> <li>• A ressonância nuclear magnética (RNM) pode mostrar siderose extra-hepática (pâncreas, miocárdio).</li> </ul>
<b>Hipotireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixa aceitação alimentar, constipação, hipotermia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de função tireoidiana: níveis baixos de T4 com níveis altos de hormônio estimulante da tireoide (TSH).</li> <li>• Predominantemente, hiperbilirrubinemia não conjugada.</li> </ul>
<b>Pan-hipopituitarismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformações da linha média, nistagmo, hipoglicemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os exames hormonais mostram níveis reduzidos de hormônios hipofisários.</li> <li>• Imagens neurológicas: anormalidade da hipófise (a aparência dependerá da causa para a função hipofisária reduzida).</li> </ul>
<b>Galactosemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vômitos e retardo do crescimento pômbero-estatural, catarata congênita, podem estar associados a sepsis por Escherichia coli.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substâncias redutoras de urina positivas. Atividade reduzida da galactose-1-fosfato uridil transferase nos eritrócitos.</li> </ul>
<b>Tirosinemia hereditária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retardo do crescimento pômbero-estatural, coagulopatia, odor distintivo de repolho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succinilacetona elevada no sangue ou na urina.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença de Niemann-Pick</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatoesplenomegalia geralmente sem disfunção hepática, retardo do crescimento pômbero-estatural, hipotonia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mancha vermelho cereja no exame oftalmológico.</li> <li>Atividade reduzida da esfingomielinase ácida nos leucócitos do sangue periférico ou fibroblastos cultivados.</li> </ul>
<b>Doença de Wolman</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatomegalia grave, retardo do crescimento pômbero-estatural, vômitos, diarreia, esplenomegalia e, por fim, insuficiência hepática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia hepática: infiltração gordurosa.</li> <li>Deficiência de lipase ácida lisossomal.</li> </ul>
<b>Intolerância hereditária à frutose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O início dos sintomas coincide com a introdução de leite em pó ou alimentos que contenham frutose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análise molecular do gene aldolase B.</li> </ul>
<b>Doença de depósito de glicogênio IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode se apresentar na primeira infância com hepatoesplenomegalia, cirrose e disfunção hepática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia hepática: depósito de glicogênio excessivo anormal.</li> <li>Biópsia muscular: deficiência enzimática com ramificação, detectada por inclusões de poliglucosano.</li> </ul>
<b>Distúrbios mitocondriais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência hepática neonatal, acidose láctica, convulsões.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Razão elevada de lactato-piruvato no sangue.</li> <li>Microscopia eletrônica da biópsia hepática: evidência de mitocôndria anormal.</li> <li>Teste genético para defeitos específicos.</li> </ul>
<b>Distúrbios peroxissomais (por exemplo, Zellweger, doença infantil de Refsum, deficiência de mevalonato-quinase)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidades craniofaciais e neurológicas em associação à icterícia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O melhor exame inicial é a análise de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma, pela cromatografia gasosa.</li> </ul>
<b>Defeitos na síntese de ácido biliar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatoesplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gama-glutamilttransferase normal, transaminases elevadas.</li> <li>Análise do ácido biliar urinário pela espectrometria de massa com ionização por bombardeamento de átomos rápidos.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Causas tóxicas: medicamentos, nutrição parenteral total, endotoxina de bactérias gram-negativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início da icterícia relacionado à calendarização da exposição à toxina.</li> <li>• Pode estar sistemicamente doente, com febre e erupção cutânea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhum exame específico. Depende da relação temporal e do tratamento da causa suspeita (por exemplo, sepse, cessação de nutrição parenteral total ou medicamento e remissão dos sintomas) para confirmar o diagnóstico.</li> </ul>
<b>Sepse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início da icterícia relacionado à calendarização da exposição à toxina.</li> <li>• Pode estar sistemicamente doente, com febre e erupção cutânea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhum exame específico. Depende da relação temporal e do tratamento da sepse suspeita para confirmar o diagnóstico.</li> </ul>
<b>Hepatite neonatal idiopática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia hepática mostra a transformação das células gigantes.</li> </ul>
<b>Lesão de reperfusão de isquemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipicamente ocorre depois que um lactente esteve profundamente doente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia hepática mostra a lesão centrolobular com a preservação periportal.</li> </ul>
<b>Bile espessada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicamente indistinguível.</li> <li>• Pode ser encontrada na fibrose cística ou após a hemólise significativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassonografia dos ductos biliares: rolhas de bile intrabiliares.</li> </ul>
<b>Cardiopatia congênita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cianose, baixos níveis de oxigênio, hipotensão arterial, defeitos cardíacos conhecidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografia: determinará as anomalias cardíacas.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico, a intervenção cirúrgica é recomendada assim que possível, idealmente em cerca de 45 a 60 dias de vida.[64] Pacientes que fazem a cirurgia depois de 100 dias têm desfechos significativamente piores (conforme medido pela necessidade de transplante de fígado nos primeiros 2 anos).[65] O tratamento inicial recomendado para lactentes sem doença hepática em estágio terminal é a hepatoportoenterostomia (HPE), embora no final até 80% precisem de transplante de fígado.[66]

### HPE

Os ductos biliares não estão ausentes, mas obliterados. O procedimento envolve ligar o ducto fibroso acima da junção com o duodeno e dissecar em direção proximal até a porta hepática, a partir da qual a bile geralmente flui desde o fígado. Um pedaço do intestino delgado é ligado a esse ponto, permitindo a drenagem direta. A cirurgia bem-sucedida permite uma certa drenagem biliar e previne ou retarda os danos ao fígado. Se a bilirrubina total for inferior a 34.2 micromoles/L (2 mg/dL) aos 3 meses pós-HPE, então a chance de permanecer livre de transplante aos 2 anos de idade é de 84%.[65] Os procedimentos de revisão não são recomendados, pois podem ser muito difíceis e as complicações podem evitar o transplante de fígado.

### Transplante de fígado

O transplante de fígado é reservado para pacientes nos quais a HPE não foi bem-sucedida ou para aqueles que apresentam danos significativos ao fígado no momento do diagnóstico. A conferência de consenso dos National Institutes of Health sobre o transplante de fígado recomendou que o transplante deve ser protelado o máximo possível para permitir o crescimento máximo da criança. A doença hepática em estágio terminal é reconhecida pela coléstase progressiva, a descompensação hepatocelular ou o desenvolvimento de hipertensão portal grave.[67] Os desfechos para pacientes pediátricos submetidos ao transplante de fígado primário para a atresia de vias biliares são favoráveis, com taxas de sobrevivência do paciente e do enxerto em 1 ano de 92.1% e 83.6%, respectivamente.[68] Pacientes com atresia das vias biliares podem receber fígados cadavéricos inteiros e fragmentados bem como segmentos de doadores vivos.

### Manejo de complicações em longo prazo

As complicações ou sequelas mais comuns são déficit de crescimento, hipertensão portal, colangite e ascite. O manejo em longo prazo é focado na otimização do crescimento e da nutrição.

O ácido ursodesoxicólico promove o fluxo biliar. Pode ser administrado a todos os pacientes assim que os ácidos biliares urinários forem enviados para análise, desde que a bilirrubina total seja inferior a 256.6 micromoles/L (15 mg/dL). Ele é continuado até a remissão da icterícia e o uso a partir disso depende do julgamento do médico. O tratamento pode ser vitalício.

Durante o primeiro ano, o leite materno ou o leite em pó enriquecido com triglicerídeos de cadeia média é administrado com monitoramento mensal do crescimento e do status nutricional. Após 1 ano, se o crescimento for normal, é possível mudar para uma dieta regular ou suplementada com triglicerídeos de cadeia média na forma de pó, que podem ser adicionados aos alimentos. As vitaminas lipossolúveis são dadas a todas as crianças com a afecção, os níveis são monitorados mensalmente e as doses são ajustadas de maneira correspondente. Se o crescimento se desenvolver normalmente depois de 1 ano, a criança pode passar a receber polivitamínicos e o acompanhamento passa a ser anual.

Todos os pacientes recebem a profilaxia antibiótica pelo primeiro ano de vida para prevenir a colangite. Depois de 1 ano, a decisão de continuar a profilaxia antibiótica depende do julgamento do médico e ela é tomada com base em cada caso. Os antibióticos usuais usados são sulfametoxazol/trimetoprima, mas a neomicina pode ser administrada se o paciente for alérgico a essa combinação.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
<b>lactentes com obstrução biliar sem doença hepática em estágio terminal</b>	
1a	hepatoportoenterostomia (HPE)
adjunto	ácido ursodesoxicólico
2a	transplante de fígado
adjunto	ácido ursodesoxicólico
<b>lactentes com obstrução biliar com doença hepática em estágio terminal</b>	
1a	transplante de fígado

Em curso ( resumo )	
<b>todos os pacientes</b>	
1a	profilaxia antibiótica
adjunto	ácido ursodesoxicólico
mais	suporte nutricional e suplementação com vitaminas

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### lactentes com obstrução biliar sem doença hepática em estágio terminal

##### 1a hepatoportoenterostomia (HPE)

» A HPE pode ser eficaz para aliviar a obstrução. Aos 2 anos de idade, 50% das crianças estão livres de transplante. Se a bilirrubina total for <34.2 micromoles/L (<2 mg/dL) aos 3 meses pós-HPE, a chance de estar livre de transplante aos 2 anos de idade será de 84%.<sup>[65]</sup> Idealmente, deve ser realizada antes de 45 a 60 dias de vida para evitar danos ao fígado.

##### adjunto ácido ursodesoxicólico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **ácido ursodesoxicólico**: 20-30 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Acredita-se que seja hepatoprotetor e facilite o fluxo da bile.

» Pode ser iniciado depois que os ácidos biliares urinários são enviados para a análise e continuado até a remissão da icterícia; a partir disso, sua continuação depende do julgamento do médico.

» Se a bilirrubina total for >256.6 micromoles/L (>15 mg/dL), o ácido ursodesoxicólico não deverá ser administrado porque a carga do ácido biliar é muito alta e é improvável que ele seja útil.

##### 2a transplante de fígado

» Se a hepatoportoenterostomia não for bem-sucedida, o transplante de fígado seria o único tratamento. Ele seria considerado com os sinais de doença hepática em estágio terminal, coléstase progressiva, descompensação hepatocelular ou o desenvolvimento de hipertensão portal grave. <sup>[67]</sup>

##### adjunto ácido ursodesoxicólico

**Agudo**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido ursodesoxicólico**: 20-30 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Acredita-se que seja hepatoprotetor e facilite o fluxo da bile.

» Pode ser iniciado depois que os ácidos biliares urinários são enviados para a análise e continuado até a remissão da icterícia; a partir disso, sua continuação depende do julgamento do médico.

» Se a bilirrubina total for >256.6 micromoles/L (>15 mg/dL), o ácido ursodesoxicólico não deverá ser administrado porque a carga do ácido biliar é muito alta e é improvável que ele seja útil.

**lactentes com obstrução biliar com doença hepática em estágio terminal**

**1a transplante de fígado**

» Se um dano significativo ao fígado já ocorreu, o transplante de fígado é a única opção. Sem cirurgia, a afecção acabaria por ser fatal.

**Em curso**

**todos os pacientes**

**1a profilaxia antibiótica****Opções primárias**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 4 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas  
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

**Opções secundárias**

» **sulfato de neomicina**: 25 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas  
Dose profilática.

» Todos os pacientes recebem a profilaxia antibiótica durante o primeiro ano de vida. Depois de 1 ano, a decisão de continuar a profilaxia antibiótica depende do julgamento do médico e ela é tomada com base em cada

## Em curso

caso. A escolha usual é o sulfametoxazol/trimetoprima. É contraindicado em crianças <2 meses de idade em virtude do risco de kernicterus, mas ainda é usado com cuidado. A neomicina pode ser usada se o paciente for alérgico ao sulfametoxazol/trimetoprima.

**adjunto ácido ursodesoxicólico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido ursodesoxicólico**: 20-30 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Acredita-se que seja hepatoprotetor e facilite o fluxo da bile.

» Pode ser iniciado depois que os ácidos biliares urinários são enviados para a análise e continuado até a remissão da icterícia; a partir disso, sua continuação depende do julgamento do médico.

» Se a bilirrubina total for >256.6 micromoles/L (>15 mg/dL), o ácido ursodesoxicólico não deverá ser administrado porque a carga do ácido biliar é muito alta e é improvável que ele seja útil.

**mais suporte nutricional e suplementação com vitaminas**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **vitamina A**: 3000 unidades por via oral uma vez ao dia por 1 ano

-e-

» **alfatocoferol**: 15-25 unidades/kg por via oral uma vez ao dia por 1 ano

-e-

» **ergocalciferol**: 4000 unidades por via oral uma vez ao dia por 1 ano

-e-

» **fitomenadiona (vitamina K1)**: 2.5 mg por via oral três vezes por semana por 1 ano

» Usado para promover o crescimento e a nutrição.

» Leite materno ou leite em pó enriquecido com triglicerídeos de cadeia média. As concentrações mais altas de leite em pó podem ser usadas se necessário para promover adicionalmente o crescimento. Após 1 ano, se

**Em curso**

o crescimento for normal, será possível mudar para uma dieta regular ou suplementada com triglicérides de cadeia média, um pó que pode ser adicionado aos alimentos.

» Vitaminas lipossolúveis são dadas a todas as crianças com a afecção. Os níveis são monitorados mensalmente e as doses ajustadas de maneira correspondente. Se o crescimento se desenvolver normalmente, a criança pode passar a receber polivitamínicos e o acompanhamento passa a ser anual depois de 1 ano.

» Formulações patenteadas de combinação das vitaminas A, D, E e K estão disponíveis para melhorar a observância do paciente.



## Novidades

### Corticosteroides

Os corticosteroides têm características anti-inflamatórias e imunomoduladoras; acredita-se que eles aumentem o fluxo de bile independente dos sais biliares. Apesar desses supostos mecanismos, o benefício de usar a corticoterapia não está bem estabelecido e os benefícios percebidos podem não ser suficientes para justificar os riscos associados ao uso do corticosteroide em altas doses. A controvérsia é baseada em várias questões, incluindo a razão de risco/benefício, a dosagem ideal e esquemas de retirada gradual ideais e o benefício em curto e longo prazo.[69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] Um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo estudou a corticoterapia em 140 lactentes com atresia das vias biliares. A metilprednisolona intravenosa, seguida por prednisolona oral, foi administrada por 13 semanas no total e os desfechos foram medidos em 6 e 24 meses pós-hepatoporoenterostomia (pós-HPE). Um benefício estatisticamente significativo na drenagem biliar 6 meses pós-HPE não foi observado nos lactentes tratados com corticosteroides, em comparação com o grupo do placebo. Além disso, nenhuma melhora estatisticamente significativa na sobrevida com fígado nativo aos 2 anos de idade foi observada no grupo de tratamento. Foi observado que os lactentes tratados com corticosteroides apresentam um início mais precoce dos eventos adversos em comparação com o grupo do placebo, e esse achado foi estatisticamente significativo. Os resultados desse estudo não dão suporte ao uso rotineiro de corticosteroides no tratamento de lactentes com atresia das vias biliares.[76]

## Recomendações

### Monitoramento

No primeiro ano de vida, é necessário o acompanhamento frequente com um especialista hepático, com foco no crescimento e na nutrição, educação dos cuidadores e monitoramento de complicações. Idealmente, isso deve ser mensal, mas pode variar entre os departamentos e regiões. Se o crescimento for normal depois de 2 anos, o monitoramento anual ou bianual é suficiente. Nessas visitas, os exames de sangue padrão devem ser verificados: hemograma completo com diferencial, perfil da função hepática, perfil metabólico básico, tempo de protrombina e níveis de vitaminas lipossolúveis.

### Instruções ao paciente

O crescimento e a nutrição são muito importantes no primeiro ano de vida após a hepatoportoenterostomia. Na alta do hospital, as crianças começam a tomar leite em pó rico em triglicerídeos de cadeia média. Se a mãe amamentar, a recomendação será para bombear e fortalecer o leite materno. Além disso, todas as crianças recebem suplementação com as vitaminas A, D, E e K.

As famílias devem ser aconselhadas a entrar em contato com o especialista quando houver qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas:

- Febre acima de 37.8 °C
- Fezes pretas e alcatroadas, vermelhas ou agudamente mais claras que no momento da alta
- Irritabilidade impossível de controlar
- Aumento agudo da circunferência abdominal
- Vômitos com sangue.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>deficit de crescimento</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
O deficit de crescimento é a indicação mais comum para o transplante de fígado. No primeiro ano de vida, muitas crianças com atresia das vias biliares têm crescimento lento que precisa de uma otimização cuidadosa.		
<b>colangite</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
O reconhecimento e a intervenção precoces na colangite são muito importantes. É a complicação mais grave e comum e sem tratamento pode envolver risco de vida e causar a evolução rápida da doença hepática. Os sinais e sintomas mais comuns são febre, aumento da icterícia, fezes acólicas e irritabilidade. A colangite tipicamente ocorre nos primeiros 2 anos de vida, mas pode ocorrer em crianças em idade escolar. Existem algumas evidências de que 1 episódio de colangite não causa necessariamente um prognóstico pior (isto é, transplante de fígado). <sup>[65]</sup> Ela exige identificação e tratamento rápidos, com antibióticos intravenosos por no mínimo 10 dias e até 6 semanas.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipertensão portal</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A hipertensão portal significativa pode ocorrer rapidamente e causar a necessidade de transplante nos primeiros 2 anos de vida. A cirrose biliar lentamente progressiva não resulta em hipertensão portal significativa até mais tarde na infância ou na adolescência. A escleroterapia e as ligaduras são as modalidades atuais de tratamento. Nesses pacientes, a hipertensão portal não requer necessariamente o transplante de fígado e, se o sangramento puder ser controlado, esses pacientes podem viver até a idade adulta.		
<b>sangramento gastrointestinal</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
O sangramento gastrointestinal pode resultar de varizes esofágicas, varizes gástricas, úlceras gástricas, varizes duodenais, úlceras duodenais ou, ocasionalmente, vasos colônicos.		
<b>deficiência de vitamina lipossolúvel</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Os níveis de vitamina A, D, E e K devem ser verificados antes da cirurgia em pacientes com apresentação tardia ou no primeiro mês após a hepatoportoenterostomia (HPE).		
<b>fraturas ósseas</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Crianças com coléstase e inflamação hepatobiliar estão em risco de má saúde óssea por uma variedade de razões, incluindo má absorção de vitamina D e citocinas circulantes que inibem a formação óssea. Essas complicações podem resultar em fraturas ósseas, raquitismo, osteomalácia e osteopenia.		
<b>raquitismo</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Crianças com coléstase e inflamação hepatobiliar estão em risco de má saúde óssea por uma variedade de razões, incluindo má absorção de vitamina D e citocinas circulantes que inibem a formação óssea. Essas complicações podem resultar em fraturas ósseas, raquitismo, osteomalácia e osteopenia.		
<b>osteomalácia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Crianças com coléstase e inflamação hepatobiliar estão em risco de má saúde óssea por uma variedade de razões, incluindo má absorção de vitamina D e citocinas circulantes que inibem a formação óssea. Essas complicações podem resultar em fraturas ósseas, raquitismo, osteomalácia e osteopenia.		
<b>osteopenia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Crianças com coléstase e inflamação hepatobiliar estão em risco de má saúde óssea por uma variedade de razões, incluindo má absorção de vitamina D e citocinas circulantes que inibem a formação óssea. Essas complicações podem resultar em fraturas ósseas, raquitismo, osteomalácia e osteopenia.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>ascite</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A ascite pode ser uma sequela da cirrose biliar progressiva e é comum entre os pacientes listados para o transplante de fígado no final. Também pode ocorrer temporariamente no contexto de colangite ou desnutrição e após a cirurgia.		
<b>lagos de bile/bilomas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A apresentação pode ser semelhante à da colangite e requer um alto índice de suspeita clínica. Isso seria uma indicação para considerar o transplante de fígado.		
<b>peritonite bacteriana espontânea</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Os resultados do fluido ascítico infectado e uma incapacidade de eliminar micro-organismos em decorrência de cirrose e disfunção esplênica.		
<b>xantoma</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Resultados da dislipidemia secundária à cirrose.		
<b>hipertensão hepatopulmonar</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Uma complicação tardia. Pode se apresentar com dispneia e baqueteamento digital. O transplante de fígado é o tratamento.		

## Prognóstico

O tratamento de primeira linha é a hepatoportoenterostomia (HPE), que proporciona sobrevida livre de transplante por ao menos 2 anos em cerca de metade das crianças.<sup>[65]</sup> Se a bilirrubina total for inferior a 34.2 micromoles/L (<2 mg/dL) aos 3 meses pós-HPE, então a chance de permanecer livre de transplante aos 2 anos de idade é de 84%.<sup>[65]</sup> O foco do cuidado após a HPE é a reposição da vitamina lipossolúvel, a reabilitação nutricional, a prevenção de colangite e a minimização das sequelas da hipertensão portal. Em geral, acredita-se que 70% ou mais das crianças afetadas precisarão de transplante de fígado no final.<sup>[66]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN

**Publicado por:** North American Association for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Última publicação em:** 2017

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

#### Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Última publicação em:** 2014

#### Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation

**Última publicação em:** 2013

## Artigos principais

- Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2006;148:467-474.
- Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1750-1759.

## Referências

1. Ohi R, Masaki N. The jaundiced infant: biliary atresia and other obstructions. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, et al, eds. *Pediatric surgery*, 5th ed. St Louis, MO: Mosby; 1998:1465-1482.
2. Balistreri W. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff DF, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999:1357-1512.
3. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:1192-1199.
4. Karrer FM, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia and the polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg*. 1991;26:524-527.
5. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, et al. CFCL gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:326-327.
6. Kataria R, Kataria A, Gupta DK. Spectrum of congenital anomalies associated with biliary atresia. *Indian J Pediatr*. 1996;63:651-654.
7. Casey B. Genetics of human situs abnormalities. *Am J Med Genet*. 2001;101:356-358.
8. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, et al. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr*. 2006;149:393-400.
9. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:28. [Texto completo](#)
10. Wang SH, Chen CL, Concejero A, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia. *Chang Gung Med J*. 2007;30:103-108.
11. Wada H, Muraji T, Yokoi A, et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *J Ped Surg*. 2007;42:2090-2092.
12. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, et al. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroent Hepatol*. 2008;23:62-66.

13. Schreiber RA, Kleinman RE. Genetics, immunology, and biliary atresia: an opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16:111-113.
14. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997;99:376-382.
15. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, et al. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4-21.
16. Ayas MF, Hillemeier AC, Olson AD. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22:292-294.
17. Caton AR, Druschel CM, McNutt LA. The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983-98. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18:97-105.
18. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, et al. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg.* 1991;26:1331-1333.
19. Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med.* 1984;310:1610.
20. Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med.* 1982;307:481-484.
21. Morecki R, Glaser JH, Johnson AB, et al. Detection of reovirus type 3 in the porta hepatis of an infant with extrahepatic biliary atresia: ultrastructural and immunocytochemical study. *Hepatology.* 1984;4:1137-1142.
22. Glaser JH, Balistreri WF, Morecki R. Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis. *J Pediatr.* 1984;105:912-915.
23. Brown WR, Sokol RJ, Levin MJ, et al. Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *J Pediatr.* 1988;113:670-676.
24. Bangaru B, Morecki R, Glaser JH, et al. Comparative studies of biliary atresia in the human newborn and reovirus-induced cholangitis in weanling mice. *Lab Invest.* 1980;43:456-462.
25. Stanley NF, Joske RA. Animal model of human disease. Chronic biliary obstruction. Animal model: chronic biliary obstruction caused by reovirus type 3. *Am J Pathol.* 1975;80:185-188. [Texto completo](#)
26. Rosenberg DP, Morecki R, Lollini LO, et al. Extrahepatic biliary atresia in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Hepatology.* 1983;3:577-580.
27. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology.* 1998;27:1475-1482. [Texto completo](#)

28. Steele MI, Marshall CM, Lloyd RE, et al. Reovirus 3 not detected by reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissue from infants with cholestatic liver disease. *Hepatology*. 1995;21:697-702.
29. Lorent K, Gong W, Koo KA, et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med*. 2015;7:286ra67. [Texto completo](#)
30. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16:114-117.
31. Kobayashi, H, Puri P, O'Briain DS, et al. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg*. 1997;32:590-593.
32. Hart MH, Kaufman SS, Vanderhoof JA, et al. Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins. *Am J Dis Child*. 1991;145:302-305.
33. Danesino C, Spadoni E, Buzzi A. Familial biliary atresia. *Am J Med Genet*. 1999;85:195.
34. Ando K, Miyano T, Fujimoto T, et al. Sibling occurrence of biliary atresia and biliary dilatation. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1302-1304.
35. Cheng G, Tang CS, Wong EH, et al. Common genetic variants regulating ADD3 gene expression alter biliary atresia risk. *J Hepatol*. 2013;59:1285-1291.
36. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2917-2925. [Texto completo](#)
37. Pickett LK, Briggs HC. Biliary obstruction secondary to hepatic vascular ligation in fetal sheep. *J Pediatr Surg*. 1969;4:95-101.
38. Klippel CH. A new theory of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1972;7:651-654.
39. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, et al. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16:53-60.
40. Mack CL. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin Liver Dis*. 2007;27:233-242.
41. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet*. 2002;360:1653-1659.
42. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(suppl 1):S23-S29.
43. Russo P, Rand EB, Haber BA. Diseases of the biliary tree in infancy and childhood. In: Russo P, Ruchelli ED, Piccoli DA, eds. *Pathology of pediatric gastrointestinal and liver disease*. New York, NY: Springer; 2004:203-236.



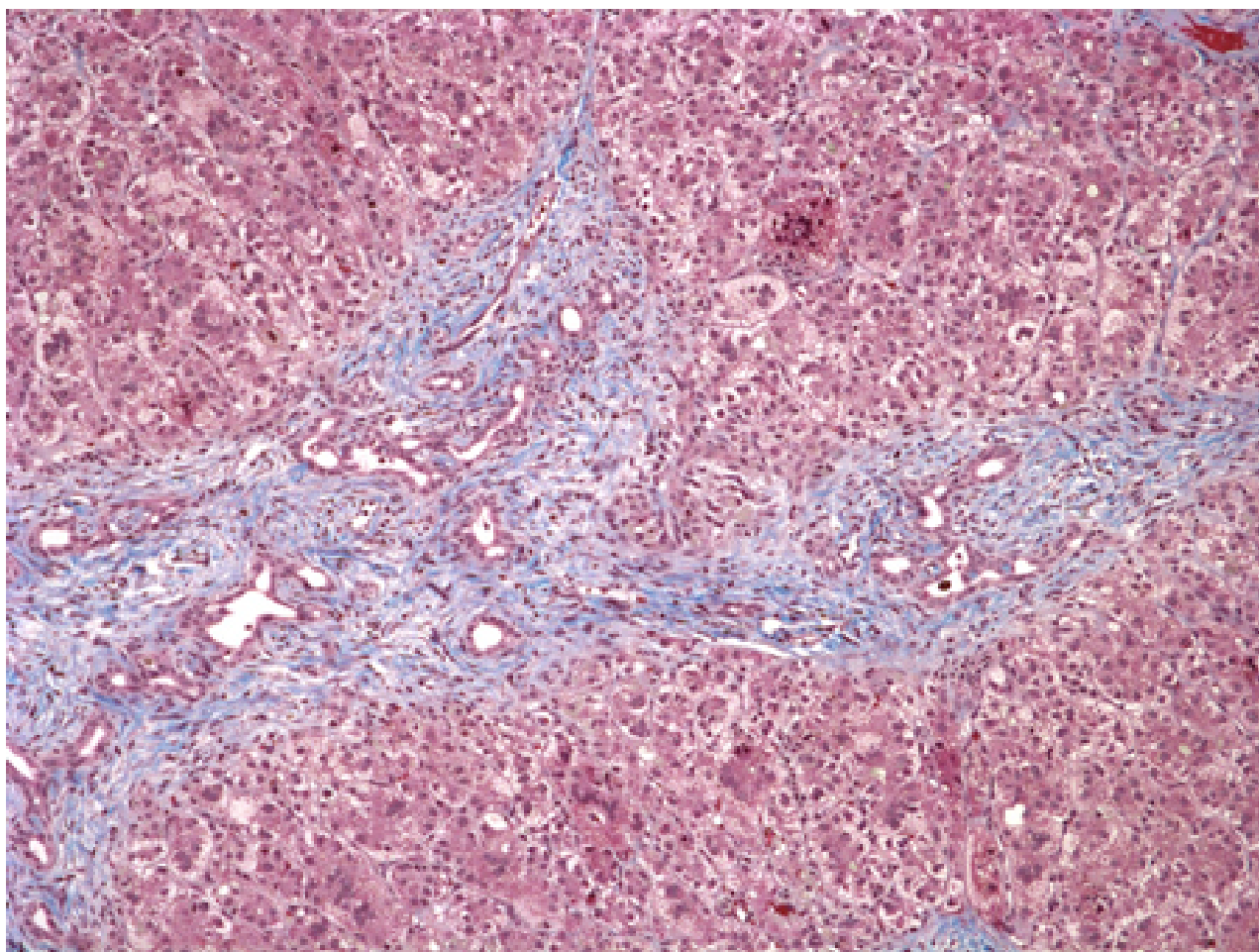
44. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al. Extrahepatic biliary atresia and twinning. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24:67-71.
45. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol.* 1999;31:1006-1013.
46. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr.* 2001;90:88-92.
47. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology.* 2007;244:845-851.
48. Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Paediatr Surg.* 1997;32:1555-1559.
49. Azar G, Beneck D, Lane B, et al. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:212-215.
50. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol.* 1997;10:793-799.
51. Lurie M, Elmalach I, Schuger L, et al. Liver findings in infantile cytomegalovirus infection: similarity to extrahepatic biliary obstruction. *Histopathology.* 1987;11:1171-1180.
52. Ishak KG. Inherited metabolic diseases of the liver. *Clin Liver Dis.* 2002;6:455-479,viii.
53. Deutsch GH, Sokol RJ, Stathos TH, et al. Proliferation to paucity: evolution of bile duct abnormalities in a case of Alagille syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:559-563.
54. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1971;78:180-181.
55. Witzleben CL. Neonatal liver disease. *Monogr Pathol.* 1981;22:346-368.
56. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr.* 1975;86:683-689.
57. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, et al. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child.* 1999;81:125-128. [Texto completo](#)
58. Lefkowitz JH. Bile ductular cholestasis: an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta." *Hum Pathol.* 1982;13:19-24.
59. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2000;35:545-549.
60. Norton KI, Glass RB, Kogan D, et al. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology.* 2002;222:687-691.

61. Chen SM, Chang MH, Du JC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics*. 2006;117:1147-1154.
62. Maki T, Sumasaki R, Matsui A. Biliary atresia: recent findings. Mass screening for biliary atresia. *Jpn J Pediatr Surg*. 1999;31:242-246.
63. Mushtaq I, Logan S, Morris M, et al. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ*. 1999;319:471-477. [Texto completo](#)
64. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007;151:659-665.
65. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2006;148:467-474.
66. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg*. 1997;226:348-355. [Texto completo](#)
67. National Institutes of Health. Consensus development conference statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. *Hepatology*. 1984;4(1 suppl):107S-110S.
68. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, et al. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl*. 2005;11:1193-1200. [Texto completo](#)
69. Petersen C, Harder D, Melter M, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:712-719.
70. Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2003;38:406-411.
71. Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, et al. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg*. 2006;41:99-103.
72. Dillon PW, Owings E, Cilley R, et al. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2001;36:80-85.
73. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology*. 2007;46:1821-1827. [Texto completo](#)
74. Davenport M, Parsons C, Tizzard S, et al. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol*. 2013;59:1054-1058.
75. Nio M, Muraji T; Japanese Biliary Atresia Society. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2013;29:1091-1095.

76. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1750-1759.

## Imagens

IMAGES



*Figura 1: Espécime da biópsia de fígado no momento do diagnóstico revela fibrose extensa com proliferação ductular e do ducto biliar e rolhas biliares*

*Departamento de Patologia do The Children's Hospital of Philadelphia*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 23, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Jessi Erlichman, MPH**

Coordinator

Biliary Atresia Research Program, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: JE receives payment for contributions to UpToDate.

---

**Jonathan A. Flick, MD**

Professor of Pediatrics

Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: JAF declares that he has no competing interests.

---

**Kathleen Loomes, MD**

Associate Professor of Pediatrics

Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: KL receives payment for contributions to UpToDate and has received an NIH grant to study biliary atresia.

### // Reconhecimentos:

Dr Jessi Erlichman, Dr Jonathan A. Flick, and Dr Kathleen Loomes would like to gratefully acknowledge Dr Barbara A. Haber, a previous contributor to this monograph. This monograph was first commissioned and written in 2008 when Dr Haber was Professor of Pediatrics at The Children's Hospital of Philadelphia. Dr Haber moved to a position at Merck Sharp & Dohme in 2012.

### // Colegas revisores:

---

**Benjamin L. Shneider, MD**

Director

Pediatric Hepatology Center, Visiting Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh, Pediatric Hepatology Center, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: BLS has received research funding from, and been a consultant to, several pharmaceutical companies that make antibiotic agents that might be used for treating bacterial prostatitis.

---

**Mark D. Stringer,**

Former Professor of Paediatric Surgery

University of Otago, Dunedin, New Zealand

DIVULGAÇÕES: MDS declares that he has no competing interests.