



# **Terapêutica da Atresia Biliar**

**Djéssica Patrícia Araújo Soares**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

**junho de 2023**

## Terapêutica da Atresia Biliar

## **Declaração de Integridade**

Eu, Djéssica Patrícia Araújo Soares, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40150 de Medicina da Faculdade das Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 20 / 06 / 2023

*Djéssica Patrícia Araújo Soares*

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

## Terapêutica da Atresia Biliar

## **Dedicatória**

À minha mãe, por ser meu maior exemplo de força e determinação.

## Terapêutica da Atresia Biliar

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Jorge Luiz dos Santos, por sua total disponibilidade, dedicação e conhecimento compartilhado ao longo da elaboração desta dissertação.

Aos docentes da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pela excelência no ensino oferecido.

Aos meus pais, pelo amor, apoio incondicional e incentivo de seguir os meus sonhos.

À minha família, por estar sempre presente, por compreender minha ausência em momentos importantes e por oferecer o conforto e apoio que tanto precisei.

Ao Evelino, pela compreensão da exigência que este curso demanda, por sempre acreditar em mim e me ajudar a superar os obstáculos ao longo destes 6 anos.

Às minhas meninas do terceiro esquerdo, pela amizade e cumplicidade.

Às meus amigos e colegas, por estarem ao meu lado nesta caminhada e tornarem estes 6 anos mais felizes.

À Covilhã, por se ter tornado a minha segunda casa e permitido construir as mais belas memórias que poderia imaginar.

## Terapêutica da Atresia Biliar

## Resumo

**Introdução:** A atresia biliar (AB) é uma doença do recém-nascido com elevada mortalidade se não tratada precocemente. Manifesta-se nos primeiros meses de vida como uma obstrução completa do colédoco e evolui progressivamente para uma colangiopatia intra-hepática. O tratamento inicial consiste em uma portoenterostomia (PE) para restaurar o fluxo biliar seguido de transplante hepático (TxH) nos casos em que a PE falha ou é considerada inútil. Além da PE, alguns tratamentos adjuvantes são utilizados para melhorar os resultados da AB e reduzir as complicações. Estes incluem corticosteroides, ácido ursodesoxicólico, antibióticos, probióticos, anti-fibrótico e suporte nutricional. Novas terapêuticas encontram-se sob investigação, nomeadamente, inibidor do transportador de ácido biliar ileal, agonista do recetor X farnesóide, N-acetilcisteína, antivírus, imunoglobulina, fator estimulador de colónias de granulócitos e células-tronco hematopoiéticas. Outras formas de melhorar os resultados na AB têm sido sugeridas. Estas incluem a redução ou eliminação do impacto dos fatores que influenciam o sucesso da PE e a adoção de TxH como tratamento cirúrgico inicial dado os excelentes resultados nos raros casos em que este foi empregue.

**Objetivo:** Nesta dissertação, serão exploradas as abordagens terapêuticas atuais na AB com o objetivo de avaliar a sua eficácia. Ademais, serão enfatizados os fatores prognósticos no momento da PE que parecem estar envolvidos na sobrevida do fígado nativo.

**Metodologia:** Realizou-se uma recolha de artigos na base de dados online PubMed. A pesquisa incluiu artigos de revisão, ensaios clínicos, meta-análises, ensaios controlados randomizados, revisão sistemática, publicados nos últimos 10 anos, redigidos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram excluídos estudos realizados em animais e relatos de casos isolados.

**Conclusão:** A PE é a opção primária de tratamento na AB, porém paliativa em consequência da colangiopatia intra-hepática que persiste. E o TxH é o tratamento definitivo, porém se associa a riscos e está dependente da disponibilidade de enxertos. A taxa de sucesso da PE está dependente de vários fatores como a idade no momento da cirurgia, a experiência do centro hospitalar, o método cirúrgico, as complicações pós-operatórias e as características da árvore biliar do próprio doente. Esforços devem ser feitos para eliminar a influência dos fatores que são passíveis de modificação. As terapêuticas adjuvantes utilizadas, na sua generalidade, carecem de evidências científicas suficientes relativamente à sua eficácia, sendo necessários mais estudos para estabelecer o seu valor

terapêutico. As novas propostas de tratamento deverão ser submetidas a uma avaliação rigorosa da eficácia e dos eventos adversos. Estudos que visam o estabelecimento de critérios de prognóstico que permitem prever a lesão hepática progressiva são precisos de forma a melhorar o tratamento destas crianças enquanto a etiologia da AB permanece por desvendar.

### **Palavras-chave**

Atresia biliar; Tratamento médico; Tratamento farmacológico; Sobrevida do fígado nativo; Fatores prognósticos.

## Abstract

**Introduction:** Biliary atresia (BA) is a newborn disease with high mortality if not treated early. It manifests itself in the first months of life as a complete obstruction of the common bile duct and progressively evolves into an intrahepatic cholangiopathy. Initial treatment consists of a portoenterostomy (PE) to restore bile flow followed by liver transplantation (LTx) in cases where PE fails or is deemed useless. In addition to PE, some adjuvant treatments are used to improve AB outcomes and reduce complications. These include corticosteroids, ursodeoxycholic acid, antibiotics, probiotics, anti-fibrotics and nutritional support. New therapies are under investigation, namely, ileal bile acid transporter inhibitor, farnesoid X receptor agonist, N-acetylcysteine, antiviral, immunoglobulin, granulocyte colony stimulating factor and hematopoietic stem cells. Other ways to improve results in AB have been suggested. These include the reduction or elimination of the impact of factors that influence the success of PE and the adoption of LTx as an initial surgical treatment given the excellent results in the rare cases in which it has been used.

**Objectives:** In this dissertation, current therapeutic approaches in AB will be explored to assess their effectiveness. Furthermore, prognostic factors at the time of PE that seem to be involved in native liver survival will be emphasized.

**Methodology:** Articles were collected from the PubMed online database. The research included review articles, clinical trials, meta-analyses, randomized controlled trials, systematic review, published in the last 10 years, written in English, Portuguese, and Spanish. Animal studies and reports of isolated cases were excluded.

**Conclusions:** PE is the primary treatment option in BA, but palliative because of persistent intrahepatic cholangiopathy. And LTx is the definitive treatment, but it is associated with risks and is dependent on the availability of grafts. The success rate of PE is dependent on several factors such as age at the time of surgery, the experience of the hospital, the surgical method, postoperative complications, and the characteristics of the patient's own biliary tree. Efforts must be made to eliminate the influence of variables that are subject to modification. The adjuvant therapies used, in general, lack sufficient scientific evidence regarding their effectiveness, requiring further studies to establish their therapeutic value. New treatment proposals should be subject to a rigorous evaluation of efficacy and adverse events. Studies aimed at establishing prognostic criteria that allow predicting progressive liver damage are needed to improve the treatment of these children while the etiology of BA remains to be revealed.

## **Keywords**

Biliary atresia; Medical treatment; Pharmacological treatment; Native liver survival; Prognostic factors.

# Índice

Dedicatória .....	v
Agradecimentos.....	vii
Resumo .....	ix
Abstract.....	xi
Índice .....	xiii
Lista de Figuras .....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Acrónimos .....	xix
1. Introdução.....	1
2. Materiais e Métodos .....	2
3. Definição e Epidemiologia .....	3
4. Etiopatogenia .....	4
5. Classificação .....	6
6. Clínica e Diagnóstico .....	8
7. Rastreio neonatal.....	10
8. Tratamento cirúrgico.....	12
8.1 Portoenterostomia .....	13
8.1.1 Origem e definição .....	13
8.1.2 Modificações e alternativas à Portoenterostomia.....	13
8.1.3 Prognóstico pós-operatório.....	14
8.1.4 Marcadores de prognóstico.....	18
8.1.5 Resultados a longo prazo.....	20
8.2 Transplante hepático.....	22
9. Tratamento médico.....	24
9.1 Corticosteroides.....	24
9.2 Ácido ursodesoxicólico .....	25
9.3 Antibióticos e probióticos.....	26
9.4 Terapêutica anti-fibrose .....	27
9.5 Terapêuticas adjuvantes emergentes .....	27
10. Suporte nutricional.....	29
11. Conclusão .....	31
12. Bibliografia.....	34

## Terapêutica da Atresia Biliar

## Lista de Figuras

Figura 1 - Incidência mundial da atresia biliar .....	3
Figura 2 - Tipos de atresia biliar de acordo com a localização anatômica da obstrução mecânica extra-hepática segundo a Sociedade Japonesa de Cirurgiões Pediátricos .....	7
Figura 3 - Achados ultrassonográficos no diagnóstico da atresia biliar.....	9
Figura 4 - Apresentação esquemática do padrão histopatológico obstrutivo extra-hepático da colestase neonatal .....	10
Figura 5 - Cartão de cores de fezes.....	11
Figura 6 – Integração dos diversos elementos-chave da dissertação.....	32
Figura 7 – Algoritmo de tratamento da atresia biliar.....	33

## Terapêutica da Atresia Biliar

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da atresia biliar conforme aspetos anatómicos e clínicos.....	6
Tabela 2 - Biomarcadores de prognóstico usados para prever a lesão hepática nativa e sobrevida na atresia biliar .....	19

## Terapêutica da Atresia Biliar

## Lista de Acrónimos

AB	Atresia biliar
AH	Artéria hepática
ASBT	<i>Apical sodium-dependent bile-acid transporter</i>
A1T1	Alfa 1 antitripsina
BASM	<i>Biliary atresia splenic malformation syndrome</i>
BD	Bilirrubina direta
CCF	Cartão de cores de fezes
CIO	Colangiografia intraoperatória
CMV	Citomegalovírus
CN	Colestase neonatal
FRX	Agonistas do recetor X farnesóide
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
HP	Hipertensão portal
PE	Portoenterostomia
PEL	Portoenterostomia laparoscópica
PFIC	Colestase intra-hepática familiar progressiva
PVP	Plexo vascular peribiliar
QV	Qualidade de vida
SA	Síndrome de Alagille
SFN	Sobrevida do fígado nativo
TxH	Transplante hepático
UDCA	Ácido ursodesoxicólico

## Terapêutica da Atresia Biliar

## 1. Introdução

A Atresia biliar (AB) é uma doença inflamatória, fibrosante e obstrutiva que afeta o trato biliar. Manifesta-se nos primeiros 3 meses de vida como uma obstrução completa do colédoco e evolui progressivamente para uma colangiopatia intra-hepática (1). Os sinais clínicos iniciais incluem icterícia, urina amarela que mancha as fraldas e fezes acólicas ou pálidas (2). Outros sinais incluem hepatomegalia, esplenomegalia e ascite (3,4). O diagnóstico é baseado em uma combinação de exames laboratoriais, imagiológicos e histopatológicos porém a confirmação só é estabelecida durante a exploração cirúrgica (2). A detecção precoce é essencial para melhorar o prognóstico a longo prazo dos doentes e, para isso tem se recorrido à métodos de rastreio diversos sendo o cartão de cores de fezes (escala cromática fecal) o único incorporado em Programas Nacionais de rastreio (5,6).

A AB é uma condição rara caracterizada por uma incidência variável entre as populações e ocorrência de diferentes fenótipos (1,7). Apesar de numerosos esforços, a sua etiologia ainda não está bem estabelecida e isto torna evidentemente mais complexo tratar os doentes (3).

O tratamento primário consiste em uma portoenterostomia (PE) que envolve em uma excisão total dos ductos biliares extra-hepáticos e anastomose de uma alça jejunal ao hilo hepático (8). Este procedimento consegue eliminar a icterícia em 60% dos casos através da resolução da obstrução extra-hepática e permite que uma percentagem de pacientes sobreviva com o fígado nativo por mais de 20 anos (9,10). Todavia sabe-se que independentemente do sucesso desta cirurgia os sobreviventes a longo prazo sofrem de complicações relacionadas à persistência de uma colangiopatia intra-hepática crônica que se associa na maioria dos casos a necessidade transplante hepático (TxH) (10). Como resultado, a AB configura-se como sendo a principal indicação de TxH em idade pediátrica (3).

A terapêutica da AB tem sido alvo de várias pesquisas com vista à obtenção de melhores taxas de sobrevivência possível. Relativamente à PE, têm sido investigados tratamentos adjuvantes eficazes assim como fatores que influenciam o sucesso desta cirurgia (11,12). Em relação ao TxH, com as evidências crescentes a demonstrar que este permite alcançar excelentes taxas de sobrevida, têm sido estudadas estratégias que visam aumentar a disponibilidade de enxertos. Além disto, tem sido discutido a sua realização como tratamento cirúrgico inicial (13,14).

Nesta dissertação, serão exploradas as abordagens terapêuticas atuais na AB com o objetivo de avaliar sua eficácia. Ademais, serão enfatizados os fatores prognósticos no momento PE que parecem estar envolvidos na sobrevida do fígado nativo (SFN).

## **2. Materiais e Métodos**

A metodologia utilizada para a realização desta dissertação consistiu na recolha de artigos na base de dados online PubMed. Com base no MESH (*Medical Subject Headings*), empregado para a indexação de artigos no PubMed, foram selecionados os seguintes termos: "Biliary atresia" AND diagnosis AND (treatment OR therapy OR care OR surgery OR portoenterostomy OR hepatoportoenterostomy OR kasai OR medications OR "medical treatment" OR "pharmacological treatment" OR transplantation) AND (prognosis OR "native liver survival" OR "prognostic factors").

A pesquisa incluiu artigos de revisão, ensaios clínicos, meta-análises, ensaios controlados randomizados, revisão sistemática, publicados nos últimos 10 anos redigidos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram excluídos estudos realizados em animais e relatos de casos isolados.

Deste modo, foram obtidos cerca de 74 artigos que após a leitura dos respetivos resumos reduziu-se para 46 artigos. Posteriormente foram adicionados 29 artigos considerados pertinentes.

### 3. Definição e Epidemiologia

A AB é uma doença exclusiva da infância que consiste em uma obstrução do ducto biliar extra-hepático acompanhada de uma colangiopatia intra-hepática progressiva de característica inflamatória-obstrutiva (1,15). A condição é reconhecida em Pediatria como sendo a principal causa de colestase crônica e de TxH. Outrossim, como uma das causas mais comuns de cirrose nos primeiros anos de vida e de doença hepática crônica (15).

A AB é uma doença de distribuição mundial (Figura 1) que afeta múltiplas etnias (6). A sua incidência internacional foi avaliada pela primeira vez em uma revisão sistemática envolvendo 40 estudos e chegou-se à conclusão que esta varia entre as populações. Uma maior incidência foi registada na Polinésia Francesa com 2,9/10.000 nados-vivos, seguida dos países do leste asiático, Taiwan e Japão. Uma menor incidência foi relatada na Europa e a América do Norte. Nas demais regiões desconhecem-se os dados de incidência (7). A variação sazonal da doença foi relatada por onze dos 40 estudos incluídos na revisão, porém somente dois encontraram resultados estatisticamente significativos: aumento da incidência da AB de agosto a outubro e de dezembro a março (7).

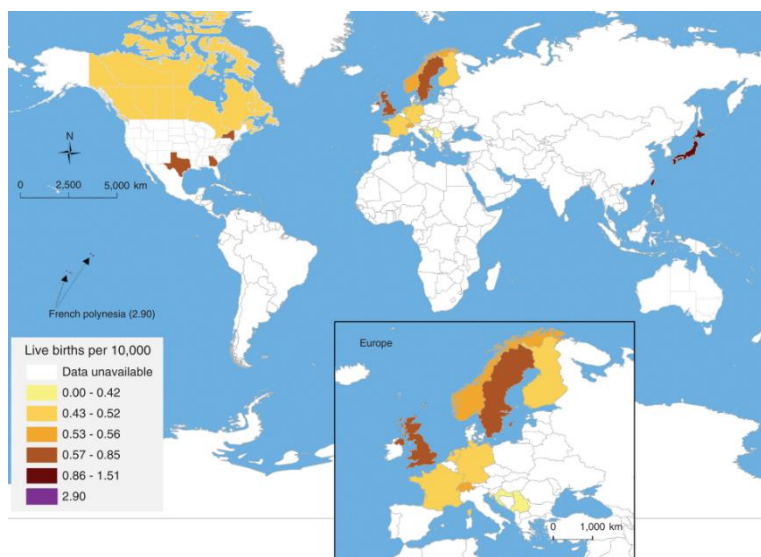


Figura 1 - Incidência mundial da atresia biliar (imagem obtida no artigo Jimenez-Rivera *et al.* (16)).

Além de uma variação da incidência da doença entre os países está descrito uma variação nas diferentes regiões dentro do mesmo país. Por exemplo, na Inglaterra e no País de Gales mais casos foram observados na região sudeste comparativamente à região noroeste e, na Holanda um maior número de casos foram vistos nas áreas rurais em relação às áreas urbanas (6,7).

A ocorrência de diferentes fenótipos clínicos na AB, nomeadamente a AB isolada, AB cística, BASM (*Biliary atresia splenic malformation syndrome*) e AB associada a citomegalovírus (CMV), que provavelmente se associam a diferentes mecanismos etiopatogénicos, foi sugerida como um fator para esta variação geográfica observada na doença (6).

A existência de sazonalidade e variação da frequência da doença em diferentes regiões, sugere a possibilidade de que fatores ambientais envolvendo toxinas, dietas, entre outros, estejam na base do desenvolvimento da AB, especificamente, em sua forma clínica isolada. A par disto, um estudo brasileiro evidenciou uma associação entre os fatores ambientais durante a periconcepção-gravidez e a ocorrência da AB em um estado no sul do país. Através de um inquérito, incluindo uma variedade de fatores de riscos ambientais, apurou-se que fumar na gravidez aumenta o risco de AB enquanto a concepção durante o inverno diminui esse risco (16).

Estes dados parecem assim reforçar a ideia de que fatores ambientais estão envolvidos na gênese da AB.

## 4. Etiopatogenia

Embora uma grande parte da pesquisa atual esteja concentrada na fisiopatologia da AB, ainda não foi possível encontrar a sua causa exata. No entanto, suspeita-se que uma variedade de mecanismos etiopatogénicos estejam envolvidos no seu aparecimento, particularmente pelas diferentes variantes clínicas que esta doença apresenta (1,3).

Recentemente foram apresentados uma série de potenciais mecanismos causadores de AB, dentre eles, genéticos, epigenéticos, autoimunes, ambientais e anomalias da vasculatura que irriga os ductos biliares (1).

A contribuição de fatores genéticos no desenvolvimento da AB tem sido sugerida em função da deteção de diversas variantes genéticas potencialmente envolvidas. Por exemplo, em pacientes com a forma clínica BASM, a mutação do gene *PKD1L1* (envolvido na sinalização primária de cálcio ciliar) foi apontada como um fator plausível devido ao seu potencial em originar uma alteração da estrutura dos colangiócitos. Em pacientes não-BASM, suspeita-se que a mutação do gene *ADD3* (expresso nos hepatócitos e epitélio biliar e, envolvido na montagem de redes de proteína de membrana de espectrina-actina em locais de contato célula a célula) pode resultar em deposição excessiva de actina e miosina e consequentemente em fibrose biliar. Vários outros genes envolvidos em funções das vias biliares, na migração e adesão de células epiteliais biliares e em respostas imunes têm sido investigados no desenvolvimento da AB (1,3,4).

O papel da epigenética tem sido sugerido após achados de hipometilação do DNA no epitélio biliar intra-hepático bem como de uma associação entre a expressão de microRNAs e fibrogénese (1).

A contribuição de um distúrbio imunológico tem sido proposta após evidências de alterações imunes indicativas de uma destruição biliar imunomediada, nomeadamente sobreexpressão de interleucinas 2, 8 e 17 e de células Th1 e Th17, bem como de microquimerismo materno no fígado dos pacientes (1,17).

A teoria de que uma infecção viral pode causar AB é aquela que aparece mais frequentemente na literatura. Acredita-se que a infecção desencadeia um processo inflamatório autoimune que depois persiste causando um distúrbio hepatobiliar (17). Corroborando esta hipótese, achados de uma reação inflamatória compatível com uma resposta desencadeada por vírus foram observados no fígado destes pacientes (1).

A bilitresona, um isoflavonóide derivado de extratos de planta de *Dysphania*, tem sido apontada como uma toxina capaz de danificar o sistema biliar extra-hepático após a indução de AB em modelos animais (bezerros). Suspeita-se que esta toxina atua através de promoção de *stress* oxidativo dos colangiócitos (1,3).

Finalmente tem sido sugerida como essencial na patogénese, de pelo menos um subgrupo de pacientes com AB, a ocorrência de anomalias da vasculatura que irriga os ductos biliares, ou seja, dos ramos do plexo vascular peribiliar (PVP) derivado da artéria hepática (AH) (1). Com os ductos biliares sendo nutridos exclusivamente por arteríolas deste plexo, coloca-se a hipótese de que uma arteriopatia hepática pode provocar isquemia dos colangiócitos e conseqüentemente um distúrbio de toda árvore biliar (18).

O potencial da isquemia na AB foi evidenciado em dois estudos distintos. O primeiro estudo, revelou um perfil de expressão génica hipóxica-isquémica no fígado de pacientes com AB isolada: um aumento de uma molécula produzida em situações de hipoxia do (HIF - *Hypoxia-inducible factor*) e uma diminuição de um fator que induz angiogénese (VEGF - *Vascular endothelial growth factor*). Esta correlação inversa encontrada, ou seja, a presença de hipoxia sem resposta angiogénica associada, foi sugerida como sendo capaz de levar a uma lesão obstrutiva progressiva do epitélio biliar (18). O segundo estudo, demonstrou uma ativação da via HIF-alfa no epitélio biliar envolvendo o nicho das células progenitoras e o PVP em 35% dos pacientes com a mesma variante clínica, sugerindo assim que uma ativação do HIF pode ser resultado de uma colangiopatia isquémica (19).

Outras alterações encontradas no fígado de pacientes com AB reforçam a ideia de uma arteriopatia. Estas incluem dilatação da AH nas proximidades do *porta hepatis*, presença de telangiectasia subcapsular hepática (1), obstrução arterial periférica com tufos vasculares na periferia dos sítios de bloqueio (19) e espessamento progressivo da túnica média dos

ramos da AH (20). Esta última alteração foi associada ao desaparecimento dos ductos biliares interlobulares nos espaços porta (20).

Desta forma, é adequado considerar a AB uma doença multifatorial na gênese da qual parecem interagir fatores de ordem genéticos e ambientais.

## 5. Classificação

A AB é uma doença com variações anatômicas e clínicas pelo que as propostas de classificação assentam basicamente na representação destas variantes (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da atresia biliar conforme aspetos anatômicos e clínicos. (tabela modificada do artigo Quelhas *et al.* (1))

ASPETOS ANATÔMICOS
<b>Local de obstrução extra-hepática</b>
a) Tipo 1
b) Tipo 2
c) Tipo 3
<b>Presença de cistos biliares (sem considerar o local de obstrução)</b>
a) Sem cisto
b) Forma cística extra-hepática
i. Associada ao tipo 1
ii. Associada ao tipo 2
<b>Presença de estruturas semelhantes a malformações da placa ductal</b>
<b>Correlação com análise histopatológica e molecular</b>
a) Tipo inflamatório
b) Tipo fibrogênico
c) Tipo hipóxia-isquemia
d) Tipo misto
ASPETOS CLÍNICOS (associação com anomalias extra-hepáticas congênicas)
<b>Forma isolada ou perinatal</b>
<b>Forma embriogénica</b>
a) Associada a anomalia de lateralidade
b) Padrão não sindrômico de anomalias congênicas
c) Associada a má rotação intestinal isolada
<b>Forma cística biliar extra-hepática</b>
<b>Perfil molecular hipóxico-isquêmico no fígado</b>
<b>Forma associada a CMV</b>

Uma proposta de classificação anatômica bem conhecida é da Sociedade Japonesa de Cirurgias Pediátricas. Esta utiliza a localização anatômica da obstrução extra-hepática

## Terapêutica da Atresia Biliar

para elucidar 3 tipos de AB (Figura 2). O tipo I é caracterizado por atresia ao nível do colédoco com preservação das estruturas biliares proximais e constitui cerca de 5% de todos os casos. O tipo II, a variante menos comum (2%), envolve atresia no ducto hepático comum com ductos proximais pérvios. O tipo III, antigamente conhecido como a forma “incorrigível”, envolve atresia no *porta hepatis* e representa a maioria dos casos (90%) (1,21).

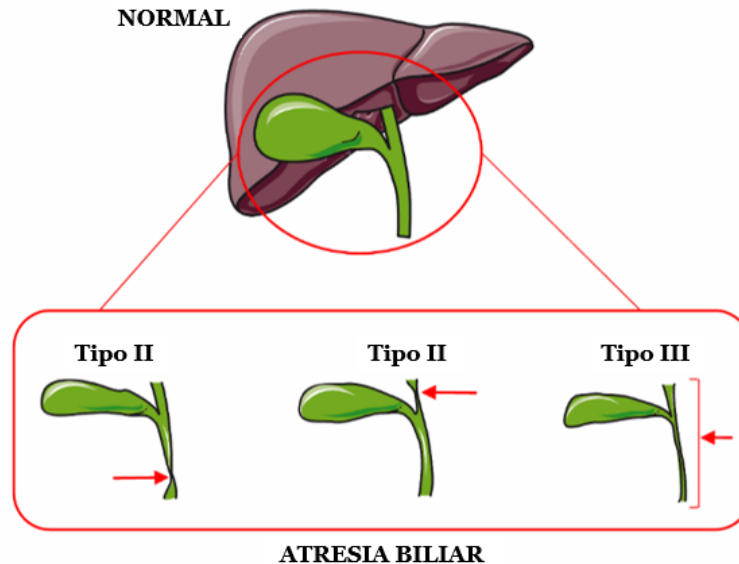


Figura 2 - Tipos de atresia biliar de acordo com a localização anatômica da obstrução mecânica extra-hepática segundo a Sociedade Japonesa de Cirurgiões Pediátricos. Tipo I – Atresia limitada ao colédoco. Tipo II – Atresia do ducto hepático comum com permeabilidade proximal. Tipo III – Atresia dos ductos hepáticos direito e esquerdo e do *porta hepatis*. (Imagem obtida no artigo Quelhas *et al.* (1))

Clinicamente a AB pode ser classificada em 4 variantes, nomeadamente, cística, BASM, associada a CMV e isolada (1).

A AB cística é caracterizada por atresia no *porta hepatis* associada a uma estrutura cística no ducto hepático comum e representa cerca de 10% dos casos. É a única forma de AB que pode ser detetada no período intrauterino através da ultrassonografia, porém o diagnóstico definitivo somente é estabelecido durante a exploração cirúrgica por dificuldade em distingui-la de outra entidade também com característica cística – o cisto do colédoco (1,22).

A BASM, que constitui 10% dos casos, é o fenótipo de AB em que os pacientes apresentam uma ou mais anomalias congénitas dentro do espectro dos defeitos de lateralidade. As anomalias observadas incluem poliesplenia, asplenia, má rotação intestinal, malformações vasculares (agenesia ou interrupção da veia cava inferior e veia porta pré-duodenal), malformações cardíacas e *situs inversus* (1,22). Para além deste padrão síndromico de anomalias congénitas relacionados aos defeitos de lateralidade observados na BASM, reconhecem-se casos de AB com defeitos congénitos, nomeadamente,

cardiopatias, sem padrão sindrômico. No entanto, sabe-se que tanto a forma sindrômica como a não-sindrômica da doença podem afetar o prognóstico dos bebês (23).

A forma associada a CMV é o subtipo com pior prognóstico aparentemente motivado por um atraso no diagnóstico. Envolve detecção perinatal da infecção por este agente em pacientes com AB associada a alterações de padrão imune na biópsia hepática. Embora a infecção perinatal por CMV seja relativamente comum e existam relatos de detecção de DNA deste agente em biópsias hepáticas dos afetados, o mecanismo fisiopatológico exato permanece por esclarecer (1,22).

A forma clínica isolada, também conhecida por AB perinatal, é caracterizada por ausência de qualquer destes fatores distintivos. É a variante mais comum constituindo cerca de 70-80% da totalidade dos casos de AB (1,22).

## **6. Clínica e Diagnóstico**

Enquanto os recém-nascidos com a forma embrionária da doença apresentam-se ictericos ao nascimento, os com a forma isolada que são a maioria dos casos encontram-se assintomáticos nesta fase (4). Estes, mantêm uma aparência saudável até as duas semanas de vida, ou seja, não evidenciam sinais óbvios de doença grave. Após esse período iniciam uma icterícia persistente, além de uma urina amarela que mancha as fraldas (diferente da urina dos bebês normais que é incolor) e fezes acólicas ou pálidas (2,4). Podem ainda apresentar outros sinais clínicos como: hepatomegalia (3), esplenomegalia e ascite, sendo que estes dois últimos só são evidentes mais tardiamente (4).

Considerando todo o contexto clínico inicial na AB, recomenda-se na presença de uma icterícia prolongada (que persiste além dos 14 dias de vida) iniciar uma investigação de colestase neonatal (CN) (2,24).

A CN consiste em uma interrupção do fluxo biliar nos primeiros meses de vida. Por ser um evento comum a uma variedade de doenças extra- e intra-hepáticas, nomeadamente, a síndrome de Alagille (SA), colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) e deficiência de Alfa-1-antitripsina (A1T1), torna o processo de diagnóstico da AB mais complexo (2).

Para o diagnóstico diferencial destas entidades estão disponíveis vários exames, dentre eles, laboratoriais (níveis de bilirrubinas e de enzimas hepatobiliares), imagiológicos (ultrassonografia abdominal com ou sem Doppler, elastografia e colangiografia) e histopatológicos (biópsia hepática) (2).

Do ponto de vista laboratorial, os lactentes apresentam níveis elevados de gamaglutamil transpeptidase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubinas totais e bilirrubina conjugada ou de reação direta (BD) (4). Uma elevação da BD ao nascimento é visto em todos os pacientes (25) indicando assim que a doença inicia intra-útero.

## Terapêutica da Atresia Biliar

A ultrassonografia abdominal é um exame não invasivo que permite não só na excluir outras causas extra-hepáticas de CN, mas também identificar aspectos presentes na AB. Os achados ultrassonográficos característicos de AB incluem vesícula anormal ou ausente, aumento do lúmen da AH, aumento do fluxo sanguíneo na região subcapsular hepática (2), aumento da rigidez hepática (26) e “sinal de cordão triangular” (Figura 3) (27).

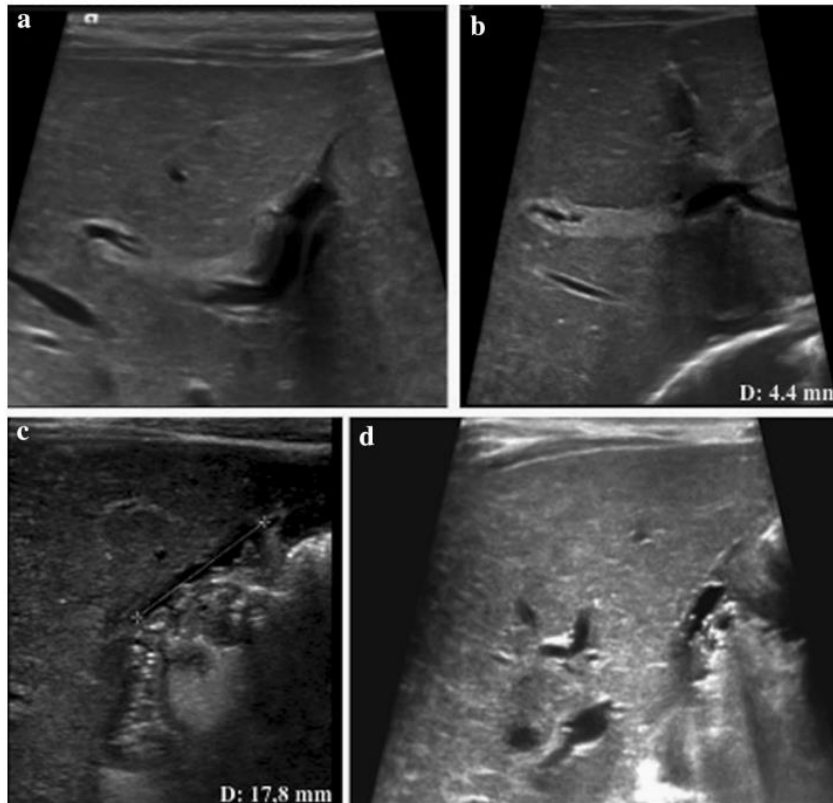


Figura 3 - Achados ultrassonográficos no diagnóstico da atresia biliar. **a** e **b** sinal de cordão triangular (3 mm ou mais de espessura da parede anterior da veia porta direita medida próxima à bifurcação portal) observado como uma hiperecogeneidade do hilo hepático. **c** e **d** redução do tamanho e anomalias na forma da vesícula biliar. (imagem obtida no artigo Monti *et al.* (28))

A biópsia hepática percutânea é outra ferramenta utilizada na avaliação inicial da CN (2). Na maioria dos casos, permite identificar pacientes com AB através da observação de um padrão histológico obstrutivo (Figura 5) caracterizado por reação ductular com presença de tampões biliares em estruturas biliares neoformadas, inflamação e fibrose que expandem o trato portal (2,4). Além disto, estão descritos achados de extensão da fibrose além do trato portal originando pontes fibróticas porto-portal ou até mesmo porto-centrais (2).

## Terapêutica da Atresia Biliar

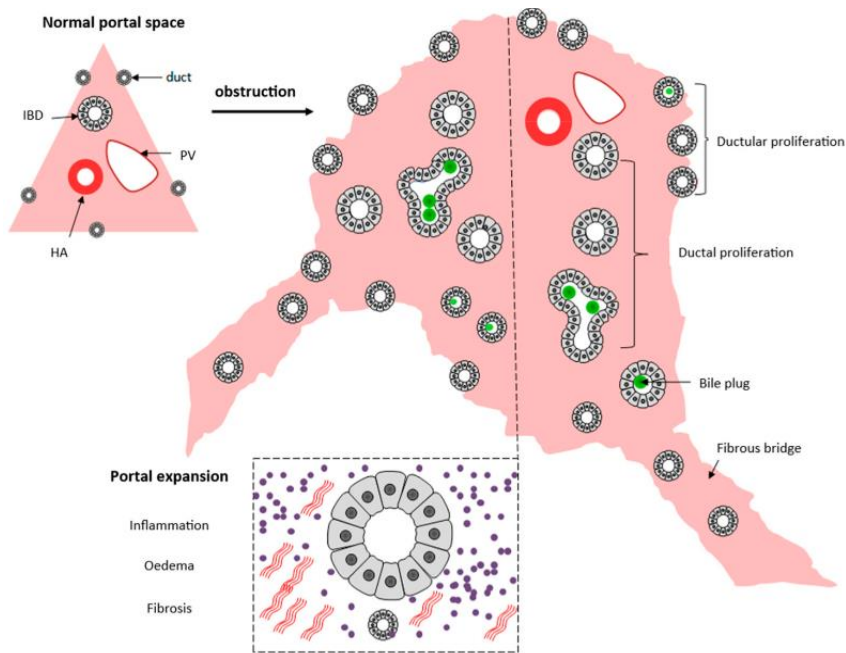


Figura 4 - Apresentação esquemática do padrão histopatológico obstrutivo extra-hepático da colestase neonatal. No canto superior esquerdo encontra-se um trato porta normal com a tríade portal (ducto biliar interlobular, ramos da veia porta e da artéria hepática) e ductulos biliares revestindo a interface portal/parenquimatosa. Nos distúrbios obstrutivos biliares, ocorre expansão portal causada por reação ductular, infiltração de células inflamatórias, edema e fibrose. Os ductos e ductulos proliferados apresentam tampões biliares no lúmen. A fibrose e a reação ductular ultrapassam os limites do espaço porta formando pontes fibróticas. (imagem obtida do artigo *Quelhas et al.* (2))

Na sequência de uma biópsia hepática com histologia indicativa de um processo obstrutivo deve-se prosseguir à uma colangiografia intraoperatória (CIO) para se estabelecer o diagnóstico. Em casos de AB, a CIO revela uma ausência de fluxo biliar extra-hepático, mas também pode ser positiva em algumas doenças de causas intra-hepáticas caracterizadas por hipoplasia biliar, como a SA. Uma vez que existe este risco de falsos-positivos é prudente recorrer à excisão do *porta hepatis* e realizar análise subsequente das vias biliares remanescentes. Uma atitude de extrema importância, pois possibilita a identificação de pacientes com SA submetidos a uma PE indevida que afeta negativamente o seu prognóstico (2).

## 7. Rastreio neonatal

Apesar da AB ser uma doença que beneficia de um tratamento precoce, continua a haver atraso no diagnóstico em todo o mundo (29,30). Acredita-se que esse atraso deve-se à existência de vários fatores que impedem o reconhecimento precoce da doença (6,31), nomeadamente, ausência de sintomas sistêmicos evidentes num bebê que apresenta icterícia (4), ocorrência de icterícia fisiológica, uma entidade benigna comum que não requer qualquer investigação adicional, não inclusão da monitorização de fezes pálidas nos cuidados gerais dos lactentes e a inexistência nos Programas Nacionais de Saúde dos Bebês

## Terapêutica da Atresia Biliar

de consultas de Puericultura na etapa neonatal precoce, a qual constitui o período ideal para o diagnóstico precoce da AB (6).

O rastreio neonatal na AB é uma estratégia utilizada para garantir o diagnóstico e encaminhamento precoce dos bebês afetados (6). A primeira tentativa de rastreio designada “Alerta Amarelo” surgiu em 1993 no Reino Unido. Consistiu em uma campanha nacional com vista à medição da BD em todos os lactentes com icterícia prolongada. No entanto, não teve sucesso dado que a investigação laboratorial nos lactentes não foi bem integrada na prática clínica (6,32). No ano seguinte, foi introduzida no Japão, o cartão de cores de fezes (CCF) (Figura 5) para detecção de fezes pálidas. Este método de rastreio baseia-se na comparação das fezes do bebê com as cores presentes no cartão. Nos lactentes em que se verifica uma coloração anormal das fezes recomenda-se iniciar uma investigação mais aprofundada (5,6).

O cartão de cores de fezes (CCF) é dividido em duas partes principais. À esquerda, há uma coluna vertical com sete amostras de fezes numeradas de 1 a 7. As amostras 1, 2 e 3 mostram fezes com pigmentação pálida, enquanto as amostras 4, 5, 6 e 7 mostram fezes com pigmentação biliar. À direita, há um formulário de registro com o seguinte conteúdo:

**1か月健診後 便色調カード**

1か月健診のあとでうすい色のうんちが2日続けて出たら、番号を□の中に記入して下さい。(その他も記入して下さい)

番号を記入した日 平成 年 月 日

今日のうんちの色は

□ 昏に近いです

お子さんの氏名 \_\_\_\_\_

お子さんの誕生日 平成 年 月 日 \_\_\_\_\_

お母さんの氏名 \_\_\_\_\_

現住所 〒 □□□□□□ \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

記入したカードを封筒に入れ、80円切手をはって郵送して下さい。

禁無断転載

Figura 5 - Cartão de cores de fezes. Esta é a primeira versão do cartão na província de Tochigi, no Japão, desenvolvida por Akira Matsui. As cores das fezes foram numeradas. As imagens de 1-3 eram fezes de pigmentação pálida e as imagens de 4-7 eram fezes com pigmentação biliar. (imagem obtida do artigo Schreiber *et al.* (6))

O primeiro Programa Nacional de rastreio de AB utilizando o CCF foi desenvolvida em Taiwan. A estratégia proporcionou um aumento nas taxas de realização das portoenterostomias em idades mais precoces (antes dos 60 dias) associada a uma maior frequência de resolução da icterícia e sobrevivida do fígado nativo (SFN) aos 3 anos (6). Atualmente já existem Programas Nacionais de rastreio de AB utilizando o CCF no Japão, Suíça e França (6,33). Existem ainda relatos da utilização este cartão no Canadá (34) e

China (35). Além disto, já existem pequenos estudos no Brasil (36), Portugal (37), Alemanha (38) entre outros países (6).

Métodos de rastreio de AB mais objetivos estão descritos na literatura, entre eles, aplicativos de *smarthphone*, ácidos biliares sulfatados urinários e medição dos níveis BD. Os primeiros, foram projetados para detecção de fezes de coloração anormal através de imagens disponíveis tal como no CCF. Embora tenham se demonstrado eficazes, ainda precisam de validação adicional. O segundo, é utilizado para diagnosticar colestase em vários distúrbios hepáticos em adultos. Apesar de ser considerado um método sensível e objetivo para detecção precoce da AB, apresenta algumas desvantagens, dentre elas, elevado custo, elevadas taxas de falsos-positivos e exige um manuseamento adequado das amostras de urina. O terceiro, tem sido investigado como método de triagem neonatal considerando que ao nascimento todos os bebês com AB já apresentam hiperbilirrubinemia de reação direta. Além de contribuir para a detecção de outras doenças como o cisto do colédoco, SA, deficiência de A1AT e PFIC, foi associada à uma melhoria significativamente no tempo da PE (6,29,30).

O CCF e medição da BD como rastreio neonatal são as estratégias consideradas mais promissoras (6). Entretanto, acredita-se o CCF não é tão sensível para um rastreio antes dos 30 dias de vida tendo em conta que fezes cólicas foram observadas em aproximadamente 50% dos pacientes antes do diagnóstico, mas sim uma estratégia para diminuir o número de pacientes com apresentação tardia. E que a medição da BD seja provavelmente o método mais eficaz e barato para detetar AB antes dos 30 dias de vida (30).

Muraji (30) sugeriu como alvos para futuros estudos: 1) um método de rastreio aplicável ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida que seja objetivo, altamente sensível, adequadamente específico, barato e viável na prática clínica; 2) biomarcadores séricos ou urinários com capacidade de detetar AB nas primeiras semanas; 3) importância de instruir os profissionais de saúde sobre o papel da medição de BD durante a avaliação de lactentes com icterícia com mais 1 semana; 4) investigação de icterícia prolongada em lactentes sob aleitamento materno.

## **8. Tratamento cirúrgico**

O tratamento da AB é essencialmente cirúrgico. Geralmente inicia-se com a realização atempada de uma PE como tentativa de restaurar o fluxo biliar e preservar o fígado nativo e recorre-se ao TxH nos casos em que PE falha ou é considerada inútil (8,33).

## 8.1 Portoenterostomia

### 8.1.1 Origem e definição

Antigamente os casos de AB eram agrupados de acordo com a gravidade da lesão à exploração cirúrgica em tipos “corrigíveis” e “incorrigíveis”. Ao contrário dos tipos corrigíveis, os incorrigíveis (a maioria dos casos) não dispunham de procedimentos cirúrgicos eficazes e ficavam destinados à morte. Em 1957, no Japão, na sequência de várias tentativas de resposta a estes tipos incorrigíveis surgiu PE que, deste então, representa uma marco significativo no tratamento dos pacientes com AB (14,29).

A PE também conhecida como operação de Kasai, em homenagem ao cirurgião criador Morio Kasai, é o tratamento de primeira linha na AB. Com o objetivo principal de eliminar a icterícia e preservar o fígado nativo, a PE envolve uma excisão total dos ductos biliares extra-hepáticos com uma reconstrução da drenagem biliar via anastomose de uma alça jejunal em Y de Roux no *porta hepatis* (17,27).

De acordo com os resultados de um questionário aplicado aos membros da *European Reference Network RARE-LIVER* e da *Biliary Atresia and Related Diseases Network*, a PE não é uma operação uniforme realizada todas as vezes por um cirurgião da mesma forma, mas sim um princípio de disseção e excisão do remanescente biliar com anastomose de uma alça de Roux no *porta hepatis*. Esta opinião surgiu na sequência da observação que as operações feitas variaram amplamente entre os profissionais em termos de vias de abordagem, utilização instrumentos de disseção do remanescente fibroso, extensão da disseção, comprimento da alça de Roux, válvulas de intussusceção, anastomose jejunojejunal, etc (8).

### 8.1.2 Modificações e alternativas à Portoenterostomia

Ao longo do tempo têm sido propostas inúmeras modificações e alternativas à operação original de Kasai. Todas elas pretendem obter uma exposição adequada dos remanescentes biliares e uma anastomose segura com eliminação da icterícia bem como menores taxas de colangite pós-operatória (39).

As modificações descritas incluem formas de reconstrução da drenagem, procedimentos para prevenção da colangite ascendente, nomeadamente a introdução de válvulas no interior da alça intestinal e, disseção ampla do remanescente fibroso no *porta hepatis*. E as alternativas consistem sobretudo na utilização de condutos não-jejunal, dentre eles, duodenal, ileocólico, apendicular e até mesmo o cístico ou colédocal nos casos de patência da vesícula biliar e ducto biliar comum (39).

Nio *et al.* (40) compararam retrospectivamente os resultados de pacientes com AB submetidos à diferentes procedimentos de Kasai modificado e chegaram à conclusão de que o nível de disseção no *porta hepatis* é o fator com maior peso nos resultados positivos. Uma

lesão da cápsula hepática durante a cirurgia foi descrita como um fator associado à uma maior cicatrização/fibrose do tecido hepático e conseqüentemente piores resultados.

### **8.1.3 Prognóstico pós-operatório**

Uma PE bem-sucedida, marcada por uma normalização dos níveis séricos de bilirrubina (41), promove alterações benéficas na histologia do fígado dos pacientes com AB ao aliviar a colestase e resolver a inflamação aguda existente. No entanto, não impede a evolução progressiva da colangiopatia intra-hepática que leva a fibrose e, na maioria dos casos, à cirrose hepática (12).

A evolução desta doença intra-hepática para uma falência do fígado nativo varia entre os pacientes. Tanto pode ocorrer dentro de 2 anos após a PE como também após vários anos com cirrose biliar compensada (12).

Uma série de variáveis clínicas, cirúrgicas, histopatológicas e laboratoriais presentes no momento da PE estão implicadas na progressão da doença (12). Estas podem ser agrupadas em modificáveis e não modificáveis. Entre as variáveis modificáveis estão a idade na PE, experiência do centro hospitalar, método cirúrgico e infecção. As variáveis não modificáveis, por sua vez, incluem o subtipo clínico, subtipo cirúrgico, achados histopatológicos, padrão inflamatório *versus* fibrosante e morfologia dos ductos biliares.

#### Idade no momento da PE

Acredita-se que o grau de destruição do sistema hepatobiliar, parcialmente associado à idade no momento da PE, seja o fator mais importante no prognóstico (29). Apesar de não se encontrar estabelecida a idade ideal por ocasião desta cirurgia, a sua relevância no prognóstico tem sido relatada em diversos estudos (29).

Na França, Chardot *et al.* (2013) conduziram um estudo nacional que objetivou analisar o prognóstico de uma coorte de pacientes com AB nascidos entre 1986 e 2009. De acordo com os resultados, a idade no momento da PE correlacionou negativamente com a eliminação da icterícia e SFN aos 20 anos. Uma cirurgia realizada no primeiro, segundo, terceiro e quarto mês de vida esteve associada a eliminação de icterícia e SFN aos 20 anos progressivamente menores. Uma atualização deste estudo envolvendo uma coorte maior, publicada seis anos depois, confirmou o benefício de uma cirurgia precoce ao analisar a SFN aos 25 anos (33).

A relação entre a idade na operação de Kasai e SFN até a adolescência foi analisada em uma coorte de crianças nascidas entre 1986 e 2002. Os resultados foram semelhantes aos estudos anteriores, ou seja, melhores resultados quando esta operação foi realizada no primeiro mês de vida. Avaliou-se também as vantagens que uma cirurgia precoce poderia oferecer com a implementação de um rastreio de AB e verificou-se que idade inferior a 45

dias esteve associada a um ganho de 12,1% de SFN aos 15 anos, que conseguiria evitar cerca de 5,7% de todos os TxH realizados anualmente na França em menores de 16 anos (42).

Em outras coortes, também foram observadas o efeito da idade nos resultados da operação de Kasai. No Brasil, por exemplo, um estudo multicêntrico observou que a operação realizada até os 60 dias conferiu uma maior sobrevida global e do fígado nativo em 4 anos comparativamente às faixas etárias 61-90 e >90 dias (31). Entretanto, parece que somente a idade não pode contraindicar a PE pois mesmo os pacientes operados mais tardiamente (>90 dias) conseguiram beneficiar deste procedimento sobrevivendo com o fígado nativo até os 15 anos (42).

Ainda que os estudos reconheçam a importância de uma cirurgia precoce, a idade no momento da operação de Kasai não tem variado significativamente ao longo dos anos e tem-se mantido sensivelmente nos 60 dias de vida ou mais devido a encaminhamento tardio (31,33,42,43).

### Experiência do centro hospitalar

A experiência cirúrgica do centro foi demonstrada pela primeira vez a influenciar o prognóstico dos pacientes com AB no Reino Unido e na França. Os centros com um volume superior a 5 casos por ano no Reino Unido e 20 na França obtiveram melhores SFN do que centros com menores volumes (26). Estes resultados deram origem a novas políticas nacionais nestes países. Na França ocorreu um aumento da colaboração entre os centros dedicados aos pacientes com esse diagnóstico e, no Reino Unido uma centralização do tratamento em três hospitais (26).

De acordo com Fanna *et al.* (2019), a política estritamente centralizada implementada no Reino Unido parece fornecer um benefício relativamente superior à estratégia da França. Contudo, suspeitam que esta organização pode estar associada à algumas desvantagens tais como, redução do interesse e autonomia das outras unidades de saúde nos cuidados dos doentes, aumento das necessidades de referência destes e sobrecarga dos centros de referência.

### Método cirúrgico

Acredita-se que a cirurgia minimamente invasiva pode reduzir a incidência de uma série de complicações tais como, dor, lesão nervosa, comprometimento respiratório, íleo paralítico, deiscência da ferida cirúrgica, hérnias e aderências peritoneais (44). Além disto, que pode oferecer várias vantagens em relação à cirurgia aberta, nomeadamente, maior precisão técnica por parte dos cirurgiões, menor perda de sangue durante a cirurgia, menor tempo de internamento, menor tempo de recuperação, cicatriz de menor dimensão (45) e

registro de imagens de toda a operação que pode ter utilidade mais tarde numa cirurgia de TxH (44).

O primeiro relato de PE laparoscópica (PEL) na AB foi publicado em 2002 por Esteves *et al.* (44). A cirurgia foi descrita como sendo um procedimento seguro após a realização sem complicações em duas pacientes do sexo feminino de 46 e 68 dias de vida.

A eficácia deste procedimento menos invasivo tem sido investigada e comparada à convencional cirurgia aberta.

Hussain *et al.* (2017) após a realização de uma revisão sistemática relataram não haver vantagens em utilizar a técnica laparoscópica uma vez que: as taxas de SFN e sobrevida global foram inferiores às observadas na cirurgia aberta, as taxas de colangite pós-operatória nos dois tipos de cirurgias foram semelhantes e não houve evidências de que a PEL estivesse associada a menor formação de aderências intestinais em futuros transplantes (46).

Hinojosa-Gonzalez *et al.* (2021) compararam através de uma metanálise os resultados de pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas laparoscópicas e aberta. Após a análise de vários dados (idade, peso, bilirrubina total pré-operatória, tempo da cirurgia, perda de sangue intraoperatória, transfusões, complicações, tempo de internamento, tempo até à dieta habitual, tempo de remoção do dreno, taxa de eliminação da icterícia aos 6 meses e a sobrevida livre de transplante aos 12 e 24 meses), não verificaram diferenças significativas entre os procedimentos, à exceção da perda de sangue intraoperatória e tempo até à dieta atual que foram menores na PEL (45).

Em uma metanálise anterior de Lishuang *et al.* (2015) envolvendo praticamente as mesmas medidas de resultados a PEL não foi considerada uma alternativa fiável à cirurgia aberta (47).

Outras perspetivas da eficácia da PEL estão descritas. Por exemplo, Sun *et al.* (2016) após compararem prospectivamente os dois tipos de procedimentos, consideraram a PEL um tratamento equivalente à cirurgia aberta aliada a benefícios de uma cirurgia minimamente invasiva (48). Por sua vez, Takeda *et al.* (2021) sugeriram que a PEL poderia estar associada a menores taxas de complicações pós-operatórias como trombose da veia porta, perfuração intestinal e hemorragia intra-abdominal em pacientes com necessidade futura de uma nova laparotomia durante o TxH.

A eficácia da PEL na AB permanece controversa (49). No entanto, de acordo com a opinião de cirurgiões mais renomados e experientes da Europa e outros continentes, este procedimento não oferece nenhuma vantagem no que refere ao objetivo primário – eliminação da icterícia e SFN (8).

### Infeção

A colangite é uma das complicações mais comuns no pós-operatório e afeta mais de 50% dos pacientes (50). O mecanismo preciso pelo qual ocorre este evento não está completamente esclarecido, porém acredita-se que o mais provável seja devido à uma infecção ascendente via alça de Roux. Outros mecanismos sugeridos incluem a infecção do sistema venoso portal e a destruição do sistema linfático no *porta hepatis* (14,41).

Geralmente a colangite ocorre nos primeiros meses e anos após a cirurgia e, quando isso acontece, os pacientes têm tendência a apresentar um maior risco de episódios recorrentes (41).

A recorrência deste evento está associada a uma falha na restauração da drenagem biliar, agravamento da cirrose hepática colestática e diminuição da SFN independentemente do *status* de eliminação de icterícia (41,51).

Nakajima *et al.* (2018) observaram em seu estudo que mesmo alcançando a eliminação de icterícia, todos os indivíduos transplantados correspondiam aos indivíduos que tinham desenvolvido colangite nos primeiros 3 meses de cirurgia. Desta forma, acredita-se que a ocorrência de colangite neste período pode ser um fator de prognóstico negativo para SFN (52).

### Subtipo clínico

A AB associada a CMV é subtipo associado a um pior prognóstico. Os lactentes estão descritos como sendo mais icterícios, mais velhos no diagnóstico e no momento da cirurgia e com maior grau de fibrose hepática em comparação com as outras variantes. Por conseguinte, estes lactentes foram associados a menor probabilidade de boa evolução pós-cirúrgica e maior necessidade de TxH (9).

A variante BASM assim como a presença de anomalias cardíacas não sindrômicas, provavelmente por conta da existência das malformações que implicam um desafio cirúrgico acrescido, foram associados a um pior resultado quando comparado com os casos de AB isolada (23,26).

### Subtipo cirúrgico

O tipo III que envolve destruição total da árvore biliar extra-hepática e alteração fibro-obliterativa do hilo hepático foi associado a piores resultados comparativamente aos tipos I e II em obstrução se limita ao colédoco e ao ducto hepático (21,26). Segundo Hukkinen *et al.* (2020), este subtipo representa uma forma estendida da doença e, portanto, menos passível de correção pela PE.

### Achados histopatológicos

Estudos têm procurado estabelecer uma associação entre o prognóstico pós-PE e achados histopatológicos, nomeadamente a reação ductular e fibrose hepática.

A extensão da reação ductular, definida como proliferação das células epiteliais biliares em doenças hepáticas, em biópsias de pacientes com AB obtidas no momento da PE foi demonstrada afetar negativamente a SFN em 1 ano (12).

A relação entre a extensão da fibrose hepática e os resultados pós-PE foi relatada em estudos distintos. Webb *et al.* (53) observaram que a ausência de fibrose em ponte (fibrose entre áreas porta adjacentes e veias centrais) em pacientes submetidos à PE melhorou significativamente a SFN em 5 anos independentemente da idade.

Por outro lado, Santos *et al.* (12) não encontraram nenhuma associação entre extensão de fibrose e a SFN em 1 ano.

De acordo Lopez *et al.* (2017) esta associação entre achados histopatológicos e prognóstico tem sido controversa devido a inexistência de um sistema de classificação histológico específico e universalmente aceite para as alterações hepáticas no fígado dos pacientes com AB (21).

### Padrão inflamatório versus fibrosante

A inflamação de alto grau do espaço porta no momento da PE foi associada à uma melhoria na eliminação da icterícia e na SFN, enquanto a fibrose avançada foi relacionada com uma diminuição da SFN (26).

Conforme Hukkinen *et al.* (2020), a inflamação representa um sinal de uma doença hepática ainda em um estágio inicial passível de tratamento.

### Morfologia dos ductos biliares

Yang *et al.* (2020) relataram uma associação entre os ductos biliares em remanescentes biliares obtidos na PE e o prognóstico pós-operatório. Segundo os autores, pacientes com maior número de remanescentes biliares no *porta hepatis* conseguem alcançar mais rapidamente um estado livre de icterícia além de obter melhores taxas de SFN em 1 ano.

### **8.1.4 Marcadores de prognóstico**

Tendo em conta que após uma PE bem-sucedida o prognóstico é altamente variável em função da colangiopatia intra-hepática crónica, vários marcadores biológicos (tabela 2) têm sido estudados com objetivo de prever a progressão da doença e oferecer ao paciente um tratamento e acompanhamento individualizado. A utilização destes biomarcadores é baseada sobretudo na capacidade de estes refletirem o grau de alterações patológicas

## Terapêutica da Atresia Biliar

encontradas na AB tais como colestase, inflamação, reação ductular, fibrose, cirrose, entre outros aspetos (26).

Até ao momento, o nível de bilirrubina sérica 3 meses após a PE demonstrou ser o preditor mais preciso da SFN e, a maioria dos biomarcadores mostraram resultados inconsistentes ou não foram validados em coortes de pacientes independentes (26).

Tabela 2 - Biomarcadores de prognóstico usados para prever a lesão hepática nativa e sobrevida na atresia biliar.

Biomarcador	Valor preditivo	Fonte
APRi	Aumento da APRi associa-se à fibrose significativa, HP, $\alpha$ -SMA, cirrose hepática e diminuição da SFN ao fim de 3-4 meses após PE.	Hukkinen <i>et al.</i> (26) He <i>et al.</i> (54)
Assinatura de gene relacionado a inflamação	Associa-se à melhoria da SFN	Hukkinen <i>et al.</i> (26)
Assinatura de gene relacionado a fibrose	Associa-se à diminuição da SFN	Hukkinen <i>et al.</i> (26)
Bilirrubina	Níveis séricos < 2 mg/dl por 3 meses após PE prevê com precisão uma melhoria da SFN. Normalização da bilirrubina total sérica < 20 $\mu$ mol/L após a PE atrasa a progressão da fibrose hepática.	Hukkinen <i>et al.</i> (26)
CK-7	Elevada percentagem de células positivas para CK7 associa-se a uma menor SFN em 1 ano, à mortalidade e a necessidade de TxH.	Santos <i>et al.</i> (12) Nielsen <i>et al.</i> (55)
Colágeno 1	Níveis aumentados de colágeno 1 associam-se à diminuição da SFN e progressão mais rápida para o TxH.	Hukkinen <i>et al.</i> (26) Nielsen <i>et al.</i> (55)
CTGF	Associa-se à fibrose hepática	Nielsen <i>et al.</i> (55)
GGT	Níveis séricos de GGT elevados associam-se à progressão da HP após PE. A GGT sérica >550 UI/L aos 5 meses após a PE associa-se à diminuição da SFN.	Hukkinen <i>et al.</i> (26)

## Terapêutica da Atresia Biliar

HA	Níveis aumentados de HA no pós-operatório associa-se à fibrose hepática significativa.	He <i>et al.</i> (54)
IL-8	Aumento dos níveis séricos de IL-8 associa-se à icterícia persistente e HP. Níveis séricos de IL-8 aumentados em 2 meses após a PE associam à diminuição da SFN.	Hukkinen <i>et al.</i> (26)
IL- 18	Aumento dos níveis séricos de IL-18 indica icterícia persistente.	He <i>et al.</i> (54)
M2BPGi	Níveis aumentados de M2BPGi no pós-operatório associa-se à cirrose hepática.	He <i>et al.</i> (54)
MMP-7	Níveis aumentados de MMP-7 no pré-operatório associa-se à fibrose hepática significativa. O aumento previu uma diminuição da SFN 6 meses após PE.	Hukkinen <i>et al.</i> (26) He <i>et al.</i> (54)
Rigidez do fígado	Associa-se à fibrose, cirrose hepática, HP e varizes esofágicas. Níveis aumentados 1 semana após PE previu a necessidade de TxH e desenvolvimento de varizes esofágicas.	Hukkinen <i>et al.</i> (26)
$\alpha$ -SMA	Níveis moderados de $\alpha$ -SMA associa-se à fibrose hepática, diminuição da SFN e maior necessidade de TxH.	Hukkinen <i>et al.</i> (26) Nielsen <i>et al.</i> (55)
TGF- $\beta$ 1	Associa-se à fibrose hepática	Nielsen <i>et al.</i> (55)

APRi = índice de razão entre aspartato aminotransferase e plaquetas, CK-7 = citoqueratina 7, CTGF = fator de crescimento do tecido conjuntivo, GGT = gamaglutamil transferase, HA = ácido hialurônico, HP = hipertensão portal, IL = interleucina, M2BPGi = isômero de glicosilação da proteína de ligação, MMP-7 = metaloproteinase-7 de matriz, PE = portoenterostomia,  $\alpha$ -SMA = alfa actina do músculo liso, TGF-  $\beta$ 1 = fator de crescimento transformador-beta 1, TxH = transplante hepático, SFN = sobrevida do fígado nativo;

### 8.1.5 Resultados a longo prazo

Os resultados a longo prazo após a PE têm sido amplamente divulgados por vários estudos e aparecem sobretudo na forma de taxas de SFN e sobrevida global.

Uma revisão sistemática envolvendo 40 estudos de base populacional avaliou a variação internacional dos resultados da AB. De acordo com os resultados, a SFN variou entre 20,3% a 75,8% em 1 a 3 anos e 24% a 52,8% em 10 anos e a sobrevida global entre

66,7% a 89% em 10 anos (7). A SFN em idades mais avançadas foi relatada em outros estudos. Por exemplo, na França, a SFN em 20 e 30 anos de uma coorte de pacientes nascidos entre 1986 e 2015 foi de 26% e 22% respectivamente (33). Em Hong Kong, os pacientes operados entre 1980 e 2015 apresentaram uma SFN em 20 anos de 51% (56). Estes resultados altamente variáveis entre os estudos reforçam a ideia de que uma multiplicidade de fatores pode estar implicada na progressão da doença.

O que acontece aos pacientes que sobrevivem por muitos anos com o fígado nativo?

Foi demonstrada em uma revisão sistemática que 60,5% dos pacientes que sobrevivem com o fígado nativo por mais de 20 anos sofrem de complicações progressivas relacionadas ao fígado. As complicações relatadas foram colangite, hipertensão portal (HP), hemorragia gastrointestinal e carcinoma hepatocelular (10).

A HP é a complicação mais grave e ocorre em até 76% dos pacientes independentemente de uma PE bem-sucedida em razão da fibrose hepática progressiva decorrente. Pode complicar com o aparecimento de varizes esofágicas, ascite, síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar. O sangramento das varizes esofágicas ocorre em 20% a 60% dos casos e pode resultar em morte em até 8% pelo que é essencial vigilância endoscópica e profilaxia por escleroterapia ou ligadura (14,41).

O carcinoma hepatocelular acomete cerca de 1% dos pacientes com AB, sendo na sua maioria na faixa etária inferior a 10 anos. Em metade dos casos é um achado incidental no fígado dos transplantados. Além desta neoplasia, os pacientes podem apresentar hepatoblastoma e colangiocarcinoma (41).

Outras complicações que merecem atenção incluem hiperesplenismo, osteodistrofia óssea, atraso no crescimento e no neurodesenvolvimento (14,41).

A condição de hiperesplenismo cursa com trombocitopenia grave que predispõe à ocorrência de hemorragias (14).

A saúde óssea encontra-se prejudicada pelos baixos níveis de vitamina D secundários a má absorção intestinal e deficiente 25-hidroxilação hepática. Os pacientes acabam por estar propensos a apresentar raquitismo, osteoporose e fraturas ósseas (41).

O atraso no crescimento é observado essencialmente na primeira infância e é um reflexo da desnutrição associada à colestase e das necessidades energéticas aumentadas nesta fase. Na infância também estão descritos défices motor, cognitivo e de linguagem que se acredita serem resultado de desnutrição, infecções e encefalopatia hepática (41).

Como é a qualidade de vida (QV) dos pacientes que sobrevivem a longo prazo?

Wong *et al.* (2018) após analisarem as respostas ao questionário sobre a QV aplicado aos sobreviventes com mais de 20 anos com fígado nativo e transplantados, relataram que aqueles com complicações ativas da doença têm um escore de vitalidade significativamente inferior. Ao comparar a QV com os pares saudáveis, o grupo transplantado não apresentou

diferenças significativas e o grupo com o fígado nativo revelou pontuações mais baixas na componente da saúde e condição física geral, porém semelhante na componente social. Esta manutenção da capacidade social nos pacientes que sobrevivem com o fígado nativo foi atribuída ao elevado nível educacional e taxas de emprego (56).

Hukkinen *et al.* (2022) após uma breve revisão de alguns estudos sobre a QV consideraram a QV relacionada à saúde na maioria dos pacientes que sobrevivem com o fígado nativo semelhante à dos indivíduos saudáveis.

## 8.2 Transplante hepático

Como referido anteriormente, a operação de Kasai é o tratamento de primeira linha em pacientes com AB e apresenta benefícios quando realizado precocemente. Até 30 dias de vida revelou melhores taxas de SFN e, em idades inferiores a 45 dias demonstrou evitar a necessidade de TxH até os 16 anos (42). No entanto, mesmo quando a PE é realizada oportunamente nas condições ideais, cerca de 80% dos pacientes têm necessidade de TxH ao longo prazo (2).

O TxH foi realizado pela primeira vez em uma criança com AB em 1993 por Thomas Starzl porém somente na década de 1980 com a introdução de agentes imunossupressores como a ciclosporina, em substituição ao esquema de glicocorticoides associados à azatioprina, tornou-se amplamente utilizado (8).

A AB configura-se como a principal indicação para TxH em idade pediátrica com aproximadamente 50% dos transplantes ocorrendo nos primeiros 2 anos de vida (13).

As indicações para este procedimento incluem falha na PE, HP e suas complicações (varizes gastrointestinais e síndrome hepatopulmonar), comprometimento da função sintética do fígado (ascite refratária e coagulopatia), desnutrição, atraso no desenvolvimento, prurido intratável, colangite recorrente e QV significativamente afetada pela doença hepática (57–59). Diante da evidência de pelo menos uma complicação da cirrose com base na história natural da doença o encaminhamento para transplante deve ser considerado (58).

Em contrapartida, o TxH está contraindicado em situações de neoplasia extra-hepática não ressecável, fâlcência orgânica concomitante em estágio terminal que não pode ser corrigida por transplante combinado, sépsis não controlada e danos neurológicos irreversíveis (57).

Na França, Fanna *et. al* (33) examinaram os resultados do tratamento sequencial na AB (1º etapa: PE e 2ª Etapa: TxH) ao fim de 30 anos e, constataram que 87% dos pacientes com AB conseguiam sobreviver e 22% chegavam aos 20 anos com o fígado nativo. Tais resultados foram atribuídos à uma realização precoce da PE, redução da mortalidade sem TxH e melhores resultados após o TxH.

De acordo com Superina (13), na maioria dos centros o TxH permite alcançar excelentes taxas de sobrevivência associada a uma melhor disponibilidade de órgãos, menor número de complicações pós-TxH, terapêuticas adjuvantes mais eficazes (por exemplo, imunossupressão).

Por que não se adota o TxH como tratamento primário na AB?

A decisão de realizar a PE ou TxH primário tem sido controversa. Embora existam evidências mostrando excelentes resultados alcançados nos raros casos em que o TxH foi empregue como tratamento cirúrgico inicial (13), permanece a opinião entre os cirurgiões pediátricos de todo mundo de que PE deve ser a terapêutica de primeira linha (14).

O argumento de que o TxH oferece excelentes expectativas de vida parece não ser suficiente para considerá-lo um tratamento de primeira linha na AB provavelmente porque: 1) a PE é um procedimento razoável quando realizada precocemente (antes das 8 semanas de vida) (14); 2) uma PE prévia não parece afetar significativamente os resultados do TxH (60); 3) o TxH na infância implica um uso prolongado de imunossupressores que pode aumentar o risco de hipertensão, insuficiência renal, dislipidemia, diabetes, infecção pelo vírus Epstein-Barr e sua transformação em doença linfoproliferativa (42,61); 4) os adolescentes apresentam piores taxas de sobrevida de enxerto do que os adultos (58); 5) o custo de tratamento e acompanhamento de uma criança transplantada é superior a de uma criança não transplantada (42); 6) o TxH é tecnicamente mais complexo de realizar em bebês pequenos; 7) há uma escassez de órgãos disponíveis para crianças com menos de 1 ano de idade devido a restrições do tamanho (4).

Para o TxH se tornar o tratamento padrão na AB acredita-se que primeiramente deve se garantir que enxertos hepáticos estejam prontamente disponíveis (61).

Hoje em dia, a disponibilidade de enxertos tem vindo a melhorar. Para além dos tradicionais enxertos de doadores falecidos, os centros têm adotado programas de doadores vivos e técnicas cirúrgicas tal como a divisão do fígado/*split-liver* (13,25,57).

O transplante de fígado de doador vivo (TFDV) tem se revelado eficaz em termos de sobrevida do paciente e enxerto. Ao fim de 20 anos, as taxas de sobrevida para paciente e enxerto têm se mantido entre 87,1% a 84,2% e 84,6% a 79,9% respectivamente. Associada a menor isquemia, melhor seleção de doadores e procedimentos controlados, acredita-se que esta alternativa possa levar a menos eventos adversos que o tradicional transplante fígado de doador falecido (TFDF) se a seleção do enxerto for realizada de forma adequada (58).

Apesar dos resultados alcançados e dos potenciais benefícios, o TFDV levanta questões éticas e técnicas. Em primeiro lugar, porque a dádiva de órgão implica um risco de morbidade e de mortalidade do doador em benefício do recetor. Em segundo, porque a decisão de doar ao partir de um cuidador pode colocar em risco os cuidados que o recetor

venha a precisar após o transplante considerando que a cirurgia não é isenta de riscos (25,57).

A técnica *split liver* consiste na divisão do fígado de 1 doador com intuito de beneficiar 2 receptores (1 enxerto para 2 receptores). Embora considerado um procedimento com potencial para maximizar os órgãos de doadores e favorável comparativamente ao transplante de órgão inteiro, ela é empregue em menos casos do que o desejável. Acredita-se que isso acontece por ser uma cirurgia mais complexa e por haver a possibilidade de escolha entre fígado dividido e inteiro, com a maioria dos pacientes optando pelo segundo (25).

Outra estratégia com potencial de aumentar a disponibilidade de enxertos e acelerar o processo de TxH é apresentada por Tessier *et al.* (25). De acordo com os autores, os pacientes com AB podem se beneficiar de transplantes incompatíveis do ponto de vista do sistema de ABO, pois, a incompatibilidade do sistema ABO é segura e não interfere nos resultados.

## 9. Tratamento médico

Embora a PE forneça um alívio da colestase intra-hepática através da resolução da obstrução extra-hepática, a maioria dos lactentes continua a apresentar colestase, progressão da doença hepática e necessidade de TxH (8).

Para maximizar o potencial da PE, cujo objetivo realista não é evitar o TxH por toda a vida, mas sim adiar a sua necessidade o máximo possível (2), tem se recorrido à várias terapêuticas médicas adjuvantes baseado em pragmatismo, tentativa e erro, uma vez que a etiologia da doença ainda não se encontra estabelecida (11).

### 9.1 Corticosteroides

Os corticosteroides têm sido administrados empiricamente desde há muitos anos após a PE com o intuito de reduzir a inflamação pois acredita-se que este seja um fator chave na patogênese de muitos casos de AB. Todavia, a sua eficácia permanece controversa com resultados variáveis entre os estudos (11,62,63).

Davenport *et al.* (64), em um estudo prospetivo unicêntrico, demonstraram que o uso de prednisolona oral em baixas e, particularmente, em altas doses, melhorou significativamente a bioquímica hepática no primeiro mês após a operação: ocorreu uma diminuição precoce dos níveis de bilirrubina total, aspartato aminotransferase e APRI e proporcionou aumento do número de bebês livres de icterícia aos 6 meses de operação. No entanto, não detetaram nenhum benefício em termos de sobrevida do paciente.

Nio *et al.* (62), em um estudo multicêntrico randomizado, compararam a eficácia de uma dose baixa e alta de corticosteroides na eliminação de icterícia no período pós-operatório. À semelhança do estudo de Davenport *et al.* (64), a dose mais alta favoreceu uma eliminação mais rápida da icterícia no primeiro mês. Contudo, não foram observadas diferenças nos testes bioquímicos pós-operatórios entre as doses utilizadas.

Zhang *et al.* (65), em uma metanálise, constataram que o tratamento com esteroides após a PE melhorou significativamente a eliminação da icterícia por cerca de 1 ano, porém não verificaram benefício na drenagem e SFN aos 2 anos.

Bezerra *et al.* (63), em um estudo multicêntrico START (*Steroids in Biliary Atresia Randomized Trial*), objetivaram determinar se o uso de altas doses de corticosteroides no pós-operatório estaria associado a resultados superiores na AB face à uma PE isolada. Embora não tenham encontrado diferenças significativas entre os grupos relativamente à drenagem biliar aos 6 meses e SFN aos 2 anos, os investigadores reconheceram um pequeno benefício clínico dos esteroides.

Os corticosteroides são conhecidos por apresentarem vários efeitos colaterais, dentre eles, imunossupressão, infecções, hemorragia gastrointestinal, hiperglicemia, hipertensão, má cicatrização de feridas, resposta inadequada às imunizações de rotina e atraso no crescimento(63). O seu impacto no crescimento foi investigado nos participantes do START e, de acordo com os resultados, esta classe de fármacos se associa a um atraso de crescimento por pelo menos 6 meses após a PE (66). Outros eventos adversos como infecções, colangite, íleo, hemorragia gastrointestinal, hipertensão e face em lua foram detalhados no estudo de Nio *et al.* (62). Ademais, os corticosteroides foram associados ao aparecimento precoce de eventos adversos no estudo de Bezerra *et al.* (63) como complicações nos locais das anastomoses cirúrgicas e perfuração intestinal.

Resumidamente, ao que tudo indica os corticosteroides promovem uma eliminação precoce da icterícia que não se traduz necessariamente em melhoria na SFN e precipitam a ocorrência de eventos adversos na doença. Desta forma, parece ser necessário estudos multicêntricos para esclarecimento do seu efeito a longo prazo na eliminação da icterícia e SFN.

### **9.2 Ácido ursodesoxicólico**

O ácido ursodesoxicólico (UDCA) é um ácido biliar hidrofílico encontrado em pequenas quantidades na biliar humana (27). Tem sido frequentemente prescrito como terapêutica adjuvante pós-PE com base nos benefícios observados em outras doenças hepáticas colestatas como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e PFIC (67).

Além do seu papel na colerese (atua nos transportadores de ácidos biliares) e na imunomodulação (diminuição da produção de citocinas e imunoglobulinas), suspeita-se de um efeito protetor sobre os hepatócitos e colangiócitos na medida em que o enriquecendo do *pool* de ácidos biliares com este ácido tem potencial de aumentar a eliminação de ácidos biliares endógenos “tóxicos” (25,27).

O benefício do UDCA pós-PE foi demonstrado por Willot *et al.* (67) utilizando a metodologia de interrupção/reintrodução. Com a suspensão do tratamento ocorria um agravamento da função hepática das crianças e, com sua reintrodução uma melhoria significativa da mesma.

O efeito da administração do UDCA em combinação com corticosteroides foi avaliado em uma metanálise de 2018. Segundo o estudo, a combinação forneceu um benefício acrescido aos doentes face aos controles com taxas significativamente mais baixas de icterícia pós-PE (68).

Apesar de as poucas evidências científicas existentes demonstrarem o potencial colerético do UDCA na AB, este é universalmente utilizado. Assim sendo, enfatiza-se a necessidade de estudos prospectivos randomizados controlados multicêntricos para comprovar definitivamente a sua eficiência como tratamento adjuvante (67,68).

### 9.3 Antibióticos e probióticos

A colangite é uma complicação comum e grave em pacientes submetidos à operação de Kasai. Os microrganismos comumente identificados são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia cloacae*, *A. baumani*, *Streptococcus mitis* e *Salmonella typhi* (11).

Antibioterapia profilática é uma estratégia comumente utilizada para reduzir a incidência dos episódios de colangite (50). No entanto, é extremamente variável não havendo consenso quanto ao antibiótico de escolha, a duração e se há algum benefício clínico (11).

Uma revisão sistemática envolvendo um ensaio clínico randomizado e três estudos de coortes retrospectivos analisou as evidências de uso de antibióticos profiláticos na colangite. Com resultados contraditórios entre os estudos, chegou-se à conclusão de que os dados disponíveis não forneciam evidências satisfatórias do seu benefício (50).

Os probióticos têm sido investigados como potencial esquema profilático na colangite dado ao seu conhecido efeito supressor no sobre crescimento de bactérias intestinais e prevenção da infecção/inflamação do trato gastrointestinal (51).

Lien *et al.* (51) testaram a eficácia do probiótico *Lactobacillus casei rhamnosus* na prevenção de colangite em pacientes submetidos a PE e concluíram que este se associa à uma redução significativa de episódios de colangite tal como a profilaxia com um

antibiótico. Também estudaram as culturas de fezes das crianças e, constataram que além de um aumento significativo de *Lactobacillus*, os pacientes tratados com o probiótico apresentaram uma redução significativa de bactérias intestinais patógenas (*Escherichia coli*) (51).

Orłowska *et al.* (69) não encontraram diferença significativa nem nos episódios de colangite nem na composição das fezes entre o grupo de pacientes tratados com *lactobacillus* e grupo de pacientes sem antibioterapia profilática. No entanto, ao comparar a composição das fezes com controles saudáveis, constataram que as crianças com AB apresentavam um padrão de microbiota intestinal distinto, com aumento significativo de bactérias *Enterococcus* e diminuição dos ácidos gordos de cadeia curta (um metabólito da microbiota intestinal). Diante deste perfil específico de microbiota em pacientes com AB, foi sugerida terapêuticas dirigidas à modulação da microbiota.

Estudos prospetivos são necessários para estabelecer o valor profilático tanto dos antibióticos como dos *lactobacillus*.

### 9.4 Terapêutica anti-fibrose

A fibrose hepática é um processo que continua pós-PE e contribui para um pior prognóstico destes doentes (70). Com o intuito de inibir este processo, os centros japoneses e chineses prescrevem rotineiramente às crianças pós-PE uma mistura de ervas chinesas designada “Inckinko-to”. O benefício desta mistura foi testado e, parece que tem potencial anti-fibrótico uma vez que foi encontrado uma diminuição significativa de marcadores de fibrose hepática nos pacientes tratados (11). No entanto, estes achados devem ser confirmados em estudos mais amplos.

### 9.5 Terapêuticas adjuvantes emergentes

#### Inibidor do transportador de ácido biliar ileal

O transportador de ácido biliar ileal, também conhecido como ASBT (*apical sodium-dependent bile-acid transporter*), desempenha um importante papel na circulação entero-hepática ao promover a absorção intestinal dos ácidos biliares e regulação da síntese hepática destes (71).

Os inibidores de ASBT têm sido investigados em doenças colestáticas dado à sua capacidade de inibir a absorção de ácidos biliares, diminuir os níveis que chegam ao fígado e teoricamente retardar a lesão hepática associada a acumulação destas substâncias (71,72).

O odevixibat e maralixibat são exemplos dos inibidores de ASBT com potencial para tratamento de doenças hepáticas colestáticas. O primeiro, está a ser avaliado em um estudo de fase III envolvendo pacientes com AB. De acordo com os resultados da fase II parece se

## Terapêutica da Atresia Biliar

associar à uma redução dos níveis séricos de ácidos biliares e prurido. O segundo, ainda não foi estudado em pacientes com AB, porém encontra-se sob investigação para pacientes com outras doenças colestáticas (71).

### Agonista do recetor X farnesóide

O recetor X farnesóide (FXR) desempenha um papel importante na regulação da síntese hepática e do fluxo biliar. Através da regulação de genes envolvidos na produção e transporte da bÍlis provoca uma redução do tamanho do *pool* de ácidos biliares limitando assim a sua acumulação no fÍgado (72).

O ácido obeticólico, um agonista FXR, foi aprovado recentemente pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da colangite biliar primária com resposta inadequada ao UDCA. Em pacientes com AB, está a decorrer um estudo de fase II (71,73).

### N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína é um colerético e precursor da glutatona (antioxidante esgotado em alguns modelos animais de AB). Correlaciona-se com a normalização dos ácidos biliares séricos totais e, está atualmente sujeito a um estudo de fase II em pacientes com AB no período pós-PE (11).

### Terapêutica antiviral

A terapêutica antiviral está a ser estudada em pacientes com AB dado ao benefício observado em pacientes com infeção congênita por CMV. Foi demonstrado nesses pacientes que o antiviral ganciclovir pode reduzir a progressão da infeção, contudo associada à uma neutropenia. Dados disponíveis até ao momento apontam para uma melhoria na carga viral, eliminação da icterícia e SFN associado a uso de terapia antiviral (11).

### Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa é utilizada em múltiplas imunodeficiências, doenças autoimunes e inflamatórias devido a sua capacidade de redução de citocinas inflamatórias e aumento de células T reguladoras anti-inflamatórias (11).

Publicado em 2019, um ensaio de fase I/II utilizando imunoglobulina em pacientes com AB pós-PE revelou que a sua administração, apesar de viável, aceitável e segura, não reduziu os níveis de bilirrubina nem melhorou a SFN de 1 ano face ao controle histórico (74).

### Fator estimulador de colónias de granulócitos

O GCSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*) é uma citocina que estimula a produção e recrutamento para o fígado de células-tronco hematopoiéticas e de células com ação anti-inflamatória e, por meio destas, promove um aumento da regeneração hepática e diminuição da inflamação e fibrose. A sua eficácia e segurança como terapia adjuvante da PE na AB tem sido investigada após relatos de redução da gravidade da doença e mortalidade a curto em pacientes adultos com doença hepática avançada. Com estudo em fase II, o resultado da fase I revelou um potencial de melhoria na drenagem a curto prazo e frequência de colangite. Além disso, o uso do GCSF foi considerado relativamente seguro com eventos adversos mínimos, dentre estes, leucocitose, trombocitose e esplenomegalia transitória) (75).

### Células-tronco hematopoiéticas

As células-tronco hematopoiéticas são células com capacidade de transformação em diferentes células do organismo humano inclusive em hepatócitos.

O transplante autólogo destas células tem sido sugerido como uma opção terapêutica na AB pois acredita-se no seu potencial de proporcionar um fígado funcional através da formação de um novo parênquima, ductos biliares e vasculatura hepática (39). Estudos futuros deverão identificar a eficácia e os possíveis efeitos adversos envolvidos.

## **10. Suporte nutricional**

Pacientes com AB estão sujeitos à desnutrição e déficit de crescimento por várias razões, dentre elas, o aumento das necessidades energéticas, má absorção de vitaminas lipossolúveis associada ao fluxo biliar deficiente, pouco apetite, enteropatia crônica secundária à HP e restrição relativa de atividade física (4,59).

A avaliação nutricional destes doentes deve consistir em uma antropometria detalhada (circunferência do braço e espessura da dobra cutânea tricipital) pois o peso pode estar falsamente aumentado em razão de organomegalia e ascite. Deve ainda incluir métodos laboratoriais, bioimpedância e densitometria óssea dependendo do quadro clínico (4).

A deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) é vista como um mecanismo que resulta em fraturas ósseas, raquitismo, coagulopatia, déficit visual e ataxia cerebelar. E o déficit de crescimento, como um fator que aumenta por si só o risco de mortalidade pré e pós-TxH. Neste sentido, considera-se fundamental um suporte nutricional para otimizar o potencial nutricional e manter um crescimento adequado destes pacientes. As intervenções nutricionais incluem fórmulas lácteas à base de triglicerídeos de cadeia média (que não requerem sais biliares para absorção intestinal eficaz) e suplementação vitamínica regular (4,59).

## Terapêutica da Atresia Biliar

A alimentação oral é preferencial, porém em casos de não se poder garantir as necessidades calóricas necessárias recorre-se à alimentação enteral ou parenteral (59).

## 11. Conclusão

A AB é uma doença do trato biliar que afeta os recém-nascidos em todo o mundo e leva à morte precoce se não for intervencionada. O tratamento desta condição inclui modalidades cirúrgicas, medicamentosas e suporte nutricional.

A PE apesar de ser a opção primária de tratamento na AB não deixa de ser paliativa. Não é suficiente para obter uma função hepática normal uma vez que não consegue tratar a colangiopatia intra-hepática existente responsável pela necessidade de TxH na imensa maioria dos casos.

A sua taxa de sucesso está dependente de vários fatores como a idade no momento da PE, experiência do centro hospitalar, método cirúrgico, complicações pós-operatórias e características da árvore biliar do próprio doente. À exceção das características do doente, estas variáveis são modificáveis e esforços devem ser feitos para eliminar sua influência nos resultados.

Além da cirurgia, corticosteroides, UDCA, antibióticos, probióticos e agente antifibrótico são frequentemente utilizados como terapêuticas adicionais para melhorar as chances de sucesso e prolongar a SFN. Contudo, no geral não existem evidências suficientes relativamente à sua eficácia, pelo que são necessários estudos para estabelecer o valor terapêutico destes tratamentos na AB.

Outras terapêuticas adjuvantes em investigação incluem os inibidores de ASBT, agonista recetor X farnesóide, N-acetilcisteína, anti-viral, imunoglobulina, GCSF e células tronco hematopoiéticas. Todas elas têm como objetivo principal melhorar a SFN, porém a sua segurança, particularmente, das células tronco deve ser avaliada antes de qualquer decisão.

Para pacientes em que a PE e as terapêuticas adjuvantes não resultam, o TxH é o tratamento definitivo no qual permite a sobrevivência do paciente. No entanto, este procedimento não é isento de riscos e está dependente da disponibilidade de enxertos.

Enquanto a etiologia da AB não estiver bem estabelecida, critérios de prognóstico altamente preditivos no momento do diagnóstico e cirurgia que permitem prever a lesão hepática progressiva e a SFN são necessários. Esta estratégia permitiria discriminar pacientes com necessidade mais imediata de TxH de pacientes dos que conseguem sobreviver mais tempo com o fígado nativo. Além de que evitaria portoenterostomias desnecessárias e o sofrimento destes.

Por último, o suporte nutricional não deve ser negligenciado pois influencia os resultados cirúrgicos e, portanto, a sobrevivência do paciente.

As figuras 6 e 7 apresentam, respectivamente, a integração dos elementos-chave desta dissertação e o algoritmo de tratamento da atresia biliar.

# Terapêutica da Atresia Biliar

<b>Etiopatogenia</b>	<p><b>Genética</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Variações dos genes PKD1L1, ADD3.</li></ul> <p><b>Epigenética</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipometilação do DNA, microRNAs.</li></ul> <p><b>Autoimunidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobreexpressão de interleucinas 2,8,17 e células TH1 e TH17, microquimerismo materno.</li></ul> <p><b>Ambiental</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infecção viral, bilitresona.</li></ul> <p><b>Anomalias da vasculatura dos ductos biliares</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perfil de expressão génica hipóxia-isquêmica, dilatação da artéria hepática nas proximidades do <i>porta hepatis</i>, telangiectasia subcapsular hepática, obstrução arterial periférica com tufo vasculares, espessamento progressivo da túnica média dos ramos da artéria hepática.</li></ul>
<b>Rastreio</b>	<p><b>Métodos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cartão de cores de fezes</li><li>• Medição da bilirrubina direta</li><li>• Aplicativos de smartphone para deteção de fezes acólicas</li><li>• Ácidos biliares sulfatados urinários</li></ul>
<b>Diagnóstico</b>	<p><b>Clínica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aparência saudável, icterícia persistente, urina amarela que mancha fraldas, fezes acólicas, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite.</li></ul> <p><b>Laboratorial</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Níveis de bilirrubinas e enzimas hepatobiliares</li></ul> <p><b>Imagiológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ultrassonografia abdominal com e sem Doppler (vesícula anormal ou ausente, aumento do lúmen da artéria hepática, aumento do fluxo sanguíneo na região subcapsular hepática e sinal de cordão triangular), elastografia (aumento da rigidez hepática) e colangiografia (ausência de fluxo biliar extra-hepático)</li></ul> <p><b>Histopatológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Biópsia hepática percutânea (padrão histológico obstrutivo)</li></ul>
<b>Tratamento</b>	<p><b>Cirúrgico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Portoenterostomia de Kasai, Transplante hepático</li></ul> <p><b>Médico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Corticosteroides, UDCA, Antibióticos, Probióticos, Anti-fibrótico, Nutrição</li></ul> <p><b>Novas propostas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inibidores de ASBT, agonistas FRX, N-acetilcisteína, anti-viral, imunoglobulina, GCSF, células-tronco hematopoiéticas</li></ul>
<b>Prognóstico</b>	<p><b>Variáveis modificáveis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Idade na portoenterostomia, experiência do centro cirúrgico, método cirúrgico, infecção.</li></ul> <p><b>Variáveis não-modificáveis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Subtipo clínico, subtipo cirúrgico, achados histopatológicos, padrão inflamatório <i>versus</i> fibrosante, morfologia dos ductos biliares</li></ul>

Figura 6 – Integração dos diversos elementos-chave da dissertação. UDCA = ácido ursodesoxicólico, ASBT = *apical sodium-dependent bile-acid transporter*, FRX = *farnesoid X receptor*, GCSF = *granulocyte-colony stimulating factor*.

## Terapêutica da Atresia Biliar

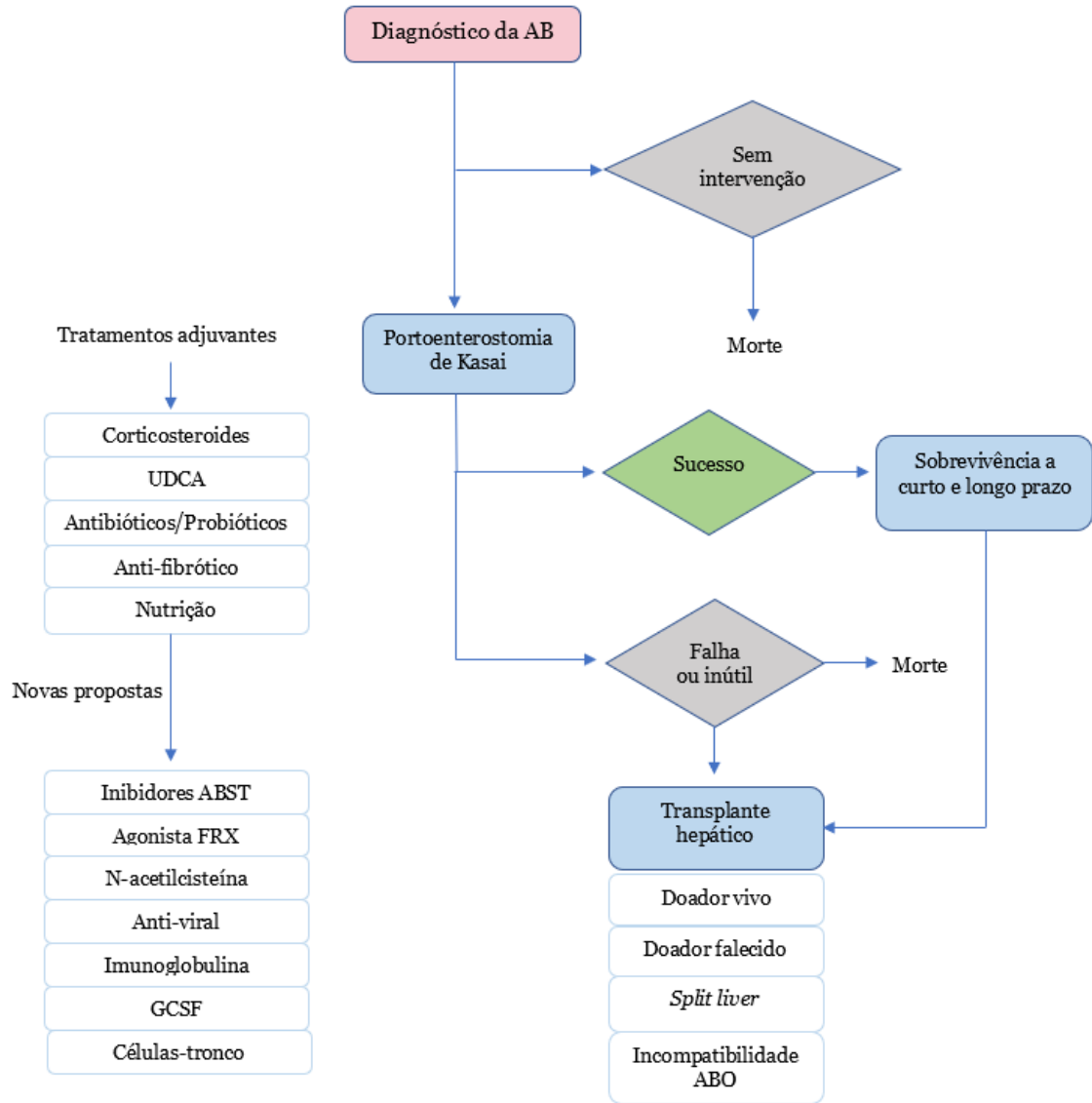


Figura 7 – Algoritmo de tratamento da atresia biliar. AB = atresia biliar, UDCA = ácido ursodesoxicólico, ASBT = *apical sodium-dependent bile-acid transporter*, FRX = *farnesoid X receptor*, GCSF = *granulocyte-colony stimulating factor*.

## 12. Bibliografia

1. Quelhas P, Cerski C, dos Santos JL. Update on etiology and pathogenesis of biliary atresia. *Curr Pediatr Rev.* 2022;18:1–20. DOI: 10.2174/1573396318666220510130259
2. Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, et al. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis—A Critical Appraisal. *Healthcare* [Internet]. 2022 Oct 12;10(10):2012. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/10/2012>. DOI: 10.3390/healthcare10102012
3. Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, et al. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2016;40(3):281–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.11.010>. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.11.010
4. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: Clinical lessons learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):167–75. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000755
5. Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jul 26];33(12):1305–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983697/>. DOI: 10.1007/S00383-017-4175-3
6. Schreiber RA, Harpavat S, Hulscher JBF, Wildhaber BE. Biliary Atresia in 2021: Epidemiology, Screening and Public Policy. *J Clin Med.* 2022;11(4). DOI: 10.3390/jcm11040999
7. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):344–54. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318282a913
8. Davenport M, Madadi-Sanjani O, Chardot C, Verkade HJ, Karpen SJ, Petersen C. Surgical and Medical Aspects of the Initial Treatment of Biliary Atresia: Position Paper. *J Clin Med.* 2022;11(21):6601. DOI: 10.3390/jcm11216601
9. Davenport M, Grieve A. Maximizing Kasai portoenterostomy in the treatment of biliary atresia: Medical and surgical options. *South African Med J* [Internet]. 2012 Sep 10;102(11):865. Available from: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/6120>. DOI: 10.7196/SAMJ.6120
10. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RHJ, de Man RD. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: A systematic review. *Neth J Med.* 2013;71(4):170–3. PMID: 23723110.
11. Burns J, Davenport M. Adjuvant treatments for biliary atresia. *Transl Pediatr.* 2020;9(3):243–55. DOI: 10.21037/TP.2016.10.08

12. Santos JL, Kieling CO, Meurer L, Vieira S, Ferreira CT, Lorentz A, et al. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2009;44(4):695–701. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.09.013>. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.09.013
13. Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jul 27];33(12):1297–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030698/>. DOI: 10.1007/S00383-017-4174-4
14. Ohi R. Surgery for biliary atresia. *Liver* [Internet]. 2001 Jun;21(3):175–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0676.2001.021003175.x>. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2001.021003175.x
15. Pinto RB, Schneider ACR, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol*. 2015;7(3):392–405. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.392
16. Longo L, Ferrari JT, Hoss GRW, Fratta LXS, Vieira SMG, Da Silveira TR, et al. Environmental Risk Factors Associated With Biliary Atresia In Rio Grande Do Sul, Brazil. *Clin Biomed Res* [Internet]. 2017;37(2):87–90. Available from: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/71572%0A>. DOI: 10.4322/2357-9730.71572
17. Zagory JA, Nguyen M V, Wang KS. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):389–94. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000214
18. Fratta LXS, Hoss GRW, Longo L, Uribe-Cruz C, Da Silveira TR, Vieira SMG, et al. Hypoxic-ischemic gene expression profile in the isolated variant of biliary atresia. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(12):846–54. DOI: 10.1002/jhbp.297
19. Quelhas P, Breton MC, Oliveira RC, Cipriano MA, Teixeira P, Cerski CT, et al. HIF-1 $\alpha$ -pathway activation in cholangiocytes of patients with biliary atresia: An immunohistochemical/molecular exploratory study. *J Pediatr Surg*. 2023;58(3):587–94. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2022.08.020
20. Dos Santos JL, Da Silveira TR, Da Silva VD, Cerski CT, Wagner MB. Medial thickening of hepatic artery branches in biliary atresia. A morphometric study. *J Pediatr Surg*. 2005;40(4):637–42. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.12.002
21. Lopez RN, Ooi CY, Krishnan U. Early and Peri-operative Prognostic Indicators in Infants Undergoing Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia: a Review. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jul 27];19(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374309/>. DOI: 10.1007/S11894-017-0555-Z

22. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2016;73:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.005>. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.005
23. Aldeiri B, Giamouris V, Pushparajah K, Miller O, Baker A, Davenport M. Cardiac-associated biliary atresia (CABA): A prognostic subgroup. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):68–72. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319122
24. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2022 Jul 28];11(11):1019–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745070/>. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359538
25. Tessier MEM, Harpavat S, Shepherd RW, Hiremath GS, Brandt ML, Fisher A, et al. Beyond the Pediatric end-stage liver disease system: Solutions for infants with biliary atresia requiring liver transplant. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2022 Jul 27];20(32):11062. Available from: </pmc/articles/PMC4145749/>. DOI: 10.3748/WJG.V20.I32.11062
26. Hukkinen M, Pihlajoki M, Pakarinen MP. Predicting native liver injury and survival in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(4). DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150943
27. Davenport M. Biliary atresia: Clinical aspects. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2012;21(3):175–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010>. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010
28. Monti L, Soglia G, Tomà P. Imaging in pediatric liver transplantation. *Radiol Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jul 27];121(5):378–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26909515/>. DOI: 10.1007/S11547-016-0628-3
29. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2022 Jul 27];45(7):813–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212566/>. DOI: 10.1007/S00595-014-1024-Z
30. Muraji T. Early detection of biliary atresia: past, present & future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Jul 28];6(5):583–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23061709/>. DOI: 10.1586/EGH.12.37
31. De Carvalho E, Dos Santos JL, Da Silveira TR, Kieling CO, Silva LR, Porta G, et al. Biliary atresia: The Brazilian experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):473–9. DOI: 10.2223/JPED.2054
32. Mieli-Vergani, G, Portman, B, Howard, E.R. Late Referral for Biliary Atresia. *Lancet*.

- 1989;333(8644):960. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92539-7
33. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermeziu B, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):416–24. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002446
  34. Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, Collet JP, Lutley P, Espinosa V, et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards : A large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis. 2014;21(3):126–32. DOI: 10.1177/0969141314542115
  35. Gu Y, Zhao J, Kong Y, Yang H, Diao M, Li L, et al. Repeatability and Reliability of Home-Based Stool Color Card Screening for Biliary Atresia Based on Results in China and Japan. 2020;365–72. DOI: 10.1620/tjem.252.365.
  36. Bezerra JA. Biliary atresia in Brazil: where we are and where we are going. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 May 2];86(6):445–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21140041/>. DOI: 10.2223/JPED.2057
  37. Ashworth J, Tavares M, Santos Silva E, Lopes AI. The Stool Color Card as a Screening Tool for Biliary Atresia in the Digital Version of the Portuguese Child and Youth Health Booklet. *Acta Med Port* [Internet]. 2021 Aug 31;34(9):632–3. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16679>. DOI: 10.20344/amp.16679
  38. Madadi O, Blaser SJ, Kuebler GVJF. Home - based color card screening for biliary atresia : the first steps for implementation of a nationwide newborn screening in Germany. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2019;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04526-w>. DOI: 10.1007/s00383-019-04526-w
  39. Sharma S, Gupta DK. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jul 27];33(12):1275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980051/>. DOI: 10.1007/S00383-017-4162-8
  40. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(12):2105–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.047>. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.047
  41. Hukkinen M, Ruuska S, Pihlajoki M, Kyrönlahti A, Pakarinen MP. Long-term outcomes of biliary atresia patients surviving with their native livers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Jul 27];56–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331404/>. DOI: 10.1016/J.BPG.2021.101764

42. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: A rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009;123(5):1280–6. DOI: 10.1542/peds.2008-1949
43. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* [Internet]. 2013;58(6):1209–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.040>. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.040
44. Esteves E, Neto EC, Neto MO, Devanir J, Pereira RE. Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2002;18(8):737–40. DOI: 10.1007/s00383-002-0791-6
45. Hinojosa-Gonzalez DE, Bueno LC, Roblesgil-Medrano A, Salgado-Garza G, Hurtado-Arellano S, Farias JS, et al. Laparoscopic vs open portoenterostomy in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 27];37(11):1477–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269866/>. DOI: 10.1007/S00383-021-04964-5
46. Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2017;52(2):264–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.022>. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.022
47. Lishuang M, Zhen C, Guoliang Q, Zhen Z, Chen W, Long L, et al. Laparoscopic portoenterostomy versus open portoenterostomy for the treatment of biliary atresia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2022 Jul 27];31(3):261–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627699/>. DOI: 10.1007/S00383-015-3662-7
48. Sun X, Diao M, Wu X, Cheng W, Ye M, Li L. A prospective study comparing laparoscopic and conventional Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2016 Mar 1;51(3):374–8. DOI: 10.1016/J.JPEDI SURG.2015.10.045
49. Takeda M, Sakamoto S, Uchida H, Shimizu S, Yanagi Y, Fukuda A, et al. Comparative study of open and laparoscopic Kasai portoenterostomy in children undergoing living donor liver transplantation for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 27];37(12):1683–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453589/>. DOI: 10.1007/S00383-021-04994-Z
50. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SME. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-kasai portoenterostomy: A systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(1):66–72. DOI:

- 10.1177/0009922815594760
51. Lien TH, Bu LN, Wu JF, Chen HL, Chen AC, Lai MW, et al. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Jul 28];60(5):654–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534776/>. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000676
  52. Nakajima H, Koga H, Okawada M, Nakamura H, Lane GJ, Yamataka A. Does time taken to achieve jaundice-clearance influence survival of the native liver in post-Kasai biliary atresia? *World J Pediatr* [Internet]. 2018;14(2):191–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0139-5>. DOI: 10.1007/s12519-018-0139-5
  53. Webb NL, Jiwane A, Ooi CY, Nightingale S, Adams SE, Krishnan U. Clinical significance of liver histology on outcomes in biliary atresia. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):252–6. DOI: 10.1111/jpc.13371
  54. He L, Ip DKM, Tam G, Lui VCH, Tam PKH, Chung PHY. Biomarkers for the diagnosis and post-Kasai portoenterostomy prognosis of biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 13];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083585/>. DOI: 10.1038/S41598-021-91072-Y
  55. Nielsen J, Christensen VB, Borgwardt L, Rasmussen A, Østrup O, Kjær MS. Prognostic molecular markers in pediatric liver disease - Are there any? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jul 27];1865(3):577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582966/>. DOI: 10.1016/J.BBADIS.2018.12.018
  56. Wong CWY, Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Long-term Results and Quality of Life Assessment in Biliary Atresia Patients: A 35-Year Experience in a Tertiary Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):570–4. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001854
  57. Zuckermann M, Loveland JA. Selection and work-up for liver transplantation. *S Afr Med J* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 27];102(11 Pt 2):876–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116748/>. DOI: 10.7196/SAMJ.6146
  58. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jul 13];33(12):1289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983725/>. DOI: 10.1007/S00383-017-4173-5
  59. Hadzic N. Medical management of the “failing” Kasai portoenterostomy. *S Afr Med J* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 26];102(11 Pt 2):868–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116746/>. DOI: 10.7196/SAMJ.6129

60. Wang P, Xun P, He K, Cai W. Comparison of liver transplantation outcomes in biliary atresia patients with and without prior portoenterostomy: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 13];48:347–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.021> . DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.021
61. Gallo A, Esquivel CO. Current options for management of biliary atresia. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Sep 11];17(2):95–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/petr.12040>. DOI: 10.1111/PETR.12040
62. Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Jul 27];29(11):1091–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989522/>. DOI: 10.1007/S00383-013-3377-6
63. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of corticosteroids after hepatportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 May 7 [cited 2022 Jul 27];311(17):1750–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794368/>. DOI: 10.1001/JAMA.2014.2623
64. Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadzic N. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Sep 11];59(5):1054–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811305/>. DOI: 10.1016/J.JHEP.2013.06.012
65. Zhang M-Z, Xun P-C, He K, Cai Shanghai W. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World J Pediatr Meta-analysis* 20 *World J Pediatr* [Internet]. 2017;13(1):20–6. Available from: [www.wjpc.com](http://www.wjpc.com). DOI: 10.1007/s12519-016-0052-8
66. Alonso EM, Ye W, Hawthorne K, Venkat V, Loomes KM, Mack CL, et al. Impact of Steroid Therapy on Early Growth in Infants with Biliary Atresia:The multi-center START trial. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jul 27];202:179. Available from: [/pmc/articles/PMC6365098/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665098/). DOI: 10.1016/J.JPEDS.2018.07.002
67. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonnevalle M, Sfeir R, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics*. 2008;122(6). DOI: 10.1542/peds.2008-0986
68. Qiu JL, Shao MY, Xie WF, Li Y, Yang HD, Niu MM, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jul 27];97(35). Available from: [/pmc/articles/PMC6393119/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665098/). DOI:

- 10.1097/MD.00000000000012005
69. Orłowska E, Czubkowski P, Wołochowska K, Jarzębicka D, Motyl I, Socha P. Assessment of *Lactobacillus casei rhamnosus* (LGG) therapy in children with biliary atresia – Randomized placebo controlled trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(6). DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101753
  70. Shen WJ, Chen G, Wang M, Zheng S. Liver fibrosis in biliary atresia. *World J Pediatr* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jul 13];15(2):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465125/>. DOI: 10.1007/S12519-018-0203-1
  71. Karpen SJ, Kelly D, Mack C, Stein P. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. *Hepatol Int* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 13];14(5):677–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653991/>. DOI: 10.1007/S12072-020-10070-W
  72. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;11(11):1019–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1359538>. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359538
  73. Olaizola P, Lee-Law PY, Arbelaiz A, Lapitz A, Perugorria MJ, Bujanda L, et al. MicroRNAs and extracellular vesicles in cholangiopathies. *Biochim Biophys acta Mol basis Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jul 27];1864(4 Pt B):1293–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711597/>. DOI: 10.1016/J.BBADIS.2017.06.026
  74. Mack CL, Spino C, Alonso EM, Bezerra JA, Moore J, Goodhue C, et al. A Phase I/IIa Trial of Intravenous Immunoglobulin Following Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2019 Apr;68(4):495–501. Available from: <https://journals.lww.com/00005176-201904000-00007>. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002256
  75. Holterman AX, Nguyen HPA, Nadler E, Vu GH, Mohan P, Vu M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor GCSF mobilizes hematopoietic stem cells in Kasai patients with biliary atresia in a phase 1 study and improves short term outcome. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 11];56(7):1179–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965236/>. DOI: 10.1016/J.JPESURG.2021.03.038