



Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

José Miguel Ribeiro Freire

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos

dezembro de 2023

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Declaração de Integridade

Eu, José Miguel Ribeiro Freire, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39523 de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de 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 14/12/2023

Assinatura

A handwritten signature in black ink that reads "José Freire". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.

(assinatura conforme Cartão de Cidadão)

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Dedicatória e Agradecimentos

Dedico este trabalho aos meus Pais e ao meu irmão Pedro, pelo apoio incondicional e incentivo que me deram não só na realização do mesmo, mas também ao longo de todo o meu trajeto acadêmico, universitário e ao longo da minha vida.

Dedico-o também à Marta, pelo amor incondicional e por ter sido o meu suporte durante todas as etapas deste trabalho, e pelo companheirismo com o qual me tem presenteado todos os dias ao longo destes últimos dois anos.

Aos meus amigos, que ao longo deste percurso foram os responsáveis por um trajeto repleto de bons momentos e que vou sempre recordar.

Deixo ainda um agradecimento especial ao Professor Doutor Jorge Luiz dos Santos, por toda a disponibilidade, ajuda, orientação e cooperação colocadas em cada etapa da realização deste trabalho, e por uma extraordinária dedicação quer ao tema quer aos seus alunos.

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Resumo

A atresia biliar é uma doença que se manifesta nos primeiros meses de vida, através de obstrução ascendente da árvore biliar, causando colestase severa e deterioração rapidamente progressiva com cirrose. É a causa mais frequente de colestase neonatal, traduzindo-se clinicamente por icterícia colestática, hepatomegalia, acolia e colúria persistentes.

Com a progressão da doença existe acometimento de toda a árvore biliar, desencadeando cirrose e insuficiência hepática, tornando a atresia biliar a causa mais comum de transplante hepático em crianças. Ao longo dos anos, a terapêutica da atresia biliar tem tido como base a intervenção cirúrgica, sendo que existem duas técnicas principais para a mesma: a Portoenterostomia de Kasai, técnica tradicional e amplamente difundida e utilizada, e a sua variante Laparoscópica, uma técnica em ascensão mais recentemente, de acordo com os avanços tecnológicos da Medicina.

Esta tese tem como objetivo, através de uma Revisão Bibliográfica, comparar as técnicas cirúrgicas da terapêutica da atresia biliar, de modo a identificar qual a técnica mais adequada e com melhor prognóstico para os pacientes.

Com este trabalho foi constatado que a portoenterostomia de Kasai permanece o *gold standard* para o tratamento cirúrgico da atresia biliar, mesmo com o surgimento de novas técnicas sendo, no entanto, necessária uma uniformização dos protocolos cirúrgicos da mesma. Dentro das novas técnicas emergentes, a técnica laparoscópica é a que apresenta maior potencial para ser utilizada como segunda opção terapêutica em centros com os meios necessários e cirurgiões especializados, podendo ser o próximo passo no avanço da abordagem cirúrgica no futuro.

Palavras-chave

Atresia Biliar; Tratamento Cirúrgico; Portoenterostomia; Prognóstico.

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Abstract

Biliary atresia is a disease that manifests in the first few months of life, characterized by the ascending obstruction of the biliary tree, leading to severe cholestasis and rapidly progressive deterioration with cirrhosis. It is the most common cause of neonatal cholestasis, clinically presenting with persistent cholestatic jaundice, hepatomegaly, acholic stools and choluria.

As the disease progresses, the entire biliary tree is affected, resulting in cirrhosis and liver failure, making biliary atresia the most common indication for liver transplantation in children. Over the years, the treatment of biliary atresia has been primarily surgical, with two main techniques: Kasai portoenterostomy, a traditional and widely used technique, and its laparoscopic variant, a recently rising technique in accordance with technological advances in Medicine.

This thesis aims to compare the surgical techniques for the treatment of biliary atresia through a Literature Review, in order to identify the most suitable technique with the best prognosis for patients.

This work has concluded that Kasai portoenterostomy remains the gold standard for the surgical treatment of biliary atresia, despite the emergence of new techniques. However, there is a need for standardization of the surgical protocols for Kasai portoenterostomy. Among the emerging techniques, laparoscopic approach shows the most potential as a second therapeutic option in centers with necessary resources and specialized surgeons, potentially representing the next step in the advancement of surgical approach in the future.

Keywords

Biliary Atresia; Surgical Treatment; Portoenterostomy; Prognosis.

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Índice

Declaração de Integridade.....	3
Dedicatória e Agradecimentos	5
Resumo.....	7
Abstract.....	9
Lista de Figuras	13
Lista de Tabelas	15
Lista de Acrónimos.....	17
Introdução	19
1. Considerações breves sobre a anatomia do fígado e das vias biliares	19
2. Colestase neonatal.....	23
2.1 Conceito.....	23
2.2 Causas intra-hepáticas e extra-hepáticas	23
3. Atresia biliar	26
3.1 Conceito.....	26
3.2 Epidemiologia (frequência e distribuição)	26
3.3 Clínica	26
3.4 Formas anatómicas.....	27
3.4.1 Classificação japonesa (I, II e III).....	27
3.4.2 Classificação da história cirúrgica (pré-portoenterostomia):.....	27
3.5 Formas clínicas (descrição e patofisiologia)	28
3.5.1 Forma isolada da Atresia Biliar	28
3.5.2 Forma associada à Anomalia da Determinação de Lateralidade (“Biliary Atresia Splenic Malformation” (BASM)).....	29
3.5.3 Associada a malformações extra-hepáticas sem Anomalias da Determinação de Lateralidade	30
3.5.4 Associada a quistos extra-hepáticos.....	30
3.5.5 Associada à IgM positiva no soro para Citomegalovírus	31

3.5.6 Com padrão hipóxico-isquémico	32
3.6 Tratamento	32
4. Objetivos.....	34
5. Materiais e Métodos	35
6. Resultados e Discussão	36
6.1 Os desfechos: sobrevida do fígado nativo, fatores de desfecho cirúrgico e complicações pós-cirúrgicas.....	36
6.1.1 Sobrevida do fígado nativo	36
6.2 Fatores de desfecho cirúrgico.....	37
6.2.1 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - variáveis pré-operatórias e trans-operatórias	37
6.2.2 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - variáveis pós-operatórias.....	43
6.2.3 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - abordagens terapêuticas trans-operatórias e pós-operatórias	46
6.3 Complicações intraoperatórias e pós-cirúrgicas do tratamento da atresia biliar	47
6.4 Comparação crítica entre a KPE e os demais métodos	51
6.4.1 A KPE como primeira opção terapêutica	51
6.4.2 Comparação entre técnicas cirúrgicas	52
6.5. LPE: uma alternativa viável e segura à KPE?	56
7. Conclusões	59
8. Referências Bibliográficas.....	65

Lista de Figuras

Figura 1- Distribuição estrutural microanatômica hepatobiliar

Figura 2- Classificação da *Japanese Society of Pediatric Surgeons* para a localização anatômica da obstrução extra-hepática na AB

Figura 3- Portoenterostomia de Kasai

Figura 4- Esquema dos principais tipos, subtipos distais e subtipos proximais da AB

Figura 5- Colangiografia Intraoperatória

Figura 6- Manuseamento de cada lado da banda da Veia Porta para obter o estiramento da mesma 3-5cm de modo a facilitar manobras cirúrgicas

Figura 7- Algoritmo de Abordagem Cirúrgica da Atresia Biliar

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Lista de Tabelas

Tabela 1- Divisão anatômica em lobos e segmentos do Fígado

Tabela 2- Diagnóstico Diferencial da Colestase Neonatal - doenças e genes associados

Tabela 3- Complicações da KPE de acordo com o Registo Nacional Suíço Da Atresia Biliar

Tabela 4- Eventos adversos no período pós-operatório da KPE de acordo com a classificação Clavien-Dindo

Tabela 5- Prognóstico pós-cirúrgico ao longo da evolução e aplicação do protocolo de KPE padronizada

Tabela 6- Principais características da KPE como método cirúrgico

Tabela 7- Principais características da LPE como método cirúrgico

Tabela 8- Comparação de parâmetros nas técnicas cirúrgicas

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Lista de Acrónimos

AB	Atresia Biliar
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BASM	<i>Biliary Atresia Splenic Malformation</i>
BD	Bilirrubina Direta
BT	Bilirrubina Total
CABA	<i>Cardiac Associated Biliary Atresia</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CMV	Citomegalovírus
CN	Colestase Neonatal
DM	Diabetes Mellitus
DPE	Desenvolvimento Ponderal e Estatural
EKPE	KPE Alargada
GGT	Gama Glutamil Transferase
HIF1-alfa	Fator Induzido por Hipóxia
HN	Hepatite Neonatal
HNI	Hepatite Neonatal Idiopática
HTP	Hipertensão Portal
IFALD	<i>Intestinal Failure Associated Liver Disease</i>
IgM	Imunoglobulina M
KPE	Portoenterostomia de Kasai
LPE	Portoenterostomia Laparoscópica
MDD	Diâmetro Médio Ductal
MKPE	KPE Modificada
MLPE	LPE Modificada
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation</i>
SA	Síndrome de Alagille
SRTR	<i>Scientific Registry of Transplant Recipients</i>
TH	Transplante Hepático
UDCA	Ácido Ursodesoxicólico
VCI	Veia Cava Inferior
VEGF A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A
VP	Veia Porta

Abordagem Cirúrgica na Atresia Biliar

Introdução

1. Considerações breves sobre a anatomia do fígado e das vias biliares

De entre as suas várias funções metabólicas, o fígado funciona como órgão hematopoiético no embrião e feto até o final da gestação, é responsável pelo armazenamento de glicogénio e secreção de bÍlis, fluido que auxilia na emulsificação e solubilização dos lípidos que possibilitam a sua absorção na membrana apical dos enterócitos e ainda excreção para o intestino de pigmentos de bilirrubina e de compostos derivados da destoxificação de diversas moléculas metabolizadas pelo fígado, incluindo drogas e toxinas.

Para além disto, com exceção dos triglicéridos de cadeia longa, todos os nutrientes são conduzidos ao fígado através da circulação portal. A bÍlis sai do fígado através dos ductos hepáticos direito e esquerdo, que se unem para formar o ducto hepático comum, que por sua vez se une ao ducto cístico para formar o ducto biliar comum. Entre refeições, a bÍlis é armazenada e concentrada na vesícula biliar. Quando o alimento chega ao duodeno, a vesícula biliar envia a bÍlis concentrada através dos ductos biliares para o duodeno (1).

O fígado participa na manutenção da homeostase do organismo como um biofiltro ativo e bidirecional, uma vez que filtra o sangue portal, que transporta nutrientes e substâncias tóxicas do ambiente através do trato gastrointestinal e filtra ainda o sangue sistémico e os seus produtos, tais como a bilirrubina, fornecendo um sistema (sistema biliar) através do qual substâncias não solúveis em água podem ser removidas. O fígado tem ainda função de metabolizar rapidamente a maioria dos compostos nutricionais, neutralizar e preparar para remoção substâncias tóxicas exógenas (xenobióticos) e endógenas. Devido a esta atividade fisiológica, o fígado está constantemente exposto a estímulos microbiológicos e antigénicos intensos, que requerem a função dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Todas estas funções são asseguradas pelo tecido hepático, um tecido multicelular estruturalmente complexo, com uma angioarquitetura única, e pelas atividades combinadas e integradas dos participantes celulares (2).

A *porta hepatis* é uma fissura transversal que suporta os principais vasos (veia porta, artéria hepática e vasos linfáticos), plexo nervoso hepático e ductos hepáticos. Duas fissuras orientadas sagitalmente, ligadas centralmente pela *porta hepatis* transversal, formam a letra H na superfície visceral. A fissura sagital direita é a ranhura contínua formada anteriormente pela fossa da vesícula biliar e posteriormente pela ranhura da veia cava. A

fissura sagital esquerda é a ranhura contínua formada anteriormente pela fissura do ligamento redondo e posteriormente pela fissura do ligamento venoso (1).

A tabela 1 descreve a divisão anatômica em lobos e segmentos do Fígado, adaptado da fonte “Clinically Oriented Anatomy” (1):

Termo Anatômico	Lobo Direito		Lobo Esquerdo		Lobo Caudado	
Termo Cirúrgico/ Funcional	Fígado Direito		Fígado Esquerdo		Fígado Posterior	
	Divisão Lateral Direita	Divisão Medial Direita	Divisão Medial Esquerda	Divisão Lateral Esquerda	Lobo Caudado Direito	Lobo Caudado Esquerdo
	Segmento Direito Posterolateral (VII)	Segmento Direito Posteromedial (VIII)	Segmento medial Esquerdo (IV)	Segmento Posteroateral Esquerdo (II)	Segmento Posterior (I)	
	Segmento Direito Anterolateral (VI)	Segmento Direito Anteromedial (V)		Segmento Anterolateral Esquerdo (III)		

Funcionalmente, cada segmento do fígado recebe o seu próprio ramo primário da artéria hepática e da veia porta hepática e é drenado pelo seu próprio ducto hepático (1).

A nível de vasculatura aferente, o fígado tem uma fonte venosa dominante e uma arterial menor. A veia porta hepática transporta 75-80% do sangue e a maior parte dos nutrientes absorvidos pelo trato alimentar para os sinusoides do fígado, à exceção dos triglicéridos de cadeia longa, que são absorvidos e contornam o fígado através do sistema linfático. O sangue arterial proveniente da artéria hepática, que representa apenas 20-25% do sangue recebido pelo fígado, é distribuído tanto para as estruturas parenquimatosas como para as estruturas biliares, sendo a única fonte de irrigação sanguínea para estas últimas. A artéria hepática, um ramo do tronco celíaco, pode ser dividida em artéria hepática comum e artéria hepática própria. As veias hepáticas, formadas pela união de veias coletoras (que, por sua vez, drenam as veias centrolobulares do parênquima hepático), desembocam na veia cava inferior (VCI), inferiormente ao diafragma (1).

A vascularização hepática é caracterizada por alta capacidade, alta complacência e baixa resistência. Os vasos sanguíneos, assim como os seus revestimentos de tecido conjuntivo, fornecem ao fígado suporte estrutural. Vasos aferentes de maior calibre, veias porta e artérias hepáticas são contidas juntamente com os ductos biliares em tratos de tecido conjuntivo, denominados tratos portais, que por sua vez são contínuos com os componentes mesenquimais da cápsula de Glisson e contêm vasos linfáticos, nervos e várias populações celulares. O revestimento rico em colagénio dos vasos eferentes é menos robusto e carece de grandes números de células adventícias (2).

Os ductos biliares transportam a bÍlis do fÍgado para o duodeno. Os hepatÓcitos secretam bÍlis nos canaliculos biliares formados entre eles. Os canaliculos drenam para os pequenos ductos biliares interlobulares e depois para os grandes ductos coletores da triade portal intra-hepática, que se unem para formar os ductos hepáticos. Os ductos unem-se para formar o ducto hepático comum, que é unido pelo lado direito ao ducto cÍstico para formar o ducto biliar (1).

A figura 1 retrata a distribuição estrutural microanatômica nos espaços porta e lÓbulos hepáticos, adaptada da fonte “*John Hopkins Medicine- Gastroenterology and Hepatology*”:

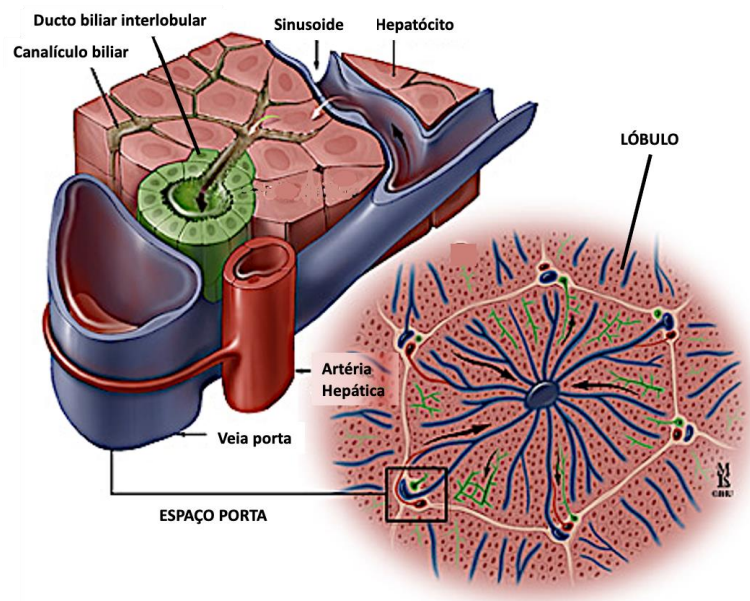


Figura 1- Distribuição estrutural microanatômica hepatobiliar. Fonte- modificado a partir de *John Hopkins Medicine- Gastroenterology and Hepatology*.

A vesícula biliar (7-10 cm de comprimento) localiza-se na superfície visceral do fÍgado e pode armazenar até 50 mL de bÍlis. O ducto cÍstico (3-4 cm de comprimento) conecta o colo da vesícula biliar ao ducto hepático comum, atravessando entre as camadas do omento menor, geralmente paralelo ao ducto hepático comum, ao qual se une para formar o ducto biliar (1).

Entre 70-90% do volume de bÍlis é produzido pelos colangiÓcitos, que alteram a composição da mesma por secreção e absorção. O principal produto secretado é o bicarbonato, enquanto os principais produtos absorvidos são os ácidos biliares, glicose e glutamato. Neste processo, a água acompanha por via osmÓtica o cloreto excretado no lumen através da regulação feita pelo *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), contribuindo para a solubilização da bÍlis, assim como para a sua alcalinização e diluição ao longo do seu curso (2).

A veia porta (VP) forma-se anteriormente à VCI e posteriormente ao colo do pâncreas pela união das veias mesentérica superior e esplénica. À medida que se aproxima da *porta hepatis*, a veia porta hepática divide-se em ramos direito e esquerdo. A VP recolhe sangue pobre em oxigénio e rico em nutrientes e transporta-o para o fígado. Quando a circulação portal através do fígado é diminuída ou obstruída (seja por fibrose secundária à doença hepática, trombose venosa, efeito de massa tumoral e mesmo resultado de sobrecarga venosa na insuficiência cardíaca congestiva), ocorre hipertensão portal, situação na qual o aumento da pressão venosa se transmite ao baço e às anastomoses venosas porto-sistémicas, causando nas últimas o surgimento de varizes porto-sistémicas ou porto-cavas (1).

2. Colestase neonatal

2.1 Conceito

A Colestase Neonatal (CN) define-se como um estado patológico que cursa com redução do fluxo biliar e alterações anatômicas ou funcionais do sistema biliar. Os pacientes colestáticos, por norma, apresentam concentrações séricas elevadas de substâncias habitualmente excretadas na bÍlis, tais como bilirrubina conjugada ou direta (BD), sais biliares ou intermediários metabólicos e colesterol (3).

Do ponto de vista patofisiológico, a colestase desenvolve-se quando há um bloqueio completo ou incompleto do fluxo biliar. Clinicamente, são achados comuns icterícia, hipocolia ou acolia fecal, colúria, prurido e xantomias. No que diz respeito a achados laboratoriais, predomina o aumento sérico dos sais biliares ou dos seus intermediários metabólicos, do colesterol e da BD. Do ponto de vista histopatológico são observáveis diferentes características, entre elas a acumulação de pigmento bilirrubínico nos hepatócitos e canálculos biliares, degeneração hepatocitária, acumulação de metais, rosetas/pseudoácinos e transformação gigantocelular. No que toca à epidemiologia, a CN é de avaliação difícil, estimando-se que a sua frequência se situe em cerca de 1:2.500 nados-vivos (3).

Existem várias causas de CN, podendo estas ser divididas em dois grandes grupos: doenças intra-hepáticas e doenças extra-hepáticas. De acordo com as *guidelines*, as duas causas mais comuns são a Atresia Biliar (AB) e a Hepatite Neonatal (HN). Para além destas, existem outras menos frequentes, tais como obstrução mecânica por quisto de colédoco, infeções, doenças metabólicas (galactosemia, hipotireoidismo e tirosinemia tipo 1), Síndrome de Alagille (SA), sépsis, síndrome *Intestinal Failure Associated Liver Disease* (IFALD); síndromes colestáticas familiares e erros da biossíntese ou conjugação dos sais biliares primários (3).

2.2 Causas intra-hepáticas e extra-hepáticas

As causas intra-hepáticas da CN incluem nove grupos etiológicos: Hepatite Neonatal Idiopática (HNI), Doenças da Embriogénese (das quais fazem parte a SA e Malformação da Placa Ductal), Distúrbios da Biossíntese e Conjugação de Sais Biliares, Distúrbios do Transporte e Secreção por Membrana (que por sua vez consistem em distúrbios de secreção

canalicular e distúrbios complexos ou multiorgânicos), Doenças Hepáticas, Infecções Congénitas (parasíticas, virais- das quais é particularmente importante a infeção por Citomegalovírus (CMV)- e bacterianas), Doenças Imunológicas (tais como Lúpus Eritematoso Neonatal, Hepatite Neonatal Com Anemia Hemolítica Autoimune), IFALD e de Causa Mista (histiocitose X, choque e hipoperfusão, asfixia neonatal, associada a obstrução intestinal, hepatite fibrosante com leucemia transitória (trissomia 21)) (3).

As causas extra-hepáticas da CN, por sua vez, subdividem-se em AB, Quistos do Colédoco, Perfuração Espontânea do Ducto Biliar Comum e Lama Biliar e Colelitíase (3).

A Tabela 2 é referente ao Diagnóstico Diferencial da Colestase Neonatal, assim como aos genes associados:

Tabela 2: Diagnóstico Diferencial da Colestase Neonatal – Doenças e genes associados (parênteses)

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA
1. HEPATITE NEONATAL IDIOPÁTICA
2. DOENÇAS DA EMBRIOGÉNESE DAS ESTRUTURAS BILIARES Síndrome de Alagille (JAG1; NOTCH2); Síndrome de Colestase-Linfedema (Síndrome de Aagaens). Ciliopatias: <ul style="list-style-type: none"> • Malformação da Placa Ductal: ARKPD (PKHD1); Caroli (doença ou síndrome); Síndrome de Joubert com Fibrose Hepática Congénita (COACH); Síndrome de Meckel; Displasia Renal-Hepática-Pancreática (NPHP3). • Colangite Esclerosante Neonatal sem ictiose (DCDC2).
3. DISTÚRBIOS NA SÍNTESE E CONJUGAÇÃO DOS SAIS BILIARES PRIMÁRIOS Síntese: Défice de 3β-Hidroxi-Δ5-C27-esteroide Óxido-redutase (HSD3B7); Défice de Oxo-esteroide 5β-Redutase (AKR1D1); Défice de Esterol 27-Hidroxilase – Xantomatose Cérebro-tendinosa (CYP27A1); Défice de Oxi-esterol 7α-hidroxilase (CYP7B1); Défice de 2-Metilacil-CoA Racemase (AMACR). Conjugação: Défice de CoA ligase de ácidos biliares – Hipercolanemia Familiar (BAAT, TJP2).
4. TRANSPORTE E SECREÇÃO DE COMPOSTOS COLEFÍLICOS Regulação por recetores nucleares: PFIC5 (defeito funcional do FXR, gene NR1H4). Tráfego intracelular de sais biliares: PFIC6 (proteína miosina-VB, gene MYO5B); Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase (manutenção da polaridade apical, genes VPS33B e VIPAS39). Secreção membranar canalicular: sais biliares- proteína BSEP (PFIC2, BRIC2, gene ABCB11); fosfolípidos- proteína MDR3 (gene ABCB4); colesterol- Sitosterolemia (ABCG5, ABCG8).
5. COMPLEXOS JUNCIONAIS HEPATOCELULARES PFIC4 (TJP2); Síndrome NISCH (CLDN1).
6. DISTÚRBIOS COMPLEXOS OU MULTIORGÂNICOS Desordem da Translocação da Fosfatidilserina: PFIC1, BRIC1 (ATP8B1); Artrogripose, Disfunção Renal e Colestase (VPS33B, VIPAS39); Xantomatose Cérebro-tendinosa (CYP27A1); Defeitos Congénitos da Glicosilação (CDG) (ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1). Distúrbios Peroxissomais- Desordem do espectro Zellweger / adrenoleucodistrofia / Doença de Refsum neonatal / Síndrome de Heimler (família de genes PEX gene).

<p><u>Colestase Neonatal Intra-hepática por déficit de CITRINA (NICCD)</u>- Citrulinemia tipo II (SLC25A13).</p> <p><u>Distúrbio da Cadeia Respiratória Mitocondrial</u>- Síndrome da Depleção Mitocondrial (DGK, POLG, MPV17, DGUOK); Déficit do Complexo III da Cadeia Respiratória – Síndrome GRACILE (BSC1L); Déficit de 3-hidróxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD, gene HADHA).</p>
<p>7. DOENÇAS METABÓLICAS HEPÁTICAS</p> <p><u>Envolvendo o sistema biliar</u>- Déficit de Alfa1-antitripsina (SERPINA 1); Fibrose quística (variante ΔF508 do gene CFTR)</p> <p><u>Não envolvendo o sistema biliar</u>- Doença de depósito de Glicogénio tipo IV (GBE1).</p> <p><u>Intoxicação Metabólica</u>- Galactosemia (GALT), Intolerância Hereditária à Frutose (ALDOB), Tirosinemia 1 (FAH).</p> <p><u>Doença Endócrina</u>- Hipotireoidismo; Hipopituitarismo.</p> <p><u>Doença do metabolismo lipídico (depósito)</u>- Síndrome de Wolman (LIPA), Doença de Niemann-Pick (NPC 1 e 2), Doença de Gaucher tipo II (GBA); Doença de Farber tipo IV (ASAH1).</p>
<p>8. AMBIENTAL: INFECÇÕES CONGÊNITAS</p> <p><u>Bacterianas</u>- Sífilis, Sepsis bacteriana, Infecção do trato urinário, Tuberculose, Listeriose. <u>Virais</u>- CMV, Rubéola, Herpes Simplex, Hepatites (A, B, C), HIV, Parvovírus B19, Varicela-zóster, Paramixovírus, Sepsis viral entérica, Echovírus, Coxsackievírus, Adenovírus. <u>Parasíticas</u>- Toxoplasmose.</p>
<p>9. DOENÇAS IMUNOLÓGICAS</p> <p>Lupus Eritematoso Neonatal; Hepatite Neonatal com Anemia Hemolítica Autoimune; Doença Hepática Alo-imune Gestacional (GALD).</p>
<p>10. OUTROS</p> <p>Colestase Transitória; <i>Intestinal Failure Associated Liver Disease</i> (IFALD); Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral (PNALD); Cirrose Hepática; Histiocitose X; Hepatite Fibrosante com Leucemia Transitória (Trissomia do 21); choque e hipoperfusão; asfixia neonatal; doença hepática induzida por drogas (DILI).</p>
<p style="text-align: center;"><u>COLESTASE EXTRA-HEPÁTICA OBSTRUTIVA</u></p>
<p>ATRESIA BILIAR.</p> <p>Quisto de colédoco; Perfuração espontânea do ducto biliar comum; Barro / tampão mucoso biliar; Colelitíase</p>

Baseado em: doi.org/10.3390/healthcare10102012;
Informação genética: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>

3. Atresia biliar

3.1 Conceito

A AB é uma doença que se manifesta nos primeiros meses de vida, através de obstrução ascendente da árvore biliar, causando colestase severa e deterioração hepática rapidamente progressiva com cirrose. É a causa mais frequente de CN, traduzindo-se clinicamente por icterícia que se manifesta no nascimento ou nas primeiras semanas de vida, acolia e colúria persistentes, e em fases mais tardias hepatomegalia e esplenomegalia (4). No que diz respeito à histopatologia, a AB caracteriza-se por uma expansão portal provocada por edema e infiltrado inflamatório, reação ductular e presença de tampões biliares em ductos neoformados. No seguimento deste processo, a fibrose contribui para a expansão portal, culminando na formação de pontes entre espaços-porta e vasos centrolobulares. Com a progressão da doença, este processo inflamatório destrutivo acaba por acometer a árvore biliar em toda sua extensão, independentemente de uma desobstrução mecânica cirúrgica, e desencadear cirrose e insuficiência hepática, tornando a AB a causa mais comum de Transplante Hepático (TH) em crianças (4).

3.2 Epidemiologia (frequência e distribuição)

A AB afeta cerca de 1 em cada 8000-12.000 nados-vivos a nível global (5).

Epidemiologicamente, a AB é uma doença rara, cuja prevalência no Reino Unido e na França é cerca de 1:17 mil a 19 mil nados-vivos, sendo a sua incidência superior nos países asiáticos, atingindo 1,04:10 mil no Japão e 3,7:10 mil no Taiwan (4).

3.3 Clínica

Os doentes com AB apresentam frequentemente sinais clínicos tais como icterícia, colúria e fezes acólicas. Para além destes sinais, em fases mais tardias da doença podem ainda ser encontrados achados como hepatomegalia ou esplenomegalia, assim como outros sinais de hipertensão portal. Por norma, o recém-nascido com AB apresenta bom estado geral, é eutrófico e com um historial de peso adequado para a idade. Em adição, apresenta fácies atípico, sem sinais de infeção ou problemas neurológicos. Em grupos particulares de pacientes, que apresentam associação da AB com anomalias congénitas extra-hepáticas,

podem ainda estar presentes sinais como sopro cardíaco ou outros sinais relacionados com os distúrbios anatómicos presentes (4).

3.4 Formas anatómicas

3.4.1 Classificação japonesa (I, II e III)

De acordo com a Sociedade Japonesa de Cirurgiões Pediátricos, a AB pode ser classificada em três tipos: Tipo I (limitada ao colédoco, com a vesícula e os ductos hepáticos patentes), Tipo II (o ducto hepático já sofre alguma afetação, mas os intra-hepáticos proximais estão patentes) que se subdivide em IIa (vesícula e colédoco patentes) e IIb (estruturas biliares extra-hepáticas afetadas, exceto ductos hepáticos, sendo que os quistos extra-hepáticos podem ou não estar presentes) e Tipo III (envolvimento dos ductos biliares da região do *porta hepatis* ou mesmo completa/com afetação em toda a árvore biliar) (6).

A figura 2 representa os tipos cirúrgicos de AB:

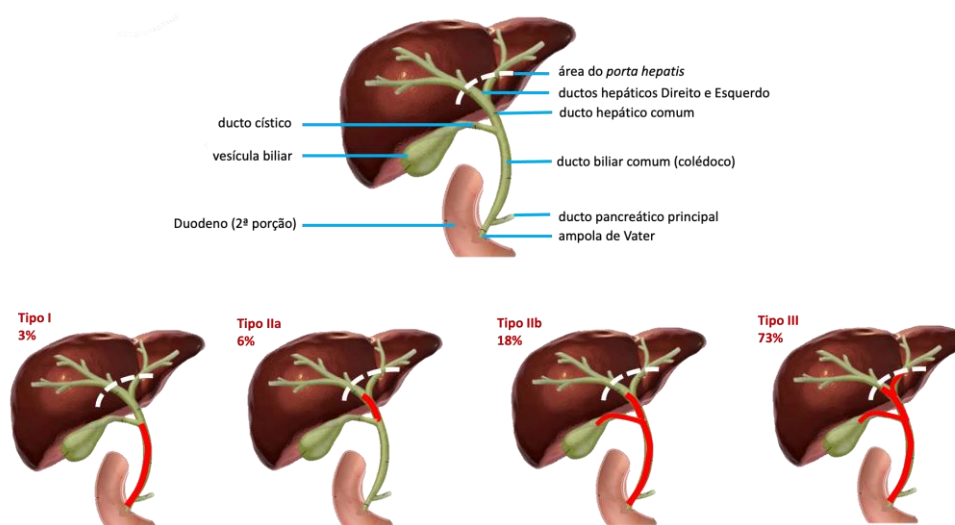


Figura 2: Classificação da *Japanese Society of Pediatric Surgeons* para a localização anatômica da obstrução extra-hepática na AB. Observação: os tipos I e III podem apresentar quistos extra-hepáticos, constituindo a Forma Quística da AB.

3.4.2 Classificação da história cirúrgica (pré-portoenterostomia):

Em 1914, Holmes diferencia a AB em duas formas, uma corrigível e uma não corrigível, dependendo da presença ou não de remanescentes biliares permeáveis na área da *porta hepatis* e da possibilidade da sua correção (5).

3.4.2.1 Tipos “corrigíveis” – I e II

No que diz respeito às formas corrigíveis, Holmes inclui neste lote vários tipos de lesões/anomalias, denominadas anomalias *minor*, tais como atresia do ducto cístico, duplo ducto colédoco, má posição da vesícula associada a outras anomalias das vias biliares e quistos colédocos (5).

3.4.2.2 Tipo “não-corrigível” – III

No que diz respeito à forma não corrigível da AB, Holmes inclui nesta as anomalias *major* (atresia ou obliteração completa da totalidade das vias biliares extra-hepáticas e/ou dos ductos biliares na área da *porta hepatis*). Estas últimas eram classificadas como não corrigíveis até ao surgimento da portoenterostomia em 1959 (5).

3.5 Formas clínicas (descrição e patofisiologia)

Patofisiologicamente, esta doença traduz-se, entre outros aspetos, numa resposta inflamatória exagerada, com infiltrado periductal de mononucleares, amplificação da expressão do complexo HLA-DR no epitélio biliar e aumento da expressão de moléculas de adesão, uma resposta que se acredita ser imunomediada por linfócitos e que provoca dano nas estruturas biliares. É possível encontrar este padrão inflamatório em doentes mesmo vários meses após uma portoenterostomia bem-sucedida. Ao longo dos anos têm sido estudados inúmeros fatores ambientais e genéticos que possam justificar esta resposta (incluindo estudos animais que testam hipóteses como a sobreinfecção viral congénita e que chegaram a encontrar correlação com este padrão inflamatório), mas os padrões em estudos humanos são muito inconsistentes, sendo que a sua causa específica se mantém desconhecida (7).

No que diz respeito à clínica, a AB classifica-se em forma perinatal ou isolada (65%) e forma embrionária (35%) (associada a anomalia de lateralidade, padrão não sindrómico de anomalias congénitas e má rotação intestinal isolada associada) e forma com padrão hipóxico-isquémico (4).

3.5.1 Forma isolada da Atresia Biliar

A forma isolada da doença inclui bebés com AB sem anomalias congénitas extra-hepáticas associadas, nos quais a icterícia colestática surge após a segunda semana de vida, podendo

existir um intervalo de alguns dias entre o aparecimento da icterícia e as evidências de colestase. Nestes doentes estão ainda presentes achados histopatológicos compatíveis com remanescentes de estruturas biliares na *porta hepatis* (4).

3.5.2 Forma associada à Anomalia da Determinação de Lateralidade (“Biliary Atresia Splenic Malformation” (BASM))

A síndrome BASM caracteriza-se por apresentar AB associada a um vasto grupo de malformações anatómicas tais como poliesplenia ou asplenia, *situs inversus*, veia porta pré-duodenal, ausência da veia cava inferior retrohepática e anomalias cardíacas (6).

Esta síndrome parece estar associada a manifestações de um defeito morfogenético primário de determinação de simetria ou lateralização durante o período gestacional. Contudo, nem sempre se encontram anomalias esplênicas na BASM. Pensa-se existir também uma associação entre a BASM e a Diabetes Mellitus (DM) Materna (4).

3.5.2.1 Aspectos patofisiológicos-genes associados

Existem vários polimorfismos genéticos que têm sido associados à doença. Entre estes: Variante c.433G>A do gene *CFC1*, o qual codifica a proteína *CRYPTIC*, que atua como um regulador da lateralidade (presente especificamente em pacientes com BASM); Polimorfismo +936C/T do gene codificador do fator de crescimento endotelial vascular A (*VEGF A*), associado a anomalias vasculares, hipóxia e inflamação; Variante Glu241Arg do gene *ICAM -1*, associado a inflamação; Variante rs17095355 na localização cromossômica 10q24 numa região entre os genes *XPNPEP1* e *ADD3*. O gene *XPNPEP1* está envolvido no metabolismo de mediadores inflamatórios, enquanto o *ADD3* codifica a proteína aducina, responsável por interações entre actina e miosina, controlando a contratilidade da membrana canalicular biliar e a musculatura lisa, incluindo a arterial (4).

3.5.2.2 Aspectos prognósticos

Aldeiri B. e colaboradores, num estudo de caracterização de subgrupos de risco para a realização de KPE, concluíram que os doentes que apresentam malformações cardíacas tais como os pertencentes aos grupos BASM, Síndrome do Olho de Gato e do grupo *denominado Cardiac Associated Biliary Atresia (CABA)*, no momento da Portoenterostomia de Kasai (KPE), apresentavam uma mortalidade pós-cirúrgica 10 vezes superior aos doentes com a

forma isolada de AB (40% versus 4%). Neste estudo foi ainda verificado que certas anomalias cardíacas como a Tetralogia de Fallot ou a Estenose Pulmonar resultavam em agenesia biliar, pelo que estes doentes devem ser submetidos a correção cirúrgica da cardiopatia antes da KPE sempre que possível. Dentro da amostra do estudo, 22% dos pacientes com anomalia cardíaca foram submetidos a TH independentemente da realização da KPE. É ainda de notar que, ao comparar dados entre os pacientes que foram submetidos a correção cardíaca cirúrgica antes da KPE, a mortalidade foi 14%, enquanto nos pacientes que fizeram KPE sem correção cardíaca cirúrgica prévia a mortalidade foi 62,5%. Assim, este estudo sugere que é necessário caracterizar o grupo de pacientes CABA como subgrupo de risco para a realização de KPE e que a realização da mesma neste grupo resulta num pior prognóstico pós-cirúrgico (8).

3.5.3 Associada a malformações extra-hepáticas sem Anomalias da Determinação de Lateralidade

3.5.3.1 Malformações não-BASM associadas

As malformações não-BASM associadas incluem anomalias estruturais tais como anomalias da artéria hepática e má rotação intestinal isolada, acompanhada ou não de veia porta pré-duodenal (4). Para além destas, pensa-se que exista uma associação não-aleatória, isto é, com maior causalidade do que seria esperado ao acaso, com algumas anomalias normalmente isoladas, tais como atresia esofágica, atresia duodenal, atresia jejunal, fenda palatina, entre outras. Recentemente foi ainda caracterizado um outro subgrupo definido pela sua associação com anomalias cardíacas, o denominado grupo CABA. Apesar de não existir uma patogénese uniforme, acredita-se que este subgrupo constitui claramente um subgrupo de alto risco e um dos principais contribuintes para a mortalidade na AB em geral (9).

3.5.4 Associada a quistos extra-hepáticos

Os quistos hepáticos podem surgir em qualquer tipo de AB. No entanto, localizam-se preferencialmente a montante de uma obstrução situada no colédoco (tipo I) ou distalmente à obstrução na *porta hepatis* (tipo III). Em conjunto, estas ocorrências denominam-se de forma quística extra-hepática da AB e perfazem cerca de 10,7% dos casos (4).

3.5.4.1 Diagnóstico diferencial de quisto de colédoco

O diagnóstico diferencial entre quisto do colédoco e forma quística da AB pode ser feito com base nas características ecográficas pré-natais: a presença de quistos anecoicos no hilo hepático é sugestiva de AB; a presença de grandes quistos ecoicos em crescimento é sugestiva de quisto do colédoco com obstrução; a presença de quistos ecoicos pequenos e estáveis sugere o diagnóstico de quisto do colédoco sem obstrução (4).

3.5.4.2 Aspectos patofisiológicos

Para além dos achados ecográficos, é possível distinguir as entidades a nível patofisiológico: na presença de quisto de colédoco os ductos intra-hepáticos apresentam-se dilatados, comunicando amplamente com o quisto e a vesícula biliar apresenta distensão. Por sua vez, na AB de forma quística os ductos intra-hepáticos são anormais, irregulares e hipoplásicos, e a vesícula biliar pode encontrar-se atrésica (4).

3.5.5 Associada à IgM positiva no soro para Citomegalovírus

3.5.5.1 CMV e outros vírus

Há autores que observaram que os tecidos hepáticos de pacientes com AB expressavam um perfil proteico compatível com um processo inflamatório contínuo, secundário à resposta imunológica semelhante à que ocorre durante uma infeção viral (5).

Vários agentes virais foram inclusive identificados, sendo estes o Reovírus do tipo 3, os Rotavírus dos grupos A e C, e o CMV (5).

No que diz respeito ao Reovírus do tipo 3, foi serologicamente identificado em vários casos de AB, através da presença de partículas virais no hilo hepático. No entanto, outros estudos contradizem os primeiros, pois não conseguiram encontrar relação causal entre a infeção viral e a AB. Estudos mais recentes forneceram novas evidências sobre esta relação, tendo sido detetada a presença de RNA do Reovírus em 55% dos casos de AB e em 78% dos casos com quisto do colédoco. Para além disto, este vírus é causador conhecido de obstrução biliar extra-hepática em ratos (5).

Em relação aos Rotavírus dos grupos A e C, o segundo agente viral implicado é o Rotavírus do grupo A (também ele causador de obstrução biliar extra-hepática em ratos). No que toca ao do grupo C, os mesmos autores encontraram sequências virais do mesmo em doentes com AB (5).

Finalmente, em relação ao CMV, existem estudos sobre a detecção do mesmo em crianças com HN (5).

Estudos recentes que avaliaram a distribuição de depósitos de imunoglobulina M (IgM) em biópsias de fígado de lactentes com AB correlacionaram os mesmos com a contração da infecção pelo CMV, e constataram que a intensidade dos depósitos de IgM era significativamente maior em biópsias de pacientes com AB infetados pelo CMV em comparação com aqueles sem infecção. Isto sugere que a infecção pelo CMV pode desencadear mecanismos imunológicos na patogênese da AB, sendo plausível que uma infecção viral hepatobiliar pré ou perinatal possa levar secundariamente a uma lesão autorreativa dos ductos biliares mediada por células T, que por sua vez resulta em danos iniciais no epitélio dos ductos biliares, inflamação persistente e lesão mediada por autoimunidade nos epitélios dos ductos biliares, mesmo após a eliminação do vírus (6).

3.5.5.2 Aspectos prognósticos

A infecção por CMV, devido à criação do ambiente inflamatório persistente e à resposta autoimune referida acima, resulta na lesão progressiva dos ductos biliares, estando então associada a um prognóstico mais reservado caso seja contraída (6).

3.5.6 Com padrão hipóxico-isquêmico

O padrão hipóxico-isquêmico de AB consiste na positividade da expressão nuclear do fator induzido por hipóxia (HIF1-alfa) no epitélio biliar em 35% dos bebês com a forma isolada de AB e com um padrão molecular de ativação da via do HIF-1alfa e bloqueio do fator angiogénico VEGF e de seus recetores, achados compatíveis com hipóxia-isquemia (10,11). Futuros estudos são necessários para caracterizar devidamente as vias moleculares e os aspectos clínicos e histológicos deste subtipo de AB.

3.6 Tratamento

A terapêutica da AB é constituída essencialmente por dois passos: a KPE e o TH. A KPE é realizada no período neonatal, sendo que a maioria dos pacientes necessitará de um TH posteriormente. O primeiro passo da KPE consiste em realizar uma laparotomia exploratória confirmatória do diagnóstico de AB, e a cirurgia tem como objetivo primário assegurar o fluxo da bÍlis entre o fígado e o intestino delgado. O sucesso da cirurgia está

grandemente dependente da disseção meticulosa do hilo hepático e ressecção dos remanescentes biliares, tendo uma taxa de eliminação de icterícia que ronda os 50% a 60% (12).

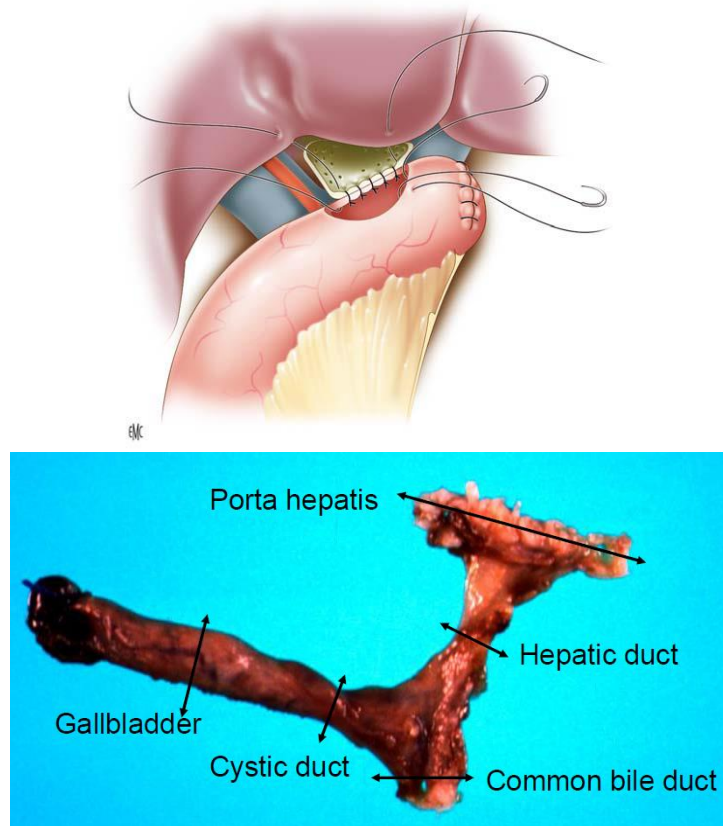


Figura 3 (imagem gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Christophe Chardot, da Universidade Paris-Necker): Portoenterostomia de Kasai. Após a ressecção do remanescente do ducto biliar extra-hepático, um laço jejunal em forma de Y é fixado na periferia da placa do hilo (*porta hepatis*, daí a hepatoportoenterostomia). Fonte: “*Atrésie des voies biliaires*” (13).

4. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo realizar uma Revisão Bibliográfica relativa a diferentes técnicas cirúrgicas existentes para o tratamento da atresia biliar, nomeadamente a portoenterostomia de Kasai e a sua técnica laparoscópica, comparando a segurança e eficácia das mesmas, e procurando responder às seguintes questões:

Qual o método mais eficaz?

Qual o método mais seguro?

Qual o método com maior risco de complicações associadas?

Quais os fatores que afetam o prognóstico pós-cirúrgico?

Quais os subgrupos de risco?

Qual a terapêutica adjuvante associada?

5. Materiais e Métodos

Foi realizada uma Revisão Bibliográfica narrativa extensa sobre a Terapêutica Cirúrgica da Atresia Biliar com particular destaque para os seguintes critérios: duração da cirurgia, volume de sangramento, taxa de eliminação da icterícia, complicações pós-cirúrgicas, terapêutica farmacológica associada, tempo de recuperação, taxa de sobrevida do fígado nativo (SFN), taxa de transplante hepático e taxa de mortes associadas.

A pesquisa bibliográfica e respetiva revisão literária foram feitas com recurso à plataforma PubMed, tendo sido usadas como palavras-chave “*Biliary atresia*” AND (*Kasai* OR “*Original portoenterostomy*” OR “*Open portoenterostomy*” OR “*Extended portoenterostomy*” OR “*Modified open portoenterostomy*” OR “*Laparoscopic portoenterostomy*”) AND (*Death* OR *transplantation* OR “*Jaundice clearance*” OR “*Bile lakes*” OR *Complications* OR *bleeding* OR *sequel* OR *prognosis* OR *effectiveness* OR *safety*). Com esta pesquisa foram obtidos 765 resultados. De modo a proceder à seleção dos mesmos, foram considerados como critérios de inclusão:

- relação com o tema de dissertação;
- publicações posteriores a 2002;
- artigos escritos em inglês, português, espanhol e francês.

Para além destes foram ainda considerados os seguintes critérios de exclusão:

- artigos anteriores a 2002;
- relatos de caso;
- artigos escritos em línguas que não as incluídas acima;
- estudo realizado em modelos animais;
- estudos experimentais;
- estudos eticamente inadequados.

Após a aplicação destes critérios e leitura dos *abstracts*, foram excluídos 618 artigos e incluídos 147 artigos para leitura íntegra. Após a mesma, foram incluídos neste trabalho 55 artigos tendo estes tamanhos da amostra suficiente, não sendo pertencentes a revisões sistemáticas e tendo como tema relevante os parâmetros de foco cirúrgico e de prognóstico.

Para além destas fontes, foram adicionadas algumas fontes bibliográficas consideradas relevantes pelo orientador.

6. Resultados e Discussão

Nos próximos itens, após detalhar os critérios de prognóstico, serão identificados os fatores que influenciam este mesmo desfecho, bem como os efeitos sobre o prognóstico da técnica cirúrgica aplicada.

6.1 Os desfechos: sobrevida do fígado nativo, fatores de desfecho cirúrgico e complicações pós-cirúrgicas

6.1.1 Sobrevida do fígado nativo

A SFN refere-se à capacidade de preservação do tecido hepático de um indivíduo, assim como da manutenção de uma boa função hepática, permitindo ao indivíduo sobreviver com o mesmo. O termo é frequentemente utilizado no contexto da cirurgia hepatobiliar, sendo um dos principais preditores do sucesso da mesma. Por norma, a manutenção da SFN associa-se um desfecho pós-cirúrgico favorável. No entanto, caso estejam presentes complicações que culminem na impossibilidade de ocorrer SFN, o estado geral de saúde do indivíduo e o seu prognóstico de saúde são geralmente afetados de forma negativa.

Um estudo multicêntrico nos Estados Unidos estudou a concentração sérica total de bilirrubina aos 3 meses pós-KPE como preditor do desfecho pós-cirúrgico nos primeiros 2 anos de vida. Para isto foram estudados dois grupos de pacientes, todos sujeitos a KPE como terapêutica de AB, sendo monitorizados até aos 2 anos de idade, perfazendo um total de 137 crianças. Um dos grupos tinha o valor da Bilirrubina Total (BT) < 2mg/dL, enquanto o segundo grupo tinha o valor de BT ≥ 2mg/dL. Nestes grupos foram comparadas as complicações nos 2 anos seguintes. Os resultados demonstraram que o grupo com BT ≥ 2 mg/dL apresentou menor taxa de SFN ($p < 0,001$), maior taxa de hipoalbuminemia ($p < 0,001$), maior taxa de coagulopatia ($p = 0,002$), maior prevalência de ascite ($p < 0,001$), maior prevalência de baixo peso ($p = 0,015$), maior necessidade de TH ($p < 0,001$) e maior mortalidade ($p < 0,001$). Estes resultados sugerem que a BT 3 meses após-KPE é eficaz como preditor do desfecho pós-cirúrgico nos 2 anos pós-cirurgia. Os autores propuseram ainda que a medição deste valor deve ser feita por rotina de modo a poder referenciar precocemente para TH crianças com valores acima de 2 mg/dL (14).

Um estudo de coorte francês analisou o seu registo de KPE desde a era do transplante. De entre 1107 crianças com AB, a KPE foi realizada com sucesso em 1044, levando à resolução de icterícia em 38% dos pacientes. A taxa de SFN foi de 40% aos 5 anos pós-KPE, de 36%

aos 10 anos pós-KPE e de 30% aos 20 anos pós-KPE. Ainda nesta coorte foi verificado que a mortalidade pós-KPE sem transplante foi diminuindo ao longo do tempo. Os casos em que foi necessário transplante perfizeram um total 692 TH, sendo que a sobrevivência após o transplante foi de 83%, 82%, e 77% aos 5, 10 e 20 anos pós-TH, respectivamente. Este estudo sugere que a KPE, quando realizada até os primeiros dias 45 dias de vida, é capaz de atrasar a necessidade de TH até o período da adolescência e que os pacientes com AB, através da KPE, apresentam cerca de 89% de probabilidade de sobrevivência, e cerca de 30% de hipótese de chegar à idade adulta sem necessidade de TH (todos os $p < 0,05$) (15).

De acordo com o estudo de Sasaki H. e colaboradores, a taxa de SFN após 10 anos pós-KPE varia entre 49,3% e 79,9% dependendo do tipo anatômico associado. Por sua vez, a SFN após 20 anos pós-KPE varia entre 40,6% e 78,5% (16).

Foram analisados testes estatísticos entre dados de um estudo holandês que acompanhou 100 pacientes submetidos a KPE ao longo da sua progressão pós-cirúrgica 2 anos pós-KPE, mantendo-se o seguimento desde os 5 até aos 18 anos de idade, analisando a taxa de SFN e a sua eliminação da icterícia. A taxa de sobrevivência geral ao longo do estudo foi de 98% aos 5 anos, 90% aos 10 anos, 87% aos 15 anos e 87% aos 18 anos, respectivamente. A taxa de SFN ao longo dos 5, 10, 15 e 18 anos foi de 89%, 72%, 60% e 54%, respectivamente. Nos pacientes que mantiveram o fígado nativo, a eliminação da icterícia manteve-se presente ao longo de todo o período de acompanhamento ($p < 0,001$), sugerindo que doentes que apresentam SFN 2 anos pós-KPE têm grande probabilidade de atingir a idade adulta (17).

6.2 Fatores de desfecho cirúrgico

Na próxima secção será feita a comparação entre as várias técnicas cirúrgicas no que diz respeito ao seu desfecho (traduzido pela SFN) e quanto à ocorrência de complicações, quer de natureza intraoperatória, quer durante o período pós-operatório.

6.2.1 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - variáveis pré-operatórias e trans-operatórias

6.2.1.1 Idade do paciente

De acordo com os estudos mais abrangentes relativos a esta questão, os recém-nascidos parecem apresentar melhor prognóstico pós-cirúrgico do que bebês com idade superior a

30 dias, e a taxa de eliminação da icterícia sofre um declínio em bebês com idade superior a 90 dias (16).

Um estudo muito abrangente em França sugere que a idade tem um efeito deletério no desfecho pós-cirúrgico dos doentes, muitas vezes sendo um fator que contribui para menor SFN e necessidade de transplante mais precoce (18).

No entanto, como defendem os próprios autores, este raciocínio deve ser tido em conta não no uso da idade como critério para realização ou não de procedimentos terapêuticos, mas sim para montar uma estratégia de rastreio mais eficaz. Esta estratégia tem como recursos vários métodos de rastreio, sendo os mais usados a escala cromática fecal (técnica de rasteio já bem difundida e bastante eficaz) e a verificação sistemática da cor das fezes do bebê por parte dos pais durante o primeiro mês de vida. Para além disso, é proposta ainda a utilização de imagens em aplicações digitais e a pesquisa de uma lista pré-operatória de sinais de doença hepática avançada (tais como ascite, função sistémica desregulada e fluxo portal invertido e/ou fluxo arterial diastólico), que deverá ser verificada com o objetivo de detetar precocemente estes pacientes e encaminhá-los para TH de forma mais eficaz. Embora ainda em desenvolvimento, esta estratégia de rastreio, se bem desenvolvida e aplicada, pode diminuir a lista de espera para a realização de TH e traduzir-se quer em ganhos de saúde, quer em ganhos económicos para os sistemas de saúde (18).

Uma importante reflexão a fazer com estes estudos é que, independentemente da correta realização da KPE em centros cirúrgicos adequados e com equipas especializadas e competentes, continua a ser essencial identificar precocemente a CN e diagnosticar corretamente a AB para que a KPE possa ser realizada antes dos 60 dias de vida ou idealmente antes dos 45 dias, de modo a otimizar as hipóteses de um bom prognóstico pós-cirúrgico.

Ainda dentro deste tópico, estudos realizados em centros cirúrgicos pediátricos com o objetivo de definir se a idade deve ser um critério cirúrgico concluíram que, embora haja uma percentagem ligeiramente menor de taxa de eliminação de icterícia e de SFN em doentes com idade superior a 90 dias, a operação foi bem-sucedida em cerca de 1/3 dos doentes com idade superior a 90 dias, considerando os autores que este valor é suficiente para se realizar a cirurgia mesmo após os 90 dias de vida. Assim sendo, sugerem que a idade não deve ser critério para adiar a realização de KPE (19).

Davenport, M. e colaboradores avaliaram os parâmetros pós-cirúrgicos do centro cirúrgico do *King's College Hospital* em doentes com AB submetidos a cirurgia após 100 dias de vida entre 1980 e 2000 com um total de 35 casos > 100 dias de idade (mediana 133 dias). Destes, a KPE foi aplicada em 26. No que diz respeito ao prognóstico pós-cirúrgico, a taxa de SFN

5 anos após-KPE era de 45% e 10 anos após-KPE era de 40%. No momento do estudo 35% dos pacientes estava vivo e com o fígado nativo (dentro destes 66,7% estavam anictéricos). Vinte e oito por cento dos pacientes necessitou de transplante hepático e contabilizaram-se 13 mortes. Os autores sugerem, baseados nestes valores, que mesmo com idade superior a 100 dias continua a ser benéfico para o paciente realizar a KPE, e que esta deve ser a primeira abordagem após a detecção da AB, e não a referência imediata para TH tendo como critério a idade >100 dias (20).

6.2.1.2 Presença ou ausência de marcadores pré-cirúrgicos

Um estudo realizado com o objetivo de testar a hipótese de existirem marcadores pré-cirúrgicos com capacidade de prever o prognóstico pós-KPE mediu sequencialmente cinco marcadores (nível sérico de BT, BD, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e Gama glutamil transferase (GGT)). Destes, foram determinados como fiáveis os marcadores BD e AST, que foram medidos depois em dois grupos, sendo o grupo I casos que necessitaram de TH ou morreram e o grupo II casos que estão vivos e com o fígado nativo. Foi verificado que os níveis de BT, BD, AST e ALT eram significativamente superiores no grupo I e a GGT não apresentou qualquer diferença significativa entre grupos. Após definição dos pontos-de-corte do nível de BD (que ficou definido em 0,7 mg/dL com uma sensibilidade de 93% e especificidade de 75%) e AST (que ficou em 94, com sensibilidade de 87% e especificidade de 71%), redividiu-se os grupos em: Grupo G (bom, $BD < 0,7$ e $AST < 94$), Grupo M (médio, $BD \geq 0,7$ ou $AST \geq 94$) e Grupo P (mau, $BD \geq 0,7$ e $AST \geq 94$). A análise dos grupos verificou que os doentes do Grupo G tinham um prognóstico pós-cirúrgico muito favorável (traduzido pela elevada taxa de SFN) em comparação com os casos dos Grupos M e P. A partir deste estudo podemos considerar os níveis pré-KPE de BD e AST como preditores precoces do prognóstico pós-cirúrgico (21). Um outro estudo mais focado na concentração sérica de bilirrubina e na drenagem biliar chegou à mesma conclusão para os níveis séricos de bilirrubina, embora tenha definido um valor ponto-de-corte diferente (22).

Um outro estudo concluiu que a AST pode ser um preditor pré-cirúrgico fiável do prognóstico pós-KPE. Neste estudo, uma amostra de 75 pacientes foi acompanhada nos primeiros 6 meses pós-operatórios, através de biópsia pré-operatória, na qual foi feita a medição dos níveis de bilirrubina e dos níveis de AST. Destes 75 casos, 37,3% apresentaram eliminação da icterícia em menos de 6 meses. Os restantes 62,7%, que mantiveram icterícia (icterícia persistente com concentração de bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$), apresentavam níveis pré-operatórios de AST elevados (> 180) quando em comparação com os casos que obtiveram

eliminação da icterícia. Assim, os autores puderam concluir que níveis de AST <180 podem ser usados como bom indicador pré-cirúrgico (23).

6.2.1.3 Padrão anatômico da AB

Um estudo feito para avaliar a hipótese do padrão anatômico da AB identificado na KPE e a eliminação de icterícia pós-KPE poderem ser preditores de melhor desfecho pós-cirúrgico analisou 244 casos de pacientes submetidos a KPE. Destes, 10,2% eram do tipo Ohi I, 7,4% do tipo Ohi II e 80,7% do tipo Ohi III (vide figura 4).

6.2.1.4 Variações anatômicas

Tal como referido na introdução, a nível cirúrgico, de acordo com a nomenclatura mais aceite (Japonesa), a AB é subdividida em 3 tipos principais: Tipo I (limitada ao colédoco, com a vesícula e os ductos hepáticos patentes), Tipo II (o ducto hepático comum já sofre alguma afetação, mas os intra-hepáticos proximais estão patentes) que se subdivide em IIa (vesícula e colédoco patentes) e IIb (quística) e Tipo III (completa/com afetação em toda a árvore biliar). Sasaki, H. e colaboradores verificaram que a existência de diferentes padrões anatômicos nas radículas hepáticas nestes tipos influencia o desfecho pós-cirúrgico na KPE: os subtipos anatômicos Tipo I-quístico e Tipo II apresentam melhor prognóstico que os Tipos I e III. Com base nestas observações, os autores sugerem que estes padrões podem ser considerados um fator prognóstico da mesma (16).

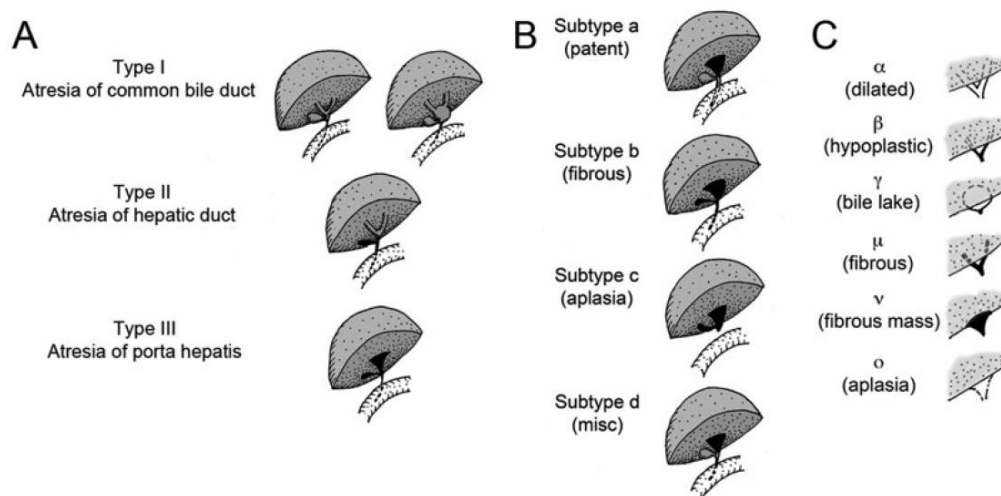


Figura 4: Esquema dos principais tipos (A), subtipos distais (B) e subtipos proximais (C). Fonte: “The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of kasai hepatopuertoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival” (24).

A taxa de sobrevivência sem transplante foi de 53,7% um ano pós-KPE e 46,7% dois anos pós-KPE. A nível individual, o risco de transplante ou morte mostrou um aumento nos grupos de atresia na *porta hepatis* (Ohi II e III, $p=0,030$), ducto biliar comum não patente (Ohi subtipo B e C, $p=0,022$), síndrome BASM ($p=0,025$), ascite $>20\text{mL}$ ($p=0,0230$), aparência hepática nodular ($p=0,008$) e idade aquando da KPE ≥ 75 dias ($p < 0,002$). Isto indica que quer as malformações/padrões de AB quer a taxa de eliminação de icterícia e quando esta é atingida podem ser considerados preditores de uma melhor sobrevivência sem necessidade de TH (24).

Também já referido acima temos ainda o subgrupo CABA, que devido às suas características anatómicas associadas apresenta também pior prognóstico do que os pacientes que apresentam AB de forma isolada.

6.2.1.5 Subgrupo de risco: *Cardiac Associated Biliary Atresia* (CABA)

Aldeiri, B. e colaboradores, num estudo de caracterização de subgrupos de risco para a realização de KPE, concluíram que os doentes que apresentam malformações cardíacas (tais como os pertencentes aos grupos BASM e Síndrome do Olho de Gato) no momento da KPE apresentavam uma mortalidade pós-cirúrgica 10 vezes superior ao controlo (40% *versus* 4%). Neste estudo foi ainda verificado que certas anomalias cardíacas como a Tetralogia de Fallot ou a Estenose Pulmonar resultavam em agenesia biliar, sugerindo que estes pacientes devessem ser referenciados diretamente para transplante hepático. Dentro da amostra do estudo, 22% dos pacientes com anomalia cardíaca foram submetidos a transplantes independentemente da realização da KPE. É ainda de notar que, ao comparar dados entre os pacientes que foram submetidos a correção cardíaca cirúrgica antes da KPE com pacientes cuja correção não foi feita, a mortalidade foi de 14% nos primeiros, enquanto que nos segundos a mortalidade foi de 62,5%. Assim, este estudo sugere que é necessário caracterizar o grupo de pacientes CABA como subgrupo de risco para a realização de KPE e que a realização da mesma resulta num pior prognóstico pós-cirúrgico, sendo, no entanto, importante salientar que a KPE é o único tratamento (8).

Ainda a nível de fatores de risco cardiovasculares, um estudo cujo objetivo era compreender se a existência de fatores de risco cardiovasculares aumentava a probabilidade de complicações pós-cirúrgicas na KPE avaliou 190 crianças. Destas, 6,3% tinham fatores de risco cardiovasculares. Neste grupo, a ocorrência de transfusões de sangue foi de 32,1%, 15,8% sofreram de complicações pós-operatórias, 6,8% necessitaram de reoperação e 15,3% necessitaram de readmissão. Após análise, o estudo sugere que a presença destes fatores de

risco e a existência de transfusões aumenta o risco de complicações pós-cirúrgicas e de readmissão hospitalar com maior tempo de internamento (25).

6.2.1.6 Exclusão de diagnósticos diferenciais - Síndrome de Alagille

A SA é caracterizada por uma diminuição marcada da quantidade de ductos biliares intra-hepáticos. A patologia é definida por cinco critérios clínicos, sendo estes: colestase crônica, anomalia cardíaca congênita, vértebras em borboleta, fâcies típica e *embriotoxon* posterior. Em adição, podem existir problemas a nível do sistema renal, pancreático e cerebrovascular. O diagnóstico de SA constitui um desafio pois as suas manifestações clínicas são altamente variáveis, e nem sempre presentes. Nos pacientes com SA, a hipoplasia das vias biliares extra-hepáticas (secundária ao fluxo biliar reduzido) pode ser confundida com um processo atrésico na colangiografia intraoperatória, pelo que é recomendado o estudo mais profundo nestes pacientes no processo de diagnóstico. Assim, torna-se necessário aprimorar e otimizar a colangiografia intraoperatória, através da utilização de profissionais experientes, de modo a aumentar a precisão do método e evitar realizações desnecessárias de KPE, uma vez que nestes pacientes se verifica um decréscimo da funcionalidade do fígado e das vias biliares e um decaimento do quadro geral pós-cirúrgico (16,26,27).

Assim sendo, previamente à realização da KPE, é necessário avaliar pacientes com aplasia das vias biliares, de modo a perceber se os mesmos se encontram neste grupo de risco. Nos casos de SA com agenesia biliar extra-hepática, que alguns autores consideram como sendo associação de AB com SA, sugere-se o TH como primeira opção terapêutica, uma vez que nestes a KPE não tem uma eficácia adequada. O modo como é classificada esta entidade e a gestão dos pacientes da mesma tem sido um dos principais motivos de debate entre autores (16,28).

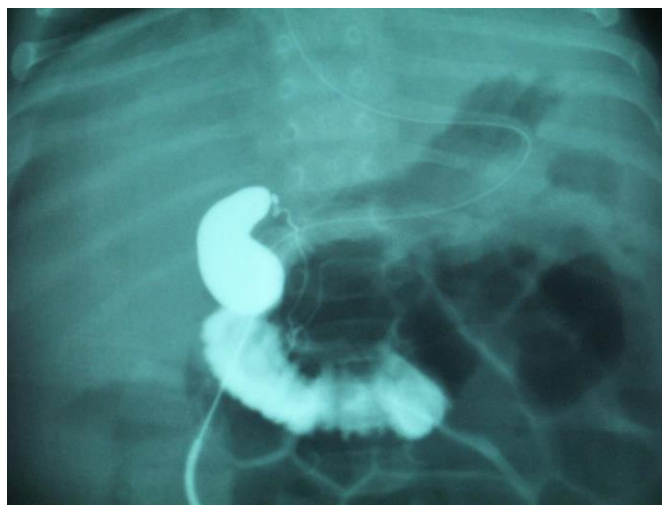


Figura 5: colangiografia intraoperatória. Fonte: “Atrésie des voies biliaires” (13).

6.2.1.7 Cirurgia abdominal prévia

Um outro fator associado ao pior prognóstico pós-cirúrgico é a existência de cirurgia abdominal prévia e/ou existência de anomalias prévias. De acordo com um estudo feito com o objetivo de prever a influencia de cirurgia prévia no prognóstico pós-KPE, cerca de 6,2% dos doentes com cirurgia abdominal prévia apresentou colelitíase pós-KPE e cerca de 4,5% faleceu pouco depois da KPE (29).

6.2.1.8 Pressão portal no momento da KPE

Um outro preditor poderá ser a Pressão Portal no momento da KPE. Um estudo analisou uma amostra de 127 pacientes submetidos a KPE, medindo para todos a sua pressão portal e vendo também a taxa de sobrevivência, SFN e SFN sem hipertensão portal (HTP) significativa. A pressão portal média foi de 15cm (amplitude: 5-35 cm). Os autores verificaram que os pacientes cujos valores de pressão portal eram >15cm apresentavam uma menor taxa de SFN e maior probabilidade de desenvolver HTP no futuro, independentemente da normalização pós-cirúrgica dos níveis de bilirrubina. Assim, os autores sugerem que a medição da mesma no momento da KPE poderá ser um instrumento preditivo do prognóstico pós-cirúrgico (30).

6.2.2 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - variáveis pós-operatórias

6.2.2.1 Classificação pós-cirúrgica dos pacientes

Um estudo do *Department of Surgery of C.S. Mott Children's Hospital, University of Michigan* avaliou se a classificação pós-cirúrgica cria a possibilidade de atribuir valores preditivos positivos e negativos para prognóstico pós-KPE. Para tal, analisou retrospectivamente um banco de 81 pacientes dividindo-os em 2 grupos 6 meses após a KPE: sucesso (paciente vivo, com bilirrubina < 2 mg/dL e sem necessidade de transplante) e insucesso (paciente morreu, fez transplante ou tem bilirrubina > 2mg/dL). Nestes 2 grupos foram então testados os valores preditivos positivos e negativos dos prognósticos pós-cirúrgicos após 2 e 5 anos. Os resultados demonstraram que a KPE teve sucesso em 38% e falhou em 62%. No entanto, os valores preditivos positivos após 2 e 5 anos foram 96% e 95% e os negativos foram 76% e 74%. Os autores concluíram então que a categorização após 6 meses KPE poderá ser útil para predizer o prognóstico pós-cirúrgico da KPE (31).

6.2.2.2 Presença ou ausência de marcadores pós-cirúrgicos

Um estudo feito com o objetivo de avaliar o valor prognóstico dos níveis de bilirrubina 7 dias pós-KPE analisou uma amostra de 133 pacientes com AB submetidos a KPE. O rácio BT ao sétimo dia pós-operatório/BT pré-operatória (BT_7/BT_0) foi calculado. O valor de $BT_7/BT_0 < 0,8$ é indicativo de uma descida de 20% da BT. Aos 6 meses pós-KPE os pacientes foram divididos em bom prognóstico ($BT < 2\text{mg} \%$ ou clinicamente livres de icterícia) e mau prognóstico ($BT > 2\text{mg}\%$ ou clinicamente ictericos). O rácio $BT_7/BT_0 < 0,8$ foi encontrado em 38% dos pacientes. Dos 126 analisados 6 meses pós-KPE, 68 pacientes tiveram bom prognóstico e 58 mau prognóstico. A SFN pós-KPE foi 85% após 1 ano, 70% após 3 anos e 65% após 5 anos. A regressão linear aplicada demonstrou que a SFN 5 anos pós-KPE estava correlacionada com o rácio $BT_7/BT_0 < 0,8$ e com o prognóstico ao 6º mês pós-operatório. Assim, os dados sugerem que a descida de 20% da BT ao 7º dia pós-KPE é um preditor de bom prognóstico pós-cirúrgico, e que pacientes com $BT_7/BT_0 < 0,8$ apresentam uma SFN nativo 5 anos pós-KPE muito superior aos pacientes com $BT_7/BT_0 > 0,8$ (32).

6.2.2.3 Taxa de eliminação da icterícia

A taxa de eliminação da icterícia pós-KPE varia entre 60,9% e 79,4% dependendo do subtipo anatómico associado (67,9% no Tipo I, 79,4% no Tipo I-cístico, 74,5% no Tipo II e 60,9% no Tipo III). A taxa de eliminação da icterícia sofre um declínio em pacientes com idade superior a 90 dias, sendo este um fator a ter em conta (16).

Um outro estudo, com o objetivo de indagar se o tempo de eliminação da icterícia em pacientes influenciava a SFN, analisou um total de 66 pacientes pós-KPE sujeitos a transplante que foram divididos em 3 grupos de acordo com o tempo de eliminação da icterícia (bilirrubina total (BT) $\leq 1,2 \text{ mg/dL}$) em: ≤ 30 dias (14 casos), 31-60 dias (31 casos) e ≥ 61 dias (21 casos). Após esta divisão foram medidos em cada um dos grupos os níveis de BT, que foram significativamente mais baixos no grupo ≤ 30 dias. Por outro lado, houve uma diminuição na taxa de SFN e um aumento da incidência de TH no grupo ≥ 61 dias. Todos os pacientes do estudo desenvolveram colangite nos primeiros 3 meses pós-KPE. A partir desta análise os autores sugeriram que não só um tempo de eliminação de icterícia longo influencia negativamente o prognóstico, com aumento da ocorrência de colangite e transplante hepático, mas também que o nível pré-operatório de bilirrubina é um fator prognóstico da SFN pós-KPE (33).

6.2.2.4 Diâmetro do ducto biliar da placa portal durante o avanço temporal na janela terapêutica cirúrgica

Um estudo cujo objetivo era indagar se o diâmetro do ducto biliar da placa portal influenciava o prognóstico analisou uma amostra de 77 pacientes, dos quais 33 foram submetidos a KPE e medição do diâmetro do ducto biliar da placa portal na respetiva amostra histopatológica. Destes, a taxa de sucesso em doentes com o diâmetro médio ductal (MDD) ≥ 50 μm foi de 75% (6 em 8 casos) e a taxa de sucesso em doentes com o MDD < 50 μm foi de 20% (5 em 25 casos) ($p=0,008$). Para além disso, a SFN livre de TH em 10 anos foi significativamente mais alta no grupo com MDD ≥ 50 μm e os níveis de bilirrubina neste grupo apresentavam-se mais baixos ($< 1\text{mg/dL}$), ($p < 0.0001$) o que por sua vez significa uma maior probabilidade de sobrevivência livre de transplante hepático nos 2 anos seguintes à cirurgia. Este estudo concluiu assim que valores de MDD ≥ 50 μm e níveis de bilirrubina < 1 mg/dL podem ser considerados fatores de um bom prognóstico pós-KPE (34).

6.2.2.5 Padrão microvascular da veia porta

Um estudo sobre a possibilidade do padrão microvascular da veia porta poder ter influência no desfecho pós-cirúrgico analisou os achados histopatológicos presentes em biópsia aquando da realização da KPE em pacientes com AB e dividiu os mesmos em 3 grupos: Excelente prognóstico (fígado nativo e funcional), Bom prognóstico (fígado nativo e disfunção hepática) e Mau prognóstico (necessidade de TH e listado para o mesmo). Depois de verificar o número de ramos portais em cada um destes grupos, o estudo sugere que o grupo Mau prognóstico tinha entre os achados histopatológicos um número significativamente mais baixo de ramos do que o grupo Excelente (3,1 versus 5,6 ramos), pelo que é proposto que o padrão microvascular poderá ser um preditor de prognóstico pós-cirúrgico na KPE (35).

6.2.2.6 Fatores de risco

Considerando os fatores de risco independentes, um estudo com o objetivo de identificar os principais fatores que pudessem contribuir para a readmissão hospitalar pós-cirúrgica analisou uma amostra de 963 pacientes. Destes, o tempo médio de readmissão foram 28 dias, e 36% foram readmitidos dentro de 30 dias pós-cirurgia (346 pacientes). Dentro do primeiro ano, 647 pacientes (67%) foram readmitidos por complicações, sendo que 6% foram readmitidos num hospital diferente do hospital inicial. As razões mais comuns de

readmissão foram colangite (58%), cirrose descompensada (54%), icterícia (34%), cirrose não descompensada (32%) e infecções nosocomiais (28%). No total da amostra, 90 pacientes (9%) sofreram transplante de fígado dentro de um ano (9%), dos quais 54 (60%) foram readmitidos dentro de 30 dias. A taxa de falência da KPE foi de 37% (357 pacientes de 963) e a mortalidade associada a KPE foi 1% (8 pacientes) durante a readmissão (36).

Após análise desta amostra, os fatores de risco foram divididos em fatores de risco para complicações precoces (até 30 dias) e tardias (até 1 ano). Dentro das precoces, os fatores de risco identificados foram nascimento prematuro, baixo peso à nascença (ambos com $p < 0,01$), anomalia cardíaca *major* ($p = 0,038$), baixo rendimento nomeadamente no quartil mais baixo de rendimento médio ($p < 0,01$), estar dependente de um prestador de saúde privado ($p = 0,018$), tamanho da cama hospitalar pequena, cirrose não descompensada, cirrose descompensada, colangite, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crónicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio (todos com $p < 0,01$) (36).

Dentro das tardias, os fatores de risco incluíam nascimento prematuro, baixo peso à nascença, anomalia cardíaca *major*, anomalia gastrointestinal, baixo rendimento nomeadamente no quartil mais baixo de rendimento médio, estar dependente de um prestador de saúde privado, tamanho da cama hospitalar pequena (todos com $p < 0,01$), ser operado num hospital de estatuto não académico ($p = 0,086$), cirrose não descompensada, cirrose descompensada, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crónicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio e internamento com duração superior a 7 dias (todos com $p < 0,01$) (36).

Este estudo sugere que existem determinadas variáveis demográficas que influenciam o prognóstico pós-cirúrgico dos pacientes pois a sua presença ou ausência influencia a probabilidade de readmissão hospitalar precoce e tardia (36).

6.2.3 Fatores que afetam ou predizem o desfecho - abordagens terapêuticas trans-operatórias e pós-operatórias

6.2.3.1 Terapêutica farmacológica adjuvante pós-cirúrgica

Um questionário internacional realizado com o objetivo de compreender qual a melhor abordagem farmacológica da AB inquiriu cirurgiões de vários países, assim como vários outros médicos especialistas, que lidam com a doença na sua prática profissional. De entre os resultados obtidos, as terapêuticas farmacológicas mais aceites são os antibióticos para diminuir a ocorrência de colangite e o ácido ursodesoxicólico (UDCA) para melhorar a

hidrofilicidade do ácido biliar. O uso de esteroides no período pós-operatório é muito controverso, sendo raros os estudos multicêntricos amplos com delineamento de ensaio clínico randomizado que demonstrem o benefício do seu uso. Neste âmbito, foi conduzido um estudo por Bezerra e colaboradores, no qual foi feito um ensaio clínico randomizado para verificar se existiria um eventual benefício em aplicar terapêutica com corticosteroides após-KPE e que chegou à conclusão de que o uso dos mesmos não apresenta benefícios significativos em relação aos grupos nos quais a mesma não é utilizada (37). A nível de terapêutica antiviral, existem estudos em curso para determinar se é benéfico/aplicável realizar o rastreio da infecção do CMV e respetiva terapia antirretroviral em caso de infecção, mas mais investigação é necessária (12).

6.2.3.2 Administração de analgesia epidural pré-KPE

Um estudo cujo objetivo era indagar se a administração de analgesia epidural na KPE melhorava a recuperação pós-cirúrgica concluiu que os pacientes que receberam a anestesia epidural pré-KPE apresentavam extubação mais fácil e mais precoce pós-cirúrgica, *scores* de dor mais baixos nas 30h seguintes à cirurgia e necessitavam de menos tempo total de internamento (38). Apesar de não haver ainda uniformização para este procedimento, este estudo sugere que a epidural poderá ser uma ferramenta importante na melhoria do prognóstico pós-cirúrgico da KPE.

6.3 Complicações intraoperatórias e pós-cirúrgicas do tratamento da atresia biliar

Um estudo feito pelo *Yale School of Medicine* para comparar complicações das diferentes técnicas cirúrgicas da patologia hepatobiliar divide as mesmas em 2 grandes grupos: intraoperatórias (que incluem o extravasamento biliar, sangramento, disfunção hepática e necessidade de reoperação, problemas do Y-de-Roux) e resultantes da patologia subjacente (que incluem malabsorção de vitaminas lipossolúveis e subsequente maior risco para fraturas ósseas, HTP, obstrução biliar, colangite e necessidade de TH) (39).

Um artigo de Frederick M. Karrer e Jonathan P. Roach (2019) que descreve as principais recomendações cirúrgicas para evitar erros na técnica da KPE salientou como complicações intraoperatórias: disseção errónea dos ramos da veia porta resultando em sangramento desnecessário, assim como em lesões nos ramos secundários do hilo hepático na tentativa de reparação do ramo principal. Para além destes, salienta a importância de fechar o defeito

mesentérico e proteger o jejuno para evitar perfuração intestinal. Consideram ainda crucial suturar com linha fina e horizontalmente para não obstruir ductos biliares e assegurar a drenagem biliar. Foram ainda referidas algumas complicações da KPE no período pós-cirúrgico: colangite, perfuração intestinal, deficiência de vitaminas e má absorção de lípidos (40).

Algumas das complicações mais comumente associadas à KPE são colangite, icterícia progressiva, HTP e insuficiência hepática com necessidade de transplante (41). Um estudo suíço avaliou uma amostra de 62 pacientes submetidos a KPE, e definiu a ocorrência de complicações como eventos nos primeiros 30 dias após a cirurgia utilizando a Classificação de Clavien-Dindo. Este sistema permite a avaliação e comunicação estruturada da gravidade de complicações pós-operatórias entre profissionais de saúde, assim como a sua gestão mais eficiente. É constituído por vários graus, cuja especificação se encontra detalhada abaixo:

Grau I: qualquer desvio do curso pós-operatório esperado, sem necessidade de tratamento farmacológico ou intervenções adicionais; regimes terapêuticos que incluam fármacos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e medidas como fisioterapia; infeções de ferida cirúrgica tratadas no leito do paciente;

Grau II: tratamento farmacológico com medicamentos diferentes dos incluídos no Grau I, incluindo transfusões de sangue e nutrição parenteral total;

Grau III: intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica. Dentro deste existem ainda as Subcategorias IIIa (intervenção sem anestesia geral) e IIIb (intervenção com anestesia geral);

Grau IV: complicação com ameaça de vida que requer gestão do doente em unidades de cuidados intensivos. Inclui complicações do sistema nervoso central, mas exclui eventos isquémicos transitórios. Dentro deste existem ainda as Subcategorias IVa (disfunção orgânica única, incluindo diálise) e IVb (disfunção orgânica múltipla);

Grau V: óbito do paciente;

Sufixo "d": adicionado ao grau correspondente caso o paciente sofra uma complicação no momento da alta, indicando a necessidade de acompanhamento para avaliação completa da mesma.

Destes 62 pacientes, 42% sofreu uma ou mais complicações, sendo 10% cirúrgicas e 39% médicas. De entre as observadas, a colangite foi a complicação mais frequente (68% das complicações médicas). Para além disso, foi ainda verificado que a idade gestacional mais precoce está associada a uma maior ocorrência de complicações. No entanto, é de referir

que as complicações perioperatórias não tiveram impacto significativo no prognóstico pós-cirúrgico da KPE(42,43).

Complicações Perioperatórias	Tipo	%	Classificação Clavien-Dindo
Cirúrgicas (12%)	Hemorragia portal	3	II
	Hérnia de incisão	3	III
	Trombose da veia porta	2	II
	Intusceção na base do loop Roux-en-Y	2	III
	Hemorragia do loop Roux-en-Y	2	II
Médicas (47%)	Colangite (suspeita ou confirmada)	31	II
	Ascite c/ necessidade tratamento	5	II
	Insuficiência respiratória	5	II/IV
	Trombose do catéter venoso central	3	II
	Insuficiência hepatocelular	2	II

Tabela 3: Complicações da KPE de acordo com o Registo Nacional Suíço Da Atresia Biliar. Fonte: “Perioperative Complications after Kasai Hepatoporoenterostomy: Data from the Swiss National Biliary Atresia Registry” (43).

Um estudo que se focou em salientar formas de prevenção de recorrência de eventos adversos pós-cirúrgicos analisou uma amostra de 45 pacientes dividida em dois grupos: um grupo A (23 pacientes, que receberam tratamento com KPE) e um grupo B (22 pacientes, que receberam KPE + suturas peri-KPE que fixam o *loop* jejunal à cápsula de Glisson). Foi depois comparado nestes 2 grupos o prognóstico pós-operatório, e verificou-se que o grupo B apresentou menos episódios de recorrência de colangite (27,3%) do que o grupo A (43,5%) ($p = 0,034$) e que para além disso o grupo A apresentou maior necessidade de TH que o grupo B. Os autores sugerem assim que as suturas peri-KPE (são adicionadas duas suturas 6/0 PDS, uma antes e outra depois da anastomose, de cada lado e duas suturas à frente da anastomose. As suturas têm como função fixar o jejuno à cápsula de Glisson do fígado e são cruciais para evitar tensões e manter a anastomose aberta, já que neutralizam o peso do jejuno) com fixação jejunal à cápsula de Glisson contribuem para uma menor recorrência de colangite pós-KPE (44).

Num estudo que utilizou o *Comprehensive Complication Index (CCI)*, instrumento validado para avaliação de complicações em doentes submetidos a cirurgias, foram detetadas várias complicações pós-KPE que foram divididas de acordo com gravidade crescente em Grau I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb e V. Dentro do Grau I (que per fez 33,6% das complicações), 88,6% dos doentes apresentaram edema e ascite com necessidade de administração de diuréticos por débito urinário insuficiente; 6,8% dos doentes apresentaram necessidade de substituição de sódio e potássio devido a distúrbios eletrolíticos e 4,5% dos doentes necessitaram de introdução de analgesia ou aumento da sua dose. Dentro do Grau II (que per fez 51,1% das complicações), 44,8% sofreram colangite precoce; 14,9% necessitaram de nutrição parentérica durante o internamento; 14,9% necessitaram de transfusão sanguínea independente da KPE; 13,4% precisaram de terapia antibiótica intravenosa para tratar

infecções da ferida cirúrgica; 1,5% necessitaram de terapêutica antifúngica e lavagem intra-abdominal devido a infecção fúngica com peritonite subsequente e 11,9% precisaram de substituição de albumina devido a edema generalizado. Dentro do Grau IIIa foram necessários drenos cirúrgicos em 1,5% dos doentes e no Grau IIIb foram identificados sangramentos da anastomose em 31,3% dos doentes, enquanto 12,5% dos doentes foram submetidos a re-laparotomias devido a hemorragias intestinais pós-operatórias. Dentro do Grau IVb foi registada paragem cardiopulmonar e consequente morte em 0,76% dos pacientes (sendo que pertenciam ao grupo CABA). A análise destes eventos adversos sugere que, destas complicações, a mais associada a um pior prognóstico é a colangite pós-operatória ($p=0,05$) e que a maioria das complicações com efeitos de mau prognóstico advêm de sequelas da HTP. O estudo demonstrou ainda que mesmo após a KPE cerca de 70% dos doentes necessitará de TH em algum momento da vida, dependendo das comorbilidades de cada doente (45).

Grau de Clavien-Dindo	Evento	% de doentes
I (33,6% das complicações)	Ascite e edema com administração de diuréticos por débito urinário insuficiente	88,6%
	Distúrbios eletrolíticos com necessidade de substituição de sódio e potássio	6,8%
	Necessidade de aumento da dose de analgesia	4,5%
II (51,1% das complicações)	Colangite precoce	44,8%
	Nutrição parentérica durante internamento	14,9%
	Transfusão sanguínea independente da KPE	14,9%
	Infeções de ferida cirúrgica que requerem antibioterapia EV	13,4%
	Terapia de substituição de albumina devido a edema generalizado	11,9%
	Infeção fúngica com peritonite que requer terapia antifúngica e lavagem intra-abdominal	1,5%
IIIa	Introdução de dreno cirúrgico	1,5%
IIIb	Hemorragia da anastomose	31,3%
	Re-laparotomia por hemorragia intestinal pós-operatória	12,5%
IVa	-	-
IVb	Ressuscitação cardiopulmonar	0,76%
V	Morte por paragem cardiorrespiratória	0,76%

KPE- Portoenterostomia de Kasai; EV- Endovenosa.

Tabela 4: Eventos adversos no período pós-operatório da KPE de acordo com a classificação Clavien-Dindo. Fonte: “Accumulation of Postoperative Unexpected Events Assessed by the Comprehensive Complication Index® as Prognostic Outcome Parameters for Kasai Procedure” (45).

No que diz respeito à gestão das complicações pós-cirúrgicas a longo prazo em pacientes que sofreram KPE, um estudo do Departamento de Cirurgia Pediátrica da *Tohoku University Graduate School of Medicine*, no Japão, avaliou os seus pacientes ao longo de 40 anos e concluiu que, mesmo tendo a função hepática preservada, 30-40% destes pacientes apresentaram complicações a longo prazo pós-KPE, sendo as mais frequentes a colangite e a HTP. Para assegurar a manutenção da qualidade de vida destes pacientes, os autores propuseram a sinalização precoce destes problemas, nomeadamente da colangite,

com uma abordagem terapêutica rápida e agressiva, e em relação à HTP recomendaram o tratamento endoscópico de varizes e embolização esplênica parcial (46).

No que diz respeito à correlação entre KPE e complicações vasculares, um estudo analisou uma amostra de 68 pacientes submetidos a KPE. Dos 68 pacientes 14 (20,6%) tiveram uma cirurgia de sucesso. Neste grupo, a bilirrubina conjugada estabilizou cerca de 12,5 semanas pós-KPE. Foram encontradas várias complicações venosas: fibrose difusa (14,3%), fibrose limitada à periferia (78,6%), hiperplasia regenerativa nodular difusa (14,3%). Para além disso, nas áreas portais ou em áreas com presença de formações nodulares, 100% dos pacientes apresentou estenose variável da veia porta, herniação da veia porta, vasos peri-portais anormais, colaterais linfáticos abundantes, hipertrofia medial ligeira da artéria hepática e septos fibrosos. Vinte por cento dos pacientes apresentava ainda tratos portais hipervasculares. A espessura da íntima da artéria extra-hepática também era significativamente superior nestes doentes. Este estudo sugere que em doentes com AB as alterações vasculares já estão presentes previamente ao momento da cirurgia, influenciando *a priori* o seu desfecho, e que mesmo com uma KPE de sucesso, os pacientes podem apresentar uma venopatia portal obliterativa com dano arterial concomitante, pelo que devem ser investigadas anomalias vasculares do sistema porta hepático nestes doentes antes de serem submetidos à KPE (47).

6.4 Comparação crítica entre a KPE e os demais métodos

6.4.1 A KPE como primeira opção terapêutica

Um estudo coorte retrospectivo analisou a *Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)/Organ Procurement and Transplantation (OPTN) Database* perfazendo uma amostra de 3438 pacientes entre março de 2022 e fevereiro de 2021, com o objetivo de verificar se não seria melhor aplicar o TH logo como primeira opção terapêutica no lugar da KPE. Destes pacientes, 15% receberam TH primário, 17% TH após-KPE com falência precoce e 67% TH após a KPE após falência tardia. Nestes grupos foram verificados os desfechos, através de *scores* de hospitalização MELD/PELD e foi verificado que o último grupo apresentou menores níveis de bilirrubina e menos doença crítica de acordo com os *scores*, assim como menor tempo de hospitalização. Este estudo sugere que a KPE deve permanecer como primeira opção terapêutica mesmo em relação ao TH primário, devido a ter uma elevada capacidade de adiar a necessidade de TH pelo menos a curto prazo e sem comprometer o desfecho pós-cirúrgico dos doentes, mesmo em casos de falência precoce (48).

6.4.2 Comparação entre técnicas cirúrgicas

A KPE é considerada o procedimento cirúrgico de 1ª linha para AB. Um estudo que comparou as várias técnicas de cirurgia hepatobiliar (resseção hepática, KPE, e excisão de quistos do colédoco) identificou a KPE como a técnica mais difundida e bem-aceite pelos cirurgiões (39). Caso esta não tenha sucesso no controlo da doença, o TH torna-se a única opção curativa (16,19). Em centros cirúrgicos cujos profissionais foram questionados sobre qual método cirúrgico preferiam utilizar, apesar de não existir um protocolo *standard* para a cirurgia, todos referem que realizam KPE, e nenhum refere preferir LPE (49). Existem algumas variâncias nas respostas em relação os passos complementares usados no método de Kasai, nomeadamente uso ou não de exames imagiológicos como colangiogramas intraoperatórios, uso de drenos, válvulas e algumas variantes do Y-de-Roux. No entanto, é de notar que vários autores consideram a realização da KPE como um princípio cirúrgico a usar e não uma técnica (12). Mesmo em centros nos quais já existe equipamento e formação dos cirurgiões para realizar a LPE, os resultados evidenciam que a KPE continua a ser considerada o *gold standard* (50). Isto demonstra que a experiência profissional e cirúrgica está claramente a favor da utilização da KPE no tratamento da AB, embora seja também de notar que há necessidade de uma maior uniformização dos protocolos cirúrgicos.

Outro artigo que sustenta a necessidade de uniformização da KPE é o artigo de Betalli e colaboradores no qual foram comparados os desfechos pós-cirúrgicos de um centro A (com elevado número de realizações de KPE anual) e de um centro B (com reduzido número de realizações de KPE anual) observando-se que o centro A apresentou menor número de complicações cirúrgicas (como perfurações intestinais e necessidade de transfusões) e ainda menor tempo de cirurgia, menor volume de sangramento, menor volume de necessidades de eritrócitos e plasma e maior taxa de conservação dos enxertos um ano após a cirurgia (51).

Um outro estudo aprofundou mais a questão, comparando o prognóstico da KPE uniformizada ao longo da evolução da técnica nos procedimentos até aí disponíveis. Dentro de uma amostra de 256 pacientes operados entre 1972 e 2014, foi feita a divisão em 4 grupos: grupo 1 (*Roux en Y* duplo (1972-1981), 91 pacientes), grupo 2 (Suruga II (1982-1991), 80 pacientes), grupo 3 (*Roux en Y* de válvula dupla (1992-2000), 46 pacientes) e grupo 4 (remoção total dos remanescentes biliares e reconstrução em *Roux en Y* com spur valve (2001-2014), 39 pacientes). Nestes grupos foram medidos e comparados os prognósticos pós-cirúrgicos. A taxa de eliminação de icterícia e a taxa de SFN aumentaram à medida que se avançou no processo de uniformização, e a incidência de colangite e necessidade de

reoperar após-KPE diminuíram com o avanço do mesmo processo (dados expostos em percentagem na tabela abaixo):

Grupo (n)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	p
Eliminação da icterícia (n)%	60 (65,9%)	62 (77,5%)	29 (63%)	34 (87,2%)	0,0242
Colangite (n)%	55 (60,4%)	43 (53,8%)	17 (37%)	9 (23,1%)	0,0003
Reoperação (n)%	14 (14,5%)	30 (37,5%)	8 (17,4%)	2 (5,1%)	0,0001

Tabela 5: prognóstico pós-cirúrgico ao longo da evolução e aplicação do protocolo de KPE padronizada. Adaptado de “Nio M, et al, Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia, J Pediatr Surg (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.047>”.

A partir destes dados é sugerido que com o passar dos anos foi possível aprimorar a técnica e melhorar bastante os prognósticos do procedimento, pelo que a uniformização da técnica apresenta benefício para os centros cirúrgicos (52).

Um estudo comparativo entre KPE e LPE demonstrou que a KPE tem menor taxa de falência precoce (38,5% KPE *versus* 66,6% LPE), assim como melhor taxa de drenagem biliar (62%, traduzida pela medição de bilirrubina 6 meses pós-cirurgia). A SFN também foi mais alta na KPE (55%) do que na LPE (22%). A nível de complicações pós-cirúrgicas, houve maior ocorrência das mesmas na LPE (50). O estudo de *Yale School of Medicine* também faz referência ao maior tempo de operação na técnica laparoscópica, assim como a associação a problemas de insuflação associados à utilização desta técnica. No que diz respeito às taxas de sucesso a KPE apresenta uma taxa significativamente superior em relação à LPE (82% *versus* 42%) (39).

Estudos que comparam a KPE com a LPE sugerem que marcadores específicos com valor prognóstico confiável como o 3BM (que inclui o valor de BT, a relação aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) e Contagem Plaquetária) no período pós-cirúrgico estão mais normalizados na KPE, o que sugere que este método é preferencial à LPE (53).

Estudos comparativos entre KPE e a LPE demonstraram que o desaparecimento da icterícia é equiparável na KPE (63,1%) e na LPE (66,7%), apesar de neste caso o grupo de pacientes que realizou KPE aberta ter sido bastante superior (41 pacientes) ao da KPE laparoscópica (8 pacientes), pelo que talvez o valor da laparoscópica fosse mais baixo com uma amostra da mesma dimensão (54).

Um outro estudo retrospectivo utilizou uma amostra de 31 pacientes consecutivos para comparar técnicas cirúrgicas. Destes, 20 pacientes tinham sido submetidos a KPE e 11 pacientes a LPE. Os dados de bilirrubina pré-operatória e de idade aquando da cirurgia não tinham diferença significativa. O grupo LPE teve tempo de cirurgia significativamente superior ao grupo KPE. Para além disso, a taxa de SFN 10 anos após cirurgia no grupo KPE

foi de 85% *versus* 45% no grupo LPE. As complicações a longo prazo não foram significativas estatisticamente (45% no grupo LPE e 71% no KPE). Este estudo sugeriu que, com uma taxa de SFN superior e taxa de complicações equiparável, a KPE continua a ser o método preferencial de abordagem cirúrgica (55).

A nível de preparação cirúrgica e anestesia, um estudo comparou ambas as técnicas. Uma amostra de 53 pacientes foi dividida em grupo KPE e grupo LPE. Após a cirurgia foi comparado o impacto da preparação da mesma através da avaliação da temperatura corporal, volume de infusão necessário e sangramento. O estudo concluiu que embora o sangramento fosse ligeiramente menor no grupo LPE, este estava muito mais associado a complicações como hipotermia induzida e edema das vias aéreas superiores devido a um maior volume de infusão anestésica necessária para realizar a laparoscopia, em comparação com o grupo KPE (56).

6.4.3 Duração da operação

Estudos comparativos entre KPE e a LPE demonstram que o tempo médio de operação é significativamente menor na KPE (mediana de 281 minutos, com intervalo de 163-395 minutos) do que na LPE (mediana de 307 minutos, com intervalo de 253-448 minutos) (54).

Isto traduz-se numa menor exposição do corpo ao meio externo e à “agressão/mutilação cirúrgica” e numa menor ocorrência de complicações intraoperatórias, conferindo vantagem à KPE no que diz respeito à SFN.

6.4.4 Volume de sangramento

Estudos comparativos entre KPE e LPE demonstram que o volume de sangramento é significativamente menor na LPE (mediana de 25mL, com intervalo de 5-58mL) do que na KPE (mediana de 50mL, com intervalo de 5-363mL) (54).

No entanto, convém reforçar que este dado não se traduz clinicamente num melhor prognóstico para os pacientes, pois os resultados obtidos no que toca à segurança/eficácia da LPE demonstram que esta técnica se associa a um elevado número de complicações intraoperatórias e pós-operatórias, que no seu conjunto resultam numa menor SFN e num pior prognóstico para os pacientes.

6.4.5 Modificações da técnica cirúrgica

No que toca a este tema, um estudo comparativo entre modificações da KPE analisou uma amostra de 36 pacientes submetidos às seguintes variações: KPE alargada (EKPE, n=13), KPE modificada (MKPE= 11) e KPE laparoscópica (LPE, n=12). Nestes doentes foi comparado o desfecho pós-cirúrgico, tendo sido obtidos os seguintes resultados: o tempo de eliminação da icterícia, incidência de colangite, presença de hiperesplenismo, perdas sanguíneas intraoperatórias e tempo intraoperatório não foram significativamente diferentes entre grupos. No entanto, a taxa de eliminação de icterícia foi mais alta na LPE (100%) em comparação com a EKPE (46,2%), $p < 0,05$, não sendo significativamente diferente da MKPE (81,8%). A taxa de SFN foi também bastante mais alta na LPE (83,3%) e na MKPE (81,8%), quando comparadas com a EKPE (23,1%), $p < 0,05$, não diferindo significativamente entre as duas primeiras. Para além disso, as adesões intraperitoniais foram menos pronunciadas aquando dos TH na LPE. Este estudo sugere que a técnica escolhida aquando da realização da KPE pode influenciar o desfecho pós-cirúrgico e que dentro das técnicas alternativas/modificadas a LPE mostra ser a mais viável (57). Um outro estudo sugere ainda que, ao utilizar estas modificações cirúrgicas, a transecção e suturas mais superficiais favorecem o desfecho pós-cirúrgico a médio prazo, nomeadamente a taxa de eliminação da icterícia, que é mais elevada na MKPE em relação à EKPE (58).

6.4.6 Necessidade de reoperação após uma KPE inicial

No que diz respeito à reoperação pós-KPE inicial, um estudo japonês avaliou qual seria o seu efeito nos prognósticos de pacientes sujeitos posteriormente a TH. Para isto, 170 pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo A (apenas 1 KPE prévia, 100 casos) e Grupo B (2 ou mais KPE prévias, 26 casos dos quais 24 deles com 2 KPE, 1 caso com 3 e outro com 4). Nestes grupos foram comparados fatores intraoperatórios (tais como tempo total de cirurgia, perda sanguínea, tempo de isquémia, peso do fígado nativo) sendo que todos eles eram significativamente inferiores no Grupo B em comparação com o Grupo A (p -value tempo total = 0,012; p -value perda sanguínea = 0,026; p -value tempo de isquémia = 0,015 e p -value peso do fígado nativo = 0,032). A taxa de sobrevivência dos pacientes foi equiparável em ambos os grupos (94,5% Grupo A e 93,3% Grupo B). Em relação às complicações pós-cirúrgicas, a perfuração intestinal foi mais frequente no Grupo B (p -value = 0,035). Este estudo sugere que a repetição da técnica de Kasai tem efeitos negativos em pacientes listados e mais tarde sujeitos a TH, com potenciais complicações letais como a perfuração intestinal (59).

Um outro estudo cujo objetivo era avaliar a eficácia da reoperação para atingir uma sobrevivência anictérica a longo prazo com o fígado nativo constatou que a percentagem de sucesso da mesma era baixa (rondava os 15%) e estava associada a elevada recorrência de episódios de complicações/comorbilidades pós-cirúrgicas (colangite, HTP, varizes esofágicas, esplenomegalia, esplenectomia e trombocitopenia). Com isto os autores sugeriram que a opção terapêutica pós-KPE para assegurar a sobrevivência a longo prazo deve ser o TH e não a reoperação (60).

Uma outra questão em relação à KPE é se seria benéfico realizar a revisão cirúrgica da mesma. Um estudo procurou responder a esta questão. De uma amostra de 181 pacientes, 24 sofreram revisão. Entre estes, 75% apresentavam drenagem biliar pós-revisão cirúrgica, traduzida pela normalização dos níveis de bilirrubina conjugada. A taxa de sobrevivência à revisão cirúrgica, independentemente de transplantação posterior, foi de 87%. Para além disso, 46% dos pacientes submetidos à revisão sobreviveu com o seu fígado nativo. Estes dados demonstram que a revisão cirúrgica pode apresentar benefício pois é possível adiar a necessidade de transplantação e melhorando o desfecho a longo prazo dos doentes no caso de falência do procedimento inicial. No entanto, é necessário identificar quais os pacientes que mais se enquadram em indicações para revisão cirúrgica, pois existem outros métodos terapêuticos preferenciais a este, nomeadamente o TH (61).

6.5. LPE: uma alternativa viável e segura à KPE?

A principal alternativa à KPE é a LPE. No entanto, esta técnica parece ser segura e aplicável apenas na mão de cirurgiões muito experientes, devido à sua natureza altamente complexa, às limitações inerentes do movimento dos instrumentos laparoscópicos, à exposição reduzida do hilo hepático e à dificuldade da obtenção da hemostase por digitopressão (50). Existem inclusive estudos que propõem a utilização da LPE como terapêutica de 2ª linha após a KPE em doentes que não obtenham drenagem biliar após a mesma (62). A visualização dos micro-ductos biliares é possível em 83,3% dos casos utilizando LPE, sendo que a sua visualização macroscópica é menos frequente na utilização da KPE sendo esta apenas 9,4% (63), o que pode conferir uma vantagem da LPE em relação à KPE.

Um outro aspeto particular associado à LPE é o facto de ter uma curva de aprendizagem longa devido à complexidade do procedimento. Um estudo analisou uma amostra de 80 pacientes, todos operados pela mesma equipa cirúrgica no período compreendido entre janeiro de 2011 e junho de 2015, dividindo esta amostra por ordem sequencial em 4 fases, cada uma com 20 casos (Fase 1: casos 1-20; Fase 2: casos 21-40; Fase 3: casos 41-60; Fase

4: casos 61-80). Nestes grupos foram analisados os parâmetros peri e pós-operatórios. Foi demonstrada uma diferença significativa entre fases, sendo que os grupos Fase 1 e 2 tiveram maior incidência de colangite e menor taxa de eliminação da icterícia quando comparados com Fase 3 e 4. Para além disso, o tempo operatório foi mais curto nas Fases 3 e 4, e os pacientes Fase 1 e 2 apresentaram ainda maior volume de sangramento intraoperatório. Em adição, as Fases 3 e 4 apresentaram maior número de pacientes que sobreviveram com o fígado nativo após 2 anos. Este estudo concluiu que a linha de aprendizagem cirúrgica rondou os 40 casos (50%) da amostra, sendo por isso longa, o que pode ser um fator negativo na utilização e disseminação desta técnica (64).

Poderão ainda existir algumas adaptações à LPE com potencial de melhorar a mesma. Num estudo sobre uniformização da técnica cirúrgica, foi adicionada uma “*spur valve*” no procedimento para melhorar a técnica. A “*spur valve*” consiste numa válvula anti-intusceção que tem como objetivo prevenir o refluxo de conteúdo entérico para a porção do Roux-en-Y. A sua introdução na prática cirúrgica teria como finalidade a melhoria do quadro de colangite ascendente. Os resultados obtidos no estudo confirmaram que, em comparação com a LPE, os pacientes que tiveram LPE+ introdução da válvula apresentaram maior taxa de SFN ($p=0,01$), menor volume de sangramento ($p=0,04$) e menos episódios de colangite ($p=0,04$), o que demonstra que, apesar de pouco aprimorada em relação à KPE, poderá haver margem de melhoria na LPE no futuro (65).

Por sua vez, a LPE modificada (MLPE) é outra técnica adaptada da LPE e que pode ser descrita da seguinte forma. Após a introdução dos trocartes até à cavidade peritoneal:

- 1) Após a introdução do trocar umbilical, procede-se à insuflação da cavidade peritoneal com CO₂;
- 2) Introdução dos outros 3 trocartes (linha axilar direita no abdómen superior, abdómen superior esquerdo e inferior direito);
- 2) Dissecção da porção proximal do cordão fibroso dos vasos da tríade portal, com meticulosa mobilização do ramo esquerdo da veia porta;
- 3) Dissecção cuidadosa das tributárias venosas da veia porta, evitando lesão térmica por cauterização dos pequenos ductos biliares pérvios existentes no hilo;
- 4) Libertação das estruturas vasculares da *porta hepatis* separando-as do tecido conjuntivo que recobre a superfície hepática, seguindo na direção do local onde os ramos esquerdos e direitos da veia porta e artéria hepática se dividem nos lobos ipsilaterais do fígado;
- 5) Após a libertação total da veia porta e a exposição da *porta hepatis*, é realizada a transecção do cordão fibroso e a massa fibrosa, incluindo o cone fibroso, é removida;

6) Identificação por visualização endoscópica ampliada do fluxo biliar através dos pequenos ductos prévios na superfície hepática ressecada;

7) Realização de hepatoportoenterostomia, por meio da exteriorização do jejuno distal ao ligamento de Treitz, criando uma anastomose entre a superfície hepática ressecada a bÍlis e o lúmen jejunal;

8) Adicionalmente, o encaminhamento do fluxo biliar ao restante do intestino distal, é obtido por meio de anastomose jejuno-jejunal.

Observe-se que, no caso da LPE, parte dos procedimentos da hepatoportoenterostomia são realizados extracorporalmente através da ampliação do portal umbilical (66).

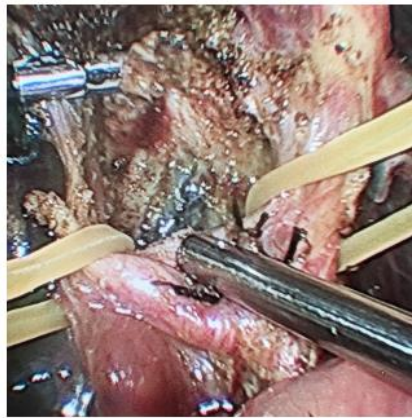


Figura 6: Manuseamento de cada lado da banda da veia porta para obter o estiramento da mesma 3-5cm de modo a facilitar manobras cirúrgicas. Fonte: “*Experience of treating biliary atresia with laparoscopic-modified Kasai and laparoscopic conventional Kasai: a cohort study*” (66).

Um estudo comparou a LPE com a MLPE, num total de 82 pacientes divididos em dois grupos, Grupo 1 (MLPE, 40 casos) e Grupo 2 (LPE, 42 casos). Este estudo indica que a eventual adaptação da técnica cirúrgica da LPE poderá resultar em melhores prognósticos pós-cirúrgicos em comparação com a técnica tradicional da LPE (66).

7. Conclusões

No que diz respeito à KPE como técnica cirúrgica, a primeira elação será que a KPE reduz a necessidade de TH e que, para além disso, a sua realização na devida janela terapêutica aumenta grandemente as hipóteses de um paciente chegar à idade adulta sem necessidade de TH (15). A técnica deve permanecer como 1ª opção terapêutica mesmo em relação ao TH, devido a ter uma elevada capacidade de adiar a necessidade do mesmo (48). No que diz respeito à taxa de SFN, doentes que apresentam SFN 2 anos pós-KPE têm grande probabilidade de atingir a idade adulta (17). Com a KPE é possível obter valores satisfatórios de eliminação da icterícia, sendo de notar que esta sofre um declínio em pacientes com idade superior a 90 dias (16), e que o tempo de eliminação da mesma influencia negativamente o prognóstico da KPE.

Estudos sugerem que os marcadores pré-cirúrgicos mais fiáveis na predição precoce do prognóstico pós-cirúrgico da KPE poderão ser os níveis pré-KPE de BD e AST (21). Os marcadores pós-cirúrgicos mais fiáveis na predição precoce do prognóstico pós-cirúrgico da KPE são a descida de 20% da BT ao 7º dia pós-KPE e um rácio $BT_7/BT_0 < 0,8$ (32).

No que toca à janela terapêutica de acordo com a idade do paciente, estudos sugerem que a idade tem um efeito deletério no desfecho pós-cirúrgico dos doentes, muitas vezes sendo um fator que contribui para menor SFN e necessidade de transplante mais precoce (18). No entanto, como defendem os próprios autores, este raciocínio deve ser tido em conta não no uso da idade como critério para realização ou não de procedimentos terapêuticos, mas sim para montar uma estratégia de rastreio mais eficaz. Uma importante reflexão a fazer com estes estudos é que continua a ser essencial identificar precocemente a CN e diagnosticar corretamente a AB para que a KPE possa ser realizada antes dos 60 dias de vida ou idealmente antes dos 45 dias, de modo a otimizar as hipóteses de um bom prognóstico pós-cirúrgico. Tendo por base estes resultados, também apoiados por outros estudos, sugere-se que a idade não deve ser critério para adiar a realização de KPE (19).

No que diz respeito à necessidade de reoperação após uma 1ª KPE, os resultados indicam que a mesma tem efeitos negativos em pacientes listados e mais tarde sujeitos a TH, com potenciais complicações letais como a perfuração intestinal (59) e que a opção terapêutica após a KPE para assegurar a sobrevivência a longo prazo deve ser o TH e não a reoperação (60). A pesquisa efetuada nesta dissertação sugere que o ponto-chave nesta questão é identificar quais os pacientes que mais se enquadram em indicações para revisão cirúrgica, pois o TH pode ser o método terapêutico preferencial nesta situação.

Vários estudos apontam que os principais fatores de risco para complicações precoces após a KPE são nascimento prematuro, baixo peso à nascença, baixo rendimento dos cuidadores, anomalia cardíaca *major*, estar dependente de um prestador de saúde privado, cirrose descompensada, colangite, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crônicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio (36). Os principais fatores de risco para complicações tardias (até 1 ano) após a KPE incluem nascimento prematuro, baixo peso à nascença, anomalia cardíaca *major*, anomalia gastrointestinal, baixo rendimento, estar dependente de um prestador de saúde privado, ser operado num hospital de estatuto não académico, cirrose descompensada, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crônicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio e internamento com duração superior a 7 dias (36).

O principal subgrupo de risco para realização da KPE é o subgrupo CABA. No momento da KPE estes pacientes apresentam uma mortalidade pós-cirúrgica 10 vezes superior ao controlo (8). O principal diagnóstico diferencial a excluir antes da realização da KPE é o SA. No que diz respeito a variações anatómicas, os padrões Tipo I-quistico e Tipo II apresentam melhor prognóstico que os Tipos I e III (16).

Relativamente à terapêutica farmacológica adjuvante pós-cirúrgica, a pesquisa efetuada indica que as terapêuticas farmacológicas mais aceites são os antibióticos para diminuir a ocorrência de colangite e o ácido ursodesoxicólico (UDCA) para melhorar a hidroflicidade do ácido biliar. O uso de esteroides no período pós-operatório não apresenta benefícios em relação à terapêutica sem os mesmos, existindo estudos multicentro cujos resultados não sustentam o seu uso. A nível de terapêutica antiviral, deve ser preconizado o rastreio da infeção do CMV e respetiva terapia antirretroviral em caso de infeção, mas mais investigação é necessária (12).

As complicações mais comumente associadas à KPE são colangite, icterícia progressiva, HTP e insuficiência hepática com necessidade de transplante (41). A complicação mais associada a um pior prognóstico parece ser a colangite pós-operatória (45). As principais recomendações cirúrgicas para evitar erros na técnica da KPE são fechar o defeito mesentérico e assegurar o jejuno para evitar perfuração intestinal e suturas dadas com linha fina e horizontalmente para não obstruir ductos biliares e assegurar desta forma a drenagem biliar (40). Apesar de ser *gold standard*, é necessário apelar à uniformização da KPE a nível de protocolos cirúrgicos (52).

A tabela 6 resume as principais características da KPE como método cirúrgico:

Caraterísticas da KPE como método cirúrgico
Reduz a necessidade de TH até atingir a idade adulta
A SFN 2 anos pós-KPE indica grande probabilidade de atingir a idade adulta
Elevada taxa de eliminação da icterícia. No entanto existe declínio em pacientes com idade superior a 90 dias
O aumento do tempo da icterícia influencia negativamente o prognóstico da KPE
Marcadores pré-cirúrgicos com valor preditivo: níveis séricos de BD e AST
Marcadores pós-cirúrgicos com valor preditivo: descida de 20% da BT ao 7º dia e rácio BT7/BT0<0,8
A idade do paciente não deve ser critério para adiar a realização de KPE. No entanto, a mesma tem um efeito deletério no desfecho pós-cirúrgico dos doentes, requerendo identificação precoce da CN e diagnóstico da AB de modo que a KPE possa ser realizada <60 dias de vida (idealmente <45 dias)
A reoperação após uma 1ª KPE tem efeitos negativos em pacientes listados e mais tarde sujeitos a TH, com potenciais complicações letais. Deve-se identificar quais os pacientes que mais se enquadram em indicações para revisão cirúrgica, uma vez que o TH é preferencial
Fatores de risco para complicações precoces (até 30 dias) após a KPE: nascimento prematuro, baixo peso à nascença, baixo rendimento dos cuidadores, anomalia cardíaca <i>major</i> , estar dependente de um prestador de saúde privado, cirrose descompensada, colangite, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crónicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio
Fatores de risco para complicações precoces (até 30 dias) após a KPE: nascimento prematuro, baixo peso à nascença, baixo rendimento dos cuidadores, anomalia cardíaca <i>major</i> , estar dependente de um prestador de saúde privado, cirrose descompensada, colangite, septicemia, bacteriemia, anemia por perdas crónicas, desequilíbrios hidroeletrólíticos e alta diretamente para o domicílio
Subgrupos de risco para realização da KPE: CABA (mortalidade pós-cirúrgica 10 vezes superior ao controlo).
Diagnóstico diferencial a considerar previamente à realização da KPE: SA
Variações anatómicas com pior prognóstico: AB Tipos I e III
Terapêutica farmacológica adjuvante pós-cirúrgica: antibióticos e UDCA. Uso de esteroides no período pós-operatório não apresenta benefícios significativos. Rastreamento de CMV deve ser feito e aplicar terapia antiviral se positivo
Complicações mais comumente associadas à KPE: colangite, icterícia progressiva, HTP e insuficiência hepática com necessidade de transplante, sendo a colangite pós-operatória a que se associa a um pior prognóstico
Recomendações cirúrgicas para evitar erros: fechar o defeito mesentérico e assegurar o jejuno, suturar com linha fina e horizontalmente, uniformizar da KPE a nível de protocolos cirúrgicos

AB: Atresia Biliar; AST: Aspartato Aminotransferase; BD: Bilirrubina Direta; BT: Bilirrubina Total; CABA: Cardiac Associated Biliary Atresia; CN: Colestase Neonatal; CMV: Citomegalovírus; HTP: Hipertensão Portal; KPE: Portoenterostomia de Kasai; SA: Síndrome de Alagille; SFN: Sobrevida do Fígado Nativo; TH: Transplante Hepático; UDCA: Ácido Ursodesoxicólico.

No que toca à LPE, esta pode ser utilizada como terapêutica de 2ª linha após a KPE em doentes que obtenham drenagem biliar após a mesma, desde que efetuada em centros com cirurgiões experientes, e apenas em casos nos quais a KPE não tenha benefício (62), uma vez que necessita da mão de cirurgiões muito experientes e apresenta limitações inerentes ao movimento dos instrumentos laparoscópicos, à exposição reduzida do hilo hepático e à dificuldade da obtenção da hemostase por digitopressão (50). O volume de sangramento é significativamente menor na LPE (54). No entanto, a pesquisa realizada sugere que este dado não se traduz clinicamente num melhor prognóstico para os pacientes, pois esta técnica associa-se a um elevado número de complicações intraoperatórias e pós-operatórias, que no seu conjunto resultam numa menor SFN e num pior prognóstico para

os pacientes. Outro aspeto particular associado à LPE é o facto de ter uma curva de aprendizagem longa devido à complexidade do procedimento (64). Existem certas modificações, como a adição de uma *spur valve*, que podem melhorar alguns parâmetros cirúrgicos da LPE (65). Outras formas de aprimorar a técnica já se encontram também em estudo, tais como a MLPE. A eventual adaptação da técnica cirúrgica da LPE poderá resultar em melhores prognósticos pós-cirúrgicos em comparação com a técnica tradicional da LPE (66), o que demonstra que, apesar de pouco aprimorada em relação à KPE, poderá haver margem de melhoria na LPE no futuro (65).

A tabela 7 resume as principais características da LPE como método cirúrgico:

Caraterísticas da LPE como método cirúrgico
Pode ser utilizada como terapêutica de 2ª linha após a KPE em doentes que obtenham drenagem biliar após a mesma
Deve ser efetuada em centros com cirurgiões experientes, e apenas em casos nos quais a KPE não tenha benefício
Limitações: necessidade de cirurgiões muito experientes, difícil movimentação dos instrumentos laparoscópicos, exposição reduzida do hilo hepático, dificuldade de obtenção da hemóstase, curva de aprendizagem longa
Possíveis Modificações LPE: adição de uma <i>spur valve</i> e MLPE. Ambas podem resultar em melhores prognósticos pós-cirúrgicos em comparação com a técnica tradicional

KPE: Portoenterostomia de Kasai; LPE: Portoenterostomia Laparoscópica; MLPE: LPE Modificada.

Relativamente à comparação de parâmetros cirúrgicos, a duração da operação é significativamente menor na KPE do que na LPE (54). Comparada com a LPE, a KPE apresenta menor taxa de falência precoce, melhor taxa de drenagem biliar, SFN mais alta, menor ocorrência de complicações pós-cirúrgicas (50) e maior taxa de sucesso (39). A LPE apresenta muito mais complicações relacionadas com a preparação cirúrgica, tais como hipotermia induzida e edema das vias aéreas superiores devido a um maior volume de infusão anestésica necessária para realizar a LPE, em comparação com a KPE (56). Dentro das modificações cirúrgicas da KPE, tais como a MKPE e EKPE, os dados favorecem o desfecho pós-cirúrgico a médio prazo, nomeadamente na taxa de eliminação da icterícia, que é mais elevada na MKPE em relação à EKPE (58). Apesar destas modificações favorecerem um melhor prognóstico em relação à KPE na sua forma original em alguns parâmetros, é de ressaltar que dentro das técnicas alternativas/modificadas a LPE mostra ser a mais viável (57).

A tabela 8 compara os principais parâmetros entre as várias técnicas cirúrgicas:

	Comparação de parâmetros nas técnicas cirúrgicas					
	KPE	MKPE	EKPE	LPE	LPE+Spur Valve	MLPE
Sangramento (mL)	50 (5-363)	n/d	n/d	25 (5-58)	>LPE, <KPE	>LPE, <KPE
SFN (%)	49,3%-79,9% (10A); 40,6%-78,5% (20A)	>LPE	>LPE	45% (10A)	>LPE, <KPE	>LPE, <KPE
Eliminação icterícia (%)	60,9%-74,9%	>EKPE, <KPE/LPE/MLPE	----	<KPE, >MKPE, >EKPE	>LPE, <KPE	>LPE, <KPE
Duração (minutos)	281 (163-395)	n/d	n/d	307 (253-448)	n/d	n/d
Falência Precoce (%)	38,5%	n/d	n/d	66,6%	n/d	N/d
Drenagem biliar (%)	62%	n/d	n/d	<62%	n/d	n/d
Complicações intraoperatórias	<LPE	<LPE	<LPE	++++	<LPE, >KPE	<LPE, >KPE
Complicações pós-operatórias	<LPE	<LPE	<LPE	++++	<LPE, >KPE	<LPE, >KPE
Taxa de sucesso (%)	82%	n/d	n/d	42%	>LPE, <KPE	>LPE, <KPE
Morosidade da preparação cirúrgica	----	<LPE	<LPE	++++	<LPE, >KPE	<LPE, >KPE
Normalização marcadores prognósticos (3BM)	++++	n/d	n/d	<KPE	n/d	n/d

EKPE: Portoenterostomia Alargada; KPE: Portoenterostomia de Kasai; LPE: Portoenterostomia Laparoscópica; MKPE: KPE Modificada; MLPE: LPE Modificada; SFN: Sobrevida do Fígado Nativo.

Por último, segue-se abaixo o Algoritmo de Abordagem Cirúrgica da AB:

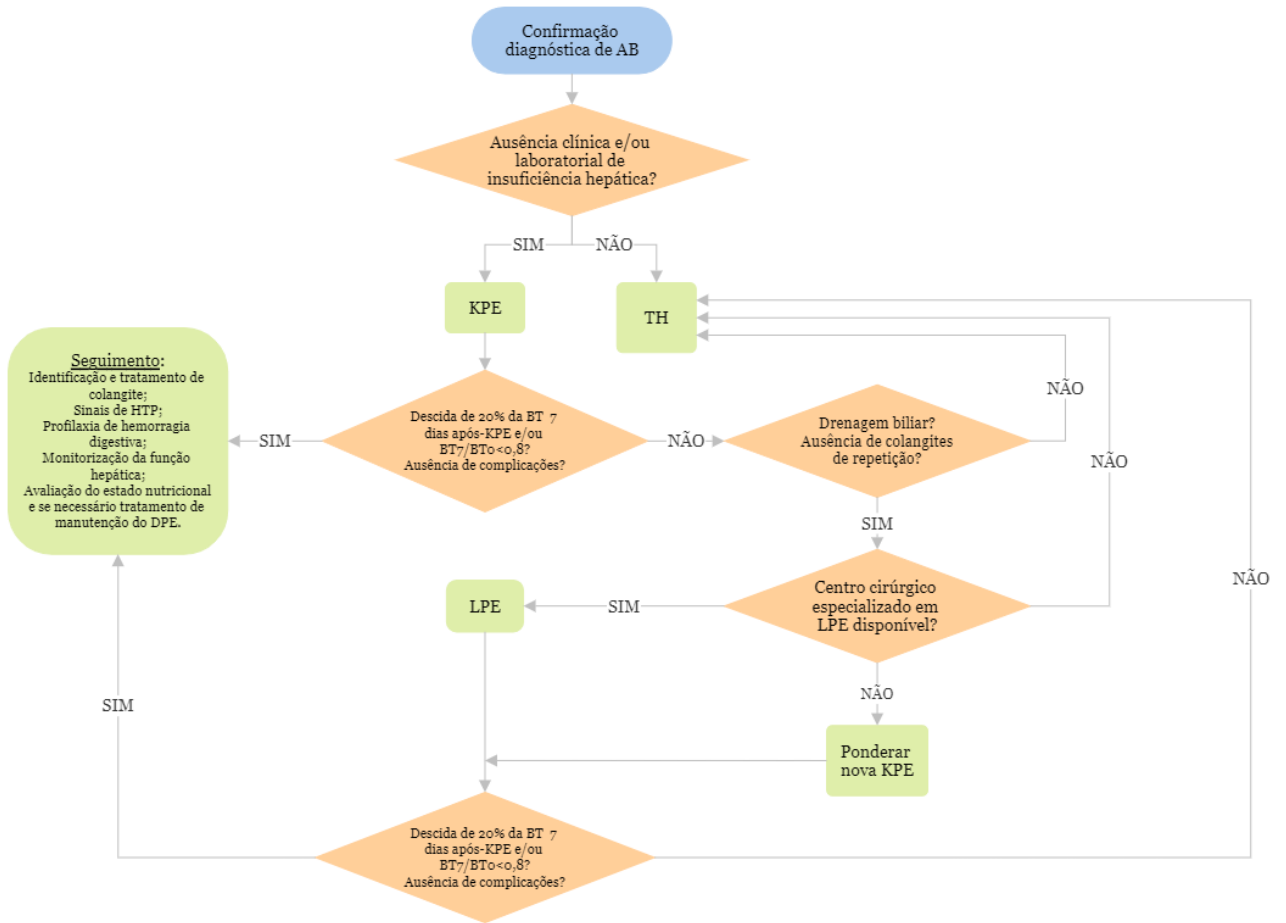


Figura 7: Algoritmo de Abordagem Cirúrgica Da Atresia Biliar. Após a confirmação diagnóstica de AB, é necessário verificar a presença clínica e/ou laboratorial de insuficiência hepática. Caso esteja presente, o paciente é direcionado para TH. Caso não esteja presente, o paciente é submetido a KPE e posterior reavaliação pós-cirúrgica. Em casos selecionados onde exista um centro cirúrgico especializado após insucesso da KPE inicial, é possível ponderar a LPE ou a realização de uma nova KPE, devendo ambas ser alvo de uma avaliação posterior cuidada.

8. Referências Bibliográficas

1. Moore K, Dalley A, Argur A. Abdomen. In: Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 404–552.
2. Nagy P, Thorgeirsson S, Grisham J. Organizational Principles of the Liver. In: Arias I, Alter H, Boyer J, Cohen D, Shafritz D, Thorgeirsson S, et al., editors. The Liver: Biology and Pathobiology. 6th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Ltd; 2020. p. 3–13.
3. Santos J, Carvalho E, Seixas R. Colestase Neonatal. In: Silva L, Ferreira C, Carvalho E, editors. Hepatologia Em Pediatria. 1st ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2012. p. 225–68.
4. Santos J, Silveira T. Atresia Biliar. In: Silva L, Ferreira C, Carvalho E, editors. Hepatologia em Pediatria. 1st ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2012. p. 269–302.
5. Battaglin C. Atresie Des Voies Biliaires Extra-Hepatiques: Revue Des Cas Genevois Sur 12 Ans. Genève: Université de Genève; 2002.
6. Wildhaber BE. Biliary Atresia: 50 Years after the First Kasai. ISRN Surg. 2012 Dec 6;2012:1–15. doi: 10.5402/2012/132089
7. Pakarinen MP, Rintala J, Pakarinen M. Surgery of biliary atresia. Scandinavian Journal of Surgery. 2011;100(1):49–53.
8. Aldeiri B, Giamouris V, Pushparajah K, Miller O, Baker A, Davenport M. Cardiac-associated biliary atresia (CABA): A prognostic subgroup. Arch Dis Child. 2021 Jan 1;106(1):68–72. doi: 10.1136/archdischild-2020-319122
9. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary atresia: Clinical phenotypes and aetiological heterogeneity. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. doi: 10.3390/jcm10235675
10. 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 Dec 1;22(12):846–54. doi: 10.1002/jhbp.297
11. Quelhas P, Breton MC, Oliveira RC, Cipriano MA, Teixeira P, Cerski CT, et al. HIF-1alpha-pathway activation in cholangiocytes of patients with biliary atresia: An immunohistochemical/molecular exploratory study. J Pediatr Surg. 2023 Mar 1;58(3):587–94. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.08.020

12. 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 Nov 1;11(21). doi: 10.3390/jcm11216601
13. Chardot C, Darwish AA, Jacquemin E. Atrésie des voies biliaires. *EMC- Hépatologie*. 2009;4(4):1–12. doi: 10.1016/s1155-1976(09)31619-8
14. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, et al. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatopertoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *Journal of Pediatrics*. 2016 Mar 1;170:211-217.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.058
15. 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*. 2013;58(6):1209–17. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.040
16. Sasaki H, Nio M, Ando H, Kitagawa H, Kubota M, Suzuki T, et al. Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta hepatis influence short- and long-term prognoses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021 Nov 1;28(11):931–41. doi: 10.1002/jhbp.989
17. Witt M, Wessel DBEV, Kleine RHJD, Bruggink JLM, Hulscher JBF, Verkade HJ. Prognosis of biliary atresia after 2-year survival with native liver: A nationwide cohort analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(6):689–94. doi: 10.1097/MPG.0000000000002130
18. 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 May;123(5):1280–6. doi: 10.1542/peds.2008-1949
19. Ramachandran P, Safwan M, Tamizhvanan V, Balaji M, Unny A, Vij M, et al. Age is not a criterion in patient selection for kasai portoenterostomy. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019 Oct 1;24(4):271–4. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_182_18
20. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The Outcome of the Older (≥ 100 Days) Infant with Biliary Atresia. *J Pediatr Surg*. 2004;39(4):575–81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.014
21. Goda T, Kawahara H, Kubota A, Hirano K, Umeda S, Tani G, et al. The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation. *J Pediatr Surg*. 2013 Dec;48(12):2373–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.009

22. Rodeck B, Becker AC, Gratz KF, Petersen C. Early predictors of success of Kasai operation in children with biliary atresia. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2007;17(5):308–12. doi: 10.1055/s-2007-965518
23. Yassin NA, El-Tagy G, Abdelhakeem ON, Asem N, El-Karaksy H. Predictors of short-term outcome of kasai portoenterostomy for biliary atresia in infants: A single-center study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May 1;23(3). doi: 10.5223/PGHN.2020.23.3.266
24. Superina R, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman F, et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of kasai hepatportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg*. 2011 Oct;254(4):577–85. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182300950
25. Garcia A V., Ladd MR, Crawford T, Culbreath K, Tetteh O, Alaish SM, et al. Analysis of risk factors for morbidity in children undergoing the Kasai procedure for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2018 Aug 1;34(8):837–44. doi: 10.1007/s00383-018-4298-1
26. Quelhas P, Jacinto J, Cerski C, Oliveira R, Oliveira J, Carvalho E, et al. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis—A Critical Appraisal. *Healthcare*. 2022 Oct 1;10(10):2012. doi: 10.3390/healthcare10102012
27. Liu Y, Wang H, Dong C, Feng J xiong, Huang Z hua. Clinical Features and Genetic Analysis of Pediatric Patients with Alagille Syndrome Presenting Initially with Liver Function Abnormalities. *Curr Med Sci*. 2018 Apr 1;38(2):304–9. doi: 10.1007/s11596-018-1879-0
28. Gunadi, Kaneshiro M, Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Okajima H, et al. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille Syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *J Pediatr Surg*. 2019 Nov 1;54(11):2387–91. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022
29. Goneidy A, Ong EGP. Effect of previous abdominal surgery and gallbladder appearance on biliary atresia outcomes. *J Pediatr Surg*. 2018 Feb 1;53(2):274–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.018
30. Duché M, Fabre M, Kretschmar B, Serinet M-O, Gauthier F, Chardot C. Prognostic Value of Portal Pressure at the Time of Kasai Operation in Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):640–5. doi: 10.1097/01.mpg.0000235754.14488.f9

31. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD, Lelli JL, et al. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg.* 2003 Oct 1;38(10):1480–5. doi: 10.1016/S0022-3468(03)00499-8
32. Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, Rajatapiti P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y, et al. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2016 Oct 1;32(10):927–31. doi: 10.1007/s00383-016-3951-9
33. 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 Journal of Pediatrics.* 2018 Apr 1;14(2):191–6. doi: 10.1007/s12519-018-0139-5
34. Shpoliansky M, Tobar A, Mozer-Glassberg Y, Rosenfeld Bar-Lev M, Shamir R, Shafir M, et al. Portal plate bile duct diameter in biliary atresia is associated with long-term outcome. *Pediatr Surg Int.* 2022 Jun 1;38(6):825–31. doi: 10.1007/s00383-022-05113-2
35. Harumatsu T, Muraji T, Masuya R, Ohtani H, Nagai T, Yano K, et al. Microvascular proliferation of the portal vein branches in the liver of biliary atresia patients at Kasai operation is associated with a better long-term clinical outcome. *Pediatr Surg Int.* 2019 Dec 1;35(12):1437–41. doi: 10.1007/s00383-019-04579-x
36. Ryon EL, Parreco JP, Sussman MS, Quiroz HJ, Willobee BA, Perez EA, et al. Drivers of Hospital Readmission and Early Liver Transplant after Kasai Portoenterostomy. *Journal of Surgical Research.* 2020 Dec 1;256:48–55. doi: 10.1016/j.jss.2020.06.019
37. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia the start randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1750–9. doi: 10.1001/jama.2014.2623
38. Phelps HM, Robinson JR, Chen H, Lockett TR, Conroy PC, Gillis LA, et al. Enhancing Recovery After Kasai Portoenterostomy With Epidural Analgesia. *Journal of Surgical Research.* 2019 Nov 1;243:354–62. doi: 10.1016/j.jss.2019.05.059
39. Grisotti G, Cowles RA. Complications in pediatric hepatobiliary surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Dec 1;25(6):388–94. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.10.004

40. Karrer FM, Roach JP. Error traps and culture of safety in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Jun 1;28(3):135–8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2019.04.017
41. Tsao KJ, Rosenthal P, Dhawan K, Danzer E, Sydorak R, Hirose S, et al. Comparison of drainage techniques for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2003 Jul 1;38(7):1005–7. doi: 10.1016/S0022-3468(03)00180-5
42. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Vol. 240, *Annals of Surgery.* 2004. p. 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
43. Calinescu AM, Wilde JCH, Korff S, McLin VA, Wildhaber BE. Perioperative Complications after Kasai Hepatopertoenterostomy: Data from the Swiss National Biliary Atresia Registry. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2020 Aug 1;30(4):364–70. doi: 10.1055/s-0039-1692686
44. Khirallah MG, Bustangi N, Kamal J, Kurdi M, Hassan HS, El-dessouki NI, et al. Peri-Kasai portoenterostomy sutures anchoring the jejunal loop to Glisson capsule: A novel modification to reduce the incidence of cholangitis: peri-Kasai portoenterostomy anchor of jejunal loop. *Asian J Surg.* 2023 Jan 1;46(1):89–93. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.01.099
45. Madadi-Sanjani O, Brendel J, Uecker M, Pfister ED, Baumann U, Ohlendorf J, et al. Accumulation of Postoperative Unexpected Events Assessed by the Comprehensive Complication Index® as Prognostic Outcome Parameters for Kasai Procedure. *Children.* 2022 Oct 1;9(10). doi: 10.3390/children9101590
46. Sasaki H, Tanaka H, Nio M. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 2017 Dec 1;33(12):1327–33. doi: 10.1007/s00383-017-4163-7
47. Patel KR, Harpavat S, Khan Z, Dhingra S, Quintanilla N, Firan M, et al. Biliary Atresia Patients With Successful Kasai Portoenterostomy Can Present With Features of Obliterative Portal Venopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jul 1;71(1):91–8. doi: 10.1097/MPG.0000000000002701
48. Yoeli D, Choudhury RA, Sundaram SS, Mack CL, Roach JP, Karrer FM, et al. Primary vs. salvage liver transplantation for biliary atresia: A retrospective cohort study. *J Pediatr Surg.* 2022 Oct 1;57(10):407–13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.027
49. Stagg H, Cameron BH, Ahmed N, Butler A, Jimenez-Rivera C, Yanchar NL, et al. Variability of diagnostic approach, surgical technique, and medical management for

- children with biliary atresia in Canada — Is it time for standardization? *J Pediatr Surg.* 2017 May 1;52(5):802–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.041
50. Wong KKY, Chung PHY, Chan KL, Fan ST, Tam PKH. Should open Kasai portoenterostomy be performed for biliary atresia in the era of laparoscopy? *Pediatr Surg Int.* 2008 Aug;24(8):931–3. doi: 10.1007/s00383-008-2190-0
 51. Betalli P, Cheli M, Colusso MM, Casotti V, Alberti D, Ferrari A, et al. Association between Kasai portoenterostomy at low caseload centres and transplant complications in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2022 Sep 1;57(9):223–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.030
 52. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2016 Dec 1;51(12):2105–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.047
 53. Nakamura H, Koga H, Cazares J, Okazaki T, Lane GJ, Miyano G, et al. Comprehensive assessment of prognosis after laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2016 Feb 1;32(2):109–12. doi: 10.1007/s00383-015-3820-y
 54. Murase N, Uchida H, Ono Y, Tainaka T, Yokota K, Tanano A, et al. A new era of laparoscopic revision of kasai portoenterostomy for the treatment of biliary atresia. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi: 10.1155/2015/173014
 55. Chan KWE, Lee KH, Wong HYV, Tsui SYB, Mou JWC, Tam YHP. Ten-year native liver survival rate after laparoscopic and open kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.* 2019 Jan 1;29(1):121–5. doi: 10.1089/lap.2018.0350
 56. Sato T, Nishiwaki K. Retrospective investigation about anesthetic management of biliary atresia in children: laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy. *JA Clin Rep.* 2019 Dec;5(1). doi: 10.1186/s40981-019-0228-z
 57. Wada M, Nakamura H, Koga H, Miyano G, Lane GJ, Okazaki T, et al. Experience of treating biliary atresia with three types of portoenterostomy at a single institution: Extended, modified Kasai, and laparoscopic modified Kasai. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(9):863–70. doi: 10.1007/s00383-014-3551-5
 58. Abe E, Koga H, Nakamura H, Ochi T, Seo S, Lane GJ, et al. Mid-term outcome of postoperative biliary atresia patients according to level of transection of the biliary

- remnant and depth of suturing. *Pediatr Surg Int.* 2022 May 1;38(5):701–6. doi: 10.1007/s00383-022-05097-z
59. Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N, et al. Effect of repeat kasai hepatic portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2013 Jun;11(3):259–63. doi: 10.6002/ect.2012.0188
 60. Nakamura H, Kawano T, Yoshizawa K, Nakajima H, Suda K, Koga H, et al. Long-term follow-up for anicteric survival with native liver after redo Kasai: a first report. *J Pediatr Surg.* 2016 Dec 1;51(12):2109–12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.049
 61. Bondoc AJ, Taylor JA, Alonso MH, Nathan JD, Wang Y, Balistreri WF, et al. The beneficial impact of revision of kasai portoenterostomy for biliary atresia: An institutional study. *Ann Surg.* 2012 Mar;255(3):570–6. doi: 10.1097/SLA.ob013e318243a46e
 62. Kato D, Uchida H, Amano H, Hinoki A, Shirota C, Sumida W, et al. Laparoscopic revision of Kasai portoenterostomy after initial laparoscopic portoenterostomy in patients with biliary atresia: a limited but positive effect on native liver survival. *Pediatr Surg Int.* 2022 Dec 1;38(12):1821–7. doi: 10.1007/s00383-022-05235-7
 63. Nakamura H, Murase N, Koga H, Cazares J, Lane GJ, Uchida H, et al. Classification of biliary atresia in the laparoscopic era. *Pediatr Surg Int.* 2016 Dec 1;32(12):1209–12. doi: 10.1007/s00383-016-3973-3
 64. Li Z, Ye Y, Wu Z, Wang B. Learning Curve Analysis of Laparoscopic Kasai Portoenterostomy. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.* 2017 Sep 1;27(9):979–82. doi: 10.1089/lap.2016.0204
 65. Yasui A, Hinoki A, Amano H, Shirota C, Tainaka T, Sumida W, et al. Adding a spur valve to laparoscopic portoenterostomy for patients with biliary atresia can achieve a high jaundice clearance rate and lower the number of episodes of cholangitis. *Pediatr Surg Int.* 2022 Dec 1;38(12):1881–5. doi: 10.1007/s00383-022-05230-y
 66. Li B, Chen BW, Xia LS. Experience of treating biliary atresia with laparoscopic-modified Kasai and laparoscopic conventional Kasai: a cohort study. *ANZ J Surg.* 2021 Jun 1;91(6):1170–3. doi: 10.1111/ans.16872