

Atresia biliar: Investigação e diagnóstico precoce

Biliary atresia: Investigation and early diagnosis

Monique Almeida Vaz ¹, Felipe Rocha Silva ¹, Bruna Evellyn de Lima Alves ¹, Izabela Rodrigues Figueiredo ¹, Ana Raquel Nascimento Lawall ¹, Ana Raquel Souza de Azevedo ¹, Larissa Araújo Dutra de Carvalho ¹, Fernanda Salustiano Costa Rocha ², Carlos Henrique Roriz da Rocha ²

Resumo

A atresia biliar (AB) é uma doença que acomete a via biliar extra-hepática, causando sua obstrução e desencadeamento de síndrome colestática no período neonatal. O presente trabalho visa relatar um caso de paciente pediátrico diagnosticado com atresia biliar e dissertar sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos, investigação diagnóstica e conduta terapêutica desta enfermidade; ressaltando a necessidade do rastreio efetivo dos casos de colestase hepática, com o intuito de realizar o diagnóstico precoce de AB. Verifica-se que o atendimento especializado no período neonatal almejava maior sobrevida do paciente com o fígado nativo e menor demanda de transplante hepático a curto prazo.

Palavras chave: Colestase extra-hepática; Icterícia neonatal; Atresia biliar; Diagnóstico precoce

Abstract

Biliary atresia (BA) is a disease that affects the extrahepatic bile duct, leading to obstruction and triggering cholestatic syndrome in the neonatal period. This paper describes a clinical case of pediatric patient diagnosed with biliary atresia and aims to define about the clinical and epidemiological aspects of BA, its diagnostic investigation and the therapeutic management of this disease, highlighting the importance of the effective screening of hepatic cholestasis in order to perform the early diagnosis. In conclusion, the specialized care in the neonatal period craves longer survival with native liver and lower demand for liver transplantation in the short term.

Keywords: Extrahepatic cholestasis; Neonatal jaundice; Biliary atresia; Early diagnosis

Introdução

A atresia biliar (AB) é uma doença que acomete a árvore biliar extra-hepática, com origem idiopática e evolução

progressiva, caracterizada por achados patológicos fibro-obliterativos das vias biliares, resultando em sua obstrução exclusivamente no período neonatal¹. A

1. Graduando do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Docente, médico pediatra, do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: moniquevazz@gmail.com

Recebido em 12/04/2016

Aceito, após revisão, em 26/04/2016

Atresia biliar

doença é classificada em duas categorias: atresia biliar embrionária e perinatal¹.

A incidência global de atresia biliar é cerca de um caso em 10.000 a 20.000 nascidos vivos², sendo a causa mais comum de indicação cirúrgica em casos de icterícia neonatal e a maior causa de transplante de fígado em crianças³. Os dados brasileiros são concordantes com os dados epidemiológicos mundiais, apresentando predomínio em crianças do sexo feminino e prevalência da forma perinatal^{4,5}.

A AB perinatal é caracterizada por ductos biliares pÉrvios ao nascimento, mas que sofrem danos durante o perÍodo perinatal, ocasionando reaÇão inflamatÓria e esclerosante, o que acarreta a obliteraÇão da árvore biliar e colestase⁶. Essa forma de atresia biliar corresponde a cerca de 88% dos casos de AB no Brasil⁴. Geralmente, o recém-nascido acometido, nasce sem icterÍcia, mas nos primeiros dois meses de vida torna-se ictérico e progressivamente desenvolve acolia fecal, podendo levar a uma sÍndrome desabsortiva que culmina em déficit ponderal⁶.

A atresia biliar embrionária ou sÍndrome de malformaÇão esplnica associada a AB ocorre em 10 a 15% das crianÇas com AB⁵. Nesta forma da doenÇa, a árvore biliar extra-hepática pode não ter sido formada e a associaÇão com malformaÇões estruturais são

frequentes⁵. A anomalia mais comum é a sÍndrome da poliesplnia, uma alteraÇão da lateralidade observada em portadores de atresia, caracterizada pela presenÇa de poliesplnia ou asplnia, associada a fÍgado na linha média, interrupÇão da veia cava inferior, veia porta pr-duodenal, *situs inversus* e/ou má rotaÇão intestinal⁶. Outras anomalias congnitas também podem, como anormalidades cardÍacas, pâncreas anular, sÍndrome dos cÍlios imÓveis, atresia duodenal, atresia esofágica, rins policÍsticos, fissura palatina e atresia jejunal¹. A causa de AB é desconhecida, no entanto existem mecanismos que têm sido relacionados à fisiopatologia da doenÇa: processos infecciosos, tÓxicos, genéticos e imunes⁵.

O presente estudo relata a ocorrência de AB em lactente, cujos sinais e sintomas evidenciaram-se nas primeiras seis semanas de idade, e visa explicar sobre os aspectos clÍnicos, epidemiolÓgicos, diagnÓsticos e terapêuticos da enfermidade, enfatizando a sequência de investigaÇão diagnÓstica e a importância do rastreio precoce da sÍndrome colestática.

Relato de caso

Paciente A.J.C.A, idade de 6 semanas, parda, sexo feminino, filha de pais não consanguÍneos, peso de 4,835 Kg  admissão, nascida de parto normal, a termo,

com quadro de olhos amarelados desde o nascimento. A mãe relata que a paciente apresentou-se icterícia ao nascer, em zona 5 de Kramer, com posterior resolução parcial do quadro, persistindo apenas a icterícia conjuntival. Às 4 semanas de vida, evoluiu com hipocolia e colúria, quando buscou atendimento médico e os exames laboratoriais evidenciaram Bilirrubina Total= 14,21 mg/dL, Bilirrubina Direta: 7,01 mg/dL e Bilirrubina Indireta = 7,2 mg/dL. Nos antecedentes perinatais, verifica-se ausência de incompatibilidade ABO/Rh, sem diagnóstico de patologias ao nascimento e alta hospitalar com 24 horas de vida, com peso de 3,620Kg. Os testes de triagens metabólica, ocular, cardíaca ou auditiva tiveram resultados normais. Paciente não apresentou histórico familiar de hepatopias.

Ao exame físico, fâcies atípica, em Bom Estado Geral (BEG), eupneica, normocárdica, corada, nutrida, hidratada, icterícia cutânea (2+/4+), acianótica, afebril, sem petéquias ou equimoses. Abdome flácido, indolor, com ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias ou sinais de irritação peritoneal. Sem outras alterações nos demais sistemas.

Discussão

A colestase neonatal caracteriza-se pelo distúrbio de excreção da bile, em que há

elevação da bilirrubina direta (BD), e é uma urgência pediátrica, sendo imprescindível conhecer os diagnósticos diferenciais de AB, a fim de prever o prognóstico e conduzir a terapêutica⁷. A colestase pode ser de origem extra ou intra-hepática⁸. A etiologia extra-hepática é marcadamente representada pela atresia biliar, responsável por 30% dos casos em geral⁹. Em relação as causas intra-hepáticas, há uma variedade de diagnósticos diferenciais que incluem, por ordem de frequência, infecções virais (15%), a deficiência de alfa-1-antitripsina (A1AT - 10%), síndrome de Alagille (5%), diferentes tipos de colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC - 5%), erros inatos do metabolismo (3%), anomalias cromossômicas (2%) e miscelânea com 1% (deficiência endócrina, fibrose cística, asfixia, litíase do ducto biliar comum, colangite esclerosante neonatal)⁹. Ainda dentro deste grupo, há uma grande porcentagem de neonatos com colestase que permanecem sem diagnóstico etiológico, caracterizados com hepatite neonatal idiopática (30%)^{9,10}.

Considerando-se a AB, sua apresentação clínica manifesta-se com icterícia persistente, hipocolia ou acolia e colúria em lactentes^{11,12}. Ressalta-se que a icterícia é o primeiro sinal clínico da atresia biliar, que pode se apresentar desde o nascimento até oito semanas de vida, sendo

Atresia biliar

observada, inicialmente, apenas na esclera¹. Na forma embrionária da atresia biliar, observa-se que o quadro icterício inicia-se nas três primeiras semanas de vida, com maior probabilidade de manifestar-se logo ao nascimento¹³. Nestes casos, também apresentam baixo peso para a idade e outras malformações associadas^{13,14}. Já na sua forma perinatal, a icterícia e a hipocolia tendem a manifestar-se entre a segunda e oitava semanas de vida, e o peso é adequado para a idade, em sua maioria^{13,15,16}. Em geral, os pacientes acometidos apresentam bom estado geral e nutricional até o surgimento dos sintomas da AB, quando há atraso no crescimento^{17,18}.

A paciente deste caso nasceu a termo e com peso adequado para a idade gestacional (p=90), manifestando icterícia desde o primeiro dia de vida. Na quarta semana, manifestou hipocolia e colúria, sem comprometimento severo do estado nutricional, visto que, com seis semanas de vida, estava com peso no escore Z entre 0 e 2 (adequado para a idade), de acordo com a curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde¹⁴. Tal fato corrobora com um perfil de AB perinatal, com peso adequado, apesar de icterícia precoce¹⁵.

Outro sinal que pode associar-se na AB é a esteatorreia decorrente da má absorção de gorduras, o que acarreta a desnutrição e

hemorragia por deficiência de vitaminas lipossolúveis^{12,13}. Na fase avançada da doença, são verificados hepatoesplenomegalia, circulação colateral, ascite, hemorragia digestiva alta e ruptura de varizes esofágicas, sinalizando um quadro de hipertensão portal e cirrose hepática^{12,13}.

Na anamnese, é fundamental o questionamento sobre uso de medicamentos (antibióticos, furosemida, hidrato de cloral, clorpromazina ou estrógenos), incompatibilidade do fator ABO, resultados de ultrassonografias pré-natais, dieta (uso de nutrição parenteral) e histórico familiar completo (hepatopatias)^{15,16}. Neste quesito, os antecedentes pessoais, familiares e patológicos da paciente não apontaram evidências para causas de origem hereditária, ambiental ou incompatibilidade sanguínea. A ausência de achados na ultrassonografia pré-natal também descartaram outras malformações associadas.

Já no exame físico, a análise global do paciente inclui a busca por sinais síndromicos para doenças genéticas que configuram o quadro de colestase como síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Alagille¹³. Com isso, descartou-se, inicialmente, este diagnóstico para o caso em questão, visto que não foram observadas fácies típica ou sinais clínicos evidentes para cromossomopatias ou defeitos embrionários¹⁹.

Na investigação diagnóstica, todos os recém-nascidos a termo que apresentam icterícia persistente por mais de 14 dias (considerando-se mais de 21 dias para aqueles nascidos pré-termo), devem ser avaliados quanto à hipótese de colestase, configurando o alerta amarelo preconizado pelo Ministério da Saúde⁷, o qual dita que se as fezes do neonato forem suspeitas (coloração esbranquiçada) ou houver a elevação da bilirrubina direta, deve-se encaminhar o paciente para serviços especializados^{7,12}. A paciente A.J.C.A. apresentou icterícia persistente desde o nascimento até as seis semanas de vida, com manifestação de hipocolia e colúria que caracterizam o quadro sintômico de colestase, motivando a investigação apurada de seu caso clínico².

A mensuração de BD acima de 20% da bilirrubina total (BT > 5 mg/dL) ou BD acima de 1 mg/dL (com BT ≤ 5 mg/dL) sugere uma síndrome colestatia¹⁷. Já o aumento das concentrações séricas de bilirrubina indireta (BI) orienta para hipótese de icterícia fisiológica, em que não há anormalidades no exame físico ou história de colúria e acolia¹⁷. Analisando os níveis de bilirrubina ao diagnóstico inicial da paciente A.J.C.A, constata-se BD com valor 56,5% acima da BT (14,21 mg/dL), determinando colestase expressiva^{2,3}.

Na atresia biliar, os exames laboratoriais resultam em aumento da bilirrubina total, que varia entre 5 a 8 mg/dL, sendo raramente maior que 12 mg/dL; e com predomínio de bilirrubina direta, que é geralmente menor que 8 mg/dL, mesmo se houver obstrução total dos ductos biliares¹³. Os níveis das enzimas hepáticas gama-glutamilttransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) são maiores que os valores de alanina aminotranferase (ALT) e aspartato aminotranferase (AST), que também estão elevados¹². A GGT é comumente mais elevada na atresia biliar do que em outras causas de colestase neonatal, especialmente quando correlacionada com os níveis esperados para a idade¹². Nos exames apresentados na descrição do caso, a BT evoluiu para 14,21 mg/dL, com FA ao nível de 2262 U/L e GGT=102 U/L, este último que não ultrapassou os valores de AST (234 U/L) e ALT (227 U/L), porém alerta para a gravidade do quadro¹³.

Quanto à função hepática, hipoalbuminemia e coagulopatia são sinais presentes na fase avançada da doença, quando há cirrose do órgão, e o índice internacional normalizado (INR) pode estar alterado quando há deficiência de vitamina K¹³. O colesterol total eleva-se, porém os níveis de triglicerídeos tendem a normalidade¹². Nos resultados laboratoriais da paciente, INR =

1,27 sugere comprometimento hepático e distúrbio na coagulação, estando alterado o tempo de protrombina (17,7 s) e atividade de protrombina (69%), complementarmente. O valor de albumina (4,1 g/dL) permaneceu normal¹³.

Em um avaliação apurada, recomenda-se investigar as causas infecciosas e metabólicas de colestase de acordo com a história do paciente^{1,10}. Para tanto, solicita-se exames como hemograma completo e hemocultura, a fim de excluir sepse^{12,13}; e urocultura e urinálise para avaliação de infecção do trato urinário. O conhecimento das sorologias maternas, durante o período gestacional, e neonatais é fundamental para determinar se existe risco de infecções congênitas que cursam com colestase, as quais Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simplex (TORCH), bem como HIV e vírus das hepatites B e C^{12,10}. Os testes de função tireoidiana (TSH, T4 L) são necessários quando há suspeita de hipotireoidismo congênito, o qual é diagnóstico diferencial em quadros de icterícia persistente¹⁰. No caso da paciente, os exames laboratoriais apresentaram TSH= 2,62 µIU/mL (0,32 – 5,00) e T4 livre= 1,42 ng/dL (1,00 – 2,50), excluindo esse diagnóstico¹⁰.

A triagem metabólica por meio do teste do pezinho permite o rastreamento de doenças com manifestação de colestase, as quais

tirosinemia, galactosemia e fibrose cística^{13,19}. No relato da paciente A.J.C.A, não foram encontradas anormalidades no resultado dessa triagem, excluindo-se a etiologia de distúrbio metabólico¹². No teste de suor, para avaliar fibrose cística, a paciente também apresentou resultado normal. Quando disponível, a dosagem de alfa-1-antitripsina é recomendada para a investigação da deficiência de A1AT^{12,13}.

Aventadas as hipóteses para o caso, o primeiro exame de imagem solicitado para o diagnóstico etiológico da colestase é a ultrassonografia de vias biliares, útil para iniciar a avaliação anatômica, que pode sugerir atresia das vias biliares, e excluir possíveis diagnósticos cirúrgicos (síndrome da bile espessa, malformação do colédoco)^{12,18}. Em casos de AB, verifica-se o aumento do fígado, sem dilatação das vias biliares, e, comumente, a vesícula biliar está diminuída ou ausente, podendo apresentar normalidade em 20% dos casos^{12,13}. Esse exame também permite identificar cistos biliares, que em sua maioria são extra-hepáticos, e estão presentes em cerca de 5% dos pacientes com AB^{12,13}.

Em toda ultrassonografia de neonato ou lactente colestativo deve-se buscar o sinal do cordão triangular¹². Esse sinal é caracterizado por uma área hiperecogênica de forma triangular ou tubular na bifurcação da veia porta, com espessura maior que 3

Atresia biliar

mm^{12,13,17}. Configura-se como um achado específico para AB, encontrado em quase todos os casos, no entanto é operador-dependente, com sensibilidade variando entre 49% e 73%, podendo chegar a uma especificidade de até 100%^{17,18}. Dessa forma, se esse sinal estiver presente, o paciente pode ser encaminhado diretamente para colangiografia operatória para confirmação da atresia sem necessidade de outros testes diagnósticos¹⁸. Um algoritmo proposto por Korb et al. determina que se não houver a identificação do sinal do cordão os pacientes seguem para a biópsia hepática¹³. Destaca-se que a ausência do sinal do cordão não exclui o diagnóstico de AB^{12,17}.

Na ultrassonografia de A.J.C.A, não foi encontrado esse sinal ultrassonográfico ou imagens sugestivas de cistos biliares. O único achado indicativo de atresia foi a ausência de vesícula biliar ao exame, o qual é inespecífico e requer, portanto, a continuação da investigação diagnóstica¹³. A cintilografia hepatobiliar pode ser solicitada para diferenciar uma colestase de origem hepatocelular (como hepatite neonatal) de uma colestase obstrutiva (como síndrome de Alagille ou atresia biliar)^{12,13,17}. A captação hepática normal do radiofármaco pelos hepatócitos da paciente, associada à ausência de detecção intestinal do radiofármaco, é bastante sugestiva de colestase

obstrutiva^{12,13,17}. Esse exame apresenta especificidade relativamente baixa para atresia (50-75%), mas sua sensibilidade é de 95%¹³. Assim, se o exame apresentar excreção intestinal normal do radiofármaco, o diagnóstico de atresia biliar torna-se altamente improvável^{12,13}. Embora alguns serviços tenham abolido a cintilografia hepatobiliar da investigação da colestase neonatal¹¹, este exame ainda pode ser usado para reforçar as suspeitas de colestase obstrutiva antes da realização da biópsia hepática. Ressalta-se que o exame cintilográfico da paciente em questão apresentou resultado sugestivo de atresia de vias biliares, reforçando a conclusão diagnóstica de AB^{12,13}.

Um dos exames mais importantes na avaliação da colestase neonatal é a biópsia hepática¹³. Quando há AB, são identificados variados graus de fibrose portoportal; edema; colestase com a aparência de tampões biliares; expansão do espaço portal, decorrente de infiltração inflamatória e proliferação dos ductulos; e transformação gigantocitária de células hepáticas⁸. É importante ressaltar que as amostras coletadas no início do desenvolvimento de atresia biliar, ou seja, antes de seis a nove semanas de idade, podem não apresentar alterações típicas^{12,13}. Com isso, o exame deve ser repetido, caso o

Atresia biliar

paciente não apresente melhora clínica até a confirmação do diagnóstico de atresia¹³.

O exame histopatológico tem como principal objetivo elucidar se há obstrução das vias biliares, sugestivo de atresia biliar, o que implica na realização de colangiografia operatória²⁰. De outra forma, pode ser sugestivo de distúrbios colestáticos intra-hepáticos, nos quais a exploração cirúrgica não apresenta benefícios²⁰. Esse exame apresenta alta especificidade (93%), desde que o fragmento da coleta seja adequado (cinco a sete espaços porta) e sua avaliação realizada por patologista pediátrico treinado em hepatologia²⁰. No entanto, a biópsia hepática ainda não é confirmatória de atresia biliar¹³.

A biópsia da paciente aqui relatada apresentou amostra insatisfatória (apenas três espaços porta), porém revelou achados importantes para a orientação do diagnóstico de atresia biliar, observando infiltrado inflamatório de mononucleares, expansão fibrosa, intensa colestase intra-hepatocitária, transformação gigantocitária de hepatócitos, metaplasia ductular e degeneração hidrópica, com padrão ductopênico^{13,20}.

O padrão-ouro para diagnóstico de atresia biliar é a colangiografia operatória^{20,11}. Nesse exame é injetado contraste nas vias biliares do paciente, seguida de radiografia da região durante uma laparotomia, para verificar

a permeabilidade das vias biliares¹¹. Na maioria dos casos não é possível realizar o exame devido ao extenso grau de atresia biliar, por isso o diagnóstico é fechado por visualização macroscópica das vias biliares atrésicas¹¹.

Confirmado o diagnóstico de atresia biliar, a paciente deve ser submetida à hepatoportoenterostomia de Kasai^{12,21}. Esse procedimento consiste em estabelecer a drenagem biliar por meio da anastomose de um conduto intestinal à superfície do hilo hepático, tipo Y-de-Roux²¹. A cirurgia deve ser realizada em até 60 dias de vida para aumentar a probabilidade de sucesso²¹. Um estudo recente sugere que a doença inicia-se com um padrão predominantemente inflamatório e progride para um padrão predominantemente fibrótico, com o pico inflamatório ocorrendo por volta de 60 dias de vida²². Esse mesmo estudo indica que o procedimento de Kasai apresenta maior probabilidade de sucesso se realizado enquanto o padrão da doença ainda não evolui para predominantemente fibrótico²². Dessa forma, a própria biópsia hepática pode indicar o prognóstico da cirurgia, embora o padrão fibrótico/inflamatório só possa ser determinado com segurança em 30% das amostras pelo exame histopatológico isolado²².

Na evolução do quadro de atresia biliar podem surgir complicações decorrentes da colestase crônica, como esteatorréia, desnutrição, deficiência das vitaminas lipossolúveis, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, icterícia, prurido, hipertensão portal e cirrose biliar secundária, e ainda complicações relacionadas à portoenterostomia, como a colangite bacteriana ascendente, as quais interferem na sobrevida do paciente^{3,13}.

Ressalta-se que a cirurgia de Kasai é um procedimento paliativo para a atresia biliar, visto que a doença progride com o desenvolvimento de fibrose, hipertensão portal e cirrose em 70% das crianças com drenagem biliar estabelecida^{12,13}. A progressão é mais comum quando há associação com episódios recorrentes de colangites¹⁷. No entanto, mais de 80% dos casos apresentam bom prognóstico, com estimativa de sobrevida em 10 anos até a realização do transplante hepático¹². Dessa forma, as indicações para o transplante são orientadas a depender do sucesso cirúrgico inicial e suas complicações¹².

Caso a drenagem da bile não seja efetiva após a cirurgia, o transplante é indicado com 6 meses a 2 anos de idade¹². Já naqueles infantes que apresentam boa resposta ao procedimento, o transplante hepático será considerado de acordo com as

manifestações de colestase persistente e progressiva, cirrose hepática, hipertensão portal ou hemorragias de varizes que não respondem ao manejo endoscópico¹⁷. Dados de um estudo norte-americano²³, com 1976 crianças diagnosticadas com atresia biliar e submetidas ao transplante hepático, denotam uma sobrevida de 10 anos em 86% dos pacientes¹².

No Brasil, a maioria dos pacientes não são operados ou são submetidos a portoenterostomia tardiamente, revelando encaminhamento tardio a unidades de tratamento, o que diminui a sobrevida com fígado nativo⁴. A realização do procedimento cirúrgico com idade superior a desejável é um problema do Brasil como um todo, independente do paciente habitar o interior do país ou uma das capitais⁴. A sobrevida em 4 anos entre os pacientes brasileiros submetidos a portoenterostomia (73,4%)⁴ foi semelhante à observada em outros centros, como no Canadá (79,0%)²⁴ e França (75,3%)²⁵.

Já a sobrevida em 4 anos dos pacientes operados mais tardiamente, depois de 90 dias, foi de 26,6%, semelhante à observada no Canadá (23,0% em 4 anos) 12 e na França (25,0% em 5 anos)²⁶. Além disso, a quantidade de transplantes hepáticos e de diagnósticos mais precoces de AB em países desenvolvidos são mais expressivos que no Brasil^{24,25}.

Conclusão

Verifica-se que o melhor prognóstico dos pacientes com AB depende de um rastreamento efetivo dos casos de colestase hepática, seguindo o alerta amarelo já estabelecido pelo Ministério da Saúde, visando o diagnóstico precoce da enfermidade, juntamente com a condução da terapêutica cirúrgica. Dessa forma, um atendimento especializado no período neonatal almejava maior sobrevivência do paciente com o fígado nativo e menor demanda de transplante hepático a curto prazo.

Referências

1. Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:891.
2. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1997; 99:376.
3. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. 1996;23:1682-92.
4. Carvalho E, Santos JL, Silveira TRS, Kieling CO, Silva LR; Porta G, et al. Atresia biliar: a experiência brasileira. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2010; 86(6): 473-479.
5. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006; 149:393.
6. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4-21.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual AIDPI Neonatal : quadro de procedimentos. Organização Pan-Americana da Saúde. 5. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
8. Panqueva RP, Barberi LE. Neonatal and infantile cholestasis: an approach to histopathological diagnosis. *Rev Col Gastroenterol.* 2014 ; 29(3): 304-311.
9. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.*2014; 38(3): 263-67.
10. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis. *NeoReviews.* 2013; 14(2):63-73.
11. Roquete ML. Colestase neonatal. *J Pediatr.* 2000;76(2):187-97.
12. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374: 1704–13.
13. Carvalho E, Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr.* 2007;83(2):105-20.

Atresia biliar

14. WHO. The WHO Child Growth Standards. [acesso em: 04/092015]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
15. _Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Semin Immunopathol.* 2009; 31(3): 371-81.
16. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 175-84.
17. Bassett MK, Murray KF. Biliary Atresia: Recent Progress. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(6): 720–29.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 318 p.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação Geral de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
20. Roquete MLV, Ferreira AR, Fagundes EDT, Castro LPF, Silva RAP, Penna FJ, et al. Acurácia diagnóstica do espessamento ecogênico periportal à ultra-sonografia e da histopatologia no diagnóstico diferencial da atresia biliar. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2008; 84(4):331-336.
21. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12:342–52.
22. Moyer K, Kaimal V, Pacheco C, Mourya R, Xu H, Shivakumar P, et al. Staging of biliaryatresia at diagnosis by molecular profiling of the liver. *Genome Medicine* 2010, 2:33.
23. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl.* 2005; 11:1193-1200.
24. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr.* 2007;151:659-65.
25. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology.* 2006;44:75-84.
26. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001;38:224-8.