

Avaliação dos níveis de bilirrubina direta até o terceiro mês após portoenterostomia de Kasai: relação com a sobrevida do fígado nativo.

Palavras-Chave: Atresia e Vias Biliares, Cirurgia de Kasai, Portoenterostomia.

Autores:

Carolina Neves Novo, FCM – Unicamp

Prof. Dr. Antonio Gonçalves de Oliveira Filho, orientador, FCM - Unicamp

INTRODUÇÃO:

Atresia de Vias Biliares (AVB) é uma doença neonatal rara caracterizada por uma colangite obliterante progressiva das vias biliares intra e extra-hepáticas, sendo a principal causa de colestase neonatal e consequente transplante hepático na população pediátrica. (1)(2)

A manifestação clínica desta doença ocorre nas primeiras semanas de vida com sinais de acolia fecal, colúria e icterícia. Em exames laboratoriais pode ser verificado aumento dos níveis de bilirrubinas totais às custas de bilirrubina direta e enzimas hepáticas canaliculares como gamaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) mais elevadas. (5)

O diagnóstico inicialmente é clínico, com a observação das manifestações clínicas citadas acima. Após a observação dessas manifestações pode ser realizado um ultrassom abdominal no qual será observada uma vesícula hipotrófica ou ausente. A realização da biópsia hepática percutânea e análise histopatológica deve sempre ser realizada para confirmação diagnóstica e exclusão de outros diagnósticos diferenciais. (5)(4)

O tratamento inicial indicado para a doença, é a realização da Portoenterostomia segunda a técnica de Kasai. A cirurgia pode ser feita por via laparoscópica, porém a laparotomia é a mais utilizada. No procedimento, é identificado o porta hepatis, onde encontram-se os ductos da árvore biliar extra-hepática afetados pela doença. Esses ductos são seccionados e, então, é realizada a portoenterostomia em Y de Roux, para drenagem da bile do porta-hepatis diretamente para o jejuno.

Essa cirurgia deve ser realizada o mais precocemente possível para possibilitar melhores resultados com sobrevida da criança com seu fígado nativo. No entanto, há pacientes que, mesmo após a cirurgia de Kasai, evoluem para cirrose e falência hepática, sendo necessário a realização do transplante hepático. (3)

Diversos estudos têm buscado avaliar quais seriam os melhores preditores de prognóstico pré e após a Portoenterostomia de Kasai, a fim de aumentar a eficácia desta cirurgia e melhorar a sobrevida dos pacientes com o seu fígado nativo.

O nível de bilirrubina direta após 3 meses do procedimento é colocado com um dos melhores preditores. (6)(7) Estudo realizado em 2018 apresentou maior sobrevida no fígado nativo em pacientes com bilirrubina total < 12,5 µmol/L e bilirrubina conjugada < 7,5 µmol/L em 3 meses após Portoenterostomia de Kasai. (8) Já em estudo realizado em 2019, demonstrou-se que o nível de bilirrubina total >2 mg/dL após 3 meses da cirurgia foi um preditor independente da necessidade de transplante hepático. (9) Em outro estudo realizado em 2020, os resultados demonstraram que os níveis de bilirrubina encontrados no 1º e 3º meses são preditores confiáveis para o sucesso da Portoenterostomia de Kasai.(7)

Neste estudo, avaliaremos a casuística de crianças operadas no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, pela cirurgia de Kasai devido a AVB, buscando determinar se o nível de bilirrubina direta até o terceiro mês da Portoenterostomia de Kasai pode ter algum valor prognóstico para a sobrevida da criança com o seu fígado nativo.

METODOLOGIA:

Este estudo realizou a análise retrospectiva de prontuários de crianças com AVB que foram diagnosticadas e submetidas a Portoenterostomia de Kasai no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP durante os anos de 1993 a maio de 2021.

Foram revisados os prontuários de 123 crianças e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados os dados de 97 pacientes operados há pelo menos 2 anos da data da revisão dos prontuários.

Os dados de interesse para o estudo e que foram coletados nos prontuários são: idade ao diagnóstico, sexo, níveis de bilirrubina direta (BD), e indireta (BI), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) pré e pós-operatórias, presença de citomegalovírus, idade em que foi realizada a cirurgia, complicações intra e pós-operatórias, uso de corticóide pós-operatório, tempo de internação, necessidade de transplante hepático e os óbitos ocorridos.

Os dados de interesse foram tabulados a fim de facilitar a análise estatística através de testes de Qui-quadrado, teste exato de Fischer e análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, com nível de significância de 5%.

São considerados como eventos, o óbito, o transplante hepático, a perda de seguimento e a sobrevida com o fígado nativo.

A pesquisa foi aprovada no parecer de número 6.039.981. O Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) da pesquisa é 67808523.0.0000.5404.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A casuística do estudo avaliou pacientes nascidos em 1995 até 2022 com no mínimo 2 anos de seguimento e que apresentavam os dados necessários para análise do estudo. Dos 97 pacientes, 55 são do sexo feminino e 42 do sexo masculino, 24 foram a óbito, 38 perderam seguimento e 35 estão vivos. Dentre os pacientes que realizaram o transplante hepático, um total de 22 pacientes, 12 estão vivos, 2 foram a óbito e 8 perderam seguimento. Estes pacientes realizaram o transplante de fígado entre 6 e 153,7 meses de idade, com mediana de 16,8 meses de vida.

Quanto a apresentação clínica que orienta a hipótese diagnóstica inicial, 32 pacientes apresentaram icterícia ao nascimento, 9 apresentaram acolia e 9 colúria ao nascimento. Estes achados apareceram tardiamente em 62, 67 e 39 pacientes respectivamente. Quanto aos exames laboratoriais iniciais, a bilirrubina direta teve valor mínimo de 3,06 $\mu\text{mol/L}$ e máximo de 21 $\mu\text{mol/L}$ com uma média de 7,96 $\mu\text{mol/L}$. GGT e FA tiveram valores mínimos de 14,85 U/L e 170 U/L e máximo de 2332 U/L e 2827 U/L com média de respectivamente 754,33 U/L e 910,3 U/L. O exame de sorologia para CMV foi positivo em 60 pacientes, negativo em 18 e em 19 pacientes não foi possível a recuperação desse dado no prontuário. Dos pacientes com sorologia positiva, 14 foram a óbito. O US para diagnóstico foi realizado em 93 pacientes e dentre eles, 38 tiveram a vesícula biliar visualizada. A biópsia hepática pré-operatória foi realizada em 94 pacientes, com o mínimo de idade de 1 mês e máximo de 5,8 meses. Em 75% dos casos, a biópsia inicial foi realizada abaixo de 2,9 meses. A cirurgia foi realizada no máximo com 181 dias e mínimo de 24 dias de vida com mediana de 2,5 meses. Em 75% dos casos, a cirurgia foi realizada abaixo de 3,2 meses. Dos pacientes que realizaram transplante, a cirurgia foi realizada com no máximo 181 dias e no mínimo 36 dias com média de 88,73 dias de vida. Dos pacientes que foram a óbito, a cirurgia foi realizada com no máximo 157 dias e no mínimo 45 dias com média de 86,97 dias de vida.

Após a cirurgia, 25 pacientes apresentaram colangite até 3 meses após a cirurgia. Destas, apenas uma apresentou 3 colangites, 7 apresentaram 2 colangites e 17 apenas uma. Após 3 meses da cirurgia, 33 pacientes apresentaram colangite. Destes pacientes, 7 também tiveram episódio de colangite após 3 meses da cirurgia. 4 pacientes que tiveram colangite precisou de transplante hepático.

No pós-operatório também foi avaliado que 28 pacientes não utilizaram corticosteroide e 69 utilizaram. Dos pacientes que usaram corticosteroide, 15 realizaram transplante de fígado e um deles foi a óbito, 6 perderam seguimento e 8 estão vivos. Dos pacientes que não usaram corticosteroide, 7 realizaram transplante de fígado e 2 perderam seguimento e 5 estão vivos.

CONCLUSÕES:

A atresia das vias biliares e seu acompanhamento pós-tratamento cirúrgico inicial (cirurgia de Kasai, apresenta diferentes preditores da necessidade de transplante de fígado a serem avaliados. Neste estudo alguns deles foram analisados para melhor compreensão dos cuidados a serem tomados com os pacientes no pré e pós-operatório, incluindo o momento do diagnóstico.

Em relação à infecção perinatal por citomegalovírus (CMV), uma possível causa infecciosa para a doença, estudo que comparou 20 pacientes com CMV IgM+ com 111 CMV IgM- e evidenciou que a resposta daqueles com a sorologia positiva têm resposta pior à cirurgia. (10) Outros estudos também evidenciaram uma resposta pior à portoenterostomia e possível utilização de terapia antiviral adjuvante melhora a sobrevivência do fígado nativo, o que não foi avaliado nesse estudo (1). Dos pacientes analisados no estudo, 60 tiveram sorologia positiva e, destes, 15 foram à óbito e 15 realizaram transplante hepático e apenas um paciente que foi a óbito também realizou transplante e o outro que realizou o transplante e foi a óbito tinha sorologia negativa. 4 pacientes que realizaram transplante não constam no prontuário a realização do exame.

Estudos mostram que cirurgias realizadas em idades mais precoces apresentam melhor prognóstico e estudo de metanálise mostrou que intervenções antes dos 30 dias de vida, melhoram a sobrevida com o fígado nativo em 5, 10 e 20 anos (11). Na casuística de crianças operadas no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, apenas um paciente realizou a cirurgia até 30 dias de vida e este se encontra vivo e com o fígado nativo. A média de realização da cirurgia foi com 82,80 dias de vida, logo, é importante considerar o aumento da capacitação dos profissionais para diagnóstico precoce com atenção aos sinais clínicos e laboratoriais desde a atenção primária nas primeiras consultas pediátricas.

Após a cirurgia, uma das complicações mais comum também descrita na literatura é a colangite, que mais provavelmente se desenvolve dentro de um mês da realização da cirurgia. (3) Na casuística do estudo 25 apresentaram colangite dentro de 3 meses, sendo que 15 pacientes apresentaram até 1 mês após o procedimento. Sendo esta uma complicação comum, deve ser rastreada ativamente em consultas pós-operatórias.

Quanto a avaliação da sobrevida do fígado nativo em relação aos valores de bilirrubina direta, estamos aguardando a análise dos dados pela estatística da Faculdade de Ciências Médicas que enviará para nós os dados ao longo do mês de agosto.

BIBLIOGRAFIA

1. Yerina SE, Ekong UD. Biliary Atresia/Neonatal Cholestasis: What is in the Horizon? *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(6):1333–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.08.002>
2. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjørnland K, Gatzinsky V, Stenström P, et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries – a multicenter study of 158 patients during 2005–2016. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(8):1509–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.048>
3. Schreiber RA, Harpavat S, Hulscher JBF, Wildhaber BE. Biliary Atresia in 2021: Epidemiology, 4. Screening and Public Policy. *J Clin Med*. 2022;11(4).
- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009;374(9702):1704–13.

5. De Carvalho E, Pontes Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: Current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):105–20.
6. Huang CY, Chang MH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF. Bilirubin level 1 week after hepatportoenterostomy predicts native liver survival in biliary atresia. *Pediatr Res*. 2020;87(4):730–4.
7. Çeltik Ü, Sakul G, Karakoyun M, Ergün MO. Bilirubin Levels at 1st and 3rd Postoperative Months are Significant in Determining the Success of the Kasai Portoenterostomy. *J Pediatr Res*. 2021;8(3):343–9.
8. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, Jahnukainen T, Heikkilä P, Pakarinen MP. Very low bilirubin after portoenterostomy improves survival of the native liver in patients with biliary atresia by deferring liver fibrogenesis. *Surg (United States)* [Internet]. 2019;165(4):843–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.10.032>
9. Ramos-Gonzalez G, Elisofon S, Dee EC, Staffa SJ, Medford S, Lillehei C, et al. Predictors of Need for Liver Transplantation in Children Undergoing Hepatportoenterostomy for Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019;54(6):1127–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.051>
10. ZANI, A. et al. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 50, n. 10, p. 1739–1745, 2015.
11. HOSHINO, E. et al. Age at surgery and native liver survival in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, v. 182, n. 6, p. 2693–2704, 2023.