

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA – UACV**  
**CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**GABRIELLA ANDRESSA DE SOUSA GALVÃO**  
**HELTON BRUNO ALVES BEZERRA**  
**JOSIVAL PEREIRA DE ARAÚJO JUNIOR**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR: REVISÃO INTEGRATIVA**

Cajazeiras – PB

2014

**GABRIELLA ANDRESSA DE SOUSA GALVÃO**  
**HELTON BRUNO ALVES BEZERRA**  
**JOSIVAL PEREIRA DE ARAÚJO JUNIOR**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito parcial obrigatório para obtenção do título de Médico.

Orientadora: Prof. Msc. Emmanuelle Lira Cariry

Cajazeiras – PB

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)  
Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096  
Cajazeiras - Paraíba

G182d Galvão, Gabriella Andressa de Sousa  
Diagnóstico precoce da atresia biliar: revisão integrativa. /  
Gabriella Andressa de Sousa Galvão, Josival Pereira de Araújo  
Júnior, Helton Bruno Alves Bezerra. Cajazeiras, 2014.  
43f. : 2il.  
Bibliografia.

Orientador(a): Emmanuelle Lira Cariry.  
Monografia (Graduação) - UFCG/CFP

1. Atresia biliar. 2. Icterícia neonatal. 3. Diagnóstico  
precoce. 4. Atresia biliar – literatura de revisão. I. Araújo Júnior,  
Josival Pereira de. II. Bezerra, Helton Bruno Alves. III. Cariry,  
Emmanuelle Lira. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU –616.36-008.8

**GABRIELLA ANDRESSA DE SOUSA GALVÃO**  
**HELTON BRUNO ALVES BEZERRA**  
**JOSIVAL PEREIRA DE ARAÚJO JUNIOR**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da  
Universidade Federal de Campina Grande –  
UFCG, como requisito parcial obrigatório para  
obtenção do título de Médico.

Aprovado em: 02 de dezembro de 2014.

**BANCA EXAMINADORA**



Profa. Msc. Emmanuelle Lira Cariry  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG  
Orientadora



Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG  
Examinadora



Enfermeira Ms. Eliane de Sousa Leite  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG  
Examinadora

**Dedicamos a Deus, fonte criadora suprema  
de toda inteligência e beleza que há na terra  
e aos nossos pais de quem herdamos nossa  
força e coragem para seguir sempre.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Deus, que sempre nos guiou e nos carregou nos momentos de fraqueza, nos mostrando a cada dia o sinal de Sua presença.

Aos nossos pais, que foram nossa alavanca em todas as conquistas até o momento e nos ensinaram que o caráter e a sede de conhecimento são os bens mais valiosos que poderíamos herdar, capazes de transformar ódio em amor e ganância em caridade.

Aos nossos familiares, que acreditaram que o topo da montanha seria alcançado e que poderíamos conquistar tudo além dos nossos sonhos.

Aos nossos amigos, que estiveram presentes durante os bons e os maus momentos e nos apoiaram sempre nas nossas escolhas tendo paciência diante de nossa ausência.

Aos entes queridos que já partiram para outra esfera, onde a saudade é incurável mas as boas lembranças nos trazem motivos para sorrir.

À nossa orientadora, que sempre nos manteve ativos no projeto e que nos aceitou como discípulos de sua maestria.

**A cura está ligada ao tempo e às vezes também às circunstâncias.**

**Hipócrates**

## RESUMO

GALVÃO, G. A. S.; BEZERRA, H. B. A.; ARAÚJO JUNIOR, J. P. **Diagnóstico precoce da atresia biliar**: revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina). Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, 2014.

**INTRODUÇÃO:** atresia biliar é uma condição inflamatória e progressiva das vias biliares intra e extra-hepáticas que ao longo do tempo gera um processo fibro-esclerótico da árvore biliar causando acúmulo de bile. Quando não diagnosticada e tratada em tempo hábil, grande parte dos pacientes evolui para cirrose hepática e doença hepática em estágio terminal, ocasionando a morte ainda nos primeiros anos de vida. **OBJETIVO:** identificar meios de realizar o diagnóstico precoce da atresia biliar que apresentem boa aplicabilidade na prática clínica viabilizando o tratamento precoce dessa enfermidade. **MÉTODO:** adotou-se o método da revisão integrativa de literatura, buscando-se nas bases de dados PubMed e LILACS, com a utilização dos descritores em inglês “*biliary atresia*”, “*jaundice*” e “*early diagnosis*”, no período compreendido entre 2004 e 2014. Após a aplicação de um protocolo de pesquisa elaborado pelos autores e baseado nas seis etapas da revisão integrativa, chegou-se ao resultado final de quatro artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** através da análise das evidências foi possível identificar que, de forma unânime, todos os autores evidenciaram a importância do diagnóstico precoce da atresia biliar. Os resultados dos estudos ainda apontaram para métodos de rastreio práticos, efetivos e de baixo custo, como a utilização do cartão de cores de fezes infantil e a dosagem dos ácidos biliares em manchas de sangue seco. A educação dos médicos da atenção básica e da população também foi apontada como formas de promover um diagnóstico mais rápido. **CONCLUSÃO:** métodos de rastreio para doença são de grande importância para alcançar um diagnóstico precoce com bons resultados de sobrevida. Os médicos e a população devem estar cientes da importância de reconhecer precocemente a doença. Faz-se necessário uma maior quantidade de estudos com maior amostragem e de maior impacto para efetivar a aplicabilidade dos métodos em escala internacional.

**Palavras-chave:** Atresia biliar. Icterícia neonatal. Diagnóstico precoce. Literatura de revisão.



## ABSTRACT

GALVÃO, G. A. S.; BEZERRA, H. B. A.; ARAÚJO JUNIOR, J. P. **Early diagnosis of biliary atresia: an integrative review.** Completion of Course Work (Graduation in Medicine). Federal University of Campina Grande – UFCG, 2014.

**INTRODUCTION:** Biliary atresia is a progressive inflammatory condition of the intra and extrahepatic bile ducts that over time generates a fibro-sclerotic process of the biliary tree causing accumulation of bile. When not diagnosed and treated in due time, a great portion of the patients progress to hepatic cirrhosis and end-stage hepatic disease, leading to death in the very first years of life. **OBJECTIVE:** identify ways to perform the early diagnosis of biliary atresia that presents good applicability in clinical practice enabling early treatment of this disease. **METHODS:** It was adopted the method of integrative literature review, searching on the databases PubMed and LILACS data with the utilization of descriptors in English “biliary atresia”, “jaundice” and “early diagnosis”, during the period between 2004 and 2014. After application of a research protocol developed by the authors and based on the six stages of the integrative review, it was reached the final result of four articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** Through analysis of the evidence, it was identified that, unanimously, all authors have emphasized the importance of early diagnosis of biliary atresia. The results of the studies also pointed towards methods of practical screening, effective and inexpensive, such as the use of the infant stool color card and the dosage of bile acids in dried blood spots. The education of primary care physicians and the population was also identified as ways to promote a more rapid diagnosis. However, it is required studies with larger sample size and greater impact to effect the applicability of the methods on an international scale. **CONCLUSION:** methods of screening for disease are of great importance for an early diagnosis to achieve good survival results. Physicians and the population should be aware of the importance of recognizing early disease. It is necessary a greater number of studies with larger sample size and greater impact to effect the applicability of the methods on an international scale.

**Keywords:** Biliary atresia. Neonatal jaundice. Early diagnosis. Literature review.

## LISTA DE SIGLAS

CFC1	-	Gene codificado pela proteína críptica
CPRE	-	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
FA	-	Fosfatase alcalina
GGT	-	Gama-glutamil transferase
HLA DR	-	Complexo maior de histocompatibilidade DR
ICAM1	-	Molécula de adesão intracelular 1 ( <i>Intracellular adhesion molecule 1</i> )
NK	-	Célula <i>natural killer</i>
PBE	-	Prática Baseada em Evidência
TCD3	-	Linfócito T CD3
TCD8	-	Linfócito T CD8

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
2.1 DEFINIÇÃO DE ATRESIA BILIAR .....	12
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.3 ETIOPATOGENIA .....	13
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	14
2.5 RASTREIO.....	14
2.6 DIAGNÓSTICO.....	16
2.7 TRATAMENTO.....	17
<b>2.7.1 Tratamento clínico</b> .....	17
<b>2.7.2 Portoenterostomia de Kasai</b> .....	18
<b>2.7.3 Transplante hepático</b> .....	19
2.8 PROGNÓSTICO .....	19
2.9 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	20
<b>3 MÉTODO</b> .....	22
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	22
<b>3.1.1 Revisão Integrativa</b> .....	22
<b>3.1.1.1 Etapas da Revisão Integrativa</b> .....	23
3.2 CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA .....	23
<b>3.2.1 Definindo a pergunta</b> .....	24
<b>3.2.2 Seleção das bases de dados e estratégias de busca</b> .....	25
<b>3.2.3 Elaboração dos critérios de seleção dos artigos</b> .....	25
<b>3.2.4 Realização da busca</b> .....	25
<b>3.2.5 Seleção dos artigos</b> .....	26
<b>3.2.6 Avaliação da qualidade científica dos artigos selecionados</b> .....	26
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	28
4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	28
4.2 EVIDÊNCIAS SOBRE O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR.....	29
4.3 SÍNTESE DOS CONHECIMENTOS ACERCA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR .....	32
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	34
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35
ANEXO A	

## 1 INTRODUÇÃO

A atresia biliar trata-se de uma colangiopatia inflamatória, de causa não definida, que altera o epitélio das vias biliares levando a uma interrupção do fluxo biliar com posterior desenvolvimento de obstrução fibrótica dos ductos biliares. Seu diagnóstico traz consigo marcantes desafios para a criança, família e pediatra (BEZERRA, 2010).

Segundo Hollon, Eide e Gorman (2012), tal patologia é a causa mais comum de icterícia colestática nos primeiros meses de vida e o maior motivo de indicação de transplantes hepáticos na faixa etária pediátrica. Hsiao et al. (2008) relatam que esta obstrução causada pela atresia biliar pode levar à cirrose hepática, e caso não seja tratada o prognóstico é ruim, levando a morte por insuficiência hepática dentro de dois anos.

De acordo com Hartley, Davenport e Kelly (2009), a atresia biliar se apresenta em neonatos através de icterícia persistente, fezes claras e urina escura, além de adequado peso ao nascimento em crianças a termo. A esplenomegalia pode estar presente, sendo um sinal tardio e indício de hipertensão portal. Bezerra (2010) relata que estes sinais podem aparecer sem outros sintomas e em um momento em que os pais estão desfrutando ainda do nascimento da criança.

Toda criança nascida a termo com icterícia que persiste por mais de 14 dias deverá ser avaliada para doença hepática, inicialmente com dosagem de bilirrubina conjugada, a qual se faz mandatória para rastreamento da atresia biliar e para excluir outras causas. É importante também a dosagem de GGT (gama-glutamil transferase), que costuma estar mais elevada na atresia biliar do que em outras causas de colestase neonatal (HARTLEY; DAVENPORT; KELLY, 2009). Porém, segundo Bezerra (2010), o diagnóstico final é dado por colangiografia exploratória que evidencia obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos.

Lien et al. (2011) relata que a única esperança para melhorar este fluxo biliar é o procedimento proposto por Kasai. A cirurgia de Kasai trata-se de uma portoenterostomia capaz de restaurar o fluxo biliar. Entretanto, caso a colestase não regrida e/ou ocorra complicações hepáticas, o transplante de fígado continua sendo a melhor forma de salvar o paciente com atresia biliar. A operação de Kasai realizada em um período antes de 60 dias de vida torna-se mais bem sucedida. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais oportuno será o tempo de realização da portoenterostomia, resultando assim em pontos cruciais para um melhor prognóstico com maiores taxas de sobrevivência.

Hollon, Eide e Gorman (2012) reafirmam a importância do diagnóstico precoce para que o paciente seja rapidamente encaminhado e submetido ao tratamento adequado, reduzindo

então a taxa de progressão para doença hepática terminal e necessidade de transplante hepático. Para tal, métodos de rastreio têm sido estudados. A exemplo temos os trabalhos de Hsiao et al. (2008) e Lien et al. (2011) mostrando a boa experiência de Taiwan com o cartão de cores de fezes infantil, mostrando resultados animadores a respeito do diagnóstico precoce, taxa de sobrevivência sem transplante hepático e sem icterícia, além do tempo mais oportuno de tratamento.

Carvalho et al. (2010 apud Bezerra, 2010) afirmam que, no Brasil, há registro que a idade média no momento do diagnóstico e da cirurgia de Kasai é de  $82,6 \pm 32,8$  dias. Bezerra (2010) compara esta idade média descrita com outras nações e percebe que no Brasil este tempo se dá de forma mais tardia, embora que em um ponto de vista geral perceba-se que há uma tendência ao estabelecimento do diagnóstico mais precocemente quando se compara com dados disponíveis na última década (2000 a 2010). Embora não sejam bem definidas as causas para o diagnóstico e a intervenção cirúrgica mais tardios, é possível relacionar alguns aspectos, a citar: conhecimento da doença na comunidade, suspeição da doença pelos profissionais de saúde na atenção primária e acesso ao serviço especializado.

Ressaltando a importância do diagnóstico precoce de atresia biliar e os benefícios da rápida realização da portoenterostomia de Kasai como tratamento, o motivo desta revisão integrativa da literatura foi buscar compreender melhor a doença e como seria possível fazer um rastreio adequado para encaminhar os pacientes com suspeita de atresia biliar para o serviço especializado, a fim de melhorar a sobrevivência destas crianças com seu fígado nativo e reduzir a necessidade de realização de transplante hepático. Baseado nisso, buscou-se responder o seguinte questionamento: Como realizar o diagnóstico precoce da atresia biliar em recém-nascidos com icterícia prolongada?

Desta forma, o objetivo principal do presente trabalho é identificar, a partir de evidências científicas, meios de realizar o diagnóstico precoce, que apresentem boa aplicabilidade na prática clínica, viabilizando o tratamento precoce dessa enfermidade.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DEFINIÇÃO DE ATRESIA BILIAR

De acordo com Lien et al. (2011), a atresia biliar é uma doença hepática infantil grave de caráter inflamatório e progressivo cujo resultado final é a fibrose e esclerose da árvore biliar intra- e extra-hepática resultando em obstrução total ou parcial ao fluxo da bile e destruição da árvore biliar. Esta definição que atesta o envolvimento de ambas as vias intra- e extra-hepáticas é corroborada pela maioria dos autores. No entanto, Hsiao et al. (2008) e Bezerra (2010) citam o envolvimento apenas das vias biliares extra-hepáticas.

Quando não tratada, esta condição pode progredir em poucos meses, levando a cirrose hepática e todas as suas consequências (hipertensão portal e insuficiência hepática), causando a morte da criança afetada ainda nos primeiros anos de vida. Sendo, por esta razão, a principal indicação de transplante hepático na faixa etária pediátrica (HOLLON; EIDE; GORMAN, 2012).

Hartley, Davenport e Kelly (2009) sugerem uma classificação para atresia biliar de acordo com o nível do impedimento ao fluxo biliar em três tipos principais, sendo o tipo 1 caracterizado por uma desobstrução abaixo do ducto biliar comum e proximal ao ducto cístico. O tipo 2 representa uma desobstrução ao nível do ducto hepático comum enquanto, no tipo 3, a parte mais alta da árvore biliar extra-hepática, dentro do hilo hepático, encontra-se completamente fechada.

### 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo Hartley, Davenport e Kelly (2009), a atresia biliar constitui-se uma desordem rara, com uma incidência aproximada de 1:17000-19000 nascidos vivos no Reino Unido e na França, sendo mais comum no Leste Asiático, com índices de 1 para cada 5 mil em Taiwan. A incidência da doença nos Estados Unidos da América, de acordo com Hollon, Eide e Gorman (2012), é estimada em 1:12000 ou 1:14000 nascidos vivos. Lien et al. (2011, p. 4-5, tradução nossa), complementa os dados de prevalência com a seguinte afirmação:

É a causa mais comum de doença hepática terminal na infância, com uma incidência de 0,51 por 10000 na França, 0,60 por 10000 no Reino Unido, 0,70 por 10000 na Suécia, e 0,85 por 10000 na América do Norte. Há uma incidência maior na Ásia, incluindo 1,04 por 10000 no Japão e 1,78 por 10000 em Taiwan. Taiwan é uma das áreas com maior incidência no mundo.

A doença está presente em todos os grupos raciais, porém, mães negras parecem mais susceptíveis a gerar uma criança com atresia biliar que as mães brancas. Doenças maternas não estão implicadas com o surgimento da doença e não há evidências de transmissibilidade genética, porém, até 20% dos pacientes apresentam forte correlação com outras anormalidades anatômicas congênitas, principalmente as anomalias esplênicas, como poliesplenia (HARTLEY; DAVENPORT; KELLY, 2009). Nos estudos de Hollon, Eide e Gorman (2012), dos 64 pacientes estudados, cerca de um quarto deles apresentava alguma anormalidade congênita, em sua maioria composta por cardiopatias (82%) e outros distúrbios gastrointestinais (aproximadamente 50%), como atresia intestinal.

### 2.3 ETIOPATOGENIA

Erlichman e Loomes (2014) relatam em sua revisão que a causa da atresia biliar ainda mantém-se desconhecida, embora alguns estudos já propusessem alguns mecanismos que possam estar envolvidos no desenvolvimento da doença. Entre os fatores envolvidos podem estar de causas virais, tóxicas, fatores genéticos e/ou imunológicos; sendo as causas tóxicas nunca demonstradas de fato em humanos.

Múltiplos vírus têm sido implicados na etiopatogenia, como o citomegalovírus, vírus da hepatite B, herpes vírus humano, papilomavirus, rotavirus, reovirus e Epstein-Barr vírus, porém as pesquisas de identificação de um agente viral específico como sendo causador vêm se mostrando inconsistentes em diferentes populações (ZHAO; LONG; XIA, 2009).

Davit-Spraul (2008) demonstrou que as mutações do gene CFC1, que codifica a proteína críptica, pode estar envolvida na gênese da atresia biliar associada a malformação esplênica, que no caso do estudo foi demonstrada em 5 crianças, no total de 10 indivíduos estudados. Kohsaka (2002) também tenta correlacionar o gene Jagged1, responsável pela Síndrome de Alagille, com o desenvolvimento da atresia biliar.

Do ponto de vista imune, pronuncia-se uma intensa resposta inflamatória tanto a nível intra-hepático quanto sistêmico. Dentro do fígado há o desenvolvimento de um infiltrado periductal de células mononucleares e expressão amplificada de HLA-DR no epitélio vascular e biliar. Embora o gatilho para esta resposta inflamatória ainda esteja pouco compreendido, o mecanismo mais provável de dano é a inflamação ductular hepática mediada por linfócitos. A ação das citocinas inflamatórias faz com que haja uma regulação positiva para ação de células de Kupffer, células natural killer (NK) e linfócitos TCD3 e TCD8,

inclusive sugerindo uma resposta a um estímulo antigênico específico (HARTLEY; DAVENPORT; KELLY, 2009).

## 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pinto e Silveira (2010), no Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria, deixa explícito que toda criança com icterícia persistente por mais de duas semanas necessita passar por um processo de avaliação, mesmo na ausência de repercussão no estado geral. Hollon, Eide e Gorman (2012) enfatizam o fato de que as crianças com atresia biliar podem parecer saudáveis, com adequado peso ao nascer e ganho ponderal, até que ao longo do progressivo processo de esclerose eventualmente comecem a aparecer sinais de doença hepática como hepatomegalia, ascite, perda de peso e coagulopatia.

Segundo Baumann e Ure (2012), as crianças com atresia biliar podem desenvolver icterícia, apresentando poucos traços clínicos suspeitos. Na forma sindrômica, porém, podem apresentar mais achados, por exemplo, a polisplenia. Além disso, com o tempo as crianças com atresia biliar podem desenvolver um retardo no crescimento, até mesmo devido ao aparecimento da síndrome de má absorção. Alguns pacientes podem evoluir com sintomas semelhantes a acidente vascular encefálico devido a sangramento intracraniano em decorrência da deficiência de vitamina K. O prurido pode ocorrer e ter relevância clínica. Porém, geralmente este costuma ocorrer com a doença hepática em estágio terminal.

## 2.5 RASTREIO

De acordo com Hollon, Eide e Gorman (2012), o diagnóstico precoce é essencial para que o paciente seja encaminhado o mais rápido possível e, então, seja submetido ao tratamento adequado, evitando ou retardando assim o desenvolvimento de doença hepática terminal e suas consequências e a necessidade de transplante hepático. Com esse objetivo, Hartley, Davenport e Kelly (2009) citam que métodos de rastreio têm sido pensados e desenvolvidos em muitos países como a dosagem da bilirrubina direta ou conjugada entre o 6º e o 10º dia de vida, a dosagem de ácidos biliares em manchas de sangue seco e o uso de um cartão de cores de fazes infantil.

Zhou et al. (2012) analisaram a concentração dos ácidos biliares no sangue de crianças com 3-4 dias de vida e que apresentavam diagnóstico de atresia biliar, valendo-se de mancha de sangue seco utilizada para rastreio de fenilcetonúria. Em seus estudos, ficou



evidenciado que as crianças com atresia biliar já apresentavam aumento dos ácidos biliares com 3-4 dias de vida. Logo, este pode ser um método promissor para diagnóstico precoce da doença.

Segundo Hsiao et al. (2008), em 2004, Taiwan iniciou um programa de rastreio universal utilizando um cartão de cores de fezes infantil que foi adicionado à caderneta de saúde da criança deste país, com o intuito de orientar os pais e profissionais de saúde quanto a importância da acolia ou hipocolia fecal no diagnóstico precoce de atresia biliar e quanto a gravidade desta doença. Foi desenvolvido um cartão contendo seis fotos de fezes de colorações diferentes, sendo três cores indicativas de fezes anormais e outras três indicando fezes de coloração normal. No cartão foi adicionado um número de telefone e fax para que médicos e familiares informassem o achado de fezes descoradas e, a partir daí, as crianças fossem encaminhadas para serviços de referência para investigação diagnóstica e tratamento.

Lien et al. (2012), comparando o período sem o programa nacional de triagem com o período após implantação do cartão de cores de fezes infantil, demonstraram que neste último, houve aumento da taxa de crianças encaminhadas precocemente bem como aumento da sobrevivência sem transplante hepático e sem icterícia a curto e longo prazo de crianças diagnosticadas e tratadas em tempo oportuno. No Brasil, Bezerra (2010, p.2) cita que:

Hepatologistas pediátricos firmaram uma parceria com a Sociedade Brasileira de Pediatria e com o Ministério da Saúde para aumentar a conscientização da comunidade através da incorporação de um cartão colorido com graduação de cores das fezes na Caderneta de Saúde da Criança entregue pelo Ministério aos pais de cada recém-nascido.

Na Caderneta de Saúde da Criança entregue pelo Ministério da Saúde do Brasil há a presença do cartão da coloração das fezes infantis para deixar claro que as fezes acólicas merecem investigação. Entretanto, percebe-se que os profissionais ainda não dão a importância devida ou não orientam aos pais a observação e valorização destes achados. Diferente do que houve em Taiwan, no Brasil não houve ainda uma campanha efetiva de divulgação da doença entre os profissionais de saúde e da comunidade.

Outro aspecto que deve ser abordado para um melhor rastreio e diagnóstico precoce de atresia biliar, de acordo com Lee (2008) e Palermo et al. (2012), é a intensificação da educação de pais e profissionais de saúde em todos os níveis, principalmente na atenção primária, a respeito do maior alerta que se deve ter com os achados de acolia fecal e icterícia persistente tendo maior índice de suspeição do diagnóstico de atresia biliar.

## 2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de atresia biliar deve ser suspeitado na presença de icterícia persistente (acima de 2 semanas), acolia ou hipocolia fecal e colúria em um lactente que nasceu bem, com peso adequado ao nascimento, e com bom desenvolvimento pondero-estatural. No entanto, mesmo no pré-natal, através da ultrassonografia obstétrica, já é possível suspeitar de atresia biliar na presença de imagem cística presente no hilo hepático ou ductos biliares, o que requer uma avaliação pós-natal que pode identificar uma forma de atresia biliar cística (HARTLEY; DAVENPORT; KELLY, 2009).

Chardot e Drebay (2011) orientam para a presença de uma tríade de sintomas que, quando presentes, aumentam as chances do diagnóstico de atresia biliar: (1) icterícia com duração maior que duas semanas, (2) acolia ou hipocolia fecal e colúria e (3) hepatomegalia.

Há de se diferenciar as hepatites neonatais da atresia biliar, que inclusive tem sido controversa ao longo do tempo. Os níveis de aminotransferases não são confiáveis para fazer esta separação, haja vista que podem ser normais até mesmo nas hepatites. Porém deve-se dar atenção aos níveis elevados de GGT, pois é indicativo de proliferação acentuada dos ductos biliares, achado característico da atresia biliar (WILLIAMS; WILKINS, 1999).

A hiperbilirrubinemia conjugada, característica da colestase, é definida por Lee (2008) como bilirrubina conjugada superior a 1mg/dl quando a bilirrubina total for inferior a 5mg/dl ou bilirrubina conjugada maior que 20% da bilirrubina total se esta for maior que 5mg/dl.

A ultrassonografia é um exame importante no diagnóstico de atresia biliar. A presença de uma vesícula biliar de tamanho reduzido ou ausente é um achado bastante sugestivo da doença enquanto que a presença de um cordão fibroso no hilo hepático conhecido como “sinal do cordão triangular” é praticamente patognomônico da condição (BAUMANN; URE, 2012). No entanto, Hartley, Davenport e Kelly (2009) atentam para o fato de o exame ser operador dependente, sendo necessária uma boa experiência para identificar tal sinal. Para Chardot e Debray (2011), a ultrassonografia também é útil na identificação de outras anomalias congênitas, como a poliesplenia.

A cintilografia com excreção de radioisótopos irá mostrar uma boa captação do marcador pelo fígado, porém com uma excreção reduzida ou ausente do mesmo para dentro do intestino em um período de 24 horas. Trata-se, porém, de um exame pouco específico para o diagnóstico de atresia biliar (HARTLEY; DAVENPORT; KELLY, 2009).

Charcot e Debray (2011) afirmam que a colangiografia deve ser solicitada em casos duvidosos com ultrassonografia aparentemente normal associada à necessidade de se avaliar a permeabilidade das vias biliares. A mesma pode ser feita por via percutânea e guiada por ultrassonografia, por endoscopia retrógrada (CPRE) ou por via operatória. Segundo Hartley, Davenport e Kelly (2009) e Zhou et al. (2012), a colangiografia operatória é tida como exame padrão-ouro para diagnosticar atresia biliar em crianças.

De acordo com Hartley, Davenport e Kelly (2009), a biópsia hepática é o exame de escolha no Reino Unido para diagnosticar a atresia biliar. Através desta é possível identificar sinais de obstrução das vias biliares extra-hepáticas, como fibrose dos espaços portais, edema, proliferação de ductos biliares e a presença de *plugs* biliares (evidência de colestase). Também é possível evidenciar a presença de células gigantes que podem estar presente na hepatite neonatal. Amostras de tecido hepático obtidas no início do quadro da doença podem não revelar os achados histológicos característicos, sendo necessário biopsias seriadas.

Na prática, segundo Chardot e Debray (2011), o diagnóstico de atresia biliar pode ser fortemente sugerido pelos achados clínicos e ultrassonográficos, sendo confirmado cirurgicamente através da colangiografia. O estudo histopatológico fica reservado aos casos em que há dúvida no diagnóstico com vesícula biliar normal à ultrassonografia na presença de hipocolia fecal. Para Álvarez et al. (2010), o processo diagnóstico deve ser realizado de modo sistemático, lógico e com bom custo-benefício, lançando mão de uma conduta integrada de pediatras, cirurgiões, hepatólogos, radiologistas e bioquímicos, desta forma minimizando o uso de métodos desnecessários e promovendo um diagnóstico correto e em um período de tempo mais curto possível.

## 2.7 TRATAMENTO

### 2.7.1 Tratamento clínico

De acordo com Chardot e Debray (2011), devido à deficiência de vitamina K, a sua reposição é urgente. Como a atresia biliar está associada a fibrose hepática e hipertensão portal e conseqüente risco de sangramento do trato gastrointestinal, aspirina e outros anti-inflamatórios não-hormonais estão contraindicados. Na ausência de insuficiência hepática o paracetamol pode ser usado em doses habituais. A vacinação contra hepatite A e B também deve ser realizadas.

Um ponto importante no tratamento da atresia biliar é o aporte nutricional. O aleitamento materno é permitido até que comece a evoluir com atraso no crescimento. A partir deste momento se faz necessário a introdução de alimentos com maior densidade calórica, restrição de sódio, maior fornecimento de aminoácidos de cadeia ramificada e triglicérides de cadeia média. É importante também o fornecimento adequado das vitaminas lipossolúveis. Caso o paciente venha a desenvolver prurido, este poderá ser tratado com colestiramina, e em sequência fazer uso de fenobarbital, anti-histamínico oral, antagonistas opióides ou de serotonina (BAUMANN; URE, 2012).

### **2.7.2 Portoenterostomia de Kasai**

Erlichman e Loomes (2014) expõem a importância do diagnóstico, tendo em vista que assim que feito o paciente deverá ser encaminhado imediatamente para o procedimento denominado de portoenterostomia de Kasai, a fim de restaurar o fluxo biliar para o intestino delgado proximal. Trata-se basicamente da excisão dos remanescentes biliares e realização de uma anastomose do intestino delgado ao hilo hepático, formando um Y-de-Roux. Se bem sucedido, a icterícia regride em semanas, caso contrário há persistência da icterícia por 3 meses e o paciente deverá ser encaminhado para avaliar a necessidade de transplante hepático.

O diagnóstico precoce de atresia biliar permite um reparo cirúrgico pela cirurgia de Kasai também precoce, restaurando desta forma o fluxo biliar e prevenindo a progressão para cirrose hepática e consequente realização de transplante hepático. É bem estabelecido que os melhores resultados se deem quando a portoenterostomia de Kasai é realizada antes dos 45-60 dias de vida (HOLLON; EIDE; GORMAN, 2012).

Segundo Chardot e Debray (2011), quando o procedimento restaura o fluxo biliar para o intestino há tendência ao retorno da coloração das fezes para amarelo ou verde e a icterícia inicia seu processo de regressão de forma gradual, podendo levar de semanas a meses. Dessa forma, então, o desenvolvimento da cirrose biliar é interrompido ou retardado de forma significativa.

Conforme Lien et al. (2011), o bom resultado de retorno do fluxo biliar depende diretamente do tempo de vida da criança no momento da operação, sendo observado que taxas de 91%, 56%, 38% e 17% nos pacientes que se submeteram a portoenterostomia de Kasai, em 61-70 dias de vida, em 71-90 dias de vida, e para além de 90 dias de vida, respectivamente.

Algumas possíveis complicações da portoenterostomia de Kasai citadas por Chardot e Debray (2011) são a colangite bacteriana, favorecida pelo contato gerado entre as vias

biliares distróficas em estase biliar com o intestino; hipertensão portal, que ocorre em até dois terços das crianças submetidas a Kasai, mesmo após a regressão completa da estase biliar; síndrome hepatopulmonar e hipertensão pulmonar, que ocorrem devido a ausência da desintoxicação hepática, liberando substâncias vasoativas de origem intestinal, nas quais vão diretamente para a vasculatura pulmonar devido a shunts porto-sistêmicos; e, ao maior risco decorrência de neoplasias, predisposta devido a cirrose.

### **2.7.3 Transplante hepático**

Erlichman e Loomes (2014) citam que a maioria das crianças (60-80%) com atresia biliar eventualmente irão necessitar do transplante hepático. A atresia biliar é a indicação mais comum de transplante nesta faixa etária. As principais indicações são a falha primária da cirurgia de Kasai (que consiste na icterícia persistente por mais de três meses), déficit de crescimento (comum nas crianças com colestase) e complicações da hipertensão portal (sangramento de varizes, ascite refratária, síndrome hepatopulmonar, hipertensão pulmonar e insuficiência hepática).

Hartley, Davenport e Kelly (2009) explicam que a necessidade deste procedimento será decidida perante o sucesso da portoenterostomia de Kasai e da taxa de desenvolvimento de complicações. Foi também estudado que em crianças com variantes sindrômicas da atresia biliar, com anomalias associadas, especialmente malformações cardíacas congênicas, há um aumento do risco tanto de mortalidade como de morbidade, tornando assim forte a chance de necessidade de transplante hepático. Além disso, existem crianças que a técnica da portoenterostomia é anatomicamente desafiadora, onde o transplante mostrou um bom resultado ao longo do tempo.

## **2.8 PROGNÓSTICO**

Baumann e Ure (2012) mostram que crianças submetidas a portoenterostomia de Kasai bem sucedida muitas vezes conseguem uma boa sobrevida em longo prazo, chegando a taxas de 75-90% com boa qualidade de vida. Crianças que são operadas antes de 60 dias de vida conseguem em 80% dos casos um sucesso na drenagem biliar e estabilização do quadro. Já nos pacientes operados após os 90 dias de vida a taxa de sucesso cai para cerca de 20%. O autor ainda diz que cerca de um quarto de todas as crianças com atresia biliar atinge os 10

anos de idade com fígado nativo, após o procedimento de Kasai. A sobrevivência em 10 anos, incluindo as crianças transplantadas, é aproximadamente 80-90%.

Quando se trata especificamente de sobrevida em pacientes submetidos a transplante hepático, Chardot e Debray (2011) mostram que a sobrevida em cinco a dez anos é de 80%, sendo a maioria dos casos com qualidade de vida próxima ao normal, incluindo o crescimento ponderoestatural, condições físicas, desenvolvimento intelectual e fertilidade. O autor cita que a precocidade no diagnóstico e tratamento da atresia biliar ajuda a reduzir a necessidade de transplante de fígado em crianças.

Quando se trata do Brasil, Carvalho et al. (2010 apud Bezerra, 2010) realizou um estudo multicêntrico com 513 crianças com atresia biliar em que a cirurgia de Kasai foi realizada em 76,4%, e nestes, a sobrevida em 4 anos com fígado nativo variou de 36,8% a 54% quando foi realizada até os 60 dias de vida. Quando se combinou os dados da cirurgia de Kasai com o transplante hepático percebeu-se um aumento da sobrevida geral para 73,4%. Porém o autor ainda corrobora com o fato encaminhamento no Brasil é tardio, influenciando de maneira negativa na sobrevida dos pacientes.

## 2.9 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O grande número de produções científicas na área da saúde fez necessária a criação de uma ferramenta que permitisse adotar melhores, mais seguras e efetivas decisões na prática clínica (PEDROLO et al., 2009). Nesse sentido, a Prática Baseada em Evidências mostra-se útil, fornecendo conhecimentos para uma assistência em saúde de qualidade. (SAMPAIO; MANCINI, 2007)

Por meio da Prática Baseada em Evidências, elabora-se um problema, observam-se, criticamente, as ilações disponíveis, para, enfim, colocá-las em exercício. Nessa abordagem, porém, a experiência profissional e as preferências dos pacientes devem ser consideradas. (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003)

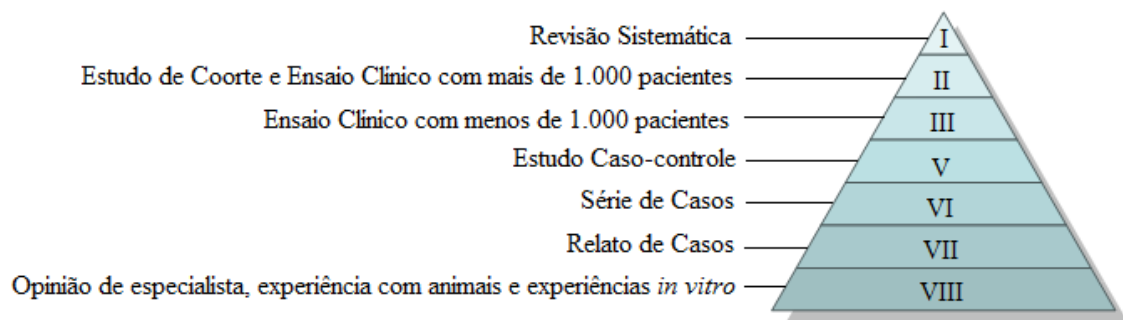
Para aplicação dos resultados obtidos, os estudos primários avaliados devem apresentar conclusões com boas validações, internas e externas. Esse objetivo pode ser alcançado através da seleção dos níveis de hierarquia das evidências científicas. Tal categorização é variável, de acordo com a pergunta de pesquisa elaborada. (EL DIB, 2007)

Em alguns casos, o avanço científico pode não ter sido suficiente para gerar respostas suficientemente embasadas para a questão da pesquisa. Nessas situações, procura-se valorizar

com maior veemência a qualidade da evidência do estudo primário. (SAMPAIO; MANCINI, 2007)

Nos casos em que a questão da pesquisa trata de fatores de risco, as Revisões Sistemáticas, com ou sem metanálise, ocupam lugar de destaque (nível de evidência I). Em seguida, observamos os Estudos de Coorte e os Ensaio Clínicos com mais de 1.000 pacientes, ou *mega trials* (nível de evidência II). Na sequência, temos os Ensaio Clínicos com menos de 1.000 pacientes (evidência nível III), os Casos-controle (nível de evidência V), as Séries de Casos (nível de evidência VI), os Relatos de Casos (nível de evidência VII), e, por fim, apresentando nível de evidência VIII, as Opiniões de Especialistas, as pesquisas com animais e as pesquisas *in vitro*. (EL DIB, 2007). Os níveis de hierarquia são ilustrados na Figura 1, com distribuição segundo sua importância para a clínica e pesquisa.

**Figura 1 – Hierarquia de evidência**



Fonte: elaborado pelos autores. Adaptado de SAMPAIO; MANCINI, 2007.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Realizou-se uma Revisão Integrativa da Literatura, por se tratar de um método que permite sintetizar de maneira eficaz as evidências científicas sobre determinada questão ou problema. Com isso, tem-se um recurso valioso para auxiliar as decisões na prática clínica e para subsidiar reflexões em estudos futuros. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008)

Essa abordagem metodológica possibilita a utilização de estudos experimentais e não-experimentais, propiciando, assim, um entendimento mais abrangente sobre o tema da pesquisa. Nesse sentido, a Revisão Integrativa diferencia-se das demais formas de revisão, como a sistemática e a meta-análise, apresentando destaque na Prática Baseada em Evidências (PBE). (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010)

##### **3.1.1 Revisão Integrativa**

A Revisão Integrativa representa a forma mais ampla de pesquisa, possibilitando a inclusão de estudos com diferentes metodologias. Tal abordagem permite uma compreensão plena do tema ou fenômeno de interesse. Com isso, o método pode ser útil para várias finalidades, como rever provas e teorias, definir conceitos e analisar questões metodológicas de um tema específico. (WHITTEMORE; KANAFL, 2005)

Esse tipo de revisão gera um conhecimento atual e de qualidade, contribuindo para o avanço das práticas em saúde. Entretanto, para isso, faz-se necessário seguir padrões rigorosos na sua elaboração. (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009)

A concepção da Revisão Integrativa requer a mesma precisão e cautela que as demais pesquisas científicas, a fim de evitar qualquer viés sistemático em alguma fase de sua elaboração. Nesse sentido, a etapa de avaliação da qualidade das fontes primárias compõe-se como um dos grandes desafios desse método. (WHITTEMORE; KANAFL, 2005)

Outros pontos indispensáveis na elaboração das Revisões Integrativas são rigorosidade e clareza na síntese do conhecimento e na apresentação dos resultados, o que permite reduzir as incertezas acerca das recomendações fornecidas e auxiliar a adoção das novas práticas. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008)

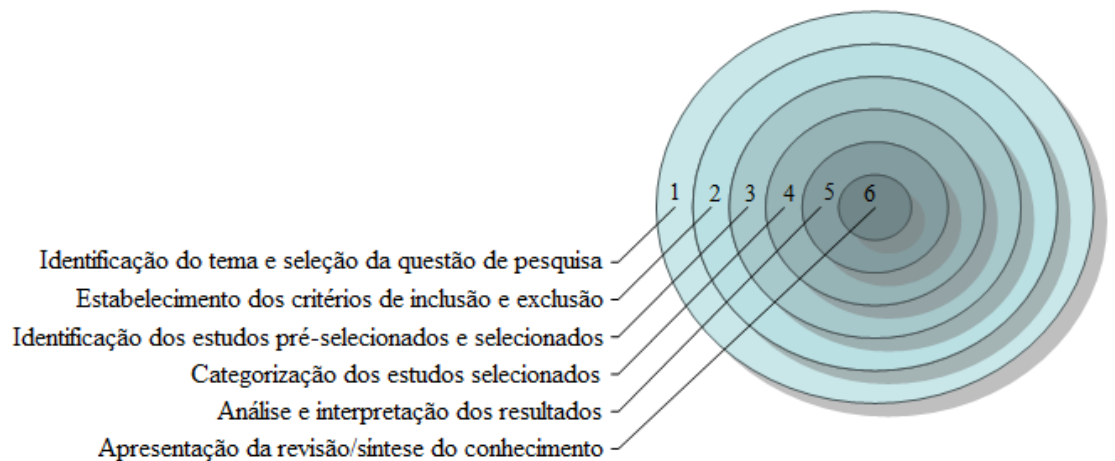


### 3.1.1.1 Etapas da Revisão Integrativa

A construção da Revisão Integrativa ocorre através de uma sequência de etapas muito bem descritas por diversos autores, com pequenas divergências entre eles. Esses estágios assemelham-se aos da pesquisa tradicional e colaboram para eliminação de possíveis vieses (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

No geral, sugere-se a execução de seis etapas, tal como descrito na Figura 2. Para o presente trabalho, as etapas foram incorporadas ao protocolo de pesquisa, que será descrito adiante.

**Figura 2 – Etapas da Revisão Integrativa**



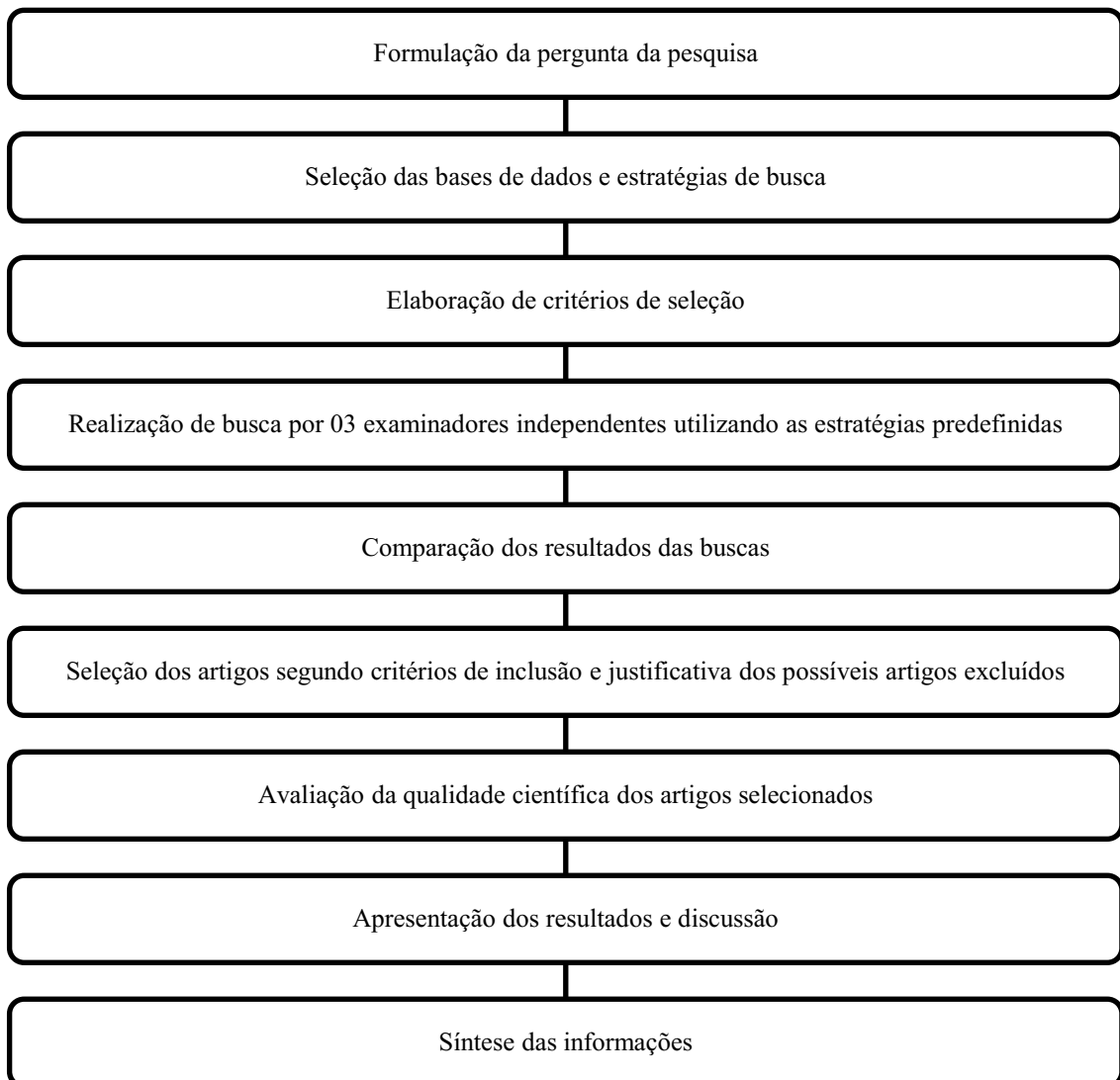
Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011.

## 3.2 CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA

A elaboração de um protocolo rigoroso auxilia não somente na clareza e reprodutibilidade da pesquisa, mas também na superação de possíveis vieses e, assim, na validação e aplicação do conhecimento científico avaliado e produzido (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

A presente Revisão Integrativa contou com a elaboração do protocolo de pesquisa abaixo, esquematizado conforme a Figura 3:

**Figura 3 – Esquema do protocolo de pesquisa**



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

### 3.2.1 Definindo a pergunta

A elaboração da pergunta inicial deve ser simples e bem formulada. Então, selecionou-se o tema: atresia biliar. Nessa temática, buscou-se uma dificuldade, ou um problema, a intenção central da investigação científica: como realizar o diagnóstico precoce de atresia biliar.

Em seguida, partiu-se para a validação da questão, mediante indagações simples, tais como: Pode ser expresso como questão de pesquisa? Trata-se de um questionamento científico? Existe a possibilidade de ser objeto de análise sistemática, crítica e controlada?

Estabelecidas tais posições, a pergunta foi formulada, contendo a patologia de interesse, a intervenção, a população e o contexto: *como realizar o diagnóstico precoce da atresia biliar em recém-nascidos com icterícia prolongada?*

### **3.2.2 Seleção das bases de dados e estratégias de busca**

Optou-se pela realização da busca dos artigos nas bases de dados PubMed (*Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine*) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) conhecidas pela sua ampla e variada coletânea de artigos publicados na área de saúde. É recomendável a utilização de no mínimo duas bases de dados com um acervo amplo e específico para o tema em estudo (PEREIRA; BACHION, 2006).

Além disso, ficou preestabelecido que a busca deveria ser realizada por três pesquisadores de maneira independente, nas bases de dados selecionadas, adicionando-se os descritores “*biliary atresia*”, “*jaundice*” e “*early diagnosis*”, separados pelo operador booleano “*and*”. Foi realizada a consulta dos descritores nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

### **3.2.3 Elaboração dos critérios de seleção dos artigos**

Na elaboração do protocolo, foram predefinidos os critérios de inclusão e de exclusão dos estudos que seriam encontrados.

Como critérios de inclusão, utilizaram-se os artigos publicados entre 2004 e 2014, com resumo e texto completos disponíveis em meio eletrônico nas bases de dados selecionadas, em línguas portuguesa, espanhola ou inglesa.

Já como critérios de exclusão, ignoraram-se os artigos que não se enquadrassem nos primeiros, os relatos de casos, os artigos com abordagem diagnóstica voltada para achados histopatológicos, as descrições de técnicas cirúrgicas e os estudos de técnicas de imagem.

### **3.2.4 Realização da busca**

Os três pesquisadores utilizaram, de maneira independente, o protocolo de pesquisa preestabelecido entre os meses de agosto e setembro de 2014. Adicionaram-se, nessa ordem, os descritores “*biliary atresia*”, “*jaundice*” e “*early diagnosis*”, com registro dos resultados obtidos para fins de comparação e análise entre os investigadores.

Seguindo o acordado em protocolo, os pesquisadores confrontaram seus resultados antes da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Verificou-se a concordância preliminar entre eles, conforme exposto na tabela que segue (Tabela 1):

**Tabela 1 – Distribuição das referências obtidas em cada base de dados, de acordo com a adição dos descritores protocolados.**

<b>BASE DE DADOS</b>	<b><i>“Biliary atresia”</i></b>	<b><i>And “Jaundice”</i></b>	<b><i>And “Early diagnosis”</i></b>
	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>
PubMed	3.726	767	36
LILACS	93	25	2

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

### 3.2.5 Seleção dos artigos

Trinta e oito artigos foram localizados e comparados quanto aos títulos, autoria e ano de publicação. Observou-se a coincidência de apenas um deles, nas bases de dados pesquisadas.

Em consequência, foram lidos os resumos dos trinta e sete artigos. Nas situações em que se constatou a insuficiência desse método, partiu-se para leitura completa do texto. Durante essa análise, os dados gerais e o conteúdo genérico de cada um dos resultados foram observados para fins de implementação dos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, tais critérios foram aplicados conforme o protocolo preexistente, com a obtenção final de dez artigos.

Com o intuito de coletar os dados dos artigos incluídos nessa revisão foi utilizado um instrumento validado por URSI (2005), o qual contém: identificação do artigo original, características da metodologia do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados obtidos (ANEXO A).

### 3.2.6 Avaliação da qualidade científica dos artigos selecionados

Antes de iniciar a síntese das informações, é imprescindível avaliar criteriosamente a qualidade científica dos artigos encontrados, para que se obtenha uma Revisão Integrativa mais fundamentada.

Dessa forma, 10 artigos finais foram lidos exaustivamente e suas metodologias aferidas de maneira crítica. Observaram-se questões relacionadas ao tipo de estudo e à fundamentação das informações fornecidas. Então, seguindo a abordagem metodológica escolhida e a buscando melhores evidências científicas, foram excluídos quatro artigos referentes a revisões narrativas, caracterizadas, segundo Oliveira G., Oliveira E. e Leles (2006), pela ausência de critérios bem definidos para busca e seleção dos estudos sem levar em conta o nível de evidência dos mesmos, e outro trabalho foi eliminado por tratar-se de opinião de especialista (nível VIII de evidência).

Um estudo foi excluído por não apresentar no corpo do texto uma resposta a pergunta norteadora desta revisão sistemática, desta forma, resultando em quatro artigos ao final do processo.

Ao fim dessa etapa, seguiu-se para realização da apresentação dos resultados e discussão e síntese das informações.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

O quadro 1 descreve as principais características de todos os estudos selecionados após a pesquisa e análise crítica dos mesmos e que foram utilizados neste trabalho, como título original, autor (es), ano e periódico de publicação.

Com o intuito de utilizar conhecimentos recém-adquiridos, para este estudo foram utilizados apenas trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2004 – 2014) tendo sido encontrados dois artigos publicados respectivamente em 2012 e 2011 e outros dois publicados no ano de 2008.

A língua inglesa foi o idioma usado na publicação de todos os artigos selecionados. De fato, a grande maioria dos arquivos indexados em bases de dados internacionais tem preponderância desta língua. Este fenômeno é explicado devido ao maior número de publicações médicas nos países que tem como língua vernácula o inglês bem como melhor aceitação dos trabalhos publicados neste idioma (IGLESIAS; BATISTA, 2010).

**Quadro 1 – Caracterização dos artigos do PubMed entre 2004 e 2014 de acordo com autor(es), título, periódico e ano de publicação.**

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Ano</b>
ZHOU, K. et al. (Artigo 1)	Elevated Bile Acids in Newborns with Biliary Atresia (BA)	Plos One	2012
LIEN, T. et al. (Artigo 2)	Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5-Year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan	Hepatology	2011
HSIAO, C. et al. (Artigo 3)	Universal Screening for Biliary Atresia Using an Infant Stool Color Card in Taiwan	Hepatology	2008
LEE, W. S. (Artigo 4)	Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis	Journal of Paediatrics and Child Health	2008

**Fonte:** Elaborado pelos autores. Bases de dados: PubMed (2004 – 2014).

Em relação ao delineamento metodológico, os trabalhos selecionados foram estudos de coorte, sendo estes destinados a investigar alterações que ocorrem em uma variável (doença) com o passar do tempo após a aplicação de alguma terapia ou após exposição a algum fator transformador da mesma (HOCHMAN et al., 2005). De acordo com o tipo de

estudo que melhor responde a questão norteadora desta pesquisa e por se tratar de fator de risco, os estudos de corte apresentam nível II de evidência segundo a PBE (EL DIB, 2007). (Dados não demonstrados em quadros).

Um artigo foi publicado no *Plos One Journal*, um jornal internacional pertencente a uma organização não governamental e sem fins lucrativos de médicos e cientistas que incentivam a divulgação da literatura médica e científica de forma gratuita, tendo seus artigos indexados em várias bases de dados internacionais, dentre elas o PubMed. Outros dois artigos foram publicados no *Hepatology*, jornal oficial da Associação Americana de Estudo das Doenças Hepáticas. O último trabalho foi publicado no jornal australiano denominado *Journal of Paediatrics and Child Health*.

Tendo em vista os locais de publicação podemos perceber que um estudo foi publicado em um periódico exclusivamente de pediatria; dois foram publicados em periódicos de gastroenterologia, mais especificamente de hepatologia, e um foi publicado em jornal com tema médico geral. Houve predomínio da literatura norte-americana. Nota-se a ausência de estudos nacionais publicados sobre o tema.

#### 4.2 EVIDÊNCIAS SOBRE O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR

Em resposta a questão norteadora desta revisão integrativa “*como realizar o diagnóstico precoce da atresia biliar em recém-nascidos com icterícia prolongada?*” os autores estudados avaliaram estratégias diferentes para proporcionar um diagnóstico precoce e adequado dos recém-nascidos que por ventura venham apresentar a doença.

Com base nas pesquisas foram identificadas as seguintes formas de se identificar precocemente as crianças com atresia biliar: dosagem de ácidos biliares em manchas de sangue seco, utilização de cartão de cores de fezes infantil e educação da sociedade e comunidade médica. O quadro 2 apresenta uma síntese dos artigos selecionados.

Zhou et al. (2012) avaliaram a concentração dos ácidos biliares em amostras de sangue seco utilizadas no teste do pezinho de crianças chinesas com diagnóstico de atresia biliar. Foram dosados seis ácidos biliares no sangue seco de 292 crianças de um grupo controle, 17 com icterícia neonatal e 8 com atresia biliar definida por colangiografia. Todos os ácidos biliares mostraram-se em maior concentração nos pacientes com atresia biliar. O taurocolato (TC) foi o que se mostrou mais expressivamente aumentado, apresentando uma sensibilidade de 79,1% e especificidade de 62,5% quando o valor de corte do TC era de 0,63mmol/L.

Mills et al. (1998) já tentou mostrar, com resultados positivos, que o método da dosagem de ácidos biliares seria um método promissor de rastreio, embora ele sugira que mais estudos precisam ser realizados para provar tal afirmação.

**Quadro 2 – Caracterização das publicações conforme resposta à pergunta norteadora. PubMed entre 2004 e 2014.**

Autores	Como realizar o diagnóstico precoce da atresia biliar em recém-nascidos com icterícia prolongada?
ZHOU, K. et al. (Artigo 1)	Dosagem de ácidos biliares em manchas de sangue seco de recém-nascidos, 3-4 dias após o nascimento.
LIEN, T. et al. (Artigo 2)	Criação de um sistema nacional de rastreio baseado em um cartão de cores de fezes infantil.
HSIAO, C. et al. (Artigo 3)	Criação de um sistema nacional de rastreio baseado em um cartão de cores de fezes infantil.
LEE, W. S. (Artigo 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aumentar a conscientização dos profissionais de saúde sobre a gravidade da atresia biliar e necessidade de encaminhamento precoce;</li> <li>– Abordagem mais eficiente dos profissionais diretamente responsáveis pelos cuidados das crianças com icterícia prolongada;</li> <li>– Melhorar a comunicação entre pais e prestadores de saúde;</li> <li>– Educar os pais e cuidadores sobre a gravidade da icterícia na infância e a necessidade de encaminhamento precoce.</li> </ul>

**Fonte:** Elaborado pelos autores. Bases de dados: PubMed (2004 – 2014).

Os estudos de Hsiao et al. (2008) e Lien et al. (2011) descrevem respectivamente a implantação de um sistema nacional de rastreio em Taiwan utilizando-se um cartão de cores de fezes infantil a partir de 2004 e os resultados em termos de diagnóstico precoce e melhora da sobrevida após o programa nacional de triagem.

Em 2004 foi lançado em Taiwan um programa nacional de rastreio utilizando-se um cartão de cores de fezes infantil incorporado à caderneta de saúde da criança. Foram colocadas seis fotografias com fezes de coloração diferentes (três consideradas normais e três consideradas anormais), além de números de fax e telefones para os pais ou profissionais de saúde comunicarem as fezes de coloração anormal. Criou-se um Centro de Registro com um profissional 24h por dia responsável por receber as informações e encaminhar os casos para os especialistas. A população e os profissionais de saúde receberam treinamento e orientação através de palestras, vídeos explicativos e dos veículos de comunicação em massa (HSIAO et al., 2008).



De acordo com Hsiao et al. (2008), em 2004, a porcentagem de crianças com atresia biliar rastreadas pelo cartão de fezes antes de 60 dias de vida foi de 72,5%. Essa taxa aumentou para 97,1% no ano seguinte ( $p = 0,004$ ). Para as crianças identificadas com menos de 45 dias de idade a taxa de rastreio foi de 62,5% em 2004 com aumento da taxa para 82,9% em 2005. Em relação ao procedimento de Kasai, 60% das crianças eram submetidas à cirurgia antes dos 60 dias de vida em 2004 com aumento da proporção para 74,3% em 2005. Ambas as taxas foram maiores que os 47,2% registrados entre 1976-2000 ( $p = 0,004$ ). A idade média de detecção da acolia fecal foi de 27,8 dias em 2004-2005 com idade média da operação de Kasai de 54,6 dias. O atraso entre o reconhecimento das fezes descoloradas e o procedimento curativo foi justificado no estudo em parte pela demora no diagnóstico e pela hesitação dos pais em aceitar a condição do filho, retardando a procura pelo médico a despeito do reconhecimento da acolia fecal.

Lien et al. (2011) complementa os estudos de Hsiao et al. (2008) ao avaliar, além da taxa da realização do procedimento de Kasai antes dos 60 dias, a taxa livre de icterícia após 3 meses de cirurgia, a sobrevida sem transplante hepático em 3 e 5 anos, a sobrevida sem icterícia e sem transplante hepático em 3 e 5 anos e a sobrevida global dos pacientes com atresia biliar antes e após a implantação do sistema nacional de rastreio com o cartão de cores de fezes.

Para isso, os autores dividiram os pacientes em três grupos, sendo o grupo A ( $n = 89$ ) representado pelos pacientes com atresia biliar antes do cartão de cores de fezes, o grupo B ( $n = 28$ ) representando os pacientes agraciados pelo estudo piloto em 2002 e o grupo C ( $n = 74$ ) aqueles estudados após a implantação do programa nacional de rastreio. Para fins de comparação, os pacientes foram reagrupados em dois grupos, um grupo A e grupo B+C, representando respectivamente o antes e o depois do uso do cartão de fezes.

A porcentagem de pacientes que foram submetidos a operação de Kasai antes dos 60 dias no grupo A foi de 49,4% enquanto no grupo B+C foi de 65,7% ( $p = 0,02$ ). A taxa livre de icterícia após 3 meses do procedimento do Kasai foi consideravelmente maior no grupo B+C (60,8%) comparado com os 34,8% do grupo A ( $p < 0,001$ ). A taxa de sobrevida em 3 anos sem transplante hepático foi de 51,7% no grupo A e 61,8% no grupo B+C; já a taxa de sobrevida em 3 anos com fígado nativo e ausência de icterícia também se apresentou maior no grupo B+C que no grupo A, respectivamente, 56,9% e 31,5% ( $p < 0,001$ ). A taxa de sobrevida global em 3 anos foi 64% no grupo A e 89,2% no grupo B+C (LIEN et al., 2011).

Para avaliar os resultados em 5 anos de acompanhamento foram utilizados os grupos A e B para fins de comparação. Isso foi explicado pelo fato dos pacientes no grupo C não

terem ainda alcançado os 5 anos de acompanhamento. A taxa de sobrevida em 5 anos sem transplante hepático foi de 37,5% no grupo A e 64,3% no grupo B ( $p = 0,01$ ). Já a taxa de sobrevida em 5 anos na ausência de icterícia e com fígado nativo foi consideravelmente maior no grupo B (64,3%) quando comparado ao grupo A (27,3%;  $p < 0,001$ ). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 89,3% e 55,7%, nos grupos B e A respectivamente (LIEN et al., 2011).

Tseng et al. (2011) e Jimenez-Rivera et al. (2013) corroboram com o sucesso do método, mostrando que a implementação do cartão de cores de fezes em Taiwan melhoraram o percentual de diagnóstico precoce, encaminhamento ao serviço de referência e redução do tempo de realização da cirurgia de Kasai.

Lee (2008), através de um estudo com crianças em consulta pré-admissional na Malásia, pôde identificar alguns fatores que contribuía para o atraso no encaminhamento dos pacientes, dentre eles: o atraso no reconhecimento dos sinais pelos médicos da atenção básica que constantemente tranquilizavam os pais para a normalidade dos sintomas, a dificuldade no diagnóstico e interpretação de exames dentro dos serviços hospitalares e a recusa dos pais em aceitar o diagnóstico e a cirurgia nos filhos muitas vezes preferindo a medicina tradicional à medicina ocidental convencional.

Como forma de resolução deste problema, Lee (2008) sugere o aumento da conscientização dos profissionais de saúde para a gravidade da atresia biliar, identificação dos sinais da doença e para a necessidade de encaminhamento precoce. Além disso, os médicos dos serviços hospitalares devem adotar medidas efetivas para o diagnóstico desta condição. Outro fator importante é o fortalecimento do vínculo dos médicos com os pais e orientação destes quanto aos sintomas, a gravidade e a necessidade de encaminhamento e tratamento precoces das crianças com atresia biliar.

#### 4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO ACERCA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATRESIA BILIAR

É unânime entre todos os autores a importância do diagnóstico e encaminhamento precoces das crianças com atresia biliar com o intuito de serem submetidas a portoenterostomia de Kasai em tempo hábil, evitando assim a progressão para cirrose e doença hepática em estágio terminal.

Métodos de rastreio para doença são de grande importância para alcançar um diagnóstico precoce com bons resultados de sobrevida. A dosagem dos ácidos biliares em

amostra de sangue seco colhida para o teste do pezinho e a implantação de um sistema nacional de rastreio baseado em um cartão colorido de fezes mostraram-se métodos práticos, de baixo custo, efetivos e promissores no sentido de identificar as crianças em fases iniciais da doença, quando a intervenção efetiva apresenta bons resultados.

A educação de profissionais de saúde de todos os níveis, mas principalmente os profissionais da atenção básica, é uma etapa fundamental para uma identificação precoce dos recém-nascidos com icterícia prolongada e outros sinais que sugiram uma investigação mais aprofundada por especialistas para descartar ou diagnosticar a atresia biliar em tempo hábil. Atrelado a isso, a educação da sociedade e dos pais para estes sintomas e a consciência dos mesmos sobre a gravidade da doença são importantes para que haja uma colaboração entre a classe médica e a sociedade no geral.

A quantidade reduzida de estudos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e análise crítica dos mesmos reflete a escassez de publicações envolvendo a abordagem da atresia biliar em termos de diagnóstico precoce.

Com base nos delineamentos metodológicos dos estudos encontrados e seus níveis de evidência, para a PBE, os achados podem ser questionados, porém tal fato alerta para a necessidade de estudos de maior abrangência, com desenhos metodológicos mais apurados, amostras de maior representatividade e com maiores níveis de evidência a cerca do tema. Além disso, de acordo com Pompeo, Rossi e Galvão (2009), a PBE baseia-se na busca da melhor evidência que possa ser encontrada, de modo que a falta de uma evidência forte não inviabiliza as decisões clínicas baseadas em evidência.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atresia biliar é uma doença rara, porém é o diagnóstico mais frequente quando se trata de colestase neonatal e a principal causa de transplante hepático na faixa etária pediátrica, assumindo importância relevante aos profissionais de saúde no que tange ao diagnóstico. Considerando a carência de informações e divulgação a respeito da atresia biliar, as dificuldades de sistematização para rastreio e disseminação do conhecimento sobre a doença, é necessário repensar nas estratégias para melhorar o tempo de diagnóstico e encaminhamentos aos serviços de referência, buscando sempre a melhoria da qualidade de vida e sobrevivência das crianças acometidas pela patologia em questão.

É certo que o melhor plano de rastreio para ser mais debatido no cenário sociocultural do Brasil é a utilização do cartão de cores de fezes infantil e orientação dos profissionais de saúde e familiares, mediante a facilidade de aplicação, baixo custo, excelente resultado no rastreio, diagnóstico e tratamento precoces e consequente melhora no prognóstico a médio e longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ, N. H. et al. Colestasis del recién nacido y del lactente. **Revista cubana de Pediatría**, Cuba, v. 82, p. 49-61, 2010. Disponível em: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312010000300006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312010000300006&script=sci_arttext)>. Acesso em 15 setembro 2014.
- BAUMANN, U.; URE, B. Biliary atresia. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, Alemanha, v.36, p.257-259, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740112000988>>. Acesso em 14 setembro 2014.
- BEZERRA, J. A. Atresia biliar no Brasil: onde estamos e para onde vamos. **Jornal de Pediatría**, Brasil, v. 86, p.445-447, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572010000600001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572010000600001&script=sci_arttext)>. Acesso em 14 setembro 2014.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, maio, 2011. Disponível em: <<http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/viewFile/1220/906>>. Acesso em 15 setembro 2014.
- CHARDOT, C.; DEBRAY, D. Atrésie des voies biliaires: une urgence diagnostique et thérapeutique. **Archives de pédiatrie**, França, v.18, n. 4, p476-481, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X11000376>>. Acesso em 14 setembro 2014.
- DAVIT-SPRAUL, A. et al. CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**. França, v.46, n.1, p.111-112, jan. 2008. Disponível em: <<http://journals.lww.com/jpgn/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=01000&article=00022&type=abstract>>. Acesso em 29 de outubro de 2014.
- DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R.F; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 45, n 5, p. 1260-1266, 2011. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n5/v45n5a33.pdf>>. Acesso em 17 setembro 2014.
- EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em 28 outubro 2014.

ERLICHMAN, J; LOOMES, K. Biliary atresia. **UpToDate**, 2014. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia?source=search\\_result&search=atresia+biliar&selectedTitle=1~43](http://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia?source=search_result&search=atresia+biliar&selectedTitle=1~43)>. Acesso em 28 de outubro de 2014.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 43-50, dez. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v37n4/05.pdf>>. Acesso em 19 setembro 2014.

HARTLEY, J. L.; DAVENPORT, M.; KELLY, D. A. Biliary atresia. **The Lancet**, v. 374, n. 9702, p. 1704-1713, 2009. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60946-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60946-6/abstract)>. Acesso em 15 setembro 2014.

HOCHMAN et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo – SP, v. 20, n. 2, p. 02-09, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502005000800002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502005000800002&script=sci_arttext)>. Acesso em 13 outubro 2014.

HOLLON, J.; EIDE, M.; GORMAN, G. Early diagnosis of biliary atresia in an open-access medical system. **PLoS ONE**, California, v.7, n.7, p. 1-6, nov. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0049643>>. Acesso em 15 setembro 2014.

HSIAO, C. et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool card card in Taiwan. **Hepatology**, China, v. 47, n. 04, p. 1233-1240, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306391>>. Acesso em 14 setembro 2014.

IGLESIAS, S. R. A.; BATISTA, N. A. A língua inglesa e a formação de mestres e doutores na área da saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 74-81, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-55022010000100009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-55022010000100009&script=sci_arttext)>. Acesso em 13 outubro 2014.

JIMENEZ-RIVERA, C. et al. International incidence and outcomes of biliary atresia. **Journal of Pediatric, Gastroenterology and Nutrition**. Canada, v. 56, n. 4, p. 344-354, 2013. Disponível em: <<http://journals.lww.com/jpgn/pages/articleviewer.aspx?year=2013&issue=04000&article=00003&type=abstract>>. Acesso em 19 de novembro de 2014.

KOHSAKA, T. et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. **Hepatology**. Japão, v. 36, n. 4, p.904-912, out. 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.35820>>. Acesso em 29 de outubro de 2014.

LEE, W. S. Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Malásia, v. 44, n. 1-2, p. 57-61, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2007.01170.x/full>>. Acesso em 14 setembro 2014.

LIEN, T. et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. **Hepatology**, China, v. 53, n. 01, p. 202-208, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21140377>>. Acesso em 15 setembro 2014.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C.a M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p.758-764, dez. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 29 setembro 2014.

MILLS, K. et al. A method for the quantitation of conjugated bile acids in dried blood spots using electrospray ionization-mass spectrometry. **Pediatric research**. United Kingdom, v. 43, n.3, p. 361-368, 1998. Disponível em: <<http://www.nature.com/pr/journal/v43/n3/full/pr199894a.html>>. Acesso em 19 de novembro de 2014.

OLIVEIRA, G. J.; OLIVEIRA, E. S.; LELES, C. R. Tipos de delineamento de pesquisa de estudos publicados em periódicos odontológicos brasileiros. **Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS**, v. 22, n. 55, p. 42-47, jan/mar. 2007. Disponível em: <<http://caioba.pucrs.br/fo/ojs/index.php/fo/article/view/1223>>. Acesso em 17 outubro 2014.

PALERMO, J.J. et al. Opportunities to increase early detection of neonatal cholestasis. **Academic pediatrics**, Estados Unidos, v.12, p.283-287, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398230/>>. Acesso em 15 setembro 2014.

PEDROLO, E. et al. A prática baseada em evidências como ferramenta para prática profissional do enfermeiro. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 14, n. 4, p. 760-763, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.revenf.bvs.br/pdf/ce/v14n4/a23v14n4.pdf>> Acesso em 20 setembro 2014.

PEREIRA, A.L.; BACHION, M. M. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. **Rev. Gaúcha Enferm**, Porto Alegre, v. 27, n.

4, p. 491-498, dez. 2006. Disponível em:  
<<http://www.seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/viewFile/4633/2548>>.  
Acesso em 14 outubro 2014.

PINTO, R. B.; SILVEIRA, T. R. Colestase em crianças. In: ANCONA, F. L; DIOCLÉCIO, C. J. **Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. São Paulo: Manole, 2. ed, p. 1009-1026, 2010.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão Integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paul Enferm**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 434-438, 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ape/v22n4/a14v22n4.pdf>>.  
Acesso em 18 de setembro de 2014.

SAMPAIO, R.F.; MANCINI, MC. Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n1/12.pdf>>. Acesso em 22 setembro 2014.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, jan./mar. 2010. Disponível em: < [http://astresmetodologias.com/material/O\\_que\\_e\\_RIL.pdf](http://astresmetodologias.com/material/O_que_e_RIL.pdf)>. Acesso em 18 setembro 2014.

TSENG, J. et al. Stool color card screening for biliary atresia. **Pediatrics**. Taiwan, v. 128, n. 5, p. 1209-1215, 2011. Disponível em: < <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/5/e1209.full>>. Acesso em 19 de novembro de 2014.

WHITTEMORE R.; KNAFL K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x/pdf>>. Acesso em 29 de setembro de 2014.

WILLIAMS, L.; WILKINS, L. **Avery's Neonatologia**. EUA: Editora Guanabara, 5. ed, p. 880-881, 1999.

ZHAO, D.; LONG, X.; XIA, Q. Recent advances in etiology of biliary atresia. **Clinical pediatrics**. China, p.1-9, set. 2014. Disponível em:  
<<http://cpj.sagepub.com/content/early/2014/09/02/0009922814548841>> . Acesso em 28 de outubro de 2014.



ZHOU, K. et al. Elevated bile acids in newborns with biliary atresia (BA). **PLoS ONE**, California, v. 07 n. 11, p1-5, nov. 2012. Disponível em:  
<<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0049270>>.  
Acesso em 15 setembro 2014.

**ANEXO A – INSTRUMENTO UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS (Ursi, 2005).**

<b>A. IDENTIFICAÇÃO</b>	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
<b>B. INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO</b>	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica local	
<b>C. TIPO DE PUBLICAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> Publicação em enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área da saúde. Qual? _____	
<b>D. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO</b>	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M ( ) F ( ) Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____

4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim ( ) não ( ) 5.4 Instrumento de medida: sim ( ) não ( ) 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
<b>E. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO</b>	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	