

# Alerta amarelo: icterícia após duas semanas de vida é uma urgência pediátrica

## *Yellow alert: icterus after two weeks of life is equal of medical evaluation*

Thaís Costa Nascentes Queiroz<sup>1</sup>, Eleonora Druve Tavares Fagundes<sup>2</sup>, Mariza Leitão Valadares Roquete<sup>2</sup>, Alexandre Rodrigues Ferreira<sup>3</sup>, Ana Carolina Martins Faria de Abreu<sup>4</sup>, Pollyanna Rocha Moreira<sup>4</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.2013S004

### RESUMO

A colestase neonatal manifesta-se clinicamente com icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal. Reveste-se de grande importância, uma vez que requer propedêutica urgente e precisa, com o propósito de definir o diagnóstico e tratamento. Diante de todo recém-nascido cuja icterícia persista além dos 14 dias de vida, impõe-se a dosagem das bilirrubinas (total e fração) e a observação da coloração das fezes e urina. Uma vez confirmada a colestase, é necessário o encaminhamento urgente para um centro de referência. Para investigação da causa da colestase, o uso de protocolo sistemático é útil para agilizar o diagnóstico. Atresia biliar, uma das principais causas de icterícia colestática, necessita de correção cirúrgica antes dos 60 dias de vida. Tal procedimento mostra-se bem-sucedido em 70 a 80% dos pacientes operados antes dessa idade. O encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB constitui um dos principais fatores para o fracasso da correção cirúrgica. Por isso, a divulgação da importância da análise da cor das fezes e da dosagem de bilirrubinas, a partir de campanhas como alerta amarelo, é necessária e deve atingir não apenas os pais, mas também os profissionais da saúde.

**Palavras-chave:** Atresia Biliar; Prognóstico; Portoenterostomia Hepática; Colestase Extra-Hepática.

### ABSTRACT

*Neonatal cholestasis manifests clinically with jaundice, dark urine, fecal acholia or hypocholia. It is of great importance, since it requires urgent and precise propaedeutics to define diagnosis and treatment. Before every newborn whose jaundice persists beyond 14 days of life, it is necessary the dosage of bilirubin (total and fraction) and the color observation of feces and urine. Once confirmed cholestasis, it is required urgent transfer to a referral center. To investigate the cause of cholestasis, the use of systematic protocol is useful to accelerate the diagnosis. Biliary Atresia (BA), a major cause of cholestatic jaundice, requires surgical correction before 60 days of life. This procedure is successful in 70-80% of patients operated before this age. The late referral of patients with suspected BA is one of the main factors for the failure of surgical correction. Therefore, disclosure of the importance of analyzing the color of feces and the determination of bilirubin through campaigns such as yellow alert is required and must reach not only parents, but also health professionals.*

**Key words:** Biliary Atresia; Prognosis; Portoenterostomy, Hepatic; Cholestasis, Extrahepatic.

<sup>1</sup> Médica. Professora Substituta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Médica. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médico. Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Aluna de Iniciação Científica. Belo Horizonte, MG – Brasil.

#### Instituição:

Grupo de Gastroenterologia Pediátrica.  
Faculdade de Medicina da UFMG.  
Belo Horizonte, MG – Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Thaís Costa Nascentes Queiroz  
E-mail: thaisqueiroz@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A colestase neonatal é resultante da redução da síntese ou de bloqueio (intra ou extra-hepático) da excreção dos componentes biliares para o intestino delgado, que tem início nos primeiros 30 dias de vida e se manifesta clinicamente com icterícia, colúria, hipocolia ou acolia fecal. A hepatite neonatal idiopática, a atresia biliar (AB) e a colestase multifatorial dos prematuros são responsáveis pela maioria dos casos. A colestase neonatal reveste-se de grande importância, uma vez que requer propedêutica urgente e precisa, com o propósito de definir o diagnóstico e a correção cirúrgica da AB antes dos 60 dias de vida. A colestase constitui a principal manifestação da doença hepatobiliar, com incidência estimada de 1:2.500 nascidos vivos.<sup>1</sup>

A icterícia torna-se clinicamente evidente quando a concentração sérica de bilirrubina ultrapassa 2 a 3 mg/dL na criança maior e 5 mg/dL no neonato.<sup>2</sup> A icterícia colestática caracteriza-se por hiperbilirrubinemia direta – bilirrubina direta > 20% da bilirrubina total (ou > 1 mg/dL, se bilirrubina total < 5 mg/dL).<sup>3</sup>

A AB, uma das principais causas de icterícia colestática, é doença exclusiva da infância que afeta os ductos biliares intra e extra-hepáticos, decorrente de um processo inflamatório que provoca ausência ou obliteração progressiva dos ductos.<sup>4</sup> A cirurgia de Kasai – portoenterostomia – é uma alternativa terapêutica que consiste na anastomose de um conduto intestinal à superfície do hilo hepático para se obter fluxo biliar.<sup>5</sup> Tal procedimento mostra-se bem-sucedido em 70 a 80% dos pacientes operados antes dos 60 dias de vida.<sup>6,7</sup> Por isso a importância do diagnóstico e sua correção cirúrgica precoce.

O encaminhamento precoce para execução da portoenterostomia em tempo adequado continua sendo um desafio em todo o mundo. Estudo canadense verificou mediana de 55 dias na idade de chegada ao estudar 349 pacientes<sup>8</sup> e estudo americano mediana de 61 dias.<sup>9</sup> No HC-UFGM, foram diagnosticados 81 pacientes no período de 1998 a 2011 com AB; estes foram admitidos com idade mediana de 60 dias.

As principais explicações para o atraso no diagnóstico da AB descritas na literatura incluem o desconhecimento da importância do diagnóstico precoce da AB; manejo incorreto pelos pediatras que, ao observar o bom estado nutricional dos pacientes, julgam a icterícia pouco significativa; repetidas consultas pediátricas para avaliar “icterícia fisiológica” e “icterícia por leite materno”; apreciação errônea dos níveis de

bilirrubina sérica; icterícia ignorada até a identificação de atraso no crescimento; interpretação simplista pela família da icterícia como um evento fisiológico; uso de chás caseiros como medida terapêutica nas icterícias, retardando a consulta médica; demora na procura de atenção médica pela dificuldade de acesso à assistência.<sup>10</sup> Davenport *et al.*<sup>11</sup>, ao analisarem os pacientes do *Hospital King's College*, constataram que os principais motivos para o diagnóstico e tratamento tardio foram falhas dos pais em procurar avaliação médica para icterícia persistente, demora para a transferência ou o diagnóstico errado pelo médico generalista e biópsia hepática que inicialmente não concluiu AB.

Este trabalho tem como objetivo ressaltar a importância de identificar as crianças com icterícia colestática e estabelecer o diagnóstico precoce para que elas se beneficiem do tratamento médico específico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA COLESTASE NEONATAL

O recém-nascido apresenta imaturidade dos mecanismos relacionados à produção da bile, especialmente no que se refere ao metabolismo dos ácidos biliares. Por esse motivo, doenças que não ocasionam colestase no adulto o fazem no lactente, como é o caso da infecção do trato urinário. Dessa forma, no período neonatal, o diagnóstico diferencial da colestase é amplo, englobando doenças com diferentes prognósticos.<sup>12</sup>

Cerca de 70 a 80% das colestases do lactente são causadas pela hepatite neonatal idiopática e pela atresia biliar.<sup>1</sup> Clinicamente, a apresentação da hepatite neonatal idiopática é similar à da AB. Entretanto, enquanto na primeira os pacientes são frequentemente do sexo masculino, pequenos para idade gestacional e com déficits de crescimento, os últimos são predominantemente do sexo feminino e com melhor estado nutricional.<sup>7</sup> As afecções extra-hepáticas de natureza obstrutiva têm quadro clínico indistinguível da AB, sendo o cisto de colédoco o exemplo mais comum<sup>4</sup> (Tabela 1).

Diante de um quadro de colestase, o paciente necessita ser encaminhado, em caráter de urgência, para um centro de referência que disponha de recursos propedêuticos adequados e equipes clínica e cirúrgica experientes com a finalidade de reconhecer precocemente as afecções passíveis de tratamento clínico ou cirúrgico com o propósito de alcançar os seguintes objetivos:<sup>13</sup>

**Tabela 1 - Diagnóstico diferencial da colestase neonatal**

Localização	Causas
Intra-hepáticas	Infecções congênitas: virais, protozoários, bactérias
	Doenças metabólicas: galactosemia, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, deficiência de alfa1 antitripsina, fibrose cística, hipopituitarismo, deficiência de citrina, deficiência de arginase, distúrbios na síntese dos ácidos biliares e na cadeia respiratória
	Doenças de depósitos: hemocromatose neonatal, Niemann Pick tipo C, doença de Gaucher, doença de Wolman, glicogenose tipo 4
	Síndromes genéticas: Alagille, Turner, Down, Aagenases, Zellweger
	Formas hereditárias de colestase intra-hepática: doença de Byler, PFIC, deficiência de MDR3 e de BSEP
	Idiopáticas: hepatite neonatal idiopática, ductopenia não síndrômica
	Toxinas e drogas: endotoxemia, colestase associada a nutrição parenteral, hidrato de cloral, antibióticos e outras drogas
	Miscelâneas: lúpus neonatal, fibrose hepática congênita, doença de Carolí, síndrome da bile espessa, histiocitose X
Extra-hepáticas	Atresia biliar
	Cisto de colédoco
	Perfuração espontânea do ducto biliar comum
	Coledocolitíase
	Colangite esclerosante neonatal
	Estenose dos ductos biliares
	Compressão externa (massas ou tumores)

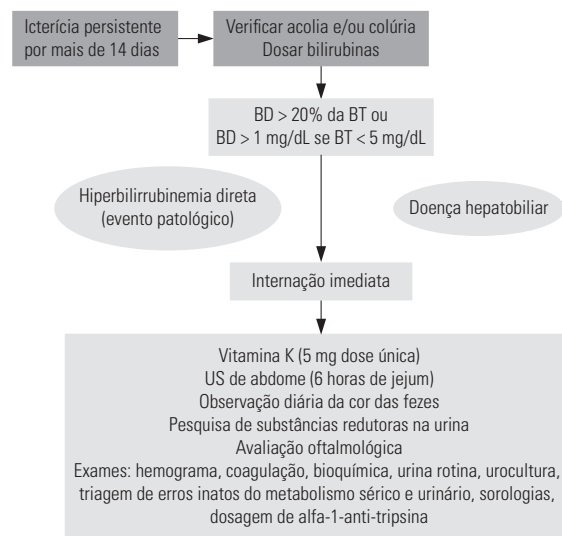
Fonte: Sokol *et al.*<sup>7</sup>, modificado. PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva. MDR3: proteína de resistência multidrogas. BSEP: bomba de transporte dos sais biliares.

- estabelecer o diagnóstico das afecções cirúrgicas em cinco dias úteis;
- correção cirúrgica da atresia biliar antes de 60 dias de vida;
- correção cirúrgica imediata do cisto de colédoco;
- diagnosticar as doenças clínicas passíveis de tratamento específico (p. ex., galactosemia, frutosemia, ITU, tirosinemia);
- aconselhamento genético para a família, nos casos de doenças hereditárias (p.ex., galactosemia, deficiência de alfa-1-antitripsina).

senta nível igual ou superior a 20% da bilirrubina total, conclui-se que se trata de uma hiperbilirrubinemia direta – evento patológico, tornando imprescindível a investigação de uma doença hepatobiliar. É necessário o encaminhamento urgente para um centro de referência que disponha de recursos propedêuticos adequados e equipes clínica e cirúrgica experientes, com a finalidade de diagnosticar a causa da colestase em tempo hábil e, principalmente, iniciar seu tratamento<sup>1</sup> (Figura 1).

## ABORDAGEM DA ICTERÍCIA EM RECÉM-NASCIDO COM MAIS DE 14 DIAS DE VIDA

A condução adequada da colestase neonatal tem início quando o profissional de saúde é requisitado para avaliar a icterícia de um recém-nascido ou de um lactente. Apesar da maior parte das icterícias do período neonatal ser por hiperbilirrubinemia indireta, o pediatra deve estar atento para a possibilidade do diagnóstico de colestase diante de todo recém-nascido cuja icterícia persista além dos 14 dias de vida. Nessa situação, impõem-se a dosagem das bilirrubinas (total e fração) e a observação de colúria, hipocolia ou acolia fecal. Se existem sinais clínicos evidentes de colestase ou a bilirrubina direta apre-



**Figura 1 - Abordagem da criança com icterícia persistente.**

No Hospital das Clínicas da UFMG, o paciente colestático é internado e o primeiro passo é administrar vitamina K com o objetivo de prevenir a hemorragia intracraniana decorrente da má-absorção da vitamina K. A próxima etapa é a realização do ultrassom (US) precedido de seis horas de jejum para que a vesícula biliar se mantenha repleta de bile. A vesícula biliar normal apresenta comprimento igual ou superior a 1,5 cm, não sendo visibilizada em 60% dos pacientes com AB. A ultrassonografia abdominal desempenha importante papel na investigação da existência de dilatação das vias biliares, achado relacionado às obstruções extra-hepáticas. Além disso, é possível constatar poliesplenia ou outras anomalias associadas à AB<sup>1</sup> e detectar imagens que contraindicam a biópsia hepática, tais como o hemangioma ou ascite volumosa. Também auxilia na definição de possibilidades diagnósticas como o cisto de colédoco.<sup>1,6</sup> Se o US não esclarece nem define o diagnóstico, investigam-se diversas outras doenças que causam colestase por meio de exames laboratoriais e oftalmológicos (Figura 1).

## ATRESIA BILIAR

### Manifestações clínicas da AB

A AB deve ser lembrada como um possível diagnóstico quando a icterícia com características colestáticas se prolonga além do 14º dia de vida.<sup>10</sup> A maioria das crianças com AB nasce a termo, tem bom peso ao nascimento e evoluem com icterícia, fezes acólicas, colúria, déficit de crescimento e hepatomegalia. A esplenomegalia pode ser encontrada em estágios tardios da doença, secundária à fibrose hepática avançada com desenvolvimento de cirrose e consequente hipertensão porta. Em decorrência disso, podem-se observar aranhas vasculares, circulação colateral, ascite, varizes esofagogástricas e hemorragia por ruptura das mesmas.<sup>6</sup> Nesses pacientes, quando cuidadosa avaliação antropométrica é realizada, verifica-se redução da reserva de gordura e da massa corporal. Os pacientes com AB podem manifestar inadequada ingestão de proteínas e calorias em decorrência da anorexia, saciedade precoce devido às visceromegalias ou ascite, infecções re-

correntes e má-absorção de gordura em consequência do fluxo biliar prejudicado.<sup>14</sup>

### Diagnóstico e tratamento da AB

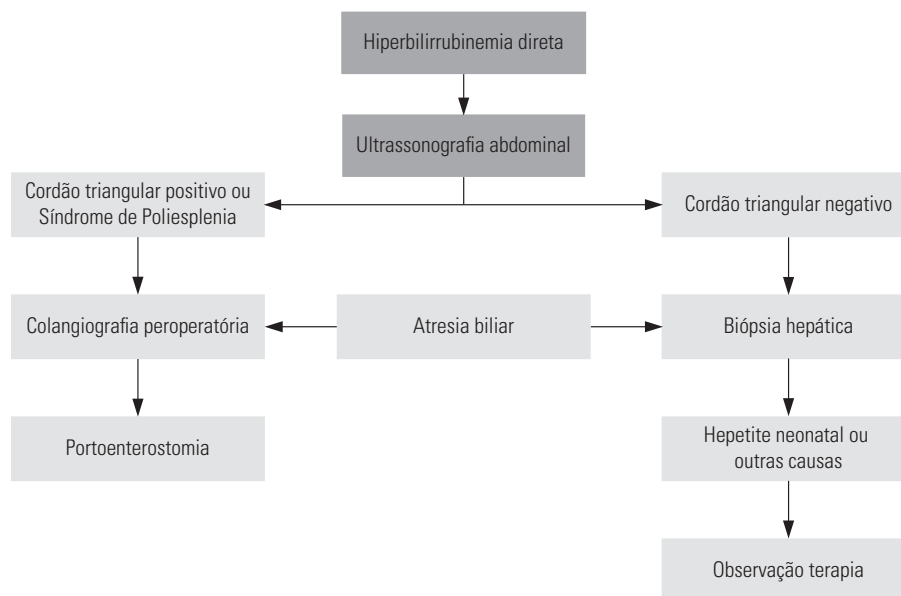
Laboratorialmente, a AB é caracterizada por hiperbilirrubinemia direta, com elevação das enzimas tissulares (aspartato aminotransferase – AST – e alanina aminotransferase – ALT) e das canaliculares (gama-glutamiltransferase – GGT e fosfatase alcalina – FA)<sup>7,15</sup>, sendo que as canaliculares encontram-se mais elevadas que as tissulares.<sup>6</sup> Pacientes com AB tendem a apresentar níveis séricos mais altos de GGT do que aqueles com colestase intra-hepática.<sup>16</sup> A bilirrubina total raramente é superior a 12 mg/dL e pode ser tão baixa quanto 5 a 8 mg/dL. Em geral, seus valores situam-se entre 6 e 12 mg/dL. A bilirrubina direta é usualmente inferior a 8 mg/dL, apesar da obstrução completa das vias biliares.<sup>6,7</sup> A fração conjugada é de 50 a 60% do total.<sup>15</sup>

Todo paciente colestático deve fazer o US. No protocolo de investigação de colestase neonatal do HC-UFMG, o achado radiológico guiará a conduta. Se houver achados sugestivos de AB como síndrome de poliesplenia ou cordão triangular (uma imagem tubular situada na porção cranial da bifurcação da veia porta que representa a expressão ultrassonográfica do remanescente do tecido fibroso na região do *porta hepatis*), o paciente será encaminhado diretamente para colangiografia peroperatória e cirurgia de Kasai. Se os mesmos não forem visibilizados, o paciente será submetido à biópsia hepática (Figura 2).

Os principais achados histopatológicos que caracterizam a doença são:

- proliferação ductular provocando expansão dos espaços porta;
- inflamação portal e periportal;
- fibrose com *plugs* biliares nos ductulos biliares;
- formação de pontes porta-porta;
- balonização e transformação gigantocelular dos hepatócitos.

O achado histológico guiará a conduta. Diante de fatores sugestivos de AB, o paciente será encaminhado para colangiografia peroperatória e cirurgia de Kasai. Se a mesma for inconclusiva para AB ou outras causas de colestase, o paciente deve ser investigado para as demais causas de icterícia colestática (Figuras 1 e 2).



**Figura 2** - Abordagem da criança com icterícia colestática.

O sucesso da cirurgia de Kasai é determinado pelo estabelecimento de fluxo biliar e resolução da icterícia.<sup>17</sup> Se a cirurgia for realizada dentro dos primeiros 60 dias de vida, a portoenterostomia poderá drenar bile do fígado para o intestino em pelo menos 70 a 80% dos casos. Se feita entre 60 e 90 dias de vida, aproximadamente 40 a 50% dos pacientes mostrarão drenagem biliar; quando realizada após os 90 dias de vida, até 25% evoluirão com a drenagem; e se for após os 120 dias de vida, somente 10 a 20% apresentarão fluxo biliar.<sup>7</sup> Devido aos resultados tão ruins da portoenterostomia após os 90 dias de vida, sua indicação deve levar em consideração parâmetros nutricionais, ascite pregressa ou atual e a função de síntese do fígado. É fundamental fazer avaliação pré-operatória para identificar as crianças com doença hepática avançada, nas quais a portoenterostomia não teria bons resultados e o adiamento do transplante hepático seria prejudicial.<sup>18</sup>

Cerca de 80 a 85% das crianças com AVB necessitam de transplante hepático, a despeito do sucesso da cirurgia de Kasai, que é, portanto, cirurgia paliativa que aumenta a sobrevivência do paciente com AVB e posterga a necessidade de transplante.<sup>13</sup> Há indicação do transplante hepático quando se constata falha da portoenterostomia, caracterizada por descompensação hepatocelular progressiva, déficit de crescimento refratário com disfunção de síntese hepática e coagulopatia, hipertensão porta intratável

com episódios de hemorragia do trato gastrointestinal recorrente ou hiperesplenismo. Pacientes com bom resultado da cirurgia de Kasai, ou seja, aqueles que evoluíram com bom fluxo biliar e tornaram-se anictéricos também podem requerer o transplante após alguns anos devido a episódios repetidos de colangite ou insuficiência hepatocelular progressiva.<sup>17</sup> O transplante hepático é defendido como primeiro passo cirúrgico no tratamento da AB para os pacientes no qual a doença é muito avançada, já com cirrose instalada, quando a drenagem biliar não pode ser restabelecida. Esses pacientes precisam ser bem selecionados, uma vez que, com o fluxo biliar parcial, o transplante pode ser adiado para uma idade mais favorável e possibilitar maior disponibilidade de órgãos.<sup>2</sup>

### **Screening para AB**

É recomendável que os pacientes com icterícia colestática sejam encaminhados para investigação propedêutica antes de seis semanas de vida.<sup>19</sup> Por isso, tem sido considerado importante o desenvolvimento de testes de *screening* para AB. Até o momento essa doença não está incluída em algum programa rotineiro de triagem neonatal.

Os níveis séricos dos ácidos biliares, obtidos em amostra de sangue colhida em *spot*, de recém-nascidos com sete a 10 dias de vida, não são suficientes para a triagem de doença colestática hepatobiliar, porque

os valores das concentrações dos ácidos biliares que separam as crianças doentes da população geral não permitem o uso do método como *screening*.<sup>20</sup>

Quantificação de bilirrubina conjugada no plasma de recém-nascidos com seis a 10 dias é marcador confiável para doença hepática neonatal. Porém, para esse método fazer parte do programa de triagem neonatal, necessita ser adaptado à coleta em *spot*.<sup>21</sup>

Cartão com graduação de cores das fezes, com números de cores diferentes, que os pais escolhem de acordo com as fezes de seu filho até um mês de idade, é um método simples e eficiente para triagem da AB. Esse método foi iniciado na década de 90 no Japão.<sup>22</sup> É utilizado em Taiwan desde 2002 e foi aperfeiçoado e difundido em todo o país a partir de 2004 e os resultados têm sido motivadores – portoenterostomia mais precoce e, conseqüentemente, melhora nos resultados nos últimos cinco anos.<sup>23</sup> A caderneta de saúde da criança, distribuída pelo Ministério da Saúde a todos os pais de recém-nascidos brasileiros, possui um cartão colorido com graduação de cores das fezes para que os pais façam comparação com as fezes de seus filhos, com o intuito de conscientizá-los de que quando elas tiverem cor de argila, forem esbranquiçadas, é anormal e eles devem procurar auxílio médico assim que a cor anormal for identificada – espera-se que na fase inicial da doença.<sup>24</sup>

**YELLOW ALERT** refere-se a uma campanha lançada na Inglaterra em 1993, com o intuito de possibilitar o diagnóstico precoce das doenças hepáticas do lactente. Visa a esclarecer aos pais e médicos de atenção primária a importância da investigação da icterícia após duas semanas de vida.<sup>15,25</sup> Ou seja, a campanha do alerta amarelo orienta que todo recém-nascido que mantém icterícia com idade igual ou superior a 14 dias de vida deve ser avaliado pelo profissional de saúde – verificar icterícia, acolia ou hicolia fecal e colúria bem como solicitar dosagem de bilirrubinas.

## CONCLUSÃO

O encaminhamento tardio dos pacientes com suspeita de AB constitui um dos principais fatores para o fracasso da correção cirúrgica. Por isso, a dosagem de bilirrubinas em todo recém-nascido que persiste com icterícia após duas semanas de vida é uma orientação universal, cuja finalidade é diagnosticar a causa da colestase em tempo hábil e, principalmente, iniciar seu tratamento.

A avaliação da coloração das fezes e urina faz parte do exame do lactente icterico. Acolia fecal e colúria são indícios de um processo colestativo e de que há necessidade de avaliação médica e dosagem das bilirrubinas séricas. A divulgação da importância da análise da cor das fezes, seja por campanhas como alerta amarelo ou uso da escala cromática, é necessária e deve atingir não apenas os pais, mas também os profissionais da saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Roquete MLV. Neonatal cholestasis. *J Pediatr (Rio J)*. 2000 Jul; 76 Suppl 1:S187-97.
2. Ryckman FC, Bezerra JA, Balistreri WF. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. Philadelphia: Cambridge University Press; 2007. p. 247-69.
3. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(2):115-28.
4. Roquete MLV. Atresia biliar extra-hepática: experiência de 10 anos no Hospital das Clínicas da UFMG [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1994.
5. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003 Jul; 38(7):997-1000.
6. Carvalho E, Ivantes CAP, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Mar; 83(2):105-20.
7. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul; 37(1):4-21.
8. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007 Dec; 151(6):659-65-665.e1.
9. Tarr PI, Haas JE, Christie DL. Biliary atresia, cytomegalovirus, and age at referral. *Pediatrics*. 1996 Jun; 97(6 Pt 1):828-31.
10. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia—missed opportunities for effective surgery. *Lancet*. 1989 Feb 25; 1(8635):421-3.
11. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2004 Apr; 39(4):575-81.
12. Santos JL, Carvalho E, Seixas RB. Colestase neonatal. In: Silva LR, Ferreira CT, de Carvalho E, editors. *Hepatologia em pediatria*. 1st ed. Barueri: Editora Manole; 2012. p. 219-62.
13. Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV, Penna FJ. Colestase neonatal. *Rev Méd Minas Gerais*. 2005; 15(1):14-20.

14. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990 Aug; 52(2):203-8.
15. Cauduro SM. [Extrahepatic biliary atresia: diagnostic methods]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Mar; 79(2):107-14.
16. Fung KP, Lau SP. Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Paediatr Child Health.* 1990 Jun; 26(3):132-5.
17. 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 Jun; 23(6):1682-92.
18. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Reding R, *et al.* Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J. Pediatr.* 2001 Feb; 138(2):224-8.
19. Nelson R. Managing biliary atresia. *BMJ.* 1989 Jun 3; 298(6686):1471-2.
20. Mushtaq I, Logan S, Morris M, Johnson AW, Wade AM, Kelly DA, *et al.* Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ.* 1999 Aug 21; 319(7208):471-7.
21. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme. *J Med Screen.* 2003; 10(3):112-6.
22. Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. *Lancet.* 1994 Apr 9; 343(8902):925.
23. Lien TH, Chang MH, Wu J-F, Chen H-L, Lee H-C, Chen A-C, *et al.* Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology.* 2011 Jan; 53(1):202-8.
24. Bezerra JA. Biliary atresia in Brazil: where we are and where we are going. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Nov; 86(6):445-7.
25. Mackinlay GA. Jaundice persisting beyond 14 days after birth. *BMJ.* 1993 May 29; 306(6890):1426-7.