

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria

**A INFECÇÃO COMO FATOR DE RISCO
PARA A COLESTASE ASSOCIADA
À NUTRIÇÃO PARENTERAL EM CRIANÇAS
COM IDADE SUPERIOR A UM MÊS**

Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Porto Alegre, 1993.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria

**A INFECÇÃO COMO FATOR DE RISCO
PARA A COLESTASE ASSOCIADA
À NUTRIÇÃO PARENTERAL EM CRIANÇAS
COM IDADE SUPERIOR A UM MÊS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Autor: Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Orientadora: Themis Reverbel da Silveira



Bib.Fac.Med.UFRGS

T-0023

A infeccao como fator de risco

Porto Alegre, 1993.

19621

DISSERT.
W1 703
C331I
1993

MED

1993/61263-0

1993/07/15

C331i Carvalho, Paulo Roberto Antonacci

A infecção como fator de risco para a colestase associada à nutrição parenteral em crianças com idade superior a um mês. / Paulo Roberto Antonacci Carvalho. Porto Alegre, 1993.

108 f.; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina.

1. Colestase: Criança 2. Nutrição parenteral: Criança 3. Infecção: Colestase : Criança I. Themis Reverbel da Silveira, orient. II. Título.

C.D.D. 618.923 6

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a minha esposa Maria Ester e aos meus filhos Clarissa e Felipe, a quem tantas horas eu privei da minha convivência.

O Mistério das coisas, onde está ele ?
Onde está ele que não aparece
Pelo menos a mostrar-nos que é mistério ?
Que sabe o rio disso e que sabe a árvore ?
E eu, que não sou mais do que eles, que sei disso ?
Sempre que olho para as coisas e penso no que os homens pensam delas,
Rio como um regato que soa fresco numa pedra.

Porque o único sentido oculto das coisas
É elas não terem sentido oculto nenhum,
É mais estranho do que todas as estranhezas
E do que os sonhos de todos os poetas
E os pensamentos de todos os filósofos,
Que as coisas sejam realmente o que parecem ser
E que não haja nada que compreender.

Sim, eis o que os meus sentidos aprenderam sozinhos: -
As coisas não têm significação: têm existência.
As coisas são o único sentido oculto das coisas.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Professora e Doutora THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA,
orientadora deste trabalho, grande mestra e amiga,
sempre positiva e otimista, sempre solícita e apoiadora.

Àquela que sempre me estimulou a vencer os desafios comuns do intensivismo
e da hepatologia pediátricos, o meu agradecimento muito especial.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Luiz Pitrez, grande mestre que sempre me incentivou a trilhar pelos caminhos da terapia intensiva;

Ao Dr. Nilo Galvão, chefe do Departamento de Pediatria, que sempre soube estender a mão amiga e compreensiva;

Ao Dr. Mauro Borher, chefe do Serviço de Pediatria, que me tem apoiado nas iniciativas da UTI Pediátrica;

À Dra. Eliana Trotta, fiel amiga e colega, com quem tenho dividido as alegrias e dificuldades da UTI Pediátrica;

Aos amigos e colegas da UTI Pediátrica, que têm me ajudado a assistir, ensinar e pesquisar durante todos esses anos;

Aos médicos residentes do Serviço de Pediatria, com quem tenho convivido e aprendido há vários anos;

Aos pacientes da UTI Pediátrica, e a seus familiares, que muito têm me ensinado, pessoal e profissionalmente.

À Dra. Sandra Fuchs, consultora-epidemiologista do HCPA, que, com dedicação e empenho, me orientou nas questões epidemiológicas deste trabalho;

À Profa. Sídia Jacques, estatística, que, com dedicação, me ajudou na análise estatística deste trabalho;

Ao Prof. Cláudio Moreno, que, contra todas as dificuldades, se dispôs a revisar o texto deste trabalho;

A Marcos Giacomelli e Norma Martinez, estatísticos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, que me auxiliaram nas definições de amostra deste trabalho;

Às Dras. Tatiana Piva e Helena Muller, hoje ex-residentes de 3º ano da UTI Pediátrica, que me auxiliaram na coleta de dados do estudo prospectivo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS UTILIZADAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	13
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. NUTRIÇÃO PARENTERAL	14
1.1.1. Aspectos Históricos	14
1.1.2. Indicações da Nutrição Parenteral	15
1.1.3. Principais Nutrientes da Nutrição Parenteral	16
1.1.4. Complicações da Nutrição Parenteral	16
1.2. INFECÇÕES GRAVES	18
1.2.1. Considerações Gerais	18
1.2.2. Aspectos Conceituais	19
1.2.3. Infecções na UTI	19
1.2.4. Etiologia e Manifestações Clínicas	20
1.2.5. Fisiopatologia e Complicações	21
1.3. COLESTASE	22
1.3.1. Aspectos Históricos	22
1.3.2. Aspectos Conceituais	22
1.3.3. Considerações sobre a Bile e os Ácidos Biliares	22
1.3.4. Peculiaridades dos Ácidos Biliares na Infância	23
1.3.5. Fisiopatologia e Classificação	24
1.3.6. Diagnóstico	25
1.3.7. Colestase Associada à Infecção	26
1.3.8. Colestase Associada à Nutrição Parenteral	28
2. ESTUDO RETROSPECTIVO (ESTUDO I)	34
2.1. Modelo Teórico	34
2.1.1. Justificativa	35
2.1.2. Objetivos	36
2.2. Pacientes e Métodos	36
2.2.1. Delineamento	36
2.2.2. População em Estudo	36
2.2.3. Variáveis em Estudo	37
2.2.4. Critérios para Definição das Variáveis	40
2.2.5. Avaliação das Variáveis	42
2.2.6. Logística do Estudo	44
2.2.7. Análise dos Dados	45
2.3. Resultados	46
2.3.1. Diagnóstico de Colestase	47
2.3.2. Análises Univariadas	49
2.3.3. Análise Multivariada	55
2.4. Discussão	58
2.4.1. Diagnóstico de Colestase	58
2.4.2. Incidência da Colestase	59

2.4.3.	Sexo e Idade	59
2.4.4.	Admissão na UTI	60
2.4.5.	Indicação da Nutrição Parenteral	60
2.4.6.	Duração da Nutrição Parenteral	61
2.4.7.	Tipo de Acesso para a Nutrição Parenteral	61
2.4.8.	Composição da Nutrição Parenteral	62
2.4.9.	Utilização Simultânea da Via Gastrointestinal	62
2.4.10.	Presença de Infecção Grave	63
2.4.11.	Uso de Transfusões de Sangue e Derivados	64
2.4.12.	Presença de Falências Orgânicas	64
2.4.13.	Uso de Medicamentos	64
2.4.14.	Tempo de Aparecimento da Colestase	65
2.5.	Conclusões	66
3.	ESTUDO PROSPECTIVO (ESTUDO II)	68
3.1.	Modelo Teórico	68
3.1.1.	Justificativa	68
3.1.2.	Objetivos	68
3.2.	Pacientes e Métodos	69
3.2.1.	Delineamento	69
3.2.2.	População em Estudo	69
3.2.3.	Variáveis em Estudo	69
3.2.4.	Avaliação das Variáveis	70
3.2.5.	Logística do Estudo	71
3.2.6.	Análise dos Dados	72
3.3.	Resultados	72
3.3.1.	Etiologia da Infecção	72
3.3.2.	Sexo e Idade	74
3.3.3.	Admissão na UTI	74
3.3.4.	Uso de Transfusão de Sangue ou Derivados	76
3.3.5.	Presença de Falências Orgânicas	76
3.3.6.	Uso de Medicamentos	76
3.3.7.	Diagnóstico Laboratorial da Colestase	77
3.4.	Discussão	79
3.4.1.	Limitações do Estudo	79
3.4.2.	Incidência da Colestase	79
3.4.3.	Sexo e Idade	80
3.4.4.	Admissão na UTI	81
3.4.5.	Fatores de Risco	81
3.4.6.	Diagnóstico Laboratorial da Colestase	81
3.4.7.	Tempo de Aparecimento da Colestase	82
3.5.	Conclusões	83
4.	CONCLUSÕES GERAIS	84
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
	SUMMARY	97
	APÊNDICES	98

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AA	- Aminoácido	LAP	- Leucina-Aminopeptidase
AAS	- Ácido Acetil-Salicílico	LPS	- Lipopolissacarídeo
AB	- Ácidos Biliares		
AGE	- Ácidos Graxos Essenciais		
ALT	- Alanina Aminotransferase ou Transaminase Glutâmico-Pirúvica	N	- Valor de referência aceito como normal
ARC	- Alta Ração Calórica	NP	- Nutrição Parenteral
ARL	- Alta Ração Lipídica	NS	- Não Significativo
AST	- Aspartato Aminotransferase ou Transaminase Glutâmico-Oxalacética	NU	- Nitrogênio Ureico
		5'N	- 5'-Nucleotidase
BD	- Bilirrubina de Reação Direta (Bilirrubina Conjugada)	PAM	- Pressão Arterial Média
BId	- Baixa Idade	PCA	- Persistência do Canal Arterial
BT	- Bilirrubina Total	PDF	- Produtos de Degradação da Fibrina
		PIC	- Pressão Intracraniana
		PT	- Proteínas Totais
CGI	- Cirurgia Gastrointestinal	r	- Coeficiente de Correlação de Pearson
CIVD	- Coagulação Intravascular Disseminada	RC	- Razão de Chances
		RCaj.	- Razão de Chances ajustada
		RCD	- Ração Calórica Diária
DPC	- Desnutrição Proteico-Calórica	RHD	- Ração Hídrica Diária
		RLD	- Ração Lipídica Diária
EH	- Exame Histológico	RN	- Recém-nascido
		RPD	- Ração Protéica Diária
		RR	- Risco Relativo
FA	- Fosfatase Alcalina	SB	- Sais Biliares
FC	- Frequência Cardíaca	SCC	- Sistema de Classificação Clínica
FMO	- Falência de Múltiplos Órgãos	SNC	- Sistema Nervoso Central
FNT	- Fator de Necrose Tumoral		
FR	- Frequência Respiratória		
GGT	- Gama-Glutamiltransferase	TCSC	- Tecido Celular Subcutâneo
		TG	- Triglicerídios
		TGI	- Trato Gastrointestinal
H	- Estatística de Kruskal-Wallis	UTI	- Unidade de Tratamento Intensivo
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre		
HI	- Hipertensão Intracraniana		
Ine	- Incidência da doença em pacientes não expostos	VAS	- Vias Aéreas Superiores
IC95%	- Intervalo de Confiança de 95%	vs	- <i>versus</i>
IL-1	- Interleucina-1	x²	- Qui-Quadrado

LISTA DE FIGURAS

1.1. Mecanismos da Colestase na Seps e na Doença Grave.....	32
2.1. Modelo Teórico da Determinação de Colestase	34
2.2. Médias de Bilirrubina Total e Bilirrubina Direta até o 4º Seguimento no Grupo com Colestase .	48
2.3. Comparação das Médias de AST e ALT entre os 2 Grupos até o 4º Seguimento	48
2.4. Percentagem de Pacientes com Hipertransaminasemia (> 2 x N) até o 4º Seguimento	49
2.5. Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Avaliação de Gravidade na Admissão (Estudo Retrospectivo)	50
2.6. Aparecimento da Colestase e Duração da Nutrição Parenteral	56
3.1. Desfecho dos Pacientes do Estudo Prospectivo	73
3.2. Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Avaliação de Gravidade na Admissão (Estudo Prospectivo)	75
C.1 Desfecho dos Pacientes do Estudo Retrospectivo	108

LISTA DE TABELAS

1.1.	Complicações Relacionadas à Nutrição Parenteral	17
1.2.	Classificação Etiológica da Colestase na Criança	25
1.3.	Resumo de Estudos sobre Colestase Associada a Infecção em Crianças	27
1.4.	Resumo de Estudos sobre Colestase Associada a Infecção em Adultos	27
1.5.	Resumo de Estudos sobre Colestase Associada à Nutrição Parenteral em Crianças	29
1.6.	Resumo de Estudos sobre Colestase Associada à Nutrição Parenteral em Adultos	30
1.7.	Gênese Multifatorial da Colestase Associada à Nutrição Parenteral	31
2.1.	Variáveis em Estudo (Retrospectivo)	37
2.2.	Motivos de Admissão em UTI Pediátrica	38
2.3.	Sistema de Classificação Clínica	38
2.4.	Indicações de Nutrição Parenteral	39
2.5.	Achados Clínico-laboratoriais na Sepsis	40
2.6.	Crêterios para Falência de Sistemas Orgânicos	41
2.7.	Distribuição dos Medicamentos de Acordo com a Classificação em Categorias Terapêuticas ..	42
2.8.	Características dos Pacientes do Grupo com Colestase	47
2.9.	Características dos Pacientes em Relação a Sexo e Idade	49
2.10.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Motivo de Admissão	50
2.11.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Indicação da Nutrição Parenteral	51
2.12.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Duração da Nutrição Parenteral	51
2.13.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Composição da Nutrição Parenteral: Solução de Aminoácidos	52
2.14.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Utilização Simultânea da Via Gastroenteral	52
2.15.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Presença de Infecção Grave	53
2.16.	Agente Etiológico dos Episódios de Infecção em Pacientes dos Dois Grupos	53
2.17.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Transfusão de Sangue e Derivados	54
2.18.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Presença de Falências Orgânicas	54
2.19.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Medicamentos Segundo a Categoria Terapêutica	55
2.20.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Número Cumulativo de Medicamentos Usados ..	55
2.21.	Resumo das Variáveis Consideradas na Análise Multivariada de Acordo com o Modelo Teórico	57
2.22.	Distribuição dos Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Colestase	58
3.1.	Variáveis em Estudo (Prospectivo)	70
3.2.	Rotina de Admissão do Paciente na UTI	71

3.3.	Distribuição dos Pacientes dos Dois Grupos de Acordo com o Sítio Primário de Infecção.....	74
3.4.	Distribuição dos Pacientes em Relação a Sexo e Idade	74
3.5.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Motivo de Admissão na UTI.....	75
3.6.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Transfusão de Sangue e Derivados	76
3.7.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com a Presença de Falências Orgânicas	76
3.8.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Uso de Medicamentos Segundo a Categoria Terapêutica	77
3.9.	Distribuição dos Pacientes de Acordo com o Número Cumulativo de Medicamentos Usados Previamente à Entrada no Estudo	77
3.10.	Características Laboratoriais dos Pacientes do Grupo com Colestase.....	78
3.11.	Análise Comparativa de Medidas de Tendência Central entre os Dois Grupos de Pacientes para Variáveis Laboratoriais	79
A.1.	Resumo dos Dados dos Pacientes do Grupo com Colestase (Estudo Retrospectivo)	98
A.2.	Dados Laboratoriais dos Pacientes do Grupo com Colestase (Estudo Retrospectivo)	99
A.3.	Discriminação dos Medicamentos Usados pelos Pacientes do Grupo com Colestase (Estudo Retrospectivo)	101
A.4.	Resumo dos Dados dos Pacientes do Grupo com Colestase (Estudo Prospectivo)	102
B.1.	Necessidades Diárias de Nutrientes	103
B.2.	Planejamento das Necessidades de Nutrientes	104
B.3.	Monitorização Clínico-laboratorial na NP	105
B.4.	Composição de Formulações Comerciais de Macronutrientes: Aminoácidos	106
B.5.	Composição de Formulações Comerciais de Macronutrientes: Lipídios	106

RESUMO

A colestase associada à nutrição parenteral (NP) tem sido estudada em adultos e recém-nascidos, sendo muito escassos os estudos em crianças de outras faixas etárias. Ainda que se tenha tentado estabelecer associações entre ela e fatores relacionados ao paciente, à solução ou a circunstâncias que envolvem ambos, a sua patogênese parece ser multifatorial.

Foram realizados 2 estudos: no primeiro, retrospectivo, foram analisados 113 pacientes de UTI, com idades de 1 mês a 14 anos, submetidos à NP por mais de 5 dias consecutivos. A incidência de colestase foi de 18%, com predominância ($p=0,06$) nos pacientes menores de 6 meses (26% vs 12%). A incidência foi maior ($p=0,01$) nos pacientes submetidos à NP por mais de 2 semanas (25% vs 8%), bem como naqueles com infecção grave ($p=0,02$) (24% vs 3%). A colestase predominou nos pacientes admitidos por infecção grave e com maior nível de gravidade na admissão à UTI. O seu aparecimento ocorreu em média 17,6 dias após o início da NP, variando de 5 a 35 dias.

Fatores como a não-utilização simultânea da via gastroenteral, a presença de falências orgânicas e o uso de medicamentos não foram importantes na determinação da colestase. Controlando, através de regressão logística, o efeito simultâneo dos demais fatores - idade, duração da NP e presença de infecção grave - foi observado que o risco relativo para pacientes com menos de 6 meses foi 2,6; para a NP superior a 2 semanas, foi 3,1; para a presença de infecção grave, foi 7,4.

No segundo estudo, foram analisados prospectivamente 30 pacientes com características semelhantes aos do estudo anterior, com infecção grave e sem suporte nutricional parenteral. A incidência de colestase foi de 17%, tendo aparecido por ocasião do diagnóstico da infecção. O grupo de pacientes com colestase teve uma mediana de idade de 15 meses comparada à de 10 meses no grupo sem colestase. Também predominou nos pacientes admitidos por infecção grave, e naqueles com maior gravidade na admissão. Fatores como o uso de transfusões de sangue ou derivados, presença de falências orgânicas e uso prévio de medicamentos também não foram importantes na determinação da colestase.

Ainda foram avaliadas a gama-glutamiltransferase (GGT) e a 5'-nucleotidase (5'N) séricas, tendo sido constatada uma fraca correlação ($r=0,1$) dessas variáveis com a bilirrubinemia de reação direta nos pacientes da amostra; no entanto, a média dos resultados de 5'N foi mais elevada ($p=0,03$) nos pacientes do grupo com colestase.

Assim, a colestase associada à NP na criança com idade superior a 1 mês é um fenômeno relativamente freqüente, e dentre os fatores de risco avaliados, o de mais importante associação com a colestase foi a infecção grave.

1. INTRODUÇÃO

1.1. NUTRIÇÃO PARENTERAL

1.1.1. Aspectos Históricos

Um dos mais expressivos avanços da Medicina na segunda metade deste século foi a possibilidade de prover todos os nutrientes necessários para a sobrevivência do indivíduo, ou mesmo para o seu crescimento, administrados por via intravenosa. O grande impulso nessa área foi dado há pouco menos de 30 anos pelos estudos de Dudrick e cols. (66), que demonstraram ser possível manter o anabolismo de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte com a utilização de soluções de nutrientes básicos administrados exclusivamente por aquela via.

As primeiras tentativas, no entanto, remontam ao século XVII. Em 1656, Christopher Wren utilizou infusão intravenosa de cerveja, ópio e vinho em cães. O dispositivo utilizado para a infusão era uma bexiga de porco tendo como agulha uma pena de ganso (115,193). Relata-se que, em 1667, Denis realizou transfusões de sangue de cordeiro em humanos, tendo sido considerado este o primeiro uso de infusão com fonte de aminoácidos. Como naquela época ainda nada se sabia a respeito de microorganismos, esterilidade, incompatibilidade imunológica, osmolalidade e pirogênios, obviamente ocorreu um grande número de complicações e mortes (193). A partir de então, várias tentativas de infusão intravenosa foram feitas com um único nutriente. Em 1832, Latta relatou o uso de infusões salinas em pacientes com cólera, e no fim do século passado Biedl e Kraus administraram glicose em humanos pela primeira vez. Entretanto, até se tornarem públicas as investigações de Lister sobre a sepsse, e de Pasteur e Joubert sobre as infecções microbianas, as infusões parenterais foram realizadas sem qualquer êxito (193). Em 1939, Elman e Weiner relataram o uso da primeira infusão de hidrolisado proteico em adultos, enquanto Schohl tentou, pela primeira vez em crianças, a infusão de uma mistura de nutrientes com hidrolisados de caseína, glicose e cloreto de sódio, porém com inúmeras reações adversas (95,169,193). Em 1944, Helfrick e Abelson publicaram o primeiro caso documentado de alimentação parenteral total com êxito em criança. Eles estudaram uma criança de cinco meses de idade com marasmo pré-agonizante. Utilizando infusões de glicose a 50%, hidrolisado de caseína a 10%, e uma emulsão lipídica crua, conseguiram fornecer aproximadamente 130 kcal/kg/dia através de uma veia do tornozelo, tendo recuperado esse paciente (193).

Mas foi somente na década de 1960 que Dudrick surpreendeu o meio médico com a demonstração de que filhotes de cães cresciam e se desenvolviam normalmente por vários meses recebendo somente nutrientes por via intravenosa (95). Nos anos que se seguiram, inúmeros estudos publicados deram conta do sucesso obtido com a nova técnica na redução da mortalidade e na recuperação de crianças submetidas a cirurgias complexas e de recém-nascidos com problemas relacionados com a prematuridade (66,75,95,150). A nova técnica passou a ser denominada *alimentação parenteral*, *nutrição parenteral* (NP), ou ainda *hiperalimentação parenteral*. No entanto, esta última denominação foi contestada por Heird e cols. (95) por sugerir uma oferta de nutrientes acima das necessidades usualmente empregadas por via oral.

O uso crescente da NP também ocorreu a partir do reconhecimento da *desnutrição proteico-calórica (DPC) da hospitalização* como uma realidade. Estudos têm constatado altas freqüências

de DPC hospitalar na criança. Merritt e Suskind (128), em 1979, realizando um levantamento nutricional de crianças hospitalizadas em um centro de referência dos EUA, constataram que aproximadamente um terço dos pacientes apresentava evidências de DPC aguda. Nos anos 80, Pollack e cols. (158,159) demonstraram em uma UTI Pediátrica dos EUA que a DPC da hospitalização é mais comum na fase inicial das doenças graves da criança, especialmente naquelas com idade inferior a 2 anos. Estudos recentes, realizados na UTI Pediátrica do HCPA (88,157), demonstraram que a prevalência de DPC entre os pacientes admitidos é superior a 50%. Em outro estudo (162), com crianças gravemente doentes da UTI, observamos que, nos primeiros quatro dias após a admissão, menos de 20% delas recebera aporte proteico-calórico adequado. Tais observações levam-nos a acreditar que a DPC seja um importante fator causal da permanência prolongada e de uma maior morbi-mortalidade da criança hospitalizada na UTI, o que tem motivado a recomendação de uma intervenção nutricional mais precoce nesses pacientes (44,162).

As dificuldades que foram aparecendo, aliadas à crescente utilização da técnica, transformaram a NP em uma terapia de abrangência multidisciplinar, o que passou a exigir um atendimento em equipe, a padronização de várias rotinas e, inclusive, a regulamentação do seu uso na assistência médica previdenciária, no nosso meio (144). Reconhece-se, cada vez mais, a importância e a necessidade dessa equipe multidisciplinar em suporte nutricional, que deve ser constituída por médico, enfermeiro, farmacêutico e nutricionista, especialmente habilitados para essa terapia, e cujo objetivo principal é dar maior segurança na utilização da NP através de um controle de qualidade mais rigoroso (144,191).

1.1.2. Indicações da Nutrição Parenteral

Além das limitações no uso do trato digestivo por cirurgia e dos riscos no uso da alimentação enteral na prematuridade, outras indicações e usos da NP passaram a ser relatados na literatura mundial no início dos anos 70. Começou-se a utilizá-la em crianças com diarreias crônicas, visando a um repouso prolongado para o trato gastrointestinal (76,127, 145), e com outras afecções do aparelho digestivo que determinavam má-absorção. As enterites causadas por terapias oncológicas e as doenças inflamatórias do intestino passaram a ser indicação de NP com o objetivo principal de reduzir a progressiva desnutrição desses pacientes (111).

Com o desenvolvimento das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais e Pediátricas, onde são concentrados os pacientes clinicamente mais instáveis e com necessidades nutricionais mais críticas, definiram-se outras indicações de NP (77). Assim, pacientes politraumatizados, com queimaduras extensas, com insuficiências orgânicas, com infecções graves, ou em pós-operatório de grandes cirurgias, devido a uma maior demanda metabólica, passaram a ser candidatos à utilização da NP (16,47,156). Da mesma forma, pacientes com grande risco de desenvolver pneumonias aspirativas, comatosos ou com intubação traqueal e ventilação mecânica, passaram a ser alimentados por via parenteral. Por outro lado, alguns estudos também mostraram os benefícios da administração pré-operatória da NP, especialmente em pacientes previamente desnutridos e submetidos a cirurgias de grande porte; ficou demonstrada a redução de complicações pós-operatórias, de infecções e da mortalidade desses pacientes (37,137,221).

Karkow (108) resumiu em cinco itens as situações que podem orientar quanto ao uso dessa terapia: (1) quando o paciente *não pode comer* (tumores obstrutivos de cabeça e pescoço, atresia ou estenose de esôfago, vômitos incoercíveis); (2) quando o paciente *não deve comer* (fistulas digestivas, pancreatite, obstruções intestinais); (3) quando o paciente *não quer comer* (anorexia nervosa, doenças malignas); (4) quando o paciente *não come o suficiente* (estados hipercatabólicos, síndrome do intestino curto, pseudobstrução intestinal, neoplasias); e, finalmente (5) quando o paciente *corre risco em comer* (prematuridade, refluxo gastroesofágico, intubação traqueal).

1.1.3. Principais Nutrientes da Nutrição Parenteral

Quanto aos principais macronutrientes (aminoácidos, lipídios e carboidratos), tanto as suas formulações quanto as peculiaridades do seu uso têm sofrido modificações e adaptações com o objetivo de melhorar o seu aproveitamento e de reduzir as suas complicações.

As misturas de *aminoácidos* tiveram uma grande evolução nesse período. Eram inicialmente compostas de hidrolisados de caseína, lactalbumina, proteínas séricas bovinas, albumina sérica humana e fibrina, segundo Stegink (193), fontes de aminoácidos de primeira geração. Por determinarem problemas metabólicos, entre os quais a hiperamoniemia, especialmente em recém-nascidos, os hidrolisados proteicos evoluíram para as primeiras misturas de aminoácidos cristalinos. Consideradas de segunda geração, tais misturas ainda causavam alguns parafeitos (hiperamoniemia e acidose), apesar de serem melhor toleradas pelos pacientes (171,193). As misturas de aminoácidos de terceira geração incorporaram o conceito de relação de aminoácidos indispensáveis e dispensáveis (essenciais e não-essenciais, respectivamente), como também a utilização do perfil do leite humano como modelo de composição mais adequado para recém-nascidos (94,169,171,193). Por outro lado, o melhor entendimento do metabolismo intermediário nas situações de jejum e de estresse tem levado os pesquisadores a sugerir formulações específicas de aminoácidos para uma série de afecções, tais como soluções com maior teor de aminoácidos essenciais na insuficiência renal, soluções com maior teor de aminoácidos ramificados na insuficiência hepática, entre outras, tendo considerado tais soluções de aminoácidos como de quarta geração (47,68,156,193).

Nos primeiros estudos de NP, as misturas eram constituídas de carboidratos e aminoácidos, não contendo gorduras. A partir de limitações impostas pelo baixo teor energético das misturas para uso em veias periféricas e pelo aparecimento de pacientes com sinais de deficiência de ácidos graxos, começaram-se a utilizar as emulsões lipídicas, completando assim o trinômio dos macronutrientes básicos da NP.

Os *lipídios* são apresentados como emulsões constituídas de óleos vegetais, geralmente de soja, emulsificados com fosfolipídios de ovo ou de soja, com alto teor energético e baixa osmolaridade, o que propicia a sua administração através de veias periféricas (156,172). Inicialmente eram utilizadas em frasco separado dos demais constituintes da mistura, o que dificultava ou até limitava o seu uso. Atualmente, as emulsões lipídicas são misturadas com os demais componentes, na chamada solução três-em-um, mantendo a estabilidade da mistura e a eficácia da técnica (166,198).

Nos últimos anos, a adição de ácidos graxos de cadeia média na formulação de emulsões lipídicas trouxe vantagens na sua utilização. Isso determinou um mais rápido aproveitamento desses ácidos graxos por facilitar a sua passagem pela membrana mitocondrial com maior produção de corpos cetônicos. Tal fato tem alta relevância para os recém-nascidos prematuros, que têm deficiência de carnitina, a qual atua como facilitadora da passagem dos ácidos graxos de cadeia longa pela membrana mitocondrial, e não é usualmente encontrada nas soluções de NP (172,212).

No grupo dos *carboidratos*, a glicose sempre foi o representante mais utilizado na NP, inclusive pela sua pronta disponibilidade para consumo no sistema nervoso central (52). A evolução da NP propiciou o uso mais cauteloso de misturas com altas concentrações de glicose, em virtude dos efeitos deletérios da sua elevada osmolaridade e do seu alto quociente respiratório, entre outros (52,173).

1.1.4. Complicações da Nutrição Parenteral

Tão logo ficaram estabelecidas as bases iniciais da NP, começou a surgir um grande número de complicações, algumas metabólicas e outras relacionadas ao acesso vascular, incluindo as de etiologia infecciosa. Apesar de haver diminuído o número de complicações nos últimos anos com o aperfeiçoamento das misturas, com o avanço na técnica de preparo, e com a detecção precoce de

anormalidades pela monitorização sistemática dos pacientes, alguns tipos de complicações continuam desafiando o progresso médico.

As complicações associadas à NP podem ser classificadas em dois grandes grupos: as relacionadas ao acesso vascular e as metabólicas (170) (Tabela 1.1). Das relacionadas ao acesso vascular, a infecção relacionada ao cateter central é a mais freqüente e possivelmente a de maior morbidade (85, 214). A obstrução ou deslocamento do cateter, a trombose de grandes vasos e o extravasamento de soluções são complicações menos freqüentes ou de menor importância clínica. As complicações metabólicas podem ser imediatas, de detecção rápida e de fácil controle (distúrbios hidro-eletrolíticos, da glicose, ácido-básicos, dos triglicerídios), ou tardias, em cursos de NP mais prolongados e de resolução mais demorada (alterações hepatobiliares e as relacionadas com deficiência ou excesso de micronutrientes) (89,95,179,220).

TABELA 1.1. COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À NP

A - RELACIONADAS AO ACESSO VASCULAR:

1. Infecções relacionadas ao acesso
 - flebites
 - sepse
2. Obstruções ou deslocamentos do cateter
 - obstrução em qualquer local
 - quebra ou deslocamento acidental
3. Relacionadas ao procedimento ou por mau posicionamento do cateter
 - embolia gasosa
 - embolismo do cateter
 - hemo ou pneumotórax
 - lesão de plexo braquial ou de canal torácico
 - arritmia cardíaca
4. Fenômenos tromboembólicos
 - trombose de veia central
5. Extravasamento e/ou coleção de soluções
 - extravasamento em tecido subcutâneo
 - hidrotórax

B - METABÓLICAS

1. Imediatas
 - distúrbios relacionados com a glicose
 - distúrbios ácido-básicos
 - distúrbios relacionados com o sódio
 - distúrbios relacionados com o potássio
 - distúrbios relacionados com o cálcio
 - distúrbios relacionados com o magnésio
 - distúrbios relacionados com o fosfato
 - hiperlipidemia
 - deficiência de ácidos graxos
 - hiperamoniemia
 - aumento na produção de CO₂
2. Tardias
 - deficiência ou excesso de micronutrientes
 - alterações hepatobiliares

As complicações infecciosas relacionadas à NP, e mais especificamente ao cateter central, têm sido responsabilizadas por taxas de incidência tão variáveis quanto 3% e 93% (75,85,129). As mais elevadas, em centros avançados, são, hoje, apenas marcos históricos, tendo sido reduzidas a níveis inferiores a 10% através de uma série de medidas de controle de infecção (152,174,175). No nosso meio, apesar dos escassos estudos epidemiológicos sobre a frequência de complicações infecciosas relacionadas ao cateter central, Narvaez e Cravo (139), revisando 733 cateteres venosos, encontraram quase 30% de positividade nos exames microbiológicos. Os microorganismos responsáveis pelas complicações infecciosas relacionadas ao cateter central têm sido principalmente os *Staphylococcus aureus e epidermidis* e a *Candida sp.* (61,139). Entre os motivos que determinam tal contaminação, pode-se citar a antisepsia inadequada na colocação do cateter, a violação da linha venosa para outros fins que não a NP exclusiva (medicamentos, coletas de sangue, etc.), a potencial contaminação das soluções durante o seu preparo ou armazenamento, ou ainda a possibilidade de os microorganismos serem transportados por via hemática de outro foco séptico do organismo (129,152,181).

Das complicações metabólicas relacionadas à NP, várias alterações hepatobiliares têm sido descritas na literatura, no decorrer dos últimos 20 anos, tanto em adultos quanto em crianças (7,10,22,72,78,97,99,113,122,148,161,168,176,183, 197,210). O primeiro relato de doença hepática associada à NP em crianças foi feito por Peden e cols. (149), em 1971, e referia-se a um recém-nascido prematuro que, recebendo NP, desenvolveu hepatoesplenomegalia e icterícia na 7ª semana de NP, e cujo exame *post mortem* revelou colestase centrolobular e cirrose.

Desde então tem-se ampliado o espectro das alterações hepatobiliares associadas à NP, que inclui desde provas hepáticas alteradas, colestase, esteatose, esteatonecrose, fibrose, cirrose, colecistite acalculosa, colelitíase (21, 91,113,122,181) até carcinoma hepatocelular (210). A alteração hepática objeto do presente estudo é abordada mais detalhadamente em capítulo específico.

1.2. INFECÇÕES GRAVES

1.2.1. Considerações Gerais

Embora os processos infecciosos sejam de elevada prevalência na infância, os segmentos mais afetados e com maior risco de apresentar infecções são os recém-nascidos e os lactentes jovens, devido a uma maior limitação imunológica. Adicionam-se a isso vários outros aspectos relacionados à condição sócio-econômico-cultural da população, especialmente em países do Terceiro Mundo, onde a pobreza, a desnutrição, a pouca educação, a falta de saneamento básico e o baixo acesso aos serviços de saúde são alguns entre tantos outros fatores associados à infecção na criança. Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde (35), relativos ao ano de 1985, cerca de 20% dos óbitos de crianças de zero a quatro anos nas capitais das maiores regiões metropolitanas brasileiras deveriam-se a doenças infecciosas e parasitárias.

As doenças infecciosas que usualmente determinam a hospitalização e inclusive a morte de crianças são na maioria preveníveis, seja pelas imunizações recomendadas até os quatro anos de idade (tuberculose, poliomielite, tétano, coqueluche e sarampo), seja por medidas educativas e preventivas relacionadas à amamentação materna, à infecção respiratória aguda, à doença diarreica aguda e às enfermidades parasitárias. Em recente estudo de Alves e cols. (4), realizado em hospital de referência de Recife, a análise de 594 óbitos de crianças hospitalizadas maiores de um mês evidenciou a prevalência de 70,2% de causas infecciosas de morte, bem como a cifra de 78,4% de pacientes com o esquema de imunizações incompleto.

Enquanto nos EUA, segundo Smith (187), a taxa de admissão por doenças presumível ou comprovadamente infecciosas é relativamente baixa, em torno de 25% de todas as admissões pediátricas, estima-se que no nosso país essa cifra atinja níveis superiores a 50% (140,165).

1.2.2. Aspectos Conceituais

As infecções que oferecem risco de vida para os pacientes são reconhecidas como infecções graves (1,43,187). Assim, infecções sistêmicas com ou sem localização em órgãos ou sistemas orgânicos, tais como sepse, infecções pleuro-pulmonares ou de vias aéreas com insuficiência respiratória, infecções de trato gastrointestinal com grave depleção hidrossalina, infecções de trato urinário, meningites, osteoartrites, peritonites, endocardites, entre outras, e que determinam grave comprometimento sistêmico da criança, são causas frequentes de admissão em UTI Pediátrica.

Essas infecções podem ser comunitárias ou hospitalares. As primeiras são aquelas adquiridas pelo paciente no seu ambiente de convívio natural, enquanto as hospitalares são consideradas aquelas que se manifestam durante a sua permanência ou logo após a sua alta do hospital (223). Dados relativos a dois hospitais universitários de nosso país referem taxas de infecção comunitária superiores a 50% comparadas com as de infecção hospitalar inferiores a 20%, em pacientes pediátricos (140,165).

A conferência de consenso do *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine* entendeu que a sepse representa uma resposta inflamatória difusa a um processo infeccioso ativo localizado ou generalizado (5,32), conseqüência da invasão de microorganismos e/ou suas toxinas em tecidos normalmente estéreis do hospedeiro (43,93). Para Benjamin e cols. (23), é também uma síndrome de reação hipóxica celular sistêmica. A sepse grave estaria associada a disfunções orgânicas, hipoperfusão ou hipotensão (5,23, 32). Segundo Meakins e cols. (124) e Wilkinson e cols. (217), a sepse pode ser classificada em bacterêmica e não-bacterêmica (clínica). Na primeira, além de quadro clínico sugestivo ou suspeito de infecção, obtém-se a identificação do agente infectante através de cultura de sangue ou de sítio normalmente estéril do organismo. No caso da sepse clínica (não-bacterêmica), que pode representar mais de 50% dos casos de sepse (31,40,202), caracteriza-se o quadro através de um conjunto de sintomas e sinais clínicos e laboratoriais que alguns autores chamavam de síndrome séptica (13,29,30,31), atualmente se denomina simplesmente como sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica causada por infecção (5,32).

”

1.2.3. Infecções na UTI

A infecção adquirida no hospital, especialmente na UTI, também tem sido responsável por elevadas taxas de mortalidade, que podem ser três vezes superiores às da população geral da unidade, além de significar também maior morbidade para os pacientes e custos adicionais pela sua permanência prolongada nessa unidade (36,64,213). Além de mais grave, a infecção adquirida na UTI é mais freqüente do que aquela adquirida na enfermaria pediátrica, guardando uma relação de 26% para 4% respectivamente, conforme dados coletados no HCPA (45). Narvaez e cols. (140) comprovaram, através de estudo retrospectivo de 3335 crianças internadas em outro hospital local, que a alta prevalência de infecção hospitalar está relacionada com a idade abaixo de um ano, tempo de internação prolongado, desnutrição proteico-calórica, hospitalização em UTI e realização de procedimentos invasivos.

Os fatores associados ao maior risco e à maior prevalência de infecções graves na UTI podem estar relacionados com o hospedeiro, com as intervenções médicas adotadas no paciente e com o agente

infectante. Geralmente, quando admitido na UTI, o paciente apresenta algum tipo de doença ou estado clínico subjacente que pode comprometer a sua imunocompetência, tais como desnutrição, doenças neoplásicas, endocrinopatias, SIDA, entre outras. Por outro lado, o agente infectante, embora podendo ter a mesma virulência do agente comunitário, freqüentemente foi selecionado na flora ambiental ou do hospedeiro pelo uso prévio de antimicrobianos, o que lhe confere um poder infectante relativamente maior do que aquele (43,223).

As intervenções médicas diagnósticas e terapêuticas adotadas no paciente de UTI são em geral invasivas, tais como a intubação traqueal, a sondagem vesical e o cateterismo vascular, e dão uma clara idéia da ruptura de mecanismos de defesa do indivíduo (43,64,106,129). Ainda outras intervenções, embora possam parecer menos invasivas, como a utilização de terapia antimicrobiana de largo espectro, de corticosteróides, de antiácidos e de outros medicamentos, também podem propiciar a instalação do processo infeccioso, por alteração dessas barreiras de proteção ou por desorganização da flora do hospedeiro (43,129,223).

1.2.4. Etiologia e Manifestações Clínicas

Os microorganismos que mais freqüentemente causam infecções comunitárias graves na criança após o período neonatal são o *Haemophylus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae*, a *Neisseria meningitidis* e o *Staphylococcus aureus* (1,43,107).

Por outro lado, das infecções hospitalares, ainda que em grande proporção sejam causadas pela flora endógena do próprio paciente, os agentes responsáveis mais freqüentes são os *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*, as bactérias do grupo *Klebsiella-Serratia-Enterobacter*, a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Candida albicans*, o *Vírus Respiratório Sincicial* e o *Rotavírus* (43,129,187,213). Em geral, o microorganismo causador da infecção hospitalar, quando não identificado, pode ser presumido pelas características epidemiológicas locais, bem como pelo tipo de doença que o paciente é portador ou pelas intervenções médicas adotadas (129,187). Tal raciocínio é capaz de orientar o médico na escolha do tratamento antimicrobiano empírico inicial, uma vez que os exames microbiológicos somente fornecem indícios para o tratamento específico 24 a 48 horas após a identificação clínica da infecção.

A apresentação clínica das infecções graves é variável e guarda relação com a faixa etária do paciente, com o seu estado imunológico, com a localização do foco infeccioso, com o agente etiológico e com a duração da doença (43,107). ..

Bone e cols. (31) definiram e validaram clinicamente a síndrome séptica (síndrome da resposta inflamatória sistêmica de origem infecciosa) para adultos. Estaria caracterizada por evidência clínica de infecção, febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia e disfunção de sistema orgânico ou diminuição de perfusão de órgãos manifestada através de hipoxemia, alteração do estado mental, elevação do lactato plasmático ou diminuição do débito urinário.

A Conferência de Consenso para Definição de Sepsis (5), em 1992, recomendou que se considere sepsis no adulto *quando houver duas ou mais das seguintes condições: temperatura > 38° C ou < 36° C, frequência cardíaca > 90 bpm, frequência respiratória > 20 mpm ou paCO₂ < 32 torr e contagem total de leucócitos > 12000 células/mm³, ou < 4000 células/mm³, ou > 10% de formas imaturas*; e que se considere sepsis grave *a sepsis associada com disfunção orgânica, hipoperfusão, ou hipotensão*, sendo que as duas últimas manifestações não se limitem somente à acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental.

Ainda que não exista na literatura qualquer estudo ou recomendação validada para o diagnóstico de sepsis na criança, inúmeros relatos descritivos de infecção de maior gravidade no paciente

pediátrico foram valorizados (1,81,96,106,107,155,187,217). Assim, os aspectos clínicos mais relevantes na avaliação da criança com suspeita de infecção grave são o estado geral ou o grau de toxemia e a magnitude da hipertermia, sinais considerados com boa conotação preditiva para o diagnóstico de sepse e outros tipos de infecção bacteriana (218). Outras manifestações clínicas de infecção grave podem incluir prostração, irritabilidade, palidez, vômitos, recusa alimentar, respiração rápida e irregular (106), íleo, distensão abdominal, resíduo gástrico sanguinolento, instabilidade vasomotora (43,96), hipotensão transitória, mialgias, icterícia, lesões cutâneas, trombocitopenia, proteinúria, leucocitose com desvio para a esquerda, leucopenia, eosinopenia, anemia, tempo de protrombina elevado (40,93, 124,155,189,217), entre outros.

Também deve ser considerada a possibilidade de uma infecção grave se manifestar de forma arrasadora ou fulminante, com evidente comprometimento de um ou mais órgãos ou sistemas, ou resultar em sérias complicações, mesmo quando tratada em tempo. Assim, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, síndrome da angústia respiratória do tipo adulto, insuficiência renal aguda, hemorragia digestiva, ou mesmo a falência de múltiplos órgãos são freqüentes diagnósticos de admissão, bem como causas de morte na UTI, associados a infecções graves (18,87,132,217). No caso do choque séptico, a sua prevalência na nossa unidade no período de um ano foi de 48% entre os pacientes admitidos por sepse, com uma taxa de mortalidade de 21% (202).

1.2.5. Fisiopatologia e Complicações

A invasão por agentes microbianos no organismo do hospedeiro pode provocar profundos distúrbios na sua homeostasia. Na invasão transitória, o resultado pode ser apenas a ocorrência de hipertermia e, eventualmente, alterações hemodinâmicas leves, sem grandes conseqüências. Por outro lado, a ativação do processo inflamatório pode produzir manifestações clínicas graves, especialmente choque, coagulação intravascular disseminada e síndrome da angústia respiratória do adulto, o que pode acarretar êxito letal.

Embora os neutrófilos tenham importante papel na defesa do hospedeiro, existem evidências de que eles possam mediar a ação do agente agressor na participação da resposta inflamatória do hospedeiro (102,227). O evento inicial na inflamação aguda é a aderência de neutrófilos e monócitos ativados nas membranas basais subendoteliais. É possível que a célula endotelial seja a célula-alvo inicial na lesão séptica aguda, bem como na lesão pulmonar aguda da síndrome da falência de múltiplos órgãos (102).

O padrão complexo dos eventos fisiopatológicos que ocorrem na sepse poderia ser resultante mais da ativação ou da liberação de vários mediadores do que pela ação direta de endotoxinas. Evidências recentes sugerem que os lipolissacarídeos (LPS) ou toxinas bacterianas desencadeariam a liberação de substâncias endógenas responsáveis pelas manifestações clínicas da sepse. Tais substâncias ou mediadores (metabólitos do ácido araquidônico, ácidos graxos livres, radicais tóxicos do oxigênio, bradicinina, endorfinas, entre outras) alterariam mecanismos humorais enzimáticos envolvendo o sistema de complemento, a coagulação, a fibrinólise e a via das cininas (43), responsáveis também pelas inúmeras complicações da sepse. Sabe-se hoje que os principais mediadores na sepse, além dos LPS, são a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (FNT), sintetizados principalmente pelos macrófagos do hospedeiro. Todos esses mediadores podem atuar diretamente sobre os componentes celulares do sangue, o epitélio vascular e muitos outros tecidos, resultando no efeito direto dessas proteínas sobre os órgãos efetores e na cascata da resposta humoral endógena à infecção e ao trauma (43,82). Os mediadores poderiam alterar individual ou sinergicamente a perfusão e a função teciduais, participando nas lesões de isquemia-reperfusão recentemente sugeridas para explicar a fisiopatologia da maioria das doenças agudas (102,227).

1.3. COLESTASE

1.3.1. Aspectos Históricos

A colestase está associada à estagnação de bile (160). O interesse pela eventual toxicidade da bile não é uma preocupação nova. Bile significava veneno, cuja toxicidade era conhecida desde os tempos remotos da Medicina. Tanto Hipócrates como Galeno basearam as suas teorias médicas para a maioria das enfermidades do homem na deficiência da bile amarela ou da bile preta. Paracelso, no século XVI, repudiava essas idéias, e considerava a bile como “um refugo sem utilidade, um excreta sem significado”, ao passo que Van Helmont, em 1648, considerava a bile como “o verdadeiro bálsamo da vida, um suco nobre que não poderia causar doença” (147). Em 1660, Sylvius pretendia que a bile fosse formada na vesícula e transportada daí para dois locais: através do colédoco para o duodeno e pelo hepático para o fígado (62). Mais modernamente, reconheceu-se que a bile é uma substância tanto com efeitos benéficos quanto prejudiciais para o organismo.

1.3.2. Aspectos Conceituais

O termo *colestase* foi introduzido por Popper (160) e significa o impedimento do fluxo biliar canalicular, independente da localização e/ou da causa do obstáculo (185).

Do ponto de vista fisiopatológico, na colestase existe uma falência excretória do hepatócito e retenção de constituintes biliares no fígado e no sangue (63,79). A consequência disso é que os compostos normalmente excretados na bile se acumulam no sangue (ácidos biliares, bilirrubina, colesterol, fosfatase alcalina, fosfolipídios) e determinam as características clínico-laboratoriais da colestase.

Do ponto de vista clínico, na grande maioria dos casos, a colestase se expressa por icterícia com colúria, acolia ou hipocolia e/ou prurido. As características laboratoriais comuns às diferentes formas de colestase, de acordo com padronização da IASL (International Association for the Study of the Liver), incluem elevação da fração conjugada da bilirrubina sérica, da gama-glutamil-transferase, do colesterol sérico e/ou da concentração total de sais biliares, além da presença de bilirrubina na urina (63). Por sua vez, Scharschmidt (177) sugere que as enzimas que se elevam na colestase são a fosfatase alcalina, a 5'-nucleotidase e a leucina-aminopeptidase (LAP). Entretanto, existem duas síndromes em que, apesar da bilirrubina conjugada estar elevada, não constituem casos de colestase: as síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor (182,185).

Do ponto de vista histopatológico, a colestase se manifesta pela presença de pigmento biliar nos hepatócitos, nos canálculos biliares e nas células de Kupffer. A bile acumula-se inicialmente na região centrolobular (zona 3), com degeneração dos hepatócitos, provavelmente por retenção de sais biliares. À medida que o processo evolui, há progressão da retenção biliar para as regiões periféricas do lóbulo hepático. Lefkowitz (120) define dois tipos histológicos de lesão colestática no paciente criticamente doente - a colestase hepatocelular-canicular, com comprometimento da zona 3, e a colestase duto-biliar, com comprometimento da zona 1, que poderia significar a progressão do primeiro tipo, de acordo com a descrição anterior.

1.3.3. Considerações sobre a Bile e os Ácidos Biliares

A bile é formada nos hepatócitos e secretada nos canálculos intercelulares. O fluxo biliar é estabelecido pela formação de gradientes osmóticos entre o sangue, os espaços intercelulares e os hepatócitos, de um lado, e pela luz canalicular, de outro lado. Dos canálculos é drenada, através dos canais de Hering, para os dutos biliares interlobulares nos pequenos espaços porta e, daí, para os grandes espaços porta que convergem para o *porta hepatis*. Do fígado é transportada para o duodeno

através da via biliar extra-hepática com armazenamento e concentração temporários na vesícula biliar. Alguns constituintes biliares (bilirrubina e sais biliares) são reabsorvidos no intestino e retornam ao fígado através da veia porta. Isto constitui a circulação entero-hepática da bilirrubina e dos sais biliares.

A bile é uma solução aquosa constituída de compostos orgânicos e inorgânicos. Ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e bilirrubina são os seus principais constituintes orgânicos. Há uma relação linear entre secreção de ácidos biliares e fluxo biliar. Acredita-se que a ação colerética dos ácidos biliares seja devida a osmose: a pressão osmótica gerada pelos ácidos biliares concentrados nos canálculos biliares determina a difusão da água e dos íons (86,177). A excreção de ácidos biliares, porém, não é a única responsável pelo fluxo. Há uma fração que independe dos ácidos biliares e é constituída por ânions inorgânicos, e ânions e cátions orgânicos. A correlação significativa encontrada entre a excreção de glutatíon e o fluxo biliar sugere ser esse um elemento importante do componente "independente", ao lado de íons transportadores. Ao longo do seu trajeto, a constituição da bile sofre modificações: há reabsorção de eletrólitos e secreção de um fluido mais rico em bicarbonato e cloreto de sódio. A regulação do fluxo biliar é realizada por substâncias endógenas, tais como hormônios (secretina), mediadores (prostaglandinas) e aminoácidos, ainda que a totalidade do mecanismo regulador não esteja bem esclarecida.

Em todas as espécies estudadas, os ácidos biliares são os elementos determinantes por excelência do fluxo biliar. São sintetizados no fígado a partir do colesterol, de forma contínua, e são controlados pela quantidade de ácidos biliares que retorna ao fígado através da circulação entero-hepática (177).

Os ácidos biliares, quando conjugados aos aminoácidos (glicina e taurina), formam os sais biliares. Os primeiros estão divididos basicamente em duas categorias: os ácidos biliares primários (cólico e quenodesoxicólico), sintetizados no fígado a partir do colesterol, e os secundários. Ao entrarem em contato com as bactérias do intestino grosso, os ácidos biliares primários são convertidos em ácidos biliares secundários, desoxicólico e litocólico. Os ácidos biliares se diferenciam, entre outras características, pelo número de hidroxilas que contêm. O ácido cólico tem três hidroxilas, o quenodesoxicólico e o desoxicólico têm duas, e o litocólico tem uma. Isso é importante na determinação da sua hidrossolubilidade, que é diretamente proporcional ao número de hidroxilas. Assim, na circulação entero-hepática os ácidos biliares mais reabsorvidos são o cólico, o quenodesoxicólico e o desoxicólico; o litocólico, por seu lado, é pouco absorvido.

Os ácidos biliares muito hidrofóbicos (com capacidade de associação com os constituintes lipídicos das membranas celulares) podem ser citotóxicos. Esse potencial tóxico e hidrofóbico também depende do número e da orientação espacial dos grupos hidroxila no anel esteróide, mas também sofre influência da estrutura da cadeia lateral e do tipo de aminoácido com o qual está conjugado (86).

1.3.4. Peculiaridades dos Ácidos Biliares na Infância (211)

Análises detalhadas da bile, do líquido amniótico e do mecônio mostram que os ácidos biliares dos fetos e dos recém-nascidos são diferentes qualitativa e quantitativamente daqueles das crianças mais velhas e dos adultos. Estudos realizados em humanos mostraram a presença de ácidos biliares conjugados na vesícula biliar e no fígado de fetos de 14 a 16 semanas. O fígado fetal e do recém-nascido, além dos ácidos biliares primários (cólico e quenodesoxicólico), sintetiza quantidades apreciáveis de ácidos biliares monoidroxilados (litocólico e 3-hidroxi-colenóico). Esse fato, associado à maior proporção do ácido quenodesoxicólico em relação ao cólico, reflete uma síntese biliar através da 26-hidroxilação do colesterol. No mecônio, ao lado dos ácidos biliares "normais" (C24), observam-se os "atípicos" de cadeia curta (C20 e C22). Esses últimos não são encontrados nos adultos em condições normais, mas já o foram em situações de colestase (185). Na doença colestática haveria um retorno ao padrão neonatal de síntese biliar (211).

Ficou demonstrado que ocorre em recém-nascidos um aumento nas concentrações de ácidos biliares plasmáticas durante os primeiros dias de vida (194); são níveis bem acima dos valores normais para crianças maiores e adultos, e permanecem elevados alguns meses, refletindo sua reduzida capacidade de excreção hepática. Tanto as reservas de ácidos biliares quanto a sua síntese são diminuídas, especialmente em prematuros, da mesma forma que a excreção de ácidos biliares no íleo é insuficiente (215). Todas essas considerações apontam o recém-nascido, e principalmente o prematuro, como forte candidato ao desenvolvimento de colestase.

1.3.5. Fisiopatologia e Classificação

A fisiopatologia da colestase é complexa e heterogênea. Em relação à obstrução mecânica acredita-se que a colestase é devida à regurgitação da bile, provavelmente através dos complexos juncionais entre os hepatócitos. Haveria, nessas condições, uma “inversão da polaridade” hepatocitária, conduzindo a secreção dos ácidos biliares para o sangue e não para a bile, como ocorre normalmente. Para explicar a colestase de origem hepática, não obstrutiva, existem diferentes possibilidades: (1) inibição de atividade de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ baso-lateral, levando à deficiência de transporte dos ácidos biliares; (2) permeabilidade aumentada dos complexos juncionais entre os hepatócitos, possibilitando regurgitação dos constituintes biliares para o sangue; (3) alteração do citoesqueleto (microtúbulos e microfilamentos), ocasionando modificações no transporte intracelular; e (4) aumento da concentração de cálcio intracelular devido à liberação do cálcio ionizado do retículo endoplasmático (70). A recente demonstração do efeito benéfico do ácido ursodesoxicólico em certas formas de colestase sugere que pelo menos alguns dos processos patológicos descritos possam estar relacionados ao acúmulo de ácidos biliares tóxicos (detergentes) nos hepatócitos. Estudos recentes experimentais indicam que a lesão hepática observada na colestase de ratos pode estar relacionada à liberação de radicais livres (26,178). Finalmente, a circulação entero-hepática dos ácidos biliares está perturbada na colestase. Em condições habituais, a excreção urinária representa menos de 1% da excreção fecal; com o agravamento da retenção biliar, a excreção urinária aumenta e há queda na eliminação fecal dos ácidos biliares (98).

A colestase ocorre na criança em decorrência de uma série de afecções ou condições que se manifestam, na maioria das vezes, nos primeiros meses de vida. Além de condições extra-hepáticas, inúmeros distúrbios intra-hepáticos, de etiologia infecciosa, metabólica, genética, ou ainda indefinida (idiopática), podem ser responsáveis pelo aparecimento da colestase, conforme aparece na tabela 1.2.

”

1.3.6. Diagnóstico (185)

Na icterícia colestática observa-se aumento da fração conjugada da bilirrubina no sangue com impregnação da pele e mucosas (icterícia), bem como presença de pigmento biliar na urina (colúria). A ausência ou diminuição de estercobilinogênio nas fezes (acolia ou hipocolia) pode ser verificada tanto nas colestases funcionais quanto nas mecânicas. O prurido, manifestação indiscutível de colestase, é raramente observado nas síndromes colestáticas do lactente.

As colestases por processos obstrutivos mecânicos geralmente iniciam de forma lenta e progressiva, enquanto as formas funcionais, principalmente as de origem infecciosa e metabólica, apresentam um início mais agudo, geralmente com outros sintomas além da icterícia e da colúria.

A avaliação do tamanho do fígado também tem importância no diagnóstico da colestase. Criança com icterícia colúrica, sem hepato e/ou esplenomegalia, sugere o diagnóstico de fase inicial de obstrução mecânica das vias biliares ou de doenças por alteração de metabolismo das porfirinas (Dubin-Johnson e Rotor). Icterícia colestática associada a volumosa hepatomegalia pode indicar doença genético-metabólica ou neoplásica.

TABELA 1.2. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA COLESTASE NA CRIANÇA

I. COLESTASE INTRA-HEPÁTICA

A - Colestase sem obstrução mecânica

- 1 - Infeciosa
 - por bactérias
 - por vírus
 - por protozoários
 - por *Chlamydia*
- 2 - Metabólica - distúrbio do metabolismo de:
 - aminoácidos
 - lipídios
 - ácidos biliares
 - carboidratos
 - heme e metais
 - glândulas endócrinas
 - outros defeitos (ex., deficiência de alfa1-antitripsina)
- 3 - Tóxico-medicamentosa
 - nutrição parenteral
 - doença veno-oclusiva
 - drogas
- 4 - Neoplásica
- 5 - Hemolítica
- 6 - Genético-cromossômica
- 7 - Idiopática (ex., hepatite neonatal)
- 8 - Miscelânea (ex., choque / hipoperfusão)

B - Colestase com obstrução mecânica

- 1 - Atresia biliar
- 2 - Rarefação sindrômica dos dutos biliares intra-hepáticos
- 3 - Rarefação não sindrômica dos dutos biliares intra-hepáticos
- 4 - Cirrose biliar primária
- 5 - Colangite esclerosante
- 6 - Fibrose cística
- 7 - Dutopenia pós-transplante
- 8 - Dutopenia pós-infecção
- 9 - Litíase intra-hepática

II. COLESTASE EXTRA-HEPÁTICA

- 1 - Anormalidade anatômica das vias biliares
 - atresia de vias biliares
 - hipoplasia de vias biliares
 - dilatação cística do colédoco
 - perfuração espontânea da via biliar
 - estenose congênita do colédoco terminal
- 2 - Compressão extrínseca das vias biliares
 - por organomegalia
 - por anomalias congênitas
- 3 - Obstrução biliar
 - litíase biliar
 - parasitas
 - tumores
- 4 - Inflamação das vias biliares
 - colangite esclerosante

O diagnóstico laboratorial para causas específicas como infecção e doenças genético-metabólicas, inclui basicamente o hepatograma. Este é constituído do perfil bilirrubínico, das enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina, 5'-nucleotidase, gama-glutamyltransferase), do proteinograma e dos lipídios séricos.

Na colestase há elevação da bilirrubinemia conjugada. A proporção de hiperbilirrubinemia de reação direta, no entanto, é variavelmente considerada pelos autores. Assim, em recém-nascidos, Wolf e Pohlandt (219) consideraram como critério diagnóstico para colestase um nível de bilirrubina sérica total superior a 4 mg/dl com fração conjugada maior do que 40% da total. Motala e cols. (133) consideraram colestase, nos primeiros quatro meses de idade, quando a bilirrubina conjugada era maior do que 20% da total. Da mesma forma, Balistreri (9) considera a bilirrubina conjugada elevada no recém-nascido quando está acima da 2,0 mg/dl ou superior a 20% da BT. Segundo Sherlock (182), nas síndromes colestáticas do recém-nascido a fração conjugada é inferior a 30% da bilirrubina total, sendo esta maior que 3,0 mg/dl. Diversos autores, no entanto, em estudos de recém-nascidos com NP, consideraram a colestase com base apenas nos níveis de BD; alguns, quando a BD era igual ou superior a 1,5 mg/dl (17,19), enquanto outros, quando os níveis eram superiores a 2,0 mg/dl (25,65,151,209).

Com relação às enzimas relacionadas à colestase: a FA em geral está aumentada, mas tem pouco valor na investigação da icterícia da criança por ser produzida em diferentes órgãos, inclusive nos ossos, cujo metabolismo é intenso nessa faixa etária (126,200). A GGT também tem os seus níveis séricos aumentados, e como eles evoluem paralelamente aos da fosfatase sérica, o teste pode ser usado para confirmar se a elevação da fosfatase é de origem hepatobiliar (182). Da mesma forma, a 5'N tem os seus níveis séricos elevados, sendo aparentemente mais específica para as situações de obstrução extra-hepática da criança, já que praticamente não há modificação dos seus valores no decorrer da vida (185).

1.3.7. Colestase Associada a Infecção

A icterícia colestática tem sido reconhecida como manifestação de processos infecciosos, tanto no período neonatal quanto na idade adulta (6, 24, 42, 69, 71, 92, 109, 130, 131, 141, 142, 153, 167, 180, 186, 203, 208, 225). Ela pode ocorrer precocemente, dentro de um a três dias do início de infecções sistêmicas (63), ou mais tardiamente, até vários dias após, sendo mais comum em crianças do que em adultos. A sua evolução depende do curso e da duração do processo infeccioso, não havendo em geral lesão hepática permanente (63).

As primeiras observações que relacionavam a icterícia colestática com processos infecciosos foram feitas por Bernstein e Brown (24), em 1962, em lactentes e recém-nascidos após a primeira semana de vida. Das 70 crianças estudadas com sepse bacteriana, entre 8 e 90 dias de idade, nove desenvolveram icterícia colestática associada a infecção, seis das quais por *E.coli*. Os achados histopatológicos não eram uniformes, mas caracterizavam uma lesão hepatocelular primária com estase biliar (24). A partir daí, vários outros estudos (42,92,109,131,153,167, 180,186) passaram a descrever e tentar explicar a relação entre a icterícia e a infecção bacteriana, tanto em crianças quanto em adultos (Tabelas 1.3 e 1.4). Esses estudos não permitiram uma conclusão definitiva sobre o que determina e quando ocorre a colestase intra-hepática associada a infecção. Poderiam estar envolvidos fatores dependentes do tipo de agente infeccioso, fatores relacionados ao estado metabólico-funcional do paciente, ou ainda fatores extra-hepáticos ou de homeostase capazes de interferir na função hepática do indivíduo.

TABELA 1.3. RESUMO DE ESTUDOS SOBRE COLESTASE ASSOCIADA A INFECCÃO EM CRIANÇAS

AUTORES, PAÍS, ANO	FREQ. (*)	FAIXA ETÁRIA	DIAGNÓSTICO DA COLESTASE	SÍTIO / AGENTE INFECC.PREDOM.
Bernstein & Brown, EUA, 1962 ¹	9/70	8-90 d	BT, BD EH (9/14)	T.Urinário / <i>E.coli</i>
Hamilton & Sass-Kortsak, Canadá, 1963 ¹	18/24	0-92 d	BT, BD EH (3/10)	T.Urinário / <i>E.coli</i>
Kenny & cols., EUA, 1966 ¹	8/11	2-8 sem	BT, BD EH (2/4)	T.Urinário / <i>E.coli</i>
Seeler & cols., EUA, 1969 ²	11/11	1-8 sem	BT, BD	T.Urinário / <i>E.coli</i>
Rooney & cols., Austrália 1971 ²	22/22	1-4 sem	BT, BD	T.Urinário / <i>E.coli</i>
Silveira & Pereira-Lima, Brasil, 1977 ¹	30/30	1-12 m	BT, BD EH (30/30)	T.Urinário / <i>E.coli</i>

Siglas em ordem alfabética: BD e BT - bilirrubinas direta e total; EH - exame histológico (casos de colestase / exames realizados); (*) casos de colestase / amostra avaliada; (1) estudo clinicopatológico; (2) estudo clínico.

TABELA 1.4. RESUMO DE ESTUDOS SOBRE COLESTASE ASSOCIADA A INFECCÃO EM ADULTOS

AUTORES, PAÍS, ANO	FREQ. (*)	FAIXA ETÁRIA	DIAGNÓSTICO DA COLESTASE	SÍTIO / AGENTE INFECC.PREDOM.
Miller & cols., África do Sul, 1976 ¹	30/30	15-27 a	BT, BD EH (7/13)	Pulmões / Gram-negat.
Gourley & cols., EUA, 1981 ²	22/22	adulta	BT, SB	Sepse / <i>S.aureus</i>
Banks & cols., Inglat, 1982 ¹	36/57	adulta	BT EH (6/22)	Peritônio / <i>E.coli</i>
Caruana & cols., EUA, 1982 ³	7/19	adulta	EH (7/19)	Sepse / Gram-negat.

Siglas em ordem alfabética: BD e BT - bilirrubinas direta e total; EH - exame histológico (casos de colestase / exames realizados); SB - sais biliares; (*) casos de colestase / amostra avaliada; (1) estudo clinicopatológico; (2) estudo clínico; (3) estudo histológico.

1.3.8. Colestase Associada à Nutrição Parenteral

A primeira descrição de doença colestática relacionada à NP foi feita por Peden e cols. (149), em 1971, em um prematuro que utilizou NP por 71 dias e evoluiu para o óbito. Na autópsia foi observada a presença de cirrose e importante proliferação de dutos biliares com colestase. No nosso país, Tabacow e cols. (197) descreveram pela primeira vez a ocorrência de colestase intra-hepática associada ao uso de NP prolongada (média de 40 dias) em dois lactentes. Nos últimos 20 anos, muitos autores confirmaram a associação entre a colestase e a NP (3,17,19,22,25,28,29,57,60,65,97,101,116,123,138,151,161,163,183,188,192,200,209,219), e inúmeros estudos têm tentado relacionar a colestase associada à NP com características dos pacientes, com as soluções de NP empregadas ou com circunstâncias em que ocorreu o suporte nutricional (Tabelas 1.5 e 1.6).

A colestase associada à NP tem se constituído em um problema clínico de especial interesse em recém-nascidos prematuros, como uma complicação relativamente comum, podendo ser um fator limitante para o seu uso continuado nesses pacientes (11,195). Pode ocorrer também em crianças e é pouco comum em adultos que utilizam a NP (7,10,12,183). As primeiras manifestações a serem observadas nesses pacientes são as alterações nos testes de “função hepatocanicular” (10,63,113,126).

Sua etiologia pode ser estabelecida praticamente por exclusão, uma vez que não existem critérios laboratoriais ou histológicos específicos (12,22,25,49,57,195,215). De um modo geral, os achados laboratoriais levantam a primeira suspeita diagnóstica, apesar de não se saber ao certo qual é o exame que mais precocemente indicaria a colestase, ou qual é a associação de exames bioquímicos que melhor definiria esse diagnóstico. Elevação na dosagem sérica de alguns ácidos biliares foi o indicador mais precoce e sensível em vários estudos (12,73,74,83,123,138,188,194), especialmente em crianças. O aumento da fração conjugada da bilirrubina (BD) foi um dos indicadores mais utilizados nos estudos avaliados (17,19,25,65,101,123,151,161,200,209), ainda que elevações na BT e/ou alterações na sua relação com a BD também tenham sido valorizadas (3,60,97,116,163,192,219). Para outros autores (28,138,215) a elevação da GGT foi um indicador bastante sensível, ainda que pouco específico (138); a dosagem de 5’N também foi útil (28,200), especialmente se associada à GGT, o que teria melhorado a especificidade desta (72,215). Em adultos, a FA foi um indicador precoce (3,34,60,183,192) e bastante específico, tendo sido recomendado o seu uso em conjunto com a GGT para a detecção da colestase (119,138). As transaminases não foram valorizadas nos casos de colestase, exceto em alguns estudos de adultos sobre disfunção hepatobiliar associada à NP (34,60,122,192).

A colestase associada à NP raramente progride para a doença crônica (148,210), e a recuperação, do ponto de vista histológico, pode ocorrer até mesmo vários meses após a suspensão da NP (57,135,182).

TABELA 1.5.

RESUMO DE ESTUDOS SOBRE COLESTASE ASSOCIADA À NUTRIÇÃO PARENTERAL EM CRIANÇAS

AUTORES, PAÍS, ANO	FREQ. (*)	FAIXA ETÁRIA	DIAGNÓSTICO DA COLESTASE	DURAÇÃO NP/dias	FATORES ASSOCIADOS
Sondheimer & cols, Canadá, 1978 ²	7/32	RN	AB	> 14	Idade gestacional
Postuma & Trevenen, Canadá, 1979 ¹	31/92	RN	BD EH (11/14)	6-320	Complicações Cirúrgicas
Manginello & Javitt, EUA, 1979 ²	6/24	RN	BD, AB	6- 70	Sepse
Beale & cols, EUA, 1979 ¹	14/62	RN premat	BD EH (5/5)	1-111	Baixo peso nascimento
Vileisis & cols, EUA, 1980 ²	13/43	RN premat	BD	14-395	Alta taxa prot/glicose
Benjamin, EUA, 1981 ³	15/15	RN	EH (15/15)	60-250	-
Black & cols, EUA, 1981 ²	11/21	RN	5'N, GGT	med 6	Alta taxa proteica
Pereira & cols, EUA, 1981 ²	23/267	RN	BD EH (4/5)	med 73	Sepse, Jejum Idade gestacional
Farrell & cols, EUA, 1982 ²	18/55	lactent	AB	21-128	-
Bell & cols, EUA, 1986 ²	46/624	RN	BD	1-476	HI, PCA, CGI, Sepse
Kubota & cols., Japão, 1988 ¹	44/77	RN	BT EH (9/11)	até 35	D.intest., Infecção, ARC, BId
Drongowski & cols., EUA, 1989 ²	26/172	RN	BD	7- 49	Cirurgias, Jejum, dias antibiótic
Wolf & Pohlandt, Alemanha, 1989 ²	40/244	RN	BT, BD/BT	> 7	Infecção

Siglas em ordem alfabética: AB - ácidos biliares séricos; ARC - alta razão calórica; BD e BT - bilirrubinas direta e total; BId - baixa idade; CGI - cirurgia gastrointestinal; D.intest - doenças intestinais; EH - exame histológico; HI - hemorragia intracraniana; med - média; N - nível de referência considerado como normal; PCA - persistência de canal arterial; RN - recém-nascido; (*) casos de colestase / amostra avaliada; (1) estudo clinicopatológico; (2) estudo clínico; (3) estudo histológico.

TABELA 1.6. RESUMO DE ESTUDOS SOBRE COLESTASE ASSOCIADA À NUTRIÇÃO PARENTERAL EM ADULTOS

AUTORES, PAÍS, ANO	FREQ. (*)	FAIXA ETÁRIA	DIAGNÓSTICO DA COLESTASE	DURAÇÃO NP(dias)	FATORES ASSOCIADOS
Sheldon & cols, EUA, 1978 ¹	12/26	19-80a	FA EH (12/26)	2- 91	-
Lindor & cols, EUA, 1979 ²	8/39	adulta	FA, AST EH (1/4)	14- 32	-
Allardyce, Canadá, 1982 ²	11/35	adulta	BT, FA	> 21	ARL
Nanji & Anderson, Canadá, 1985 ²	38/59	21-68a	SB, BT, GGT, FA	12- 56	-
Bowyer & cols, EUA, 1985 ²	9/60	33-60a	BT, FA, AST EH (9/9)	240 - 2850	-
DeOliveira & cols, Portugal, 1986 ²	12/26	med 55a	BT, FA, ALT	15- 62	DurNP, Infecção
Lameu, Brasil, 1986 ¹	8/40	19-78a	FA, GGT EH (1/5)	10- 53	-
Stanko & cols, EUA, 1987 ²	4/18	adulta	AST/ALT., BT FA, EH (4/4)	> 365	RessInt.

Síglas em ordem alfabética: ALT - alanina aminotransferase; ARL - alta razão de lipídio; AST - aspartato aminotransferase; BT - bilirrubina total; DurNP - duração da NP; EH - exa me histológico; FA - fosfatase alcalina; GGT - gama-glutamil transferase; N - nível de referência considerado como normal; RessInt. - ressecção intestinal; SB - sais biliares; (*) casos de colestase / amostra avaliada; (1) estudo clinicopatológico; (2) estudo clínico.

••

Balistreri e cols. (10,11,12) conseguiram reunir em quatro aspectos principais a gênese multifatorial da colestase associada à NP (Tabela 1.7), especialmente no recém-nascido, mas que, com certeza, se aplicaria a outros segmentos etários da criança.

A. FUNÇÃO HEPÁTICA IMATURA

1. Taxa reduzida de fluxo biliar
2. Produção anormal (? tóxica) de ácidos biliares
 - (a) hepática (biossíntese alterada)
 - (b) intestinal (biotransformação bacteriana)

B. TOXICIDADE

1. Aminoácidos
 - (a) componentes tóxicos específicos
 - (b) produtos de foto-oxidação
 - (c) desequilíbrio
2. Ração proteica e calórica (glicose) inadequada
3. Ácido biliar (monoidroxilados)
4. Lipídios
5. Oligoelementos
6. Outros constituintes (ex.: alumínio)

C. DEFICIÊNCIAS ESPECÍFICAS (ex.: antioxidantes e nutrientes essenciais)

1. Taurina
2. Glutatião
3. Vitamina E / selênio
4. Oligoelementos
5. Ácidos graxos essenciais
6. Carnitina

D. INSULTOS PERINATAIS / INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS

1. "Jejum enteral" (NPO)
 - (a) redução do débito de hormônios gastrointestinais
 - (b) redução de estimulação vagal
 - (c) ausência de efeito trófico específico dos nutrientes intraluminais
2. Estresse por radicais livres
3. Hipóxia / hipoperfusão (e lesão de reperfusão)
4. Doença intestinal (ex. enterocolite necrotizante, supercrescimento bacteriano, fatores intensificadores de translocação)
5. Sepses (endotoxemia)
6. Exposição a vírus hepatotrópicos (especialmente relacionados à transfusão)
7. Medicamentos

..

Modificada de BALISTRERI, WF; BUCUVALAS, JC; FARRELL, MK; BOVE, KE. Total Parenteral Nutrition-Associated cholestasis: Factors responsible for decreasing incidence. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Academic Publishers 1992. Cap.20, p.191-204.

Pacientes criticamente doentes apresentam com freqüência um envolvimento multissistêmico, que pode incluir comprometimento nutricional, imunológico, hemodinâmico e metabólico. Não raramente, eles têm insuficiência circulatória, insuficiência respiratória e necessidade de ventilação artificial, sangramento digestivo, incapacidade de receber alimentação enteral, necessidade de transfusão de sangue ou derivados e exposição a múltiplos medicamentos. Podem apresentar infecção grave (sepsis), tanto como causa quanto como conseqüência desse processo em cascata. De acordo com Lefkowitz (120), a produção da "lesão colestática" nesses pacientes pode ser mediada por uma série de mecanismos (Figura 1.1):

(1) *Inibição da Na-K-ATPase bile-canalicular* - a Na-K-ATPase na membrana basolateral desempenha um papel crítico no fluxo independente de sais biliares. Vários insultos podem inibir este sistema, incluindo endotoxemia (germes gram-negativos), lesão hipóxico-isquêmica e toxicidade medicamentosa. Assim, a bile fica retida nos canalículos e nos hepatócitos. A predominância de fluxo independente de sais biliares na zona 3 contribui para a predisposição de colestase centrolobular.

(2) *Estado febril e desidratação* - a água biliar pode ser reabsorvida no nível dos canalículos, dutos biliares peri-porta e interlobulares. A presença de pigmento biliar retido e de vesículas pinocitóticas dentro dos dutos biliares sugere que haja reabsorção dutular e capacidade de reabsorção hepatocelular (ciclo hepatocelular-dutular) em áreas periporta. A reabsorção de água, em parte, pode produzir o quadro de “colestase duto-biliar”.

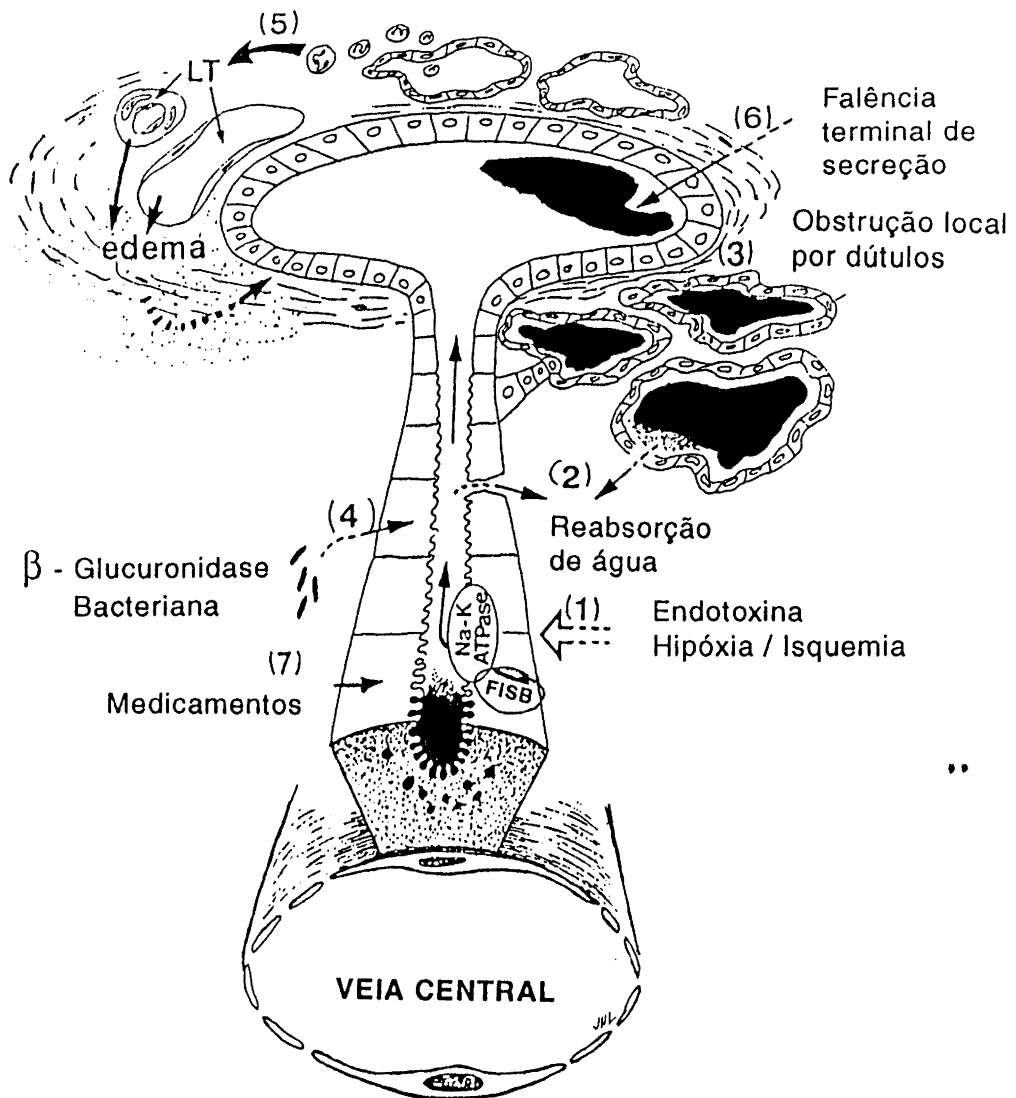


FIGURA 1.1 - MECANISMOS DE COLESTASE NA SEPSE E NA DOENÇA GRAVE (Ver descrição no texto)
Modificado de LEFKOWITCH, 1991 (120).

LT = leucotrienos FISB = fluxo independente de sais biliares

(3) *Efeitos obstrutivos locais (zona 1) dos dutos biliares proliferados* - metaplasia de hepatócitos da zona 1 para as células dutulares biliares ocorre em diversas condições colestáticas; ela pode ser mediada por alterações na “biomatriz” de tecido conjuntivo da região porta/periporta. Algumas dessas alterações (edema, infiltrado neutrofílico) podem determinar a produção de mediadores inflamatórios, tais como os leucotrienos na sepse, a inflamação biliar ou a obstrução biliar. Em qualquer circunstância, a proliferação local de dútulos que, em geral, não se comunicam com os canalículos e os dutos biliares interlobulares, pode servir estruturalmente como uma barreira ao fluxo biliar, causando assim espessamento da bile na zona 1 (colestase duto-biliar).

(4) *Nucleação, precipitação e produção de “cimento” biliar* - a natureza peculiar e a distribuição da bile espessa na “colestase duto-biliar” pode resultar de fatores outros que a desidratação e a obstrução ao fluxo pelos dútulos proliferados. A *E. coli* e outros germes da flora intestinal produzem beta-glicuronidase, a qual desconjuga a bilirrubina-diglicuronídeo, forma bilirrubina livre e leva à precipitação com cálcio como “cimento” ou mesmo cálculos de bilirrubinato de cálcio. Assim, na sepse, os espessamentos locais da bile na “colestase duto-biliar” podem representar em miniatura o que ocorre nos grandes dutos biliares intra e extra-hepáticos na hepatolitíase.

(5) *Efeitos do leucotrieno e de outros mediadores inflamatórios nos dutos e dútulos biliares* - no choque endotóxico, no trauma, etc., a geração de leucotrienos C4, D4 e E4 resulta no extravasamento de plasma em torno dos dutos biliares. Isso pode favorecer a formação local de uma lesão obstrutiva relacionada à proliferação dutular. Aliado a isso, os metabólitos do ácido araquidônico LTD4 e prostaglandina E2 podem sinergicamente causar a colestase.

..

2. ESTUDO RETROSPECTIVO (Estudo I)

2.1. Modelo Teórico

Em 10 anos de utilização da NP na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com uma sistemática de monitorização de pacientes e de registro de dados uniforme, foram observadas diferentes alterações clínico-laboratoriais na área hepatobiliar em pacientes submetidos à NP.

A literatura tem relatado diferentes freqüências de alterações hepatobiliares relacionadas à NP, embora sejam escassos os estudos relacionados à criança fora do período neonatal. No adulto, essas alterações foram caracterizadas principalmente por alterações de testes hepáticos, ocorrendo mais freqüentemente a esteatose, enquanto em recém-nascidos, ocorre em geral a colestase.

Diversos autores têm postulado que a patogênese da colestase associada à NP seja multifatorial. Nos pacientes da UTI Pediátrica do HCPA inúmeros fatores poderiam estar implicados na sua determinação (Figura 2.1).

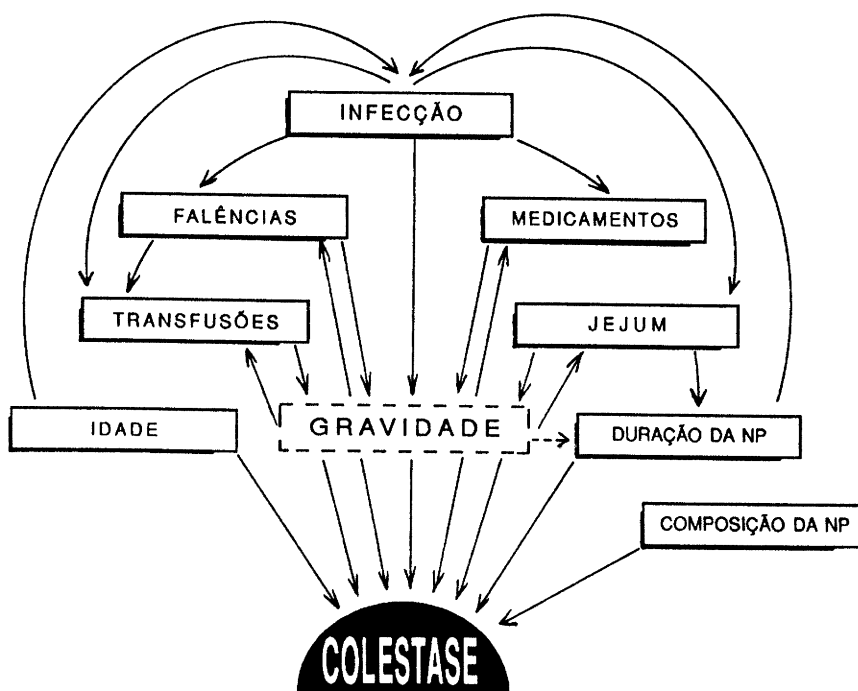


FIGURA 2.1 - MODELO TEÓRICO DA DETERMINAÇÃO DE COLESTASE

O fator mais importante na patogênese da colestase poderia ser a infecção grave que, dentre as causas de admissão na UTI, tem sido a mais freqüente e a que determina maior letalidade no nosso meio. A infecção teria, como fatores predisponentes, a baixa idade, o deficiente estado nutricional, estados de imunodeficiência, doenças crônicas ou degenerativas, além de intervenções médicas que violam as barreiras naturais da imunidade, como é o caso da NP. A infecção grave que por si só pode causar a colestase seria fator determinante, na criança doente, de maior gravidade, de disfunções ou falências orgânicas, de limitações ao uso do trato digestivo, e de conseqüente utilização e/ou prolongamento da NP, da necessidade de transfusões de sangue e derivados, além da utilização de grande número de medicamentos, principalmente os anti-infecciosos.

A falência de um ou mais órgãos, situação bastante usual em pacientes da UTI, poderia causar a colestase, possivelmente através da hipóxia e/ou hipoperfusão tecidual. Pode também ser determinante de maior gravidade, limitando o uso do trato digestivo, ocasionando o prolongamento da NP, alterações na sua composição, bem como outras intervenções terapêuticas.

O uso de grande número de medicamentos nos pacientes da UTI, muitos dos quais potencialmente hepatotóxicos, em geral estão relacionados à gravidade do paciente, de acordo com a presença de infecção grave ou de falências orgânicas.

O uso de transfusões de sangue ou derivados, sabidamente relacionado com a transmissão de diferentes vírus das hepatites, além de ser usual no curso da NP para a reposição de oligoelementos, é uma prática terapêutica comum em pacientes criticamente doentes, principalmente na reposição volumétrica.

Especula-se também que fatores relacionados à composição da NP poderiam estar associados à colestase. Nos pacientes da UTI, ainda que não tenha havido mudanças na rotina de prescrição da NP, as possíveis alterações no tipo ou no preparo das soluções empregadas poderiam determinar alguma tendência à colestase.

Assim, além da infecção grave, foram considerados como possíveis fatores de confusão na determinação da colestase associada à NP: a idade dos pacientes, a duração da NP, a não-utilização da via gastroenteral, a presença de falências orgânicas, a utilização de transfusões de sangue e derivados e o uso de medicamentos.

2.1.1. Justificativa

Considerando que um grande contingente de pacientes admitidos nas UTI Pediátricas é diretamente beneficiado pela utilização da NP, seja por impossibilidade de uso do trato digestivo, seja por necessidade de complementação nutricional ou apoio metabólico em situações de alta demanda energética;

considerando que as complicações decorrentes do uso da NP não são raras e podem se constituir em fatores limitantes para a sua maior utilização nas situações em que essa terapia está indicada;

considerando que, entre as complicações do uso da NP, não é raro o aparecimento de alterações hepatobiliares em crianças no período neonatal, especialmente a colestase, cujas justificativas etiopatogênicas parecem ser multifatoriais;

considerando que, entre os múltiplos fatores que podem estar relacionados à colestase associada à NP, a infecção tem sido postulada como um dos mais importantes;

considerando que as infecções graves ou as suas complicações têm sido uma das maiores causas de admissão e/ou permanência em UTI Pediátrica no nosso meio;

considerando que a quase totalidade dos estudos sobre a colestase associada à NP relatam dados de pacientes somente no período neonatal ou na idade adulta;

foi julgada oportuna a realização deste estudo para o fornecimento de subsídios no eventual esclarecimento das questões supracitadas.

2.1.2. Objetivos

2.1.2.1. Geral

Avaliar a presença de colestase em crianças de 30 dias a 14 anos de idade, hospitalizadas em UTI, e submetidas à NP por mais de cinco dias consecutivos.

2.1.2.2. Específicos

- a) Avaliar a incidência de colestase na população estudada.
- b) Avaliar a distribuição da colestase na população estudada de acordo com sexo, idade, motivo de admissão na UTI, avaliação de gravidade na admissão, indicação e duração da NP, utilização simultânea de via gastrointestinal, uso de sangue ou derivados, presença de infecção grave, presença de falências orgânicas e uso de medicamentos.
- c) Avaliar o tempo de aparecimento da colestase em relação ao início da NP.
- d) Avaliar a associação entre a presença de infecção grave e o desenvolvimento de colestase na população estudada, analisando como potenciais fatores de confusão a idade, a duração da NP, a não-utilização da via gastrointestinal, a presença de falências orgânicas, a utilização de transfusões de sangue e derivados e o uso de medicamentos.

2.2. Pacientes e Métodos

2.2.1. Delineamento

No presente estudo, para avaliar a incidência de colestase em pacientes submetidos à NP, foi escolhido o delineamento de um estudo de coorte, histórico (retrospectivo) (55,80), devido ao fato de haver o registro confiável de dados dos pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os registros foram considerados com informações suficientes para responder aos objetivos do estudo.

Todos os pacientes submetidos à NP por mais de cinco dias, no período de 1º de janeiro de 1980 a 31 de dezembro de 1989, num total de 113, foram seguidos no tempo até a suspensão da NP ou até o óbito, tendo sido avaliado o tempo de aparecimento da colestase desde o início da NP, bem como os potenciais fatores de risco associados à colestase.

2.2.2. População em Estudo

Foi estudada uma amostra de pacientes admitidos na UTI Pediátrica, porque a NP era realizada exclusivamente nessa unidade. A rotina de utilização da NP foi mantida inalterada durante o período do estudo, exceto em relação à solução de aminoácidos, que sofreu alterações. Também os registros dos prontuários de pacientes internados na UTI estavam suficientemente preenchidos, tendo sido submetidos à mesma supervisão durante esse período.

Foi definido seis dias de utilização de NP como tempo mínimo para inclusão no estudo porque a colestase associada à NP, segundo dados de literatura, é uma complicação esperada mais freqüentemente após a primeira semana de utilização da NP (10,63,113,126), e porque a primeira avaliação laboratorial de controle da NP, depois daquela inicial (dia zero), era realizada até o quinto dia de NP.

A escolha da faixa etária dos pacientes estudados, entre 30 dias e 14 anos, deveu-se ao fato de haver uma grande escassez de estudos sobre colestase associada à NP em crianças fora do período neonatal.

A identificação dos prontuários dos pacientes do estudo atendeu a dois critérios: (1) foram selecionados os pacientes elegíveis segundo o período etário que permaneceram internados na UTI durante mais de cinco dias, através do Registro de Admissões e Altas da UTI, e (2) desses, foram selecionados os pacientes que haviam utilizado NP.

2.2.2.1. Critérios de Elegibilidade

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que estivessem internados na UTI no período de 1º de janeiro de 1980 a 31 de dezembro de 1989, que tivessem utilizado a NP por mais de cinco dias consecutivos, e que tivessem idade entre 30 dias e 14 anos.

Foram excluídos aqueles pacientes que tivessem na avaliação pré-NP sugestão de doença hepatobiliar, tal como hepatite de qualquer etiologia, cirrose, atresia de vias biliares, ou ainda que apresentassem hiperbilirrubinemia conjugada (BD igual ou superior a 0,5 mg/dl) previamente ao início da NP.

2.2.2.2. Tamanho da Amostra

Devido ao fato de não se dispor de dados de literatura sobre a frequência da colestase associada à NP no período etário estudado, o tamanho da amostra foi calculado com base em estudo piloto com 37 pacientes, fazendo-se associação de colestase com a presença de infecção grave e utilizando o risco relativo. Para um intervalo de confiança de 95% e um poder estatístico de 0,90, foi considerada uma taxa de expostos e não-expostos a infecção grave de 3:1, o que permitiria detectar um risco relativo de pelo menos 2,0 em uma amostra de 50 pacientes. Com o objetivo de detectar um risco relativo superior a 2,0 com maior precisão, e considerando a disponibilidade de pacientes, foi decidido ampliar-se o tamanho da amostra, completando uma revisão de 10 anos de NP na UTI Pediátrica.

2.2.3. Variáveis em Estudo

As variáveis avaliadas no estudo estão listadas na tabela 2.1.

TABELA 2.1. VARIÁVEIS EM ESTUDO

-
1. Colestase (variável classificatória dos pacientes)
 2. Sexo
 3. Idade
 4. Motivo de admissão na UTI
 5. Avaliação de gravidade na admissão
 6. Indicação da NP
 7. Duração da NP
 8. Tipo de acesso para a NP
 9. Utilização simultânea da via gastroenteral
 10. Presença de infecção grave
 11. Uso de transfusão de sangue e derivados
 12. Presença de falências orgânicas
 13. Uso de medicamentos
 14. Dosagens séricas de BT, BD, AST e ALT
 15. Tempo de aparecimento de colestase
-

O aparecimento da colestase foi considerado com base na dosagem sérica de BD e na relação BD/BT. O tempo de aparecimento da colestase foi considerado em dias após o início da NP.

A idade dos pacientes foi considerada em meses completos, tendo sido ignorado o tempo residual em dias.

Como motivo de admissão na UTI, foram utilizados critérios baseados em literatura brasileira especializada (154,199), conforme mostra a tabela 2.2.

TABELA 2.2. MOTIVOS DE ADMISSÃO EM UTI PEDIÁTRICA

1. Parada cardiorrespiratória e estado pós-ressuscitação
2. Arritmias cardíacas graves (*)
3. Insuficiência cardíaca - em lactentes ou refratária
4. Choque de qualquer etiologia
5. Insuficiência respiratória de qualquer etiologia
6. Insuficiência renal aguda ou crônica agudizada
7. Distúrbios metabólicos graves (*) (hidroeletrolíticos, ácido-básicos e endócrinos)
8. Intoxicação exógena grave(*)
9. Distúrbios neurológicos graves (*) (coma, estado epiléptico, hipertensão intracraniana)
10. Infecção grave (*)
11. Distúrbios graves (*) da coagulação com ou sem sangramentos
12. Tétano
13. Pancreatite aguda
14. Politraumatismo
15. Grande queimadura
16. Pós-operatório de grandes cirurgias
17. Técnicas e procedimentos especiais (**)

Resumido de PITREZ, JLB. Abordagem geral do paciente crítico e do desempenho da equipe. In: _____. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. Cap.1,p.17-32.

(*) a palavra grave é utilizada para as situações nas quais existe risco de vida iminente;

(**) inúmeros hospitais realizam técnicas e procedimentos, como nutrição parenteral, diálise peritoneal, hemodiálise, ventilação mecânica, exclusivamente na UTI.

Na avaliação de gravidade dos pacientes na admissão, foi utilizado o Sistema de Classificação Clínica (SCC), proposto por Cullen (54), que é um sistema de classificação qualitativo aplicado na admissão dos pacientes à UTI, baseado na sua estabilidade clínica e na necessidade de cuidados daquele momento. O SCC agrupa os pacientes em quatro classes (Tabela 2.3). A Classe I não foi utilizada no presente estudo porque não inclui pacientes com necessidade de admissão em UTI. Assim, as comparações entre as classes têm como referência a Classe II, que inclui os pacientes menos graves de UTI.

TABELA 2.3. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

- | | |
|-------------------|---|
| CLASSE I | - pacientes que necessitam apenas de cuidados rotineiros de hospital; |
| CLASSE II | - pacientes fisiologicamente estáveis que necessitam apenas de observação ou monitorização profilática; |
| CLASSE III | - pacientes fisiologicamente estáveis que necessitam de cuidados intensivos de enfermagem e de monitorização médica; |
| CLASSE IV | - pacientes fisiologicamente instáveis que necessitam de constantes avaliações e intervenções terapêuticas das equipes médica e de enfermagem da UTI. |

Extraído de CULLEN, DJ. Results and costs of intensive care *Anesthesiology* 1977;47:203-216.

Em indicação de NP, durante o período avaliado, foram consideradas aquelas correntemente utilizadas em crianças além da fase neonatal, que constam na tabela 2.4.

TABELA 2.4. INDICAÇÕES DE NUTRIÇÃO PARENTERAL

1. Diarréia refratária ao tratamento clínico;
2. Pós-operatório de cirurgias em que a previsão de NPO fosse superior a cinco dias;
3. Alterações da motilidade do trato gastrointestinal (íleo, obstrução e pseudo-obstrução intestinal, hipotonia gástrica);
4. Refluxo gastroesofágico acentuado sem resposta adequada ao tratamento convencional;
5. Vômitos incoercíveis;
6. Sangramento digestivo;
7. Dificuldade respiratória sem condições de alimentação gastroenteral;
8. Intubação traqueal e/ou ventilação mecânica sem condições de alimentação gastroenteral;
9. Complementação nutricional em pacientes com depleção do estado nutricional e/ou com alto consumo proteico-calórico por doença;
10. Fístulas digestivas;
11. Pancreatite aguda;
12. Doença inflamatória intestinal e outras enterites;
13. Síndrome do intestino curto;
14. Distúrbios neurológicos sem condições de alimentação gastroenteral.

Adaptado das referências bibliográficas 76,110,170,201.

A duração da NP foi quantificada em dias completos, considerando o período desde o início da NP até a sua suspensão ou até o óbito do paciente, independente do aparecimento da colestase.

O tipo de acesso para a infusão das soluções de NP foi considerado periférico quando era utilizada apenas a rede venosa superficial, em membros superior ou inferior e escalpo, e central, quando era utilizada a rede venosa profunda obtida através de flebotomia ou de punção percutânea. No caso de terem sido utilizados os dois tipos de acesso, sempre foi considerada a opção “acesso central”.

Quanto à utilização de via gastroenteral simultânea à NP, foi considerado NP exclusiva quando não havia utilização da via digestiva durante o período de NP, e nutrição mista quando havia utilização também da via gastroenteral associada à NP. Foram consideradas as categorias de NP exclusiva “sim” e “não”.

Convencionou-se registrar as informações a respeito da presença de infecção grave desde o período de sete dias anterior ao início da NP até o aparecimento da colestase ou até o final do curso da NP, com base nos critérios de infecção grave adotados no estudo, conforme descrição adiante. No presente trabalho foram utilizadas as categorias de infecção grave “presente” e “ausente”.

Quanto ao uso de transfusão de sangue e derivados, foi considerada a informação sobre o uso de sangue e derivados no período de seis meses anterior ao início da NP até o aparecimento da colestase ou até a suspensão da NP. Foram utilizadas no estudo as categorias “sim”, “não” e “ignorado”.

Quanto à presença de falências de órgãos ou sistemas orgânicos, convencionou-se registrar tais informações relativas ao período de sete dias anterior ao início da NP até o aparecimento da colestase ou até a suspensão da NP. Foram consideradas as categorias de presença de falências orgânicas “sim” e “não”.

Em relação ao uso de medicamentos, convencionou-se considerar a informação sobre o uso de qualquer medicamento no período desde sete dias antes do início da NP até a sua suspensão.

No presente estudo foram considerados o número de pacientes nas categorias de “uso” e “não uso” de medicamentos de cada grupo terapêutico, bem como o número cumulativo de medicamentos durante todo o seguimento nas categorias “1 a 4”, “5 a 9”, “10 a 14” e “15 a 29” medicamentos. Em algumas circunstâncias, um mesmo medicamento foi considerado mais de uma vez se utilizado sistematicamente em momentos diferentes do seguimento.

Foram considerados os resultados das dosagens séricas de BT, BD, AST e ALT realizadas antes do início da NP (dia zero) e durante o período de uso da NP.

2.2.4. Critérios de Definição das Variáveis

Colestase

A colestase foi caracterizada por uma relação da BD com a BT igual ou superior a 40% (8,219), e/ou uma dosagem sérica de BD igual ou superior a 0,5 mg/dl, identificada em qualquer das aferições bioquímicas periódicas integrantes da monitorização da NP.

Infecção Grave

A infecção grave foi aqui definida como aquela causada por germe, identificado ou não, em qualquer sítio do organismo, que tivesse determinado um comprometimento clínico sistêmico suficiente para justificar a adoção de terapia antimicrobiana parenteral, e que tivesse determinado risco a vida do paciente, para justificar a sua admissão ou manutenção na UTI. A sepse clínica ou de etiologia não identificada foi considerada como a ocorrência simultânea e persistente de três ou mais dos achados clínico-laboratoriais descritos na tabela 2.5, quando eles não estivessem relacionados com outras causas conhecidas (13,31,40,104,121,124,189,217).

TABELA 2.5. ACHADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS NA SEPSE

-
- hipertermia persistente (temperatura axilar > 38,5 °C em pelo menos 2 aferições em 24 h);
 - hipotermia (temperatura axilar < 36 °C em pelo menos 2 aferições em 24 h);
 - calafrios;
 - taquicardia persistente (frequência cardíaca > limite superior para a idade em pelo menos 2 aferições em 24 h);
 - taquipnéia persistente (frequência respiratória > limite superior para a idade em pelo menos 2 aferições em 24 h);
 - prostração e/ou irritabilidade;
 - oligúria;
 - má perfusão periférica e/ou hipotensão persistente (pressão arterial sistólica < limite inferior para a idade em pelo menos 2 aferições em 24 h);
 - sangramento gástrico;
 - hipoxemia persistente (paO₂ < 60 mmHg em ar ambiente em 2 gasometrias arteriais consecutivas);
 - acidose metabólica persistente (pH < 7,2 em 2 aferições laboratoriais consecutivas);
 - trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/mm³);
 - leucocitose (contagem total de leucócitos > 20.000/mm³) ou leucopenia (contagem total de leucócitos < 3.000/mm³).
-

Adaptado das referências bibliográficas 13,31,40,104,121, 124,189,217.

A sepse bacteriêmica ou de etiologia conhecida foi considerada aquela em que o paciente apresentasse um quadro clínico de infecção sistêmica (três ou mais dos achados clínico-laboratoriais da Tabela 2.5) associado com a identificação de microorganismo na corrente circulatória (hemocultura positiva), em locais definidos do organismo (líquor, urina, fezes, aspirados de cavidades estéreis), ou em cateteres e outros dispositivos artificiais utilizados no paciente (tubo traqueal, sonda vesical, etc).

Falências Orgânicas

Para falências orgânicas foi adotado o critério proposto por Wilkinson e cols. (217), que caracteriza a falência de um sistema orgânico como a combinação de anormalidades fisiológicas extremas, valores laboratoriais alterados, e o uso de terapias de suporte que melhorem ou eliminem tais alterações. Assim, para cada sistema orgânico foram definidos parâmetros que, quando alterados, representam a sua falência (Tabela 2.6). Foram excluídos os parâmetros de falência hepática, por se confundirem com os critérios de exclusão para entrada no estudo. A falência de múltiplos órgãos (FMO) representa a associação da falência de dois ou mais sistemas orgânicos, que pode ocorrer simultânea ou seqüencialmente.

TABELA 2.6. CRITÉRIOS PARA FALÊNCIA DE SISTEMAS ORGÂNICOS

SISTEMA ORGÂNICO	ALTERAÇÕES / TERAPIAS SUPORTE
Cardiovascular	PAM < 40 mmHg (< 12 meses) PAM < 50 mmHg (> 12 meses) FC < 50 bpm (< 12 meses) FC < 40 bpm (> 12 meses) Parada cardíaca Infusão IV contínua de drogas vasoativas para suporte hemodinâmico
Respiratório	FR > 90 mpm (< 12 meses) FR > 70 mpm (> 12 meses) paO ₂ < 40 torr (na ausência de cardiopatia cianótica) paCO ₂ > 65 torr paO ₂ /FiO ₂ < 250 (na ausência de cardiopatia cianótica) Intubação traqueal por obstrução VAS ou insuficiência resp.aguda
Neurológico	Escala de Coma de Glasgow < 5 Pupilas dilatadas e fixas PIC > 20 mmHg persistente (> 20') ou requerendo intervenção terap.
Hematológico	Hemoglobina < 5 g/dl Leucócitos < 3.000 / mm ³ Plaquetas < 20.000 / mm ³ CIVD (TP > 20 s ou KTTP > 60 s na presença de PDF)
Renal	Nitrogênio ureico > 100 mg/dl Creatinina sérica > 2,0 mg/dl Diálise
Gastrointestinal	Transfusões > 20 ml/kg em 24 h por hemorragia GI com ou sem confirmação endoscópica

Modificado de WILKINSON, JD; POLLACK, MM; GLASS, NL; KANTER RK; KATZ, RW; STEINHART, CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatrics* 1987;111:324-328.

PAM - pressão arterial média; FC - frequência cardíaca; FR - frequência respiratória; VAS - vias aéreas superiores; PIC - pressão intracraniana; PDF - produtos degradação fibrina.

Medicamentos

Foram considerados medicamentos aqueles produtos que estivessem de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, *toda substância contida em um produto farmacêutico, empregada para modificar ou investigar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa a quem se administra* (205).

Os medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo foram distribuídos em categorias terapêuticas adaptadas da classificação de medicamentos essenciais da OMS (204), conforme Tabela 2.7.

TABELA 2.7: DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO EM CATEGORIAS TERAPÊUTICAS

CATEGORIAS TERAPÊUTICAS
1. ANESTÉSICOS Halotano, Óxido nitroso, succinilcolina, tiopental sódico.
2. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES Acetaminofen, ácido acetil-salicílico, dipirona, morfina e derivados.
3. ANTIEPILÉPTICOS Ácido valpróico, carbamazepina, clonazepam, diazepam, difenil-hidantoína, fenobarbital, hidrato de cloral.
4. ANTIINFECCIOSOS Amicacina, ampicilina, anfotericina B, carbenicilina, cefalotina, cefotaxime, cefoxitina, ceftazidime, ceftriaxone, clindamicina, cloranfenicol, gentamicina, imipenem, metronidazol, oxacilina, penicilina, perfloxacin, sulfametoxazol+trimetoprim, tobramicina, vancomicina.
5. ANTINEOPLÁSICOS E SUPRESSORES DA IMUNIDADE Ciclofosfamida, dactinomicina, metrotexate, vinblastina, vincristina.
6. CARDIOVASCULARES Adrenalina, clonidina, digoxina, dopamina, dobutamina, lidocaína, propranolol.
7. DIURÉTICOS Acetazolamida, espironolactona, furosemide, manitol.
8. MEDICAMENTOS DO APARELHO DIGESTIVO Cimetidine, colestiramina, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, loperamida, metoclopramida.
9. HORMÔNIOS E OUTROS MEDICAMENTOS ENDOCRINOLÓGICOS Dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, insulina.
10. MEDICAMENTOS COM ATUAÇÃO NAS VIAS RESPIRATÓRIAS Aminofilina, salbutamol, fenoterol.

Resumido e adaptado de Uso de Medicamentos Essenciais. *Serie de Informes Tecnicos (OMS)*. Ginebra. N.770, p.33-53, 1988.

2.2.5. Avaliação das Variáveis

A determinação de todos os exames laboratoriais foi realizada a partir de amostras de sangue colhidas por coletador, por solicitação expressa do médico responsável pelo atendimento do paciente.

As *dosagens bioquímicas* foram realizadas na Unidade de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de técnicas de uso corrente, conforme descrição abaixo.

Bilirrubina Total - foi utilizado o método espectrofotométrico com Espectrofotômetro de Coleman Jr. 6/20 (125), sendo os valores de referência no soro até 1,2 mg/dl aceitos como normais.

Bilirrubina Direta - foi utilizado o método colorimétrico de Jendrassik, modificado (105), com valores de referência no soro até 0,2 mg/dl aceitos como normais.

Aspartato Aminotransferase (AST) ou Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO) e Alanina Aminotransferase (ALT) ou Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP) - foi utilizado o método U.V. - Padrão Otimizado da Sociedade Alemã de Química Clínica, com Espectrofotômetro CELM, modelo ES-210D, tendo como valores de referência no soro até 18 U/l para a AST, e até 22 U/l para a ALT, aceitos como normais.

Os *exames microbiológicos* foram realizados na Unidade de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de técnicas microbiológicas convencionais (14,46), conforme descrição abaixo.

Hemocultura - as amostras de sangue foram semeadas imediatamente após a coleta em frascos contendo caldo de tripticaseína soja e polianetolsulfonato de sódio como anticoagulante, mantendo a proporção de 1:10 de relação sangue/meio de cultura. No caso de pesquisa para germes anaeróbios, o ambiente de CO₂ não era retirado do frasco. Os frascos eram colocados em estufa a 35-36° C durante 18-24 horas. Após esse período, era retirada uma alíquota de cada frasco e semeada em placa de Petry contendo agar-chocolate, em placa de agar-sangue e em caldo de Müeller-Hinton. Parte da alíquota era preparada em lâmina para coloração de Gram. As culturas que apresentavam crescimento bacteriano eram então repicadas em meios bioquímicos convencionais de identificação de germes e para teste de sensibilidade aos antimicrobianos através do método de Kirby-Bauer. Aquelas que não apresentavam crescimento bacteriano eram deixadas na estufa durante sete dias, sendo observadas diariamente para verificar algum indício de crescimento bacteriano tais como, hemólise, turbidez e produção de gás. No 7º dia, antes de serem consideradas negativas, era realizada outra preparação com coloração de Gram para firmar o resultado definitivo.

Cultura de líquido - foram utilizadas amostras de 1-2 ml de líquido que, após centrifugação por 10 minutos, eram semeadas em meios de cultura de agar-sangue, de agar-chocolate com sangue de carneiro, enriquecidos de complexo de fatores de crescimento, e em caldo de Müeller-Hinton. Os frascos eram colocados em estufa a 35-36° C por 24 horas, em ambiente de CO₂ (microaerofilia). As culturas que apresentavam crescimento bacteriano eram repicadas em meios bioquímicos convencionais de identificação de germes e para testes de sensibilidade aos antimicrobianos através do método de Kirby-Bauer. As negativas eram recolocadas na estufa por mais 24 horas para avaliação definitiva.

Cultura de urina - foram utilizadas alíquotas de 0,02 ml de amostra de urina semeadas em meios de cultura de agar-MacConkey e de agar-sangue. Os frascos eram mantidos em estufa a 35-36° C por 24 horas, em ambiente sem CO₂. Nas culturas que apresentavam crescimento bacteriano era feita a contagem de colônias, sendo após repicadas em meios bioquímicos convencionais de identificação de germes e para testes de sensibilidade aos antimicrobianos através do método de Kirby-Bauer.

A *avaliação dos prontuários* dos pacientes foi iniciada pela análise da prescrição médica. Se não houvesse prescrição de NP, ou se a mesma fosse inferior a seis dias, o prontuário era recusado. Se houvesse prescrição de NP em período superior a cinco dias, abria-se uma ficha de coleta de dados e a avaliação do prontuário era realizada.

Foram registrados, com base nos prontuários dos pacientes elegíveis, todos os dados relacionados às variáveis em estudo. Os dados de identificação de cada paciente, como *nome, registro, idade, data*

de admissão e de alta, e motivo de admissão, foram extraídos do Registro de Admissão e Alta da UTIP, sendo depois confirmados no seu prontuário. Assim, o *nome, a data de nascimento e a data de admissão* foram obtidos da primeira folha do prontuário, conhecida como Ficha de Identificação, tendo sido fornecidos pelos pais ou responsáveis pelo paciente na época da sua admissão.

O *motivo de admissão à UTI* de cada paciente foi obtido da Nota de Admissão do prontuário, usualmente preenchida pelo médico de plantão na UTIP. A *avaliação de gravidade na admissão* foi classificada posteriormente com base no motivo de admissão e na descrição das condições clínicas do paciente, informações essas obtidas na Nota de Admissão.

A *indicação de NP* foi obtida à partir da Folha de Evolução diária do prontuário, especialmente a do primeiro dia da NP. A *duração da NP* foi avaliada pelas prescrições diárias do paciente, através da Folha de Prescrição, consideradas do primeiro ao último dia de NP. O *tipo de acesso para a NP*, se periférico ou central, foi revisado na Folha de Evolução diária, preenchida pelo médico que assistiu ao paciente. A *utilização simultânea de via gastroenteral* foi avaliada através da Folha de Prescrição diária do paciente, onde constava o tipo de dieta recebido.

A quantidade de nutrientes utilizada foi revisada através da Folha de Controle de NP, onde diariamente eram registradas as rações de nutrientes calculadas e prescritas para o paciente.

Os dados relacionados à *presença de infecções graves* foram pesquisados nas informações clínico-laboratoriais obtidas das evoluções diárias do paciente (Folha de Evolução), e através dos exames microbiológicos (Folha de Exames) que pudessem confirmar a presença de microorganismos em espécimes de sangue e outros materiais colhidos na época da suspeita de infecção.

Os dados relacionados ao *uso de transfusão de sangue e derivados* nos seis meses anteriores ao início da NP foram revisados na anamnese obtida dos pais ou responsáveis pelo paciente na admissão, ou nas prescrições diárias, quando se tratasse de pacientes já internados. Da mesma forma, os dados relacionados ao uso de sangue ou derivados no curso da NP foram revisados através da Folha de Prescrição ou da Folha de Controle da NP.

Os dados relacionados à *presença de falências orgânicas* no período anterior ao início da NP, bem como no seu curso, foram revisados na Lista de Problemas e na Folha de Evolução diária do paciente.

Quanto ao *uso de medicamentos*, tanto no período anterior ao início da NP, bem como no seu curso, os dados foram revisados na anamnese da Nota de Admissão e na Folha de Prescrição diária do paciente.

Os *resultados de exames laboratoriais* foram revisados na Folha de Controle da NP e na Folha de Exames do prontuário de cada paciente, como parte da monitorização clínico-laboratorial de rotina da NP. Foram registrados os resultados da dosagem sérica de BT, BD, AST e ALT de exames realizados anteriormente ao início da NP (dia zero), e de exames realizados periodicamente (pelo menos, uma vez a cada 10 dias) enquanto durou a NP.

O *aparecimento de colestase e o tempo de aparecimento de colestase* foram avaliados posteriormente com base nos dados colhidos e nos critérios laboratoriais estabelecidos para o diagnóstico de colestase.

2.2.6. Logística do Estudo

Nos pacientes elegíveis para o estudo foi utilizada a mesma rotina de planejamento, prescrição e monitorização da NP (v. Apêndice B) ao longo do período estudado. Todos os pacientes foram seguidos no tempo, desde o início da NP até a sua suspensão. Durante esse seguimento, os pacientes foram avaliados para o aparecimento do efeito clínico - colestase ou não colestase - através dos critérios previamente estabelecidos.

O seguimento dos pacientes foi diário; contudo, para efeito de registro das variáveis em estudo, foi registrado por períodos de dez dias, como descrito a seguir: o 1º período compreendeu do primeiro ao décimo dia de NP; o 2º período, do 11º ao 20º dia de NP; o 3º período, do 21º ao 30º dia de NP; o 4º período, do 31º ao 40º dia de NP; o 5º período, do 41º ao 50º dia de NP; o 6º período, do 51º ao 60º dia de NP; o 7º período, do 61º ao 70º dia de NP; o 8º período, do 71º ao 80º dia de NP; e o 9º período, do 81º dia de NP em diante.

Os pacientes da amostra foram classificados em dois grupos, *com colestase e sem colestase*, de acordo com o aparecimento ou não do efeito clínico estudado durante o tempo de observação. As variáveis do estudo foram analisadas comparativamente entre os dois grupos.

Os dados coletados nos prontuários foram armazenados e processados em banco de dados utilizando o programa de microcomputador *Epi Info, versão 5,0 (59)*.

2.2.7. Análise dos Dados

Os dados foram analisados, inicialmente, de uma forma descritiva entre os dois grupos, visando ao conhecimento da amostra em relação às variáveis do estudo e às suas inter-relações. A descrição comparativa das variáveis em estudo foi realizada em frequências percentuais, através de tabelas de contingência.

A estratégia inicial consistiu em investigar a existência de associação entre colestase e o(s) fator(es) de risco para a sua determinação, de acordo com o modelo teórico. Para isso, primeiramente, foi realizada análise univariada comparativa entre os dois grupos de pacientes através da estatística qui-quadrado de Pearson (χ^2) com correção de Yates quando a frequência esperada foi menor do que 5. Foi realizada uma análise de variância não-paramétrica de Kruskal-Wallis (H) para as variáveis contínuas por apresentarem grande amplitude e assimetria (184). A análise descritiva foi realizada com o auxílio do programa de microcomputador *Epi Info, versão 5,0 (59)*.

Posteriormente, com o objetivo de controlar possíveis fatores de confusão determinantes da colestase e de avaliar o efeito conjunto das variáveis estudadas, foi realizada uma análise de regressão logística (100). Este método permitiu estimar o efeito independente de cada uma das variáveis na associação com colestase, de acordo com o modelo teórico. Como critérios para selecionar as variáveis para a análise multivariada foram utilizados o modelo teórico e o nível de significância de 0,20 (100) obtido na análise univariada.

Dois das variáveis, que eram contínuas, após avaliação nos modelos iniciais da análise multivariada foram categorizadas. No caso da *idade*, como a sua relação com o risco de colestase não foi linear, porém constante após os 6 meses, teve seu ponto de corte nesta idade. Foi, então, dividida em 2 categorias: com menos de 6 meses e com 6 meses ou mais. Da mesma forma, no caso da *duração da NP*, o ponto de corte foi considerado em 2 semanas, tendo sido criadas 2 categorias: duração da NP de até 2 semanas e de mais de 2 semanas.

Dois outras variáveis, *avaliação de gravidade na admissão e número cumulativo de medicamentos*, neste estudo foram consideradas como potencialmente “intermediárias” (67) na determinação da colestase, não tendo entrado no modelo final da análise multivariada.

A variável *avaliação de gravidade na admissão*, de acordo com o modelo teórico, não teria por si só efeito na determinação de colestase, mas sim através de outros fatores de risco. Com relação à variável *número cumulativo de medicamentos*, foi considerado que o presente estudo não permitiria a demonstração de qualquer efeito dela na determinação de colestase. É possível que pudesse ser observado simplesmente um efeito relacionado com outras variáveis que tivessem motivado a utilização de medicamentos.

As associações entre as variáveis ajustadas foram mostradas a partir de risco relativo (80) e de seus intervalos de confiança de 95% (114). Um risco relativo maior do que 1,0 indica risco de colestase, e significa que as chances de que um paciente com colestase tenha sido exposto a um fator de risco são maiores que as chances de que um sem colestase tenha sido exposto ao mesmo fator; um risco relativo menor do que 1,0 indica proteção da colestase, e significa que as chances de que um paciente sem colestase tenha sido exposto ao fator de risco são maiores que as chances de que um com colestase tenha sido exposto ao mesmo fator (80). Foram consideradas associações dignas de relato aquelas com significância estatística e aquelas que mostrassem tendências importantes, cujo "p" estivesse próximo de 0,05.

Por se tratar de um estudo de coorte para avaliar risco, as razões de chances obtidas no modelo final da regressão logística foram convertidas para riscos relativos ajustados, uma vez que o referido método não é capaz de lidar com risco relativo, mas sim com razão de chances. Como a incidência do efeito clínico no grupo de pacientes não expostos ("Ine") era maior do que 1%, o risco relativo não poderia simplesmente ser estimado pela razão de chances, tendo sido necessário o seu cálculo com base na "Ine" (80). A fórmula matemática para essa conversão se assemelha à da razão de prevalência,

$$RP = RC / 1 + Pr (RC - 1), \text{ onde}$$

"RP" significa a razão de prevalência, "RC", a razão de chances, e "Pr", a prevalência do fator de risco no grupo de indivíduos não expostos (67); ficando, então

$$RR = RC / 1 + Ine (RC - 1), \text{ onde}$$

"RR" significa o risco relativo, e "Ine", a incidência da doença no grupo de pacientes não-expostos ao fator de risco.

A análise multivariada foi realizada com o auxílio do programa de microcomputador *MULTLR* (39) e *EGRET* (*Epidemiological Graphics Estimation Testing*).

O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi 0,05 (bicaudal). Foram utilizados intervalos de 95% de confiança para a razão de chances e o risco relativo das diferentes variáveis.

••

2.3. Resultados

Entre 1º de janeiro de 1980 e 31 de dezembro de 1989, 2619 pacientes foram admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo que 770 (29%) pertenciam ao grupo com faixa etária de 30 dias a 14 anos e com permanência na UTI por período igual ou superior a cinco dias. Desses, 164 pacientes utilizaram NP por período superior a cinco dias, dos quais 38 foram excluídos por doença hepatobiliar reconhecida e/ou hiperbilirrubinemia conjugada previamente ao início da NP. Treze pacientes foram considerados perdas por insuficiência de informações no prontuário.

Participaram dessa coorte 113 pacientes, cuja evolução e desfecho podem ser observados no apêndice "C". Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com a presença ou não de colestase. O grupo *com colestase* foi constituído de 20 pacientes (18%), enquanto o grupo *sem colestase* foi o restante (82%).

2.3.1. Diagnóstico da Colestase

O diagnóstico de colestase foi firmado com base na bilirrubinemia direta e/ou na relação BD/BT. Dos 20 pacientes com colestase, 16 apresentaram uma bilirrubinemia conjugada igual ou superior a 0,5 mg/dl e uma relação BD/BT igual ou superior a 40%, enquanto os quatro restantes apresentaram somente uma BD > 0,5 mg/dl (Tabela 2.8).

TABELA 2.8. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE

PACIENTE N°	IDADE (meses)	TEMPO APÓS INÍCIO NP (dias)	BD sérica (mg/dl)	BD/ BT (%)	DESFECHO
01	1	12	4,0	52	Alta
02	2	25	2,7	77	Alta
03	2	26	1,2	60	Alta
04	3	35	0,6	27	Alta
05	3	7	0,5	50	Alta
06	4	6	0,6	40	Óbito
07	4	24	1,8	48	Alta
08	5	9	1,2	57	Alta
09	5	19	0,6	35	Óbito
10	5	35	3,3	73	Óbito
11	5	11	0,9	81	Óbito
12	6	5	1,9	65	Alta
13	7	5	0,6	35	Alta
14	7	25	7,0	70	Alta
15	12	6	1,1	61	Alta
16	12	16	0,6	43	Alta
17	14	22	1,2	75	Óbito
18	18	21	1,6	61	Óbito
19	38	30	0,6	35	Óbito
20	44	7	1,9	76	Óbito

Os exames à época do diagnóstico de colestase mostraram uma BT média de 2,9 mg/dl, uma BD média de 1,7 mg/dl e uma relação BD/BT média de 56%. A figura 2.2. mostra as médias da BT e da BD por período de seguimento, até o 4º seguimento. O perfil laboratorial de cada paciente do grupo com colestase, inclusive do seu seguimento no estudo, é mostrado na tabela A.2 (Apêndice A).

A figura 2.3. mostra as médias das transaminases séricas nos dois grupos da amostra até o 4º seguimento do estudo, não tendo havido diferença significativa entre elas, exceto em relação à ALT no primeiro seguimento ($H = 4,81$; $p = 0,02$).

A figura 2.4. compara as percentagens de pacientes com hipertransaminasemia até o 4º período de seguimento, de ambos os grupos da amostra.

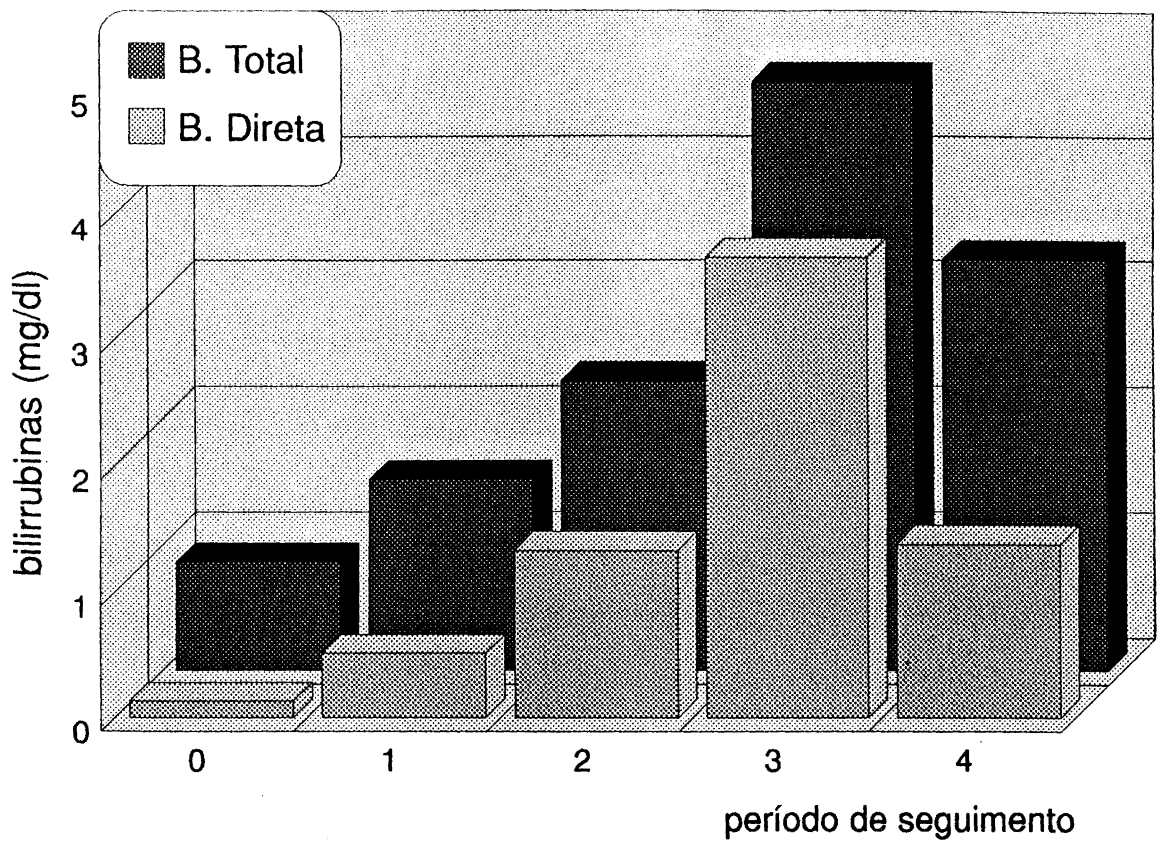


FIGURA 2.2 - MÉDIAS DA BT E DA BD ATÉ O 4º SEGUIMENTO NO GRUPO COM COLESTASE

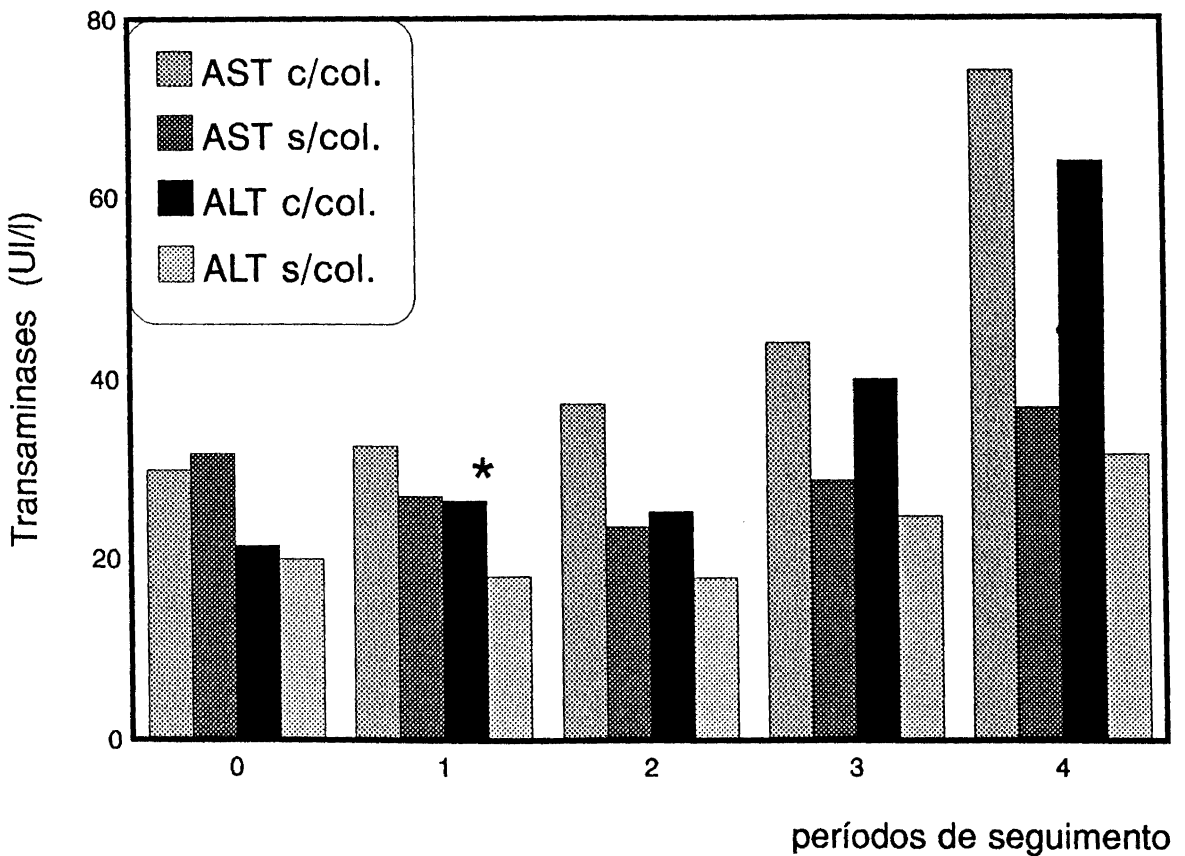


FIGURA 2.3 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE AST E ALT ENTRE OS 2 GRUPOS ATÉ O 4º SEGUIMENTO; (*) $p < 0,02$.

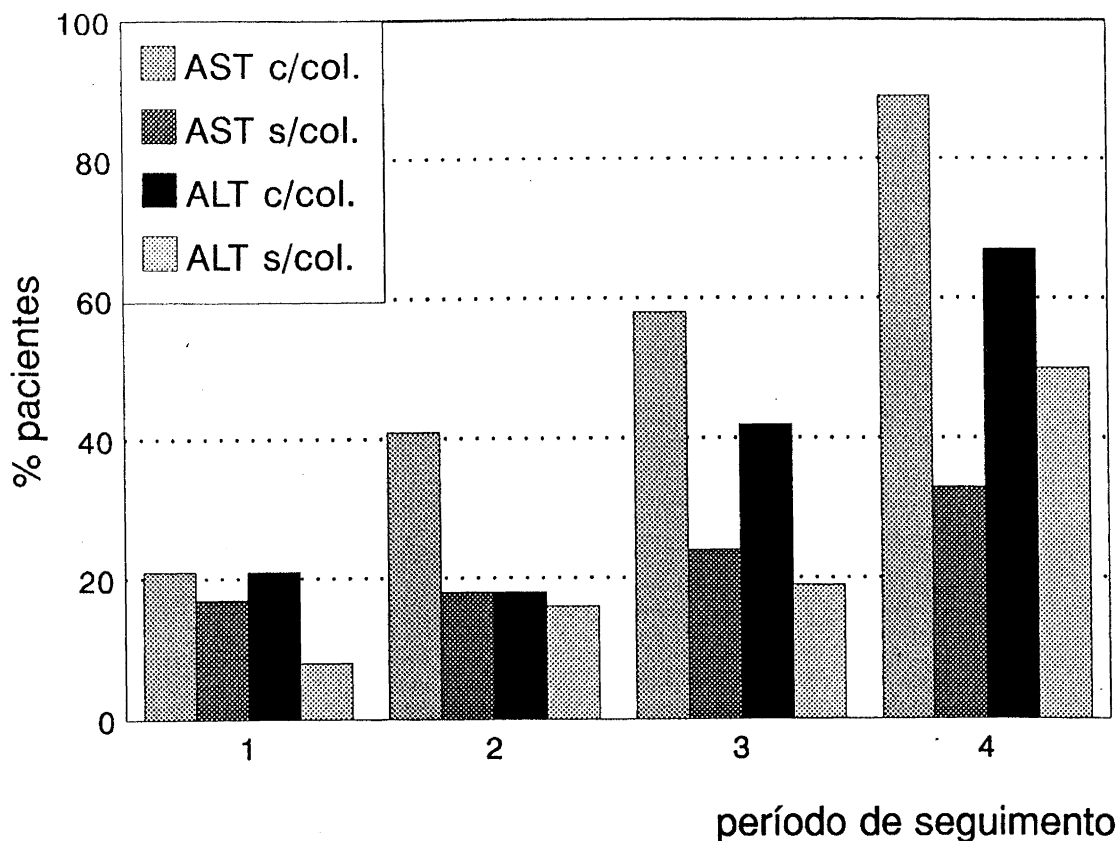


FIGURA 2.4 - PERCENTAGEM DE PACIENTES COM HIPERTRANSAMINASEMIA (> 2 x N) ATÉ O 4º SEGUIMENTO

2.3.2. Análises Univariadas

2.3.2.1. Sexo e Idade

O grupo *com colestase* foi constituído de 11 pacientes do sexo masculino e 9 do sexo feminino, com idades variando de 1 a 44 meses, com média de 9,8 meses, desvio padrão de 11,6 meses e mediana e moda de 5 meses. O grupo *sem colestase* foi constituído de 57 pacientes do sexo masculino e 36 do sexo feminino, com idades que variaram de 2 a 156 meses, com média de 31,8 meses, desvio padrão de 43,6 meses, mediana de 10 meses e moda de 2 meses (Tabela 2.9). A distribuição por sexo nos dois grupos não apresentou diferença significativa. Com relação à idade, os pacientes do grupo *com colestase* foram mais jovens que os do grupo *sem colestase* ($H = 3,93$; $p = 0,05$).

TABELA 2.9. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EM RELAÇÃO A SEXO E IDADE

CARACTERÍSTICA	COM COLESTASE (n=20)	SEM COLESTASE (n=93)	Valor do teste	p
SEXO				
masculino	11 (55%)	56 (60%)		
feminino	9 (45%)	37 (40%)	$\chi^2 = 0,03$	0,86
IDADE (meses)				
média \pm DP	9,8 \pm 11,6	31,8 \pm 43,6	$H = 3,93$	0,05
mediana	5,0	10,0		
amplitude	1 - 44	2 - 156		

H = estatística do teste de Kruskal-Wallis.

2.3.2.2. Admissão na UTI

De acordo com a variável *motivo de admissão na UTI*, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.10.

TABELA 2.10. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O MOTIVO DE ADMISSÃO NA UTI

MOTIVO DE ADMISSÃO	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
Nutrição parenteral	6	(30)	24	(27)	30
Infecção grave	8	(40)	11	(12)	19
Pós-operatório	3	(15)	15	(16)	18
Insuficiência respiratória	1	(5)	14	(15)	15
Choque	2	(10)	8	(9)	10
Distúrbio metabólico	0	(0)	6	(6)	6
Parada cardiorrespiratória	0	(0)	3	(3)	3
Sangramento digestivo	0	(0)	3	(3)	3
Coma	0	(0)	2	(2)	2
Estado epiléptico	0	(0)	2	(2)	2
Pancreatite aguda	0	(0)	2	(2)	2
Trauma	0	(0)	2	(2)	2
Falência múltiplos órgãos	0	(0)	1	(1)	1
TOTAL	20	(100)	93	(100)	113

De acordo com a variável *avaliação de gravidade na admissão*, utilizando o Sistema de Classificação Clínica de Cullen (54), os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a figura 2.5. A distribuição dos pacientes quanto à avaliação de gravidade não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos.

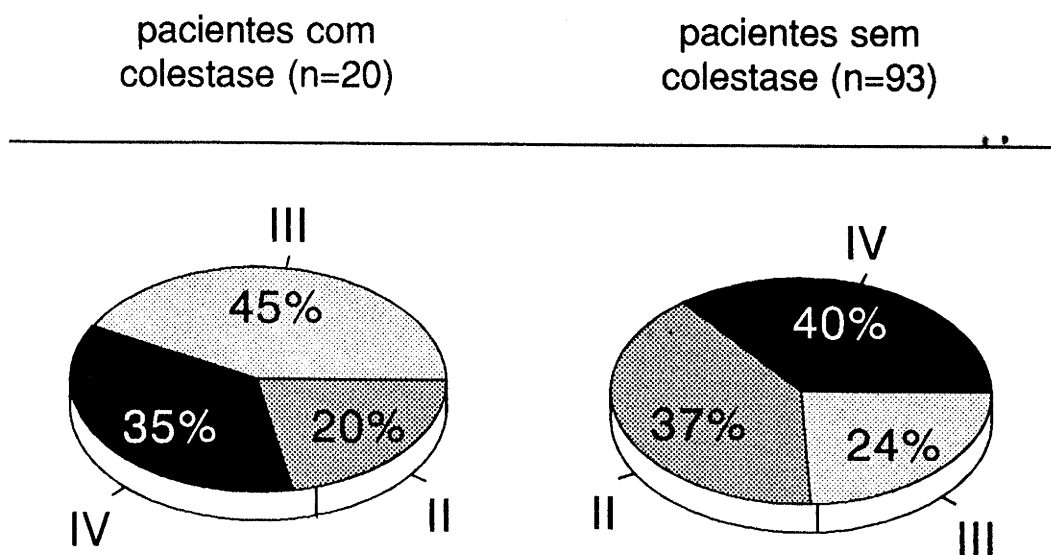


FIGURA 2.5 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE NA ADMISSÃO (ESTUDO RETROSPECTIVO)

2.3.2.3. Indicação da Nutrição Parenteral

De acordo com a variável *indicação da nutrição parenteral*, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.11.

TABELA 2.11. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A INDICAÇÃO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL

INDICAÇÃO	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
Diarréia persistente	7	(35)	22	(25)	29
Complem. nutricional	7	(35)	18	(19)	25
Intubação traqueal	2	(10)	19	(21)	21
PO cirurgia digestiva	2	(10)	16	(17)	18
Alterações motil. TGI	1	(5)	5	(5)	6
Vômitos incoercíveis	1	(5)	3	(3)	4
Sangramento digestivo	0	(0)	3	(3)	3
Fístulas digestivas	0	(0)	3	(3)	3
Pancreatite aguda	0	(0)	2	(2)	2
Coma	0	(0)	1	(1)	1
Quilotórax	0	(0)	1	(1)	1
TOTAL	20	(100)	93	(100)	113

2.3.2.4. Duração da Nutrição Parenteral

De acordo com a variável *duração da NP*, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos da seguinte forma: os do grupo *com colestase* tiveram tempo de NP que variou de 8 a 90 dias, com uma média de 30,5 dias, desvio padrão de 18,1 dias, mediana de 27,5 dias e moda de 25 dias. Os pacientes do grupo *sem colestase* tiveram tempo de NP que variou de 6 a 92 dias, com uma média de 19,2 dias, desvio padrão de 14,2 dias, mediana de 15 dias e moda de 9 dias (Tabela 2.12). Nos pacientes do grupo *com colestase* a duração da NP foi significativamente superior àquela dos pacientes do grupo *sem colestase* ($H = 10,86$; $p = 0,001$).

TABELA 2.12. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A DURAÇÃO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL

Duração (dias)	COM COLESTASE (n=20)	SEM COLESTASE (n=93)
média ± DP	30,5 ± 18,1	19,2 ± 14,2
mediana	27,5	15,0
amplitude	8 - 90	6 - 92

$H = 10,86$; $p = 0,001$.

2.3.2.5. Tipo de Acesso para a Nutrição Parenteral

De acordo com a variável *tipo de acesso para a NP*, na grande maioria dos pacientes da amostra (94%) foi utilizada a via central para administração da NP. Os 7 pacientes que utilizaram exclusivamente a via periférica ficaram todos distribuídos no grupo *sem colestase*. Os pacientes do grupo *com colestase* utilizaram exclusivamente a via central.

2.3.2.6. Composição da Nutrição Parenteral

No que se refere à *composição da NP*, especificamente com relação à solução de aminoácidos, nos primeiros cinco anos do estudo, em que foi utilizada a solução de adultos com 20 aminoácidos, de um total de 43 pacientes (38% da amostra total), 9 ficaram no grupo *com colestase* (21%) e 34 no grupo *sem colestase* (79%). Nos últimos cinco anos do estudo, em que foram utilizadas as soluções para uso pediátrico, de um total de 70 pacientes (62% da amostra total), 11 ficaram no grupo *com colestase* (16%) e 59 no grupo *sem colestase* (84%) (Tabela 2.13). A incidência de colestase não foi significativamente diferente nos dois períodos.

TABELA 2.13. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A COMPOSIÇÃO DA NP: SOLUÇÃO DE AMINOÁCIDOS

Período / Solução AA	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
1980 a 1984 Sol. adultos	9	(45)	34	(37)	43
1985 a 1989 Sol. pediátrica	11	(55)	59	(63)	70
Total	20	(100)	93	(100)	113

$\chi^2 = 0,20$; gl = 1; p = 0,65.

2.3.2.7. Utilização Simultânea da Via Gastroenteral

De acordo com a variável *utilização simultânea da via gastroenteral*, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos da seguinte forma: os do grupo *com colestase* ficaram igualmente divididos, 10 em regime de NP exclusiva e 10 em nutrição mista, enquanto naqueles do grupo *sem colestase*, 43 (46%) ficaram em NP exclusiva e 50 (54%) utilizaram a via gastroenteral durante a NP (Tabela 2.14). A utilização da via gastroenteral durante a NP não foi significativamente diferente nos dois grupos.

TABELA 2.14. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO SIMULTÂNEA DA VIA GASTROENTERAL

NP EXCLUSIVA	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	10	(50)	43	(46)	53
NÃO	10	(50)	50	(54)	60
TOTAL	20	(100)	93	(100)	113

$\chi^2 = 0,003$; gl = 1; p = 0,95.

2.3.2.8. Presença de Infecção Grave

De acordo com a variável *presença de infecção grave* (antes do aparecimento da colestase), os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.15. Houve uma significativa diferença quanto à presença de infecção entre os dois grupos ($\chi^2 = 5,54$; $p = 0,02$). Dos pacientes de ambos os grupos que apresentaram infecção grave, a maioria desenvolveu quadros compatíveis com sepse, em média mais de uma vez (1,5 vezes) durante o estudo, cuja etiologia é mostrada na tabela 2.16. Dos 80 pacientes com infecção, em 56 (70%) houve identificação do agente etiológico, dos quais 14 (25%) desenvolveram colestase. Em 24 pacientes o agente etiológico não foi identificado, dos quais também 25% apresentaram colestase.

TABELA 2.15. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE INFECÇÃO GRAVE

Infecção Grave	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	19	(95)	61	(66)	80
NÃO	1	(5)	32	(34)	33
TOTAL	20	(100)	93	(100)	113

$\chi^2 = 5,54$; $gl = 1$; $p = 0,02$.

TABELA 2.16. AGENTE ETIOLÓGICO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÃO EM PACIENTES DOS DOIS GRUPOS

AGENTE ETIOLÓGICO	EPISÓDIOS DE INFECÇÃO				TOTAL
	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		
	n	(%)	n	(%)	
GRAM-POSITIVOS					
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	(21,0)	14	(15,0)	20
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	(7,0)	7	(7,5)	9
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	(0,0)	1	(1,0)	1
GRAM-NEGATIVOS					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	(3,5)	5	(5,0)	6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	(0,0)	2	(2,0)	2
<i>Serratia marscescens</i>	0	(0,0)	2	(2,0)	2
<i>Escherichia coli</i>	1	(3,5)	2	(2,0)	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	(7,0)	3	(3,0)	5
<i>Shigella flexneri</i>	0	(0,0)	2	(2,0)	2
<i>Salmonella sp.</i>	1	(3,5)	2	(2,0)	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	(0,0)	2	(2,0)	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	(3,5)	1	(1,0)	2
FUNGOS					
<i>Candida sp.</i>	3	(10,0)	12	(13,5)	15
FLORA MISTA	3	(10,0)	5	(5,0)	8
NÃO IDENTIFICADO	9	(31,0)	35	(37,0)	44
TOTAL (*)	29	(100,0)	95	(100,0)	124

(*) os 29 episódios do grupo com colestase ocorreram em 19 pacientes, enquanto os 95 episódios do grupo sem colestase ocorreram em 61 pacientes.

2.3.2.9. Uso de Transfusão de Sangue e Derivados

De acordo com a variável *uso de transfusão de sangue e derivados*, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.17. Todos os pacientes do grupo *com colestase* fizeram uso da transfusão de sangue ou derivados. Mesmo considerando a existência de 11% com informação ignorada (10 pacientes), a análise não mostrou significância.

TABELA 2.17. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O USO DE TRANSFUÇÃO DE SANGUE E DERIVADOS

Uso de sangue e derivados	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	20	(100)	80	(96)	100
NÃO	0	(0)	3	(4)	3
TOTAL	20	(100)	83	(100)	103

$\chi^2 = 0,01$; gl = 1; p = 0,90.

2.3.2.10. Presença de Falências Orgânicas

De acordo com a variável *presença de falências orgânicas* (antes do aparecimento da colestase), os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.18. Não houve uma diferença significativa entre os dois grupos quanto a esse fator associado.

TABELA 2.18. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE FALÊNCIAS ORGÂNICAS

FALÊNCIA ORGÂNICA	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	10	(50)	42	(45)	52
NÃO	10	(50)	51	(55)	61
TOTAL	20	(100)	93	(100)	113

$\chi^2 = 0,02$; gl = 1; p = 0,88.

2.3.2.11. Uso de Medicamentos

De acordo com a variável *uso de medicamentos*, os resultados observados no estudo foram os seguintes: (a) quanto à categoria terapêutica, os pacientes ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 2.19, não sendo adequado fazer qualquer análise estatística em função do uso simultâneo e/ou seqüencial de vários medicamentos pelos pacientes; (b) quanto ao número cumulativo de medicamentos usados em cada paciente durante todo o estudo, a distribuição dos pacientes é mostrada na tabela 2.20, tendo ocorrido uma diferença significativa entre os dois grupos, ($\chi^2 = 12,98$; gl = 3; p < 0,01). À medida que aumentou o número de medicamentos usados, também aumentou a percentagem de pacientes com colestase.

TABELA 2.19. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O USO DE MEDICAMENTOS SEGUNDO A CATEGORIA TERAPÊUTICA

CATEGORIA TERAPÊUTICA	COM COLESTASE (n=20)				SEM COLESTASE (n=93)			
	USO		NÃO USO		USO		NÃO USO	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1. ANESTÉSICOS	6	(30)	14	(70)	22	(24)	71	(76)
2. ANALG./ANTIP.	20	(100)	0	(0)	61	(66)	32	(34)
3. ANTIEPILÉPT.	7	(35)	13	(65)	33	(35)	60	(65)
4. ANTIINFECC.	20	(100)	0	(0)	78	(84)	15	(16)
5. ANTINEOPLÁS.	0	(0)	20	(100)	2	(2)	91	(98)
6. CARDIOVASC.	5	(25)	15	(75)	19	(20)	74	(80)
7. DIURÉTICOS	6	(30)	14	(70)	17	(18)	76	(82)
8. MED.C/AÇÃO AP.DIGEST.	15	(75)	5	(25)	42	(45)	51	(55)
9. HORMÔNIOS	4	(20)	16	(80)	20	(22)	73	(78)
10. MED.C/AÇÃO VIAS RESP.	3	(15)	17	(85)	11	(12)	82	(88)

n - número de pacientes.

TABELA 2.20. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O NÚMERO CUMULATIVO DE MEDICAMENTOS USADOS

Nº CUMULATIVO DE MEDICAMENTOS	C/COLEST n	S/COLEST n	TOTAL n	% COLEST
1 a 4	1	31	32	3
5 a 9	4	30	34	12
10 a 14	8	21	29	28
15 a 29	7	11	18	39
TOTAL	20	93	113	-

$\chi^2 = 12,98$; gl = 3; $p < 0,01$.

2.3.2.12. Tempo de Aparecimento da Colestase

O tempo de aparecimento da colestase variou de 5 a 35 dias (Tabela 2.8 e Figura 2.6), com uma média de 17,6 dias, um desvio padrão de 10,3 dias, uma mediana de 18,5 dias e uma moda de 25 dias.

2.3.3. Análise Multivariada

Na análise multivariada foram consideradas as variáveis descritas na tabela 2.21, como possíveis fatores de confusão na determinação da colestase, de acordo com o modelo teórico.

pacientes

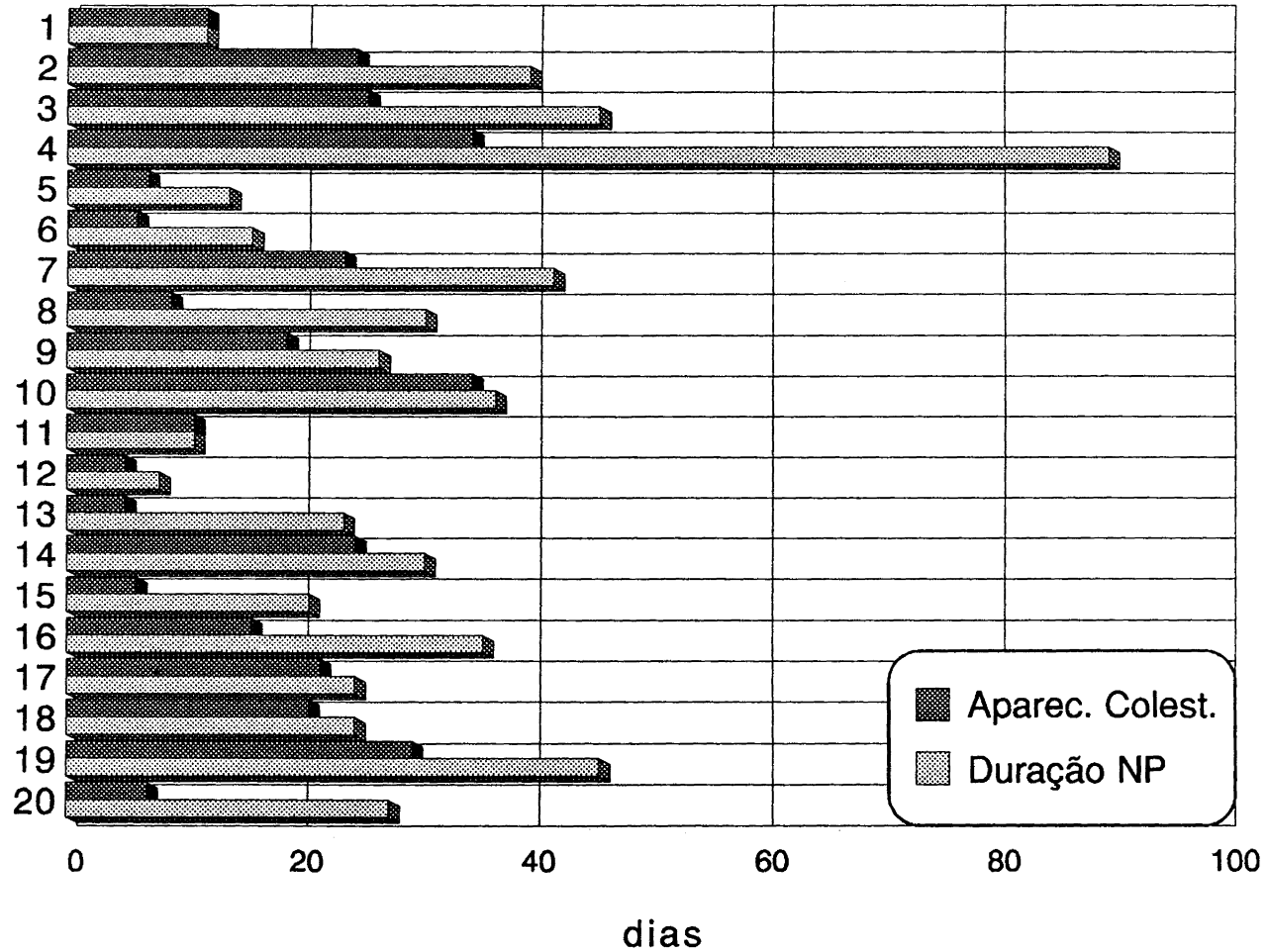


FIGURA 2.6- APARECIMENTO DA COLESTASE E DURAÇÃO DA NP

TABELA 2.21. RESUMO DAS VARIÁVEIS CONSIDERADAS NA ANÁLISE MULTIVARIADA DE ACORDO COM O MODELO TEÓRICO

Variável	Teste	Valor do teste	p
IDADE	Kruskal-Wallis	H = 3,93	0,05
AVALIAÇÃO GRAVIDADE	Qui-quadrado	$\chi^2 = 4,17$	0,12
DURAÇÃO NP	Kruskal-Wallis	H = 10,86	0,001
NP EXCLUSV	Qui-quadrado, c/correção Yates	$\chi^2 = 0,003$	0,95
INFECÇÃO GRAVE	Qui-quadrado, c/correção Yates	$\chi^2 = 5,54$	0,02
TRANSFUSÃO	Qui-quadrado, c/correção Yates	$\chi^2 = 0,01$	0,90
FAL. ORGÂN.	Qui-quadrado, c/correção Yates	$\chi^2 = 0,02$	0,88
Nº MEDICAM.	Qui-quadrado	$\chi^2 = 12,98$	< 0,01

Através da análise multivariada foram realizadas algumas modificações na representação das variáveis consideradas, em especial nas variáveis contínuas, pela obtenção dos pontos de corte, resultando então todas categóricas:

- 1 - idade : menos de 6 meses e 6 ou mais meses;
- 2 - avaliação de gravidade na admissão : classe II, classe III e classe IV;
- 3 - duração da NP : até 2 semanas e mais de 2 semanas;
- 4 - NP exclusiva : sim e não
- 5 - infecção grave : ausente e presente;
- 6 - transfusões : sim e não
- 7 - falências orgânicas : sim e não
- 8 - número de medicamentos : “1 a 4”, “5 a 9”, “10 a 14” e “15 a 29”.

De acordo com o modelo teórico, foi considerado que as variáveis *avaliação de gravidade na admissão* e *número cumulativo de medicamentos* poderiam ser apenas variáveis “intermediárias” (67) na determinação da colestase.

Assim, foram apresentados no modelo final os fatores de risco para a colestase *idade*, *duração da NP* e *infecção grave* (Tabela 2.22), representados pela razão de chances e pelo risco relativo, brutos e ajustados para os demais fatores, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A redução verificada nos valores da razão de chances quando convertidos para risco relativo ocorreu devido à incidência de colestase no grupo de pacientes não expostos aos fatores de risco ser igual a 12%, 8% e 3%, respectivamente.

De acordo com o modelo final (Tabela 2.22), as medidas de efeito dos fatores de risco ajustadas foram diferentes das brutas, nas proporções referidas a seguir:

- a) o fator idade inferior a 6 meses (“baixa idade”), que representou um risco de colestase 2,3 vezes maior que a idade igual ou superior a 6 meses, quando independente (ajustado) dos fatores *duração da NP* e *infecção grave*, aumentou em 11,5% o risco de colestase (RR aj. = 2,6);

b) o fator duração da NP superior a 2 semanas (“NP prolongada”), que representou um risco de colestase 3,3 vezes maior que duração da NP até 2 semanas, quando independente (ajustado) dos fatores *idade* e *infecção grave*, reduziu em 6% o risco de colestase (RR aj.= 3,1);

c) o fator presença de infecção grave, que representou um risco de colestase 7,8 vezes maior que ausência de infecção grave, quando independente dos fatores *idade* e *duração da NP*, reduziu em 5% o risco de colestase (RR aj.= 7,4).

TABELA 2.22. DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE COLESTASE

VARIÁVEIS	RAZÃO DE CHANCES		RISCO RELATIVO	
	Bruta	Ajustada	Bruto	Ajustado
- Idade (meses)				
<i>6 ou mais</i>	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>menos de 6</i>	2,8	3,1	2,3	2,6
IC 95%	1,0-8,5	1,1-10,0	1,0-5,1	1,1-4,8
p	0,05	0,06	0,06	0,06
- Duração NP				
<i>até 2 semanas</i>	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>> 2 semanas</i>	4,1	3,7	3,3	3,1
IC 95%	1,2-15,8	1,1-12,7	1,2-9,2	1,1-6,6
p	0,01	0,02	0,02	0,02
- Infecção grave				
<i>ausente</i>	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>presente</i>	10,0	9,2	7,8	7,4
IC 95%	1,3-208,7	1,1-74,0	1,1-56,2	1,1-23,2
p	0,003	0,006	0,02	0,006

RC - razão de chances; IC95% - intervalo de confiança de 95%; Medidas de efeito ajustadas para os demais fatores de risco do modelo.

2.4. Discussão

2.4.1. Diagnóstico de Colestase

As limitações do presente estudo devem-se a sua característica retrospectiva. No critério diagnóstico de colestase, foram utilizadas a BD e a relação BD/BT (133,182,219) pela presença da dosagem de bilirrubinas séricas na rotina de monitorização laboratorial dos pacientes em NP.

Os demais exames indicados para o diagnóstico precoce da colestase não faziam parte da rotina de monitorização laboratorial dos pacientes em NP, com exceção da fosfatase alcalina. Além do reduzido registro desse exame nos prontuários, sabe-se que, na criança, a sua elevação pode estar relacionada ao metabolismo de diferentes órgãos, especialmente dos ossos (126,182,200). Quanto

às transaminases, embora não pareçam úteis no diagnóstico da colestase, uma vez que geralmente permanecem normais ou pouco elevadas na colestase associada à NP (19,28,73, 151,161,188), neste estudo foram avaliadas por estarem incluídas na monitorização da NP. O seu aumento não é importante, em média 2 a 3 vezes N (73,91,122), e, em geral ocorre após o aumento das bilirrubinas (101,113). Isso foi parcialmente confirmado no presente trabalho, quando os níveis de transaminases séricas não ultrapassaram 9 vezes N; no entanto, quando aumentaram, nem sempre o fizeram após a elevação das bilirrubinas (Tabela A.2. / Apêndice A). A média das transaminases séricas até o 4º seguimento praticamente não mostrou diferença significativa nos pacientes de ambos os grupos (Figura 2.3). Além disso, a percentagem de pacientes com hipertransaminasemia (> 2 vezes N) em ambos os grupos foi progressivamente maior, à medida que se prolongava o uso da NP (Figura 2.4).

Por outro lado, a confirmação histológica da colestase só pôde ser verificada em três pacientes que fizeram biópsia hepática ou necrópsia. Assim, as observações deste estudo realizadas nos pacientes com colestase foram baseadas na interpretação das bilirrubinas séricas.

2.4.2. Incidência da colestase

A incidência de colestase associada à NP é bastante variável, conforme mostram os dados da literatura. Nos estudos com recém-nascidos, Bell e cols. (19) obtiveram a menor frequência (7,4%), através de estudo epidemiológico com 624 pacientes, enquanto Kubota e cols. (116) obtiveram uma taxa de 57%, através de estudo retrospectivo com 77 pacientes (Tabela 1.5). Nos estudos com adultos, Bowyer e cols. (34) obtiveram uma taxa de colestase de 15%, através de uma coorte de 60 pacientes em NP domiciliar, enquanto Nanji e cols. (138) obtiveram uma elevada taxa (64,5%), através de uma coorte de 59 pacientes (Tabela 1.6).

No único estudo em crianças fora do período neonatal, Farrell e cols. (73) mostraram uma incidência de 33% (em 55 pacientes) de colestase associada ao uso da NP, baseada na dosagem sérica de sais biliares, tendo a duração da NP variado de 2 a 18 semanas. O presente estudo mostrou uma incidência de colestase de 18% em uma população pediátrica de 1 mês a 14 anos, cuja média de idade foi de 28 meses (amplitude de 1 a 156 meses), tendo a duração da NP variado de 1 a 13 semanas.

2.4.3. Sexo e Idade

Em todos os estudos avaliados, da mesma forma que no presente trabalho, não houve diferença na distribuição por sexo na ocorrência de colestase.

Por outro lado, a baixa idade tem sido considerada fator predisponente para a colestase, especialmente nos recém-nascidos, onde a prematuridade e o baixo peso de nascimento têm significativa correlação com essa disfunção hepática (10,17,22,151,179,188,200). Existem evidências adicionais que indicam que o recém-nascido prematuro tem uma capacidade pouco desenvolvida para a síntese e secreção dos ácidos biliares (10,151,161,163), conforme já discutido anteriormente.

Beale e cols. (17) relataram uma incidência de colestase associada à NP de 50% em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g, comparado a 18% e 7% naqueles pesando 1000-1500 g e 1500-2000 g, respectivamente. Pereira e cols. (151) observaram incidências de colestase de 13,7%, 5,3% e 1,4% em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas, de 32 a 36 semanas e superior a 36 semanas, respectivamente. Kubota e cols. (116) verificaram incidências de colestase de 44%, 38% e 13% em recém-nascidos nos quais a NP iniciou antes da primeira semana de vida, com 1-2 semanas e com mais de 2 semanas, respectivamente.

Ao contrário, no estudo de Farrell e cols. (73), a incidência de colestase entre 34 pacientes com menos de 6 meses de idade foi de 29%, enquanto entre 21 pacientes com mais de 6 meses foi de 38%. No presente estudo, a mediana da idade no grupo com colestase foi de 5 meses, enquanto no grupo

sem colestase foi de 10 meses ($p=0,05$). Na análise por faixas etárias, a colestase ocorreu em 28% dos 39 pacientes do grupo etário inferior a 6 meses e em 12% dos 74 pacientes do grupo com 6 ou mais meses.

O ponto de corte aos 6 meses na idade dos pacientes do estudo foi estabelecido no modelo inicial da análise multivariada. Uma vez que a relação entre a idade e a incidência de colestase não se mostrasse linear, foram criadas duas classes etárias, *menos de 6 meses e 6 ou mais meses*. Através da regressão logística ficou demonstrada uma associação entre a baixa idade (menos de 6 meses) e o desenvolvimento da colestase, que, após o ajuste para outros fatores de risco do estudo (duração da NP e presença de infecção), demonstrou um risco de colestase 2,6 vezes maior do que a idade igual ou superior a 6 meses.

Portanto, a suposta imaturidade da função hepática sugerida para explicar a suscetibilidade do recém-nascido para a colestase possivelmente não seria a única base fisiológica para explicar a maior incidência de colestase encontrada nos lactentes mais jovens, já que outros fatores circunstanciais poderiam estar envolvidos na sua patogênese (jejum, sepse), com influência também na síntese e secreção de ácidos biliares (10,126,215).

2.4.4. Admissão na UTI

Foi observado neste estudo que entre os motivos de admissão na UTI (Tabela 2.10), a infecção grave ocorreu com maior frequência no grupo com colestase (40% vs. 12%). No entanto, a admissão por outras situações sem maior gravidade ocorreu de forma muito semelhante nos dois grupos. Também a gravidade dos pacientes na admissão não foi significativamente diferente em ambos os grupos (Figura 2.5).

Tanto o motivo de admissão em UTI quanto a gravidade com que os pacientes são internados, confunde-se com a sua doença de base ou alguma condição prévia que os torna mais suscetíveis às doenças. Inclusive pacientes que fizeram uso da NP domiciliar por doenças crônicas desenvolveram colestase (34,192). Muitos estudos analisados sugeriram uma relação entre o aparecimento da colestase durante a NP e alguma outra situação predisponente. Assim, alguns autores destacaram em recém-nascidos a prematuridade e/ou o baixo peso ao nascimento por si só (10,17,22,151,179,188,200); outros, as complicações usuais decorrentes disso, como a enterocolite necrotizante, a insuficiência cardíaca e a sepse (215), ou ainda, condições determinantes de hipóxia e condições gastrointestinais de resolução cirúrgica (10,19), como possíveis fatores ligados ao desenvolvimento da colestase. Em adultos, foi considerada a possibilidade da falência intestinal [que incluiu a doença inflamatória e a doença isquêmica intestinal, a enterite por radiação (34) e a ressecção intestinal maciça (192)], ser importante fator predisponente da colestase associada à NP.

Na realidade, o paciente admitido em UTI, em geral criticamente doente, pode ter o seu quadro clínico dominado pela sepse e/ou falência de um ou mais órgãos, o que lhe impõe obrigatoriamente o uso da NP por incapacidade digestiva ou por necessidade de complementação nutricional (156), além da freqüente necessidade de transfusões de hemoderivados e de uma variedade de medicamentos (12,72, 123). Assim, no presente estudo, a colestase poderia estar relacionada com o motivo de admissão e a gravidade do paciente de forma indireta, através de múltiplos outros fatores determinantes de lesão hepática.

2.4.5. Indicação da Nutrição Parenteral

As inúmeras indicações de NP (Tabela 2.4) poderiam ser resumidas em dois grandes grupos de indicações: (1) incapacidade do trato gastrointestinal, e (2) necessidade de complementação nutricional. O primeiro grupo provavelmente foi o motivador do desenvolvimento da técnica, e é

o que reúne maior número de enfermidades e problemas cirúrgicos que têm sido beneficiados pela NP. O segundo grupo reúne as situações de baixo aporte de nutrientes por limitações da via digestiva, bem como aquelas de maior demanda de nutrientes por condições hipermetabólicas. Em qualquer um dos dois grupos, teremos fatores de confusão para a ocorrência de colestase, uma vez que as doenças de base podem ser determinantes indiretos da complicação. Assim, a doença inflamatória intestinal e a ressecção intestinal maciça poderiam por si só levar à colestase associada à NP pela maior produção de litocolato no duodeno (34,192). Da mesma forma, uma situação de politrauma com choque e conseqüente hipercatabolismo poderia levar à colestase associada à NP por mecanismos múltiplos (hipóxia/hipoperfusão, ruptura da barreira intestinal, translocação, produção de mediadores humorais e lesão hepática) (11,47).

Foi observado no presente estudo apenas uma proporção maior de indicação para complementação nutricional no grupo com colestase (35% vs 19%), e uma para P.O. de cirurgia digestiva no grupo sem colestase (17% vs 10%), entre as indicações de NP (Tabela 2.11). Esses fatos não permitiram qualquer conclusão, uma vez que outros fatores associados, tais como a não-utilização da via gastroenteral, o uso de transfusões, e especialmente a infecção, presente em grande proporção de pacientes, estavam intimamente relacionados com essa variável.

2.4.6. Duração da Nutrição Parenteral

A duração da NP tem sido um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da colestase. Tentar explicar o que significa NP prolongada é uma tarefa difícil, uma vez que não existe concordância a esse respeito entre os autores consultados. A NP foi considerada prolongada por Bowyer e cols. (34) quando teve uma duração média de 72 semanas; por Hodes e cols. (97), de até 60 semanas; por Benjamin (22), de até 34 semanas; por Hughes e cols. (101), de até 10 semanas; e por Sondheimer e cols. (188), quando superior a 2 semanas. Por outro lado, a NP foi considerada de curta duração por Wolf e Pohlandt (219) quando teve uma duração média de 2 semanas; por Black e cols. (28), de 1 semana. Entretanto, a grande maioria dos autores consultados concorda que a freqüência de colestase aumenta à medida que se prolonga o uso da NP (17,22,73,151,209,215), ainda que a mesma já possa ocorrer em períodos de NP tão curtos quanto uma semana (17,19,28,219). Foi sugerido por alguns autores que a colestase associada à NP torna-se mais freqüente naquelas crianças que recebem a NP por mais de 2 semanas (11,17,209), o que foi considerado “NP prolongada” neste estudo.

Neste estudo, o grupo de pacientes com colestase teve uma maior média de duração da NP ($30,5 \pm 18,1$ dias vs $19,2 \pm 14,2$ dias; $p = 0,001$). Através do modelo inicial da análise multivariada foi demonstrado que a relação entre a duração da NP e a colestase não era linear, tendo sido criadas duas categorias de duração da NP - *até 2 semanas* e *mais de 2 semanas*, estabelecendo-se o ponto de corte da duração da NP em 2 semanas.

A colestase ocorreu em apenas 8% dos pacientes com duração da NP de até 2 semanas, e em 26% daqueles com NP de duração superior a 2 semanas (“NP prolongada”). Entretanto, como a colestase não ocorreu apenas em função do tempo de exposição à NP, mas possivelmente também devido a outros fatores associados, foi realizado o ajuste para outros fatores de risco no estudo (baixa idade e presença de infecção). Ainda assim, o risco de colestase para os pacientes com “NP prolongada” foi 3,1 vezes maior do que para aqueles com NP de até 2 semanas ($p = 0,02$).

2.4.7. Tipo de Acesso para a Nutrição Parenteral

Não foi encontrado qualquer relato na literatura que relacionasse o tipo de acesso para a NP com a ocorrência de colestase. Poder-se-ia supor que, de forma indireta, ela estaria relacionada com a

infecção adquirida pela via venosa central. Sabe-se que o acesso venoso central, embora possa facilitar a oferta de nutrientes, tem sido relacionado com a maior facilidade de aquisição de infecção associada à NP (139,152,174,175,224). No presente estudo, a quase totalidade dos pacientes (94%) precisou do acesso venoso central durante a administração da NP; no grupo com colestase todos os pacientes receberam a NP pela via central, apesar de não se ter avaliado a frequência de infecção relacionada ao cateter nos mesmos.

2.4.8. Composição da Nutrição Parenteral

Tanto a qualidade como a quantidade de nutrientes administrados na NP têm sido também questionados quanto à sua implicação na ocorrência da colestase associada à NP.

No presente estudo, ainda que não tenha havido uma constância no tipo de solução de aminoácidos da NP no período avaliado (Tabela 2.13), não se comprovou que tal situação tenha sido determinante da colestase.

Postuma e Trevenen (161) relataram estudo com 92 recém-nascidos submetidos à NP com três diferentes soluções proteicas (hidrolisado de fibrina, hidrolisado de caseína e L-aminoácidos). A colestase ocorreu em 31%, 40% e 43% dos pacientes, respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos, tendo concluído esses autores que o tipo de solução de aminoácidos não foi importante no aparecimento da colestase. Vileisis e cols. (209), em estudo com 43 prematuros em NP por mais de 2 semanas, ofertando diferentes cargas proteicas para dois grupos de pacientes, concluíram que, embora não tenha havido diferença na incidência de colestase, ela foi mais precoce e mais grave no grupo com maior carga proteica. O excesso de nutrientes, no caso tanto a proteína quanto a glicose, pode ter sido responsável pela colestase associada à NP. Para corroborar tal hipótese, Zahavi e cols. (222) observaram uma significativa redução do fluxo biliar e da secreção de sais biliares no duto biliar comum de coelhos que receberam infusões venosas de aminoácidos e glicose, sendo mais importante em coelhos jovens do que em adultos. Sheldon e cols. (183), avaliando adultos submetidos à NP que desenvolveram colestase, sugeriram a redução da taxa de calorias / nitrogênio da NP como forma de reverter esse processo. Também em adultos, Allardyce (3) concluiu que cargas crescentes de lipídios na NP seriam responsáveis pelo aparecimento de colestase, ainda que inúmeros autores tenham excluído a emulsão lipídica como causadora da colestase associada à NP (17,28,209). No presente trabalho, durante todo o período avaliado não houve a utilização de altas cargas proteicas ou a ausência de lipídio nas soluções, embora outros fatores relacionados às soluções empregadas não pudessem ser avaliados detalhadamente devido às características do estudo. Uma possível deficiência de oligoelementos e vitaminas, que em geral não apresentam manifestações clínicas óbvias (56), bem como a presença de agentes tóxicos ou contaminantes químicos nas soluções utilizadas, como o alumínio nas soluções de aminoácidos (112) e os metabólitos da foto-oxidação do triptofano (27,91), não foram avaliados no presente estudo.

2.4.9. Utilização Simultânea da Via Gastroenteral

Ainda que referido na literatura como uma possível causa de colestase associada à NP, a não-utilização da via gastroenteral não foi fator importante na ocorrência de colestase, estando presente praticamente em igual proporção nos dois grupos de pacientes (Tabela 2.14).

A utilização da via gastroenteral também pode estar intimamente relacionada com a indicação da NP, ou mesmo com a gravidade do paciente. As situações que levam o paciente a ter uma incapacidade da função do trato digestivo, seja por doenças primárias do intestino, seja por problemas cirúrgicos, via de regra limitam o uso da via gastroenteral. Por outro lado, mesmo os pacientes que recebem a NP para complementação das suas necessidades nutricionais podem fazê-lo para complementar necessidades supranormais decorrentes de processos hipercatabólicos. Tais distúr-

bios frequentemente estão relacionados a situações clínicas como trauma, sepse e falências orgânicas, que podem ser acompanhadas de hipomotilidade gastrointestinal, ou mesmo íleo paralítico, como também a quebra da “barreira intestinal”. Sabe-se que a privação de nutrientes no lúmen intestinal pode determinar uma secreção reduzida de hormônios (gastrina, colecistocinina, secretina e glucagon), e que as alterações da motilidade estão associadas com o supercrescimento bacteriano no intestino delgado (12,101,146,195). Essa flora abundante, assim como a ruptura da “barreira intestinal” são fatores reconhecidos como promotores da translocação bacteriana através da mucosa intestinal (2). A passagem de bactérias viáveis e suas toxinas pelo fluxo porta pode levar a um comprometimento sistêmico e hepático, assim como a um aumento da resposta metabólica (47). Esses fenômenos ocorreriam em função da produção de agentes hepatotóxicos, tais como subprodutos bacterianos, endotoxinas e litocolato (11,83,195). Todos esses eventos estariam relacionados com o desenvolvimento de colestase por inibição da secreção biliar (10,101,163). Inúmeros autores têm sugerido que o uso de antibióticos profiláticos durante a NP sem utilização da via gastroenteral, especialmente o metronidazol, poderia evitar ou minimizar as alterações hepatobiliares associadas à NP (41,84,118,190). Assim, parecem existir evidências de que a não utilização da via gastroenteral durante a NP poderia ser um dos fatores mais importantes relacionados à ocorrência de colestase associada à NP (10,97,101,146,151,219), ainda que neste estudo não tenha havido qualquer indício para tal especulação.

2.4.10. Presença de Infecção Grave

No presente estudo, a infecção (Tabela 2.15) foi fator significativamente importante no aparecimento da colestase (24% vs 3%; $p = 0,02$), apesar de os pacientes de ambos os grupos terem sido expostos à infecção de forma muito semelhante (Tabela 2.16). Embora a infecção bacteriana já fosse considerada como causadora de colestase, mesmo na ausência de NP, tanto em crianças (24,92,180,186) quanto em adultos (69,71,208), foram Manginello e Javitt (123) que estabeleceram a primeira relação entre a colestase associada à NP e a presença de sepse em recém-nascidos. Eles observaram que a colestase regredia após o tratamento da sepse, ainda que os pacientes continuassem recebendo a NP. Pereira e cols. (151) avaliaram 267 recém-nascidos recebendo NP e observaram uma incidência de sepse significativamente maior nos pacientes com colestase. Concluíram que a sepse bacteriana seria um dos fatores de alto risco identificados na colestase associada à NP. Da mesma forma, Bell e cols. (19), em análise retrospectiva multivariada de 624 recém-nascidos, consideraram a sepse como um dos fatores de risco para a colestase, com ou sem a presença de NP. Mais recentemente, tanto Kubota e cols. (116) quanto Wolf e Pohlandt (219) concluíram que a infecção seria o fator mais importante envolvido na patogênese da colestase associada à NP.

Quanto à etiologia do processo infeccioso, Freund e Rimon (85) relataram a *Candida sp.* como o agente mais comum nas sepses relacionadas à NP (38%). Entretanto, apenas um estudo estabeleceu uma relação entre a etiologia da infecção e a colestase. Wolf e Pohlandt (219), avaliando recém-nascidos com colestase, observaram uma incidência de 19% de colestase em crianças com sepse comprovada por hemocultura positiva, comparada com 38% em crianças infectadas com cultura negativa. Observaram também que a maior frequência de colestase ocorreu nas infecções por *Staphylococcus epidermidis* (31%). No presente trabalho, a incidência de colestase em crianças com sepse comprovada por hemocultura positiva (56 pacientes) foi semelhante à de crianças com sepse clínica (24 pacientes), ficando em torno de 25%. A maior frequência de colestase ocorreu nas infecções por *Staphylococcus aureus* (30%) e, depois, igualmente, nas infecções por *Candida sp.* e por germe não identificado (20%) (Tabela 2.16).

Como fator de risco para a colestase, a presença de infecção grave mostrou um risco relativo de 7,8 na análise univariada. Como a presença de outros fatores associados à infecção também poderia ter influenciado na colestase, foi feito ajuste para dois importantes fatores de confusão (“baixa idade” e “NP prolongada”), através da regressão logística (Tabela 2.22), tendo o risco de colestase

resultado em 7,4, o que confirmou também a significativa importância da infecção na patogênese da colestase associada à NP ($p=0,006$). Diante de tão importante constatação, foi levantado um questionamento sobre o que teria sido mais importante na determinação da colestase desses pacientes, a NP ou a própria infecção grave. Isto determinou a realização de um outro estudo, esse, então, prospectivo (capítulo 3).

Foi observado também neste estudo uma nítida relação entre a infecção e o uso de múltiplos medicamentos, de tal forma que, se feito o ajuste da infecção grave também para o uso de múltiplos medicamentos, o seu risco para a colestase ficaria reduzido para 3,2. Este fenômeno poderia apontar para o fato de o *número cumulativo de medicamentos* ser uma variável “intermediária” da infecção na determinação da colestase.

2.4.11. Uso de Transfusões de Sangue e Derivados

Ainda que as transfusões de sangue e derivados sejam de alta relevância na consideração da patogênese da colestase, especialmente em função do seu alto potencial de risco para a transmissão dos diferentes vírus de hepatite, no presente estudo seria difícil estabelecer qualquer conclusão, uma vez que 100% dos pacientes do grupo com colestase e 96% do grupo sem colestase utilizaram essa terapia previamente (Tabela 2.17).

2.4.12. Presença de Falências Orgânicas

A falência de um ou mais órgãos, como resultado dos avanços na terapia intensiva, tem sido mais frequentemente observada em pacientes que sobrevivem a doença grave ou a injúria com risco de vida (216). No presente estudo, a presença de falências orgânicas (Tabela 2.18) não foi diferente nos dois grupos de pacientes, indicando que a sua presença parece não ter contribuído para a colestase associada à NP.

Tem sido postulado que os estímulos hipóxicos e de hipoperfusão, presentes em alguma fase da falência orgânica, poderiam levar à lesão de intestino, e que isso propiciaria uma maior permeabilidade da mucosa e conseqüente absorção de toxinas intraluminais. Os polímeros de peptidoglican-polissacarídeo, presentes na parede celular de muitas bactérias, ativariam as células de Kupffer na produção de mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral e citocinas), o que poderia iniciar ou perpetuar a lesão hepática (11,26). Além disso, as múltiplas transfusões, as infecções nosocomiais adquiridas e a limitação da capacidade digestiva do paciente seriam outros fatores frequentemente associados às falências orgânicas (33,216), que poderiam aumentar o seu potencial patogênético para a colestase.

2.4.13. Uso de Medicamentos

Sabe-se que o fígado participa intensamente do metabolismo de inúmeros medicamentos de uso freqüente em pacientes hospitalizados. Uma diversidade de medicamentos determina reações no nível hepático por condições inerentes ao próprio paciente, pelas características da sua metabolização no fígado, ou dependentes da dose empregada (136,182). A literatura consultada descreve classificações de reações hepáticas diante de drogas e medicamentos, com repercussões laboratoriais e/ou histológicas das mais variadas (53,58). Podem ocorrer inúmeros tipos de reação, sendo que uma mesma droga ou medicamento pode determinar mais de um tipo de lesão hepática, inclusive a colestase (50,53,136,182,226). Por outro lado, não foi encontrado qualquer estudo que avaliasse e controlasse a ação lesiva dos medicamentos durante o curso da NP. No presente estudo, embora esse não fosse o objetivo da avaliação, não se poderia desconsiderar a influência de possíveis reações hepáticas ao uso de medicamentos na ocorrência da colestase. Foi observado que a colestase era

significativamente mais freqüente quanto mais medicamentos cumulativamente o paciente tivesse usado em todo o estudo (Tabela 2.20). Não foi possível estabelecer uma relação conclusiva entre os medicamentos e a colestase, uma vez que cada paciente, ao longo do estudo, usou vários medicamentos de forma simultânea e/ou seqüencial. Pode-se especular que, quanto maior o número de medicamentos usados em cada paciente, maior a tendência dos mesmos desenvolverem a colestase. Conforme já foi referido, em pacientes de UTI seria muito difícil estabelecer qual o grau de contribuição do uso de medicamentos para a determinação da colestase, uma vez que essa variável estaria necessariamente relacionada com a causa da admissão e a gravidade do paciente, freqüentemente com a presença de infecção e de falências orgânicas, e não raramente com a utilização de múltiplas transfusões, e assim por diante (10,11,126,215).

Foi observada também neste estudo uma nítida relação entre o uso de medicamentos e a presença de infecção. Fazendo-se uma análise na discriminação dos medicamentos usados em cada um dos pacientes do grupo com colestase (Tabela A.3/ Apêndice A), observa-se uma grande predominância no uso de anti-infecciosos e analgésicos/ antipiréticos. Aqui, impõe-se outro questionamento: seria a participação dos medicamentos usados na infecção mais importante na gênese da colestase do que a própria infecção ?

Embora, no presente estudo, tenha sido estabelecido através do modelo teórico que o uso de medicamentos seria uma variável “intermediária” de outros fatores de risco, especialmente da infecção, na determinação da colestase, essa variável foi incluída em um dos modelos da análise multivariada, somente para fins comparativos. Assim, se hipoteticamente retirada a infecção e ajustada a variável *número cumulativo de medicamentos* para a “baixa idade” e a “NP prolongada”, resultaria uma razão de chances variável de 3,6 a 14,7, de acordo com a categoria quantitativa de medicamentos usados, com significância estatística. Por outro lado, se mantida a variável infecção e feitos os mesmos ajustes anteriores, a razão de chances reduziria para 2,4 a 7,6, ainda com tendência à colestase. Tal observação, por um lado, reforçaria a idéia inicial do uso de múltiplos medicamentos estar intimamente relacionado com a infecção na determinação da colestase, mas, por outro, indicaria a necessidade de avaliar de forma mais controlada o verdadeiro papel dos medicamentos na colestase.

2.4.14. Tempo de Aparecimento da Colestase

O tempo de aparecimento da colestase após o início da NP tem sido descrito na literatura como bastante variável. Neste estudo, o aparecimento das alterações séricas de bilirrubinas compatíveis com colestase variou de 5 a 35 dias (média de 17,6 dias), não tendo havido qualquer relação de significância desta variável com a idade dos pacientes.

Bell e cols. (19) observaram que 46/624 recém-nascidos com colestase associada à NP, em 61% ela foi detectada dentro das primeiras 2 semanas de NP, sendo que metade deles na primeira semana. Beale e cols. (17) observaram que 14/62 prematuros com colestase associada à NP tiveram a mesma identificada entre 5 e 83 dias de NP (média de 6 semanas). Nanji e Anderson (138) observaram que 38/59 adultos com colestase associada à NP começaram a desenvolver evidências bioquímicas da mesma entre 7 e 48 dias.

Cabe comentar também sobre a duração da colestase ou o tempo decorrido para a normalização das alterações hepáticas após a suspensão da NP. Conforme tem sido relatado na literatura, os testes hepáticos alterados que ocorrem durante a NP retornam a sua condição prévia, em tempo variável, após a suspensão da NP, e usualmente não tem sido observada doença hepática progressiva (17,20,48,183), a menos que a NP se prolongue por mais do que 3 a 5 meses (49). Por outro lado, as alterações histológicas podem persistir por vários meses após a suspensão da NP (57,101).

Ainda que não tenha havido o seguimento dos pacientes após a suspensão da NP, no presente

estudo, um único paciente foi observado (pac. nº 2), por manter as manifestações clínicas de hiperbilirrubinemia. Permaneceu em NP por 40 dias, tendo a colestase se manifestado aos 25 dias de NP; 30 dias após a suspensão da NP, tinha resultados de BT e BD de 12,7 e 6,9 mg/dl, respectivamente, e de AST e ALT de 475 e 405 UI/l, respectivamente. O seu exame histológico, realizado através de biópsia hepática 40 dias após a suspensão da NP, revelou “colestase acentuada e inflamação supurativa com fibrose dos espaços porta”. Cinquenta dias após a suspensão da NP, tinha BT e BD de 3,0 e 1,4 mg/dl, respectivamente, e AST e ALT de 28 e 35 UI/l, respectivamente. Aos 57 dias após a suspensão da NP, o referido paciente teve alta hospitalar.

2.5. Conclusões

A avaliação retrospectiva de 113 pacientes internados na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idades entre 1 mês e 14 anos, recebendo Nutrição Parenteral por mais de 5 dias consecutivos, demonstrou o seguinte:

- (1) A incidência de colestase associada à NP foi de 18% (20/113).
- (2) A distribuição da colestase na população estudada, foi a seguinte, de acordo com cada uma das variáveis:
 - a) *idade* - tendência ($p=0,06$) a ser maior entre os pacientes menores de 6 meses (28%) do que entre aqueles com 6 ou mais meses de idade (12%);
 - b) *sexo* - semelhança entre os pacientes do sexo feminino (45%) e masculino (55%);
 - c) *motivo de admissão na UTI* - predominância entre os pacientes admitidos por infecção grave;
 - d) *avaliação de gravidade na admissão* - semelhança entre os pacientes com maior nível de gravidade (classe III, 45%, e classe IV, 35%), embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre as três classes avaliadas;
 - e) *duração da NP* - significativamente maior ($p=0,02$) nos pacientes em que a NP durou mais de 2 semanas (26%) do que naqueles em que durou até 2 semanas (8%);
 - f) *utilização simultânea da via gastroenteral* - grande semelhança entre os pacientes com NP exclusiva (19%) e aqueles com nutrição mista (17%);
 - g) *uso de transfusão de sangue e derivados* - inconclusiva, uma vez que quase todos os pacientes do estudo utilizaram-na;
 - h) *presença de infecção grave* - significativamente maior ($p=0,02$) nos pacientes com (24%) do que naqueles sem infecção (3%);
 - i) *presença de falências orgânicas* - grande semelhança entre os pacientes com (19%) e sem falência (16%);
 - j) *uso de medicamentos* - maior tendência a ocorrer de maneira diretamente proporcional ao número cumulativo de medicamentos usados pelos pacientes durante o estudo.

(3) O tempo de aparecimento da colestase associada à NP foi em média de 17,6 dias após o seu início, tendo variado de 5 a 35 dias.

(4) Houve uma associação estatisticamente significativa entre a colestase associada à NP e a presença de infecção grave, mesmo após ajuste para os fatores de confusão, tendo-se obtido um risco relativo de 7,4. Foram analisados como potenciais fatores de confusão:

a) a baixa idade (< 6 meses) dos pacientes, tendo-se obtido um risco relativo de 2,6, independente da duração da NP e da presença de infecção; e

b) a duração prolongada da NP (> 2 semanas), tendo-se obtido um risco relativo de 3,1, independente da idade do paciente e da presença de infecção.

3. ESTUDO PROSPECTIVO (Estudo II)

3.1. Modelo Teórico

Após os resultados preliminares do estudo retrospectivo (estudo I), dentre os fatores de risco para a determinação da colestase associada à NP, ficou estabelecida uma associação significativa entre a presença de infecção grave e o aparecimento da colestase.

Na literatura, conforme já referido na *Introdução*, desde a década de 1960, muitos autores têm constatado a presença de colestase em pacientes infectados, sugerindo que a infecção por si só poderia estar envolvida na determinação da colestase, especialmente no período neonatal (Tabela 1.3). Em adultos também foi observada a associação entre infecção nos mais variados sítios e o aparecimento de colestase (Tabela 1.4), embora em frequência menor.

A patogênese da colestase na infecção é pouco conhecida, admitindo-se que também seja multifatorial. Da mesma forma que no estudo retrospectivo, nos pacientes da UTI Pediátrica do HCPA, com infecção grave, e sem o uso da NP, ainda assim os diversos fatores representados na figura 2.1, excluindo aqueles relacionados com a NP, poderiam estar implicados na determinação da colestase.

3.1.1. Justificativa

Considerando que as infecções graves ou as suas implicações têm sido uma das maiores causas de admissão e/ou permanência em UTI Pediátrica no nosso meio;

considerando que a infecção grave se configurou como importante fator de risco para a determinação da colestase associada à NP no estudo retrospectivo;

considerando o interesse de testar o aparecimento de colestase em pacientes criticamente doentes com infecção, porém sem a NP;

foi planejada a realização deste estudo complementar, que pretende responder a alguns questionamentos levantados no estudo retrospectivo.

3.1.2. Objetivos

3.1.2.1. Geral

Avaliar a presença de colestase em crianças de 30 dias a 14 anos de idade, hospitalizadas em UTI, com infecção grave e sem suporte nutricional parenteral.

3.1.2.2. Específicos

a) Avaliar a incidência de colestase na população estudada.

b) Avaliar a distribuição da colestase na população estudada de acordo com sexo, idade, motivo de admissão na UTI, avaliação de gravidade na admissão, uso de sangue ou derivados, presença de falências orgânicas e uso de medicamentos.

c) Avaliar as alterações da gama-glutamyltransferase e da 5'-nucleotidase associadas à infecção grave.

3.2. Pacientes e Métodos

3.2.1. Delineamento

Para avaliar a incidência de colestase nos pacientes com infecção grave na ausência de nutrição parenteral foi utilizada uma coorte contemporânea (55,80), onde os pacientes com infecção grave foram acompanhados até a alta da UTI ou até o óbito.

3.2.2. População em Estudo

Foi estudada uma amostra de pacientes internados na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período compreendido entre 15 de setembro de 1991 e 15 de fevereiro de 1992, com o diagnóstico de infecção grave, na faixa etária de 30 dias a 14 anos, e com características semelhantes às dos pacientes da coorte do Estudo I, exceto no que se refere ao tipo de suporte nutricional, no caso, exclusivamente enteral.

3.2.2.1. Critérios de Elegibilidade

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes admitidos na UTIP por infecção grave, ou que, estando internados na unidade por qualquer outro motivo, desenvolvessem infecção grave, e que tivessem idade compreendida entre 30 dias e 14 anos.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que tivessem um diagnóstico prévio de doença hepatobiliar, tal como no estudo retrospectivo, e todos aqueles que passassem a utilizar a NP durante a hospitalização.

3.2.2.2. Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base em resultados preliminares da coorte de pacientes com infecção grave do estudo retrospectivo, utilizando o risco relativo estimado da associação entre o desenvolvimento da colestase e a presença de infecção grave. Para detectar um risco superior a 2,0, usando um intervalo de confiança de 95% e um poder estatístico de 0,90, foi calculada uma amostra de no mínimo 29 pacientes.

3.2.3. Variáveis em Estudo

As variáveis avaliadas no estudo prospectivo estão listadas na Tabela 3.1.

TABELA 3.1. VARIÁVEIS EM ESTUDO

1. Colestase (variável classificatória dos pacientes)
2. Sexo
3. Idade
4. Motivo de Admissão na UTI
5. Avaliação de Gravidade na Admissão
6. Uso de Transfusão de Sangue e Derivados
7. Presença de Falências Orgânicas
8. Uso de Medicamentos
9. Resultados de Dosagem Sérica de BT, BD, AST, ALT, GGT e 5'N.

O diagnóstico de infecção grave foi baseado na avaliação microbiológica de sangue, urina, fezes, líquor, secreções, cateter intravascular, e de outros espécimes, bem como na presença de sintomas e sinais clínico-laboratoriais indicativos de sepse clínica, conforme foi considerado no estudo retrospectivo (Tabela 2.5).

As variáveis sexo, idade, motivo de admissão na UTI (Tabela 2.2), avaliação de gravidade na admissão (Tabela 2.3), uso de transfusão de sangue e derivados, presença de falências orgânicas (Tabela 2.6) e uso de medicamentos (Tabela 2.7) foram consideradas da mesma forma e seguiram os mesmos critérios do estudo anterior.

Foram considerados os resultados das dosagens séricas de BT, BD, AST, ALT, GGT e 5'N realizados na entrada do paciente no estudo, bem como no seu seguimento.

O diagnóstico da colestase foi considerado segundo os mesmos critérios estabelecidos no estudo retrospectivo, com base na dosagem sérica de BD igual ou maior que 0,5 mg/dl e na relação BD/BT igual ou maior que 40%.

3.2.4. Avaliação das Variáveis

A determinação de todos os *exames laboratoriais* foi realizada a partir de amostras de sangue colhidas por coletador, por solicitação expressa do pesquisador, ou de outros materiais, quando se tratava de avaliar foco de infecção.

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Das aferições bioquímicas utilizadas no estudo retrospectivo, somente a dosagem de bilirrubina total sofreu alteração de técnica, enquanto outros dois exames foram incluídos: GGT e 5'N. Essas técnicas são descritas abaixo.

Bilirrubina Total - foi utilizado o método colorimétrico de Jendrassik modificado, tendo como valores de referência no soro até 1,2 mg/dl (105).

Gama-glutamyltransferase - foi utilizado o método colorimétrico, com o equipamento Centrifichen System 400 - Roche, tendo como valores de referência no soro entre 6 e 28 UI/l (homens) e entre 4 e 18 UI/l (mulheres) (196), e até 40 UI/l em crianças menores de 1 ano (134).

5'-Nucleotidase - foi utilizado o método de Campbell modificado (38), com Espectrofotômetro CELM, modelo ES-210D, tendo como valores de referência no soro entre 2 e 15 UI/l (50,134).

Os *exames microbiológicos* foram realizados na Unidade de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de técnicas microbiológicas convencionais (14,46), conforme descrito no capítulo 2 (2.2.5).

3.2.5. Logística do Estudo

Todos os pacientes admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, qualquer que fosse o motivo da admissão, foram submetidos à “rotina de admissão na UTI Pediátrica” descrita na Tabela 3.2.

TABELA 3.2. ROTINA DE ADMISSÃO DO PACIENTE NA UTI

1. Recepção do paciente na unidade pela equipe (médico, enfermeira e auxiliar), com informações enviadas por médico ou instituição;
2. colocação do paciente no leito e avaliação inicial - sinais vitais e exame físico sumário;
3. medidas salva-vidas e de estabilização das funções vitais;
4. classificação do estado de gravidade (SCC);
5. monitorização clínica (invasiva e não-invasiva);
6. isolamento do paciente, se indicado;
7. coleta de materiais e encaminhamento de exames de rotina;
8. preenchimento de prescrição, nota de admissão e protocolos;
9. tomada de outras condutas menos imediatas: contato com especialistas, exames complementares, etc;
10. entrevista com familiares;
11. obtenção de dados antropométricos e avaliação de risco nutricional;
12. avaliação de prognóstico.

Modificado de PITREZ, JLB. Abordagem geral do paciente crítico e do desempenho da equipe. In: _____. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. Cap.1, p.17-32.

Todos aqueles pacientes com suspeita de infecção na admissão foram submetidos a investigação clínico-laboratorial para definição do foco, etiologia e repercussões sistêmicas da infecção, bem como para a tomada de medidas terapêuticas. Por ocasião da entrevista com os pais, após obtenção do seu consentimento, confirmava-se a inclusão do paciente no estudo.

Uma vez incluídos no estudo, esses pacientes foram avaliados a cada cinco dias pelo pesquisador, do ponto de vista clínico e laboratorial, até a sua alta da UTI ou até o óbito. O seguimento incluiu avaliação de temperatura axilar mínima e máxima no período, aferição de extensão total do fígado, pesquisa de icterícia, colúria e acolia, informações sobre transfusão de sangue ou derivados, falência de órgãos e uso de medicamentos no período, e a avaliação bioquímica (BT, BD, AST, ALT, GGT, 5’N).

A cada avaliação, os pacientes foram classificados de acordo com a presença ou não da colestase, seguindo metodologia semelhante à empregada no estudo retrospectivo.

Os dados coletados de cada paciente em ficha específica à época de sua permanência na UTI foram armazenados e processados em banco de dados, utilizando o programa de microcomputador *Epi Info*, versão 5,0 (59).

3.2.6. Análise dos Dados

Os dados foram analisados, inicialmente, de forma comparativa entre os dois grupos, visando o conhecimento da amostra em relação às variáveis em estudo e às suas inter-relações. A descrição comparativa das variáveis em estudo foi realizada em frequências percentuais, através de tabelas de contingência. Na análise comparativa entre os dois grupos de pacientes foi utilizada a estatística qui-quadrado de Pearson (χ^2) com correção de Yates quando a frequência esperada foi menor do que 5. Foi realizada uma análise de variância não-paramétrica de Kruskal-Wallis (H) para as variáveis contínuas por apresentarem grande amplitude e assimetria (184). A análise descritiva foi realizada com o auxílio do programa de microcomputador *Epi Info, versão 5,0* (59).

Os dados laboratoriais (BD, GGT e 5'N) foram analisados com o objetivo de avaliar a existência e a intensidade de associação entre si, através do coeficiente de correlação de Pearson (r). O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi de 0,05 (bicaudal).

3.3. Resultados

No período de 15 de setembro de 1991 a 15 de fevereiro de 1992, 189 pacientes foram admitidos na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo que 36 pertenciam ao grupo com faixa etária de 30 dias a 14 anos, e com diagnóstico de infecção grave. Seis pacientes foram excluídos, dois por apresentarem meningite tuberculosa e terem iniciado drogas tuberculostáticas, dois por terem iniciado nutrição parenteral e dois por extravio de material para os exames laboratoriais.

Entraram no estudo 30 pacientes, sendo que 15 participaram do primeiro seguimento 5 dias após, 8 tiveram alta da UTI neste período, 4 abandonaram o estudo e 3 foram ao óbito. No segundo período de 5 dias, 1 paciente participou do segundo seguimento, 10 tiveram alta da UTI, 3 abandonaram o estudo e 1 foi ao óbito. E no terceiro período de 5 dias, o único paciente restante teve alta da UTI, conforme pode ser observado na figura 3.1.

De acordo com o diagnóstico de colestase, na primeira avaliação laboratorial, os 30 pacientes foram classificados em dois grupos: com colestase e sem colestase. Nenhum diagnóstico de colestase foi feito nas avaliações posteriores. O grupo com colestase foi constituído de 5 pacientes (17%), enquanto o grupo sem colestase foi constituído de 25 pacientes (83%). Os dados clínicos dos pacientes do grupo com colestase são mostrados na tabela A.4 (Apêndice A).

3.3.1. Etiologia da Infecção

Todos os pacientes da amostra apresentaram quadro clínico infeccioso compatível com sepse, sendo o suposto sítio primário da infecção o trato gastrointestinal em 5 pacientes, o sistema nervoso central em 4, o sistema respiratório em 9, a pele e o tecido celular subcutâneo em 3, o trato urinário em 1, e em 8 pacientes permanecendo indefinido (Tabela 3.3). Quanto à identificação do agente etiológico, em 22 pacientes (73%) ele não foi identificado, e nos demais (27%) a identificação foi a seguinte:

Staphylococcus aureus em 2, *Streptococcus pneumoniae* em 1, *Haemophilus influenzae* em 1, *Escherichia coli* em 1, *Enterobacter aerogenes* em 1, germe gram-negativo não definido em 1, e flora mista (*E.coli*, *Streptococcus β -hemolítico* e *Staphylococcus sp.*) em 1.

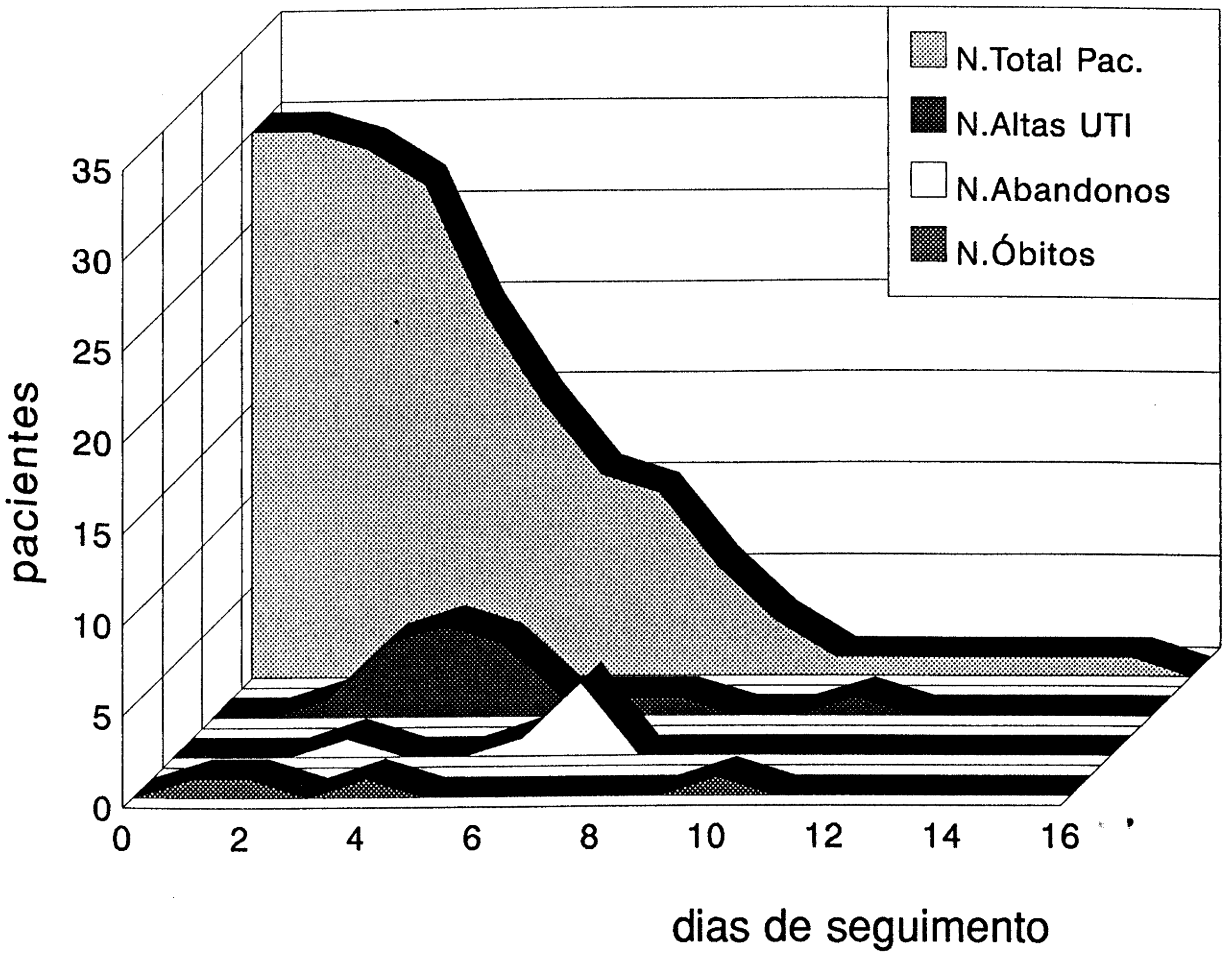


FIGURA 3.1 - DESFECHO DOS PACIENTES DO ESTUDO PROSPECTIVO

TABELA 3.3. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS DE ACORDO COM O SÍTIO PRIMÁRIO DE INFEÇÃO

SÍTIO PRIMÁRIO	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		TOTAL
	n	(%)	n	(%)	
Trato Respiratório	1	(20)	8	(32)	9
Não definido (sepse)	1	(20)	7	(28)	8
T.Gastrointestinal	1	(20)	4	(16)	5
S.Nervoso Central	1	(20)	3	(12)	4
Pele/TCSC	1	(20)	2	(8)	3
Trato Urinário	0	(0)	1	(4)	1
TOTAL	5	(100)	25	(100)	30

n - número de pacientes; TCSC - tecido celular subcutâneo.

3.3.2. Sexo e Idade

O grupo com colestase foi constituído de 3 pacientes do sexo masculino e 2 do sexo feminino, sendo que as idades variaram de 2 a 82 meses, com média de 25,6 meses, desvio padrão de 32,4 meses e mediana de 15 meses. O grupo sem colestase foi constituído de 12 pacientes do sexo masculino e 13 do sexo feminino, sendo que as idades variaram de 1 a 143 meses, com média de 22 meses, desvio padrão de 30,9 meses e mediana de 10 meses. A distribuição por sexo e idade nos dois grupos (Tabela 3.4) não apresentou diferença significativa.

TABELA 3.4. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO A SEXO E IDADE

CARACTERÍSTICA	COM COLESTASE (n=5)	SEM COLESTASE (n=25)	Valor de p
SEXO	Masculino	3 (60%)	1,00
	Feminino	2 (40%)	
IDADE (meses)	média ± DP	25,6 ± 32,4	0,80
	mediana	15,0	
	amplitude	2 - 82	

3.3.3. Admissão na UTI

De acordo com a variável motivo de admissão na UTI, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 3.5, não tendo havido diferença significativa entre os dois grupos.

TABELA 3.5. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O MOTIVO DE ADMISSÃO NA UTI

Motivo de Admissão	Com Colestase		Sem Colestase		Total
	n	(%)	n	(%)	
Infecção Grave	3	(60)	13	(52)	16
Choque	2	(40)	6	(24)	8
Insuf. Respiratória	0	(0)	6	(24)	6
TOTAL	5	(100)	25	(100)	30

$\chi^2= 1,65$; $gl=2$; $p= 0,40$.

De acordo com a variável avaliação de gravidade na admissão, utilizando o Sistema de Classificação Clínica de Cullen (54), os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a figura 3.2, com tendência à colestase no grupo de pacientes de maior gravidade.

pacientes com
colestase (n=5)

pacientes sem
colestase (n=25)

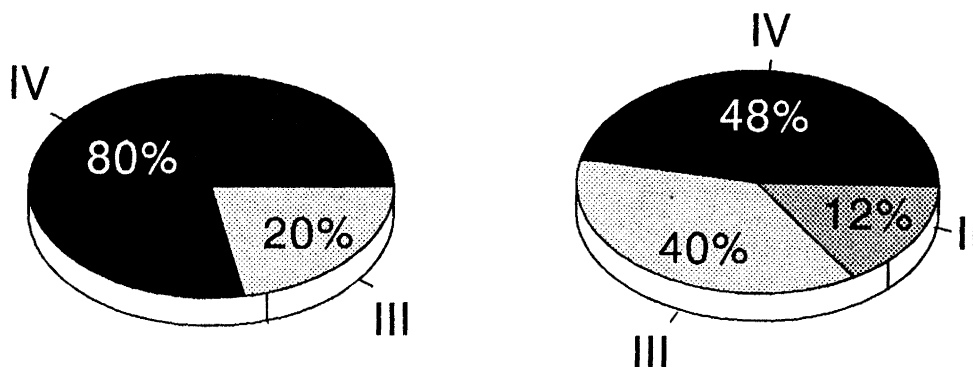


FIGURA 3.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE NA ADMISSÃO (ESTUDO PROSPECTIVO).

3.3.4. Uso de Transfusão de Sangue e Derivados

De acordo com a variável uso de transfusão de sangue e derivados, os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 3.6, não tendo havido diferença significativa entre os dois grupos.

TABELA 3.6 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O USO DE TRANSFUÇÃO DE SANGUE E DERIVADOS

Uso de sangue ou derivados	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	1	(20)	6	(24)	7
NÃO	4	(80)	19	(76)	23
TOTAL	5	(100)	25	(100)	30

$\chi^2 = 0,15$; gl= 1; p= 0,70.

3.3.5. Presença de Falências Orgânicas

De acordo com a variável presença de falências orgânicas (antes do aparecimento da colestase), os pacientes de cada grupo ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 3.7, não tendo havido diferença significativa entre os dois grupos.

TABELA 3.7 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE FALÊNCIAS ORGÂNICAS

Falência Orgânica	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		Total
	n	(%)	n	(%)	
SIM	2	(40)	12	(48)	14
NÃO	3	(60)	13	(52)	16
TOTAL	5	(100)	25	(100)	30

$\chi^2 = 0,03$; gl= 1; p= 0,90

3.3.6. Uso de Medicamentos

De acordo com a variável uso de medicamentos, os resultados observados no estudo foram os seguintes: (a) quanto à categoria terapêutica, os pacientes ficaram distribuídos conforme mostra a tabela 3.8, não sendo apropriado fazer qualquer análise devido ao pequeno número de pacientes em cada casela; e (b) quanto ao número cumulativo de medicamentos usados pelos pacientes, foram valorizados apenas aqueles utilizados previamente à entrada no estudo.

A distribuição dos pacientes é mostrada na tabela 3.9, não tendo ocorrido diferença significativa entre os dois grupos.

TABELA 3.8 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O USO DE MEDICAMENTOS SEGUNDO A CATEGORIA TERAPÊUTICA

CATEGORIA TERAPÊUTICA	COM COLESTASE (n=5)				SEM COLESTASE (n=25)			
	USO		NÃO USO		USO		NÃO USO	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1. ANESTÉSICOS	1	(20)	4	(80)	2	(8)	23	(92)
2. ANALG./ANTIP.	4	(80)	1	(20)	17	(68)	8	(32)
3. ANTIEPILÉPT.	2	(40)	3	(60)	6	(24)	19	(76)
4. ANTIINFECC.	5	(100)	0	(0)	25	(100)	0	(0)
5. ANTINEOPLÁS.	0	(0)	5	(100)	0	(0)	25	(100)
6. CARDIOVASC.	1	(20)	4	(80)	2	(8)	23	(92)
7. DIURÉTICOS	1	(20)	4	(80)	5	(20)	20	(80)
8. MED.C/AÇÃO AP.DIGEST.	0	(0)	5	(100)	3	(12)	22	(88)
9. HORMÔNIOS	0	(0)	5	(100)	4	(16)	21	(84)
10. MED.C/AÇÃO VIAS RESP.	0	(0)	5	(100)	4	(16)	21	(84)

TABELA 3.9 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O NÚMERO CUMULATIVO DE MEDICAMENTOS USADOS PREVIAMENTE À ENTRADA NO ESTUDO

Nº DE MEDICAM.	COM COLESTASE		SEM COLESTASE		TOTAL n
	n	(%)	n	(%)	
0 a 1	3	(60)	14	(56)	17
2 a 4	2	(40)	7	(28)	9
5 a 10	0	(0)	4	(16)	4
TOTAL	5	(100)	25	(100)	30

$\chi^2 = 1,01$; gl= 5; $p > 0,05$.

3.3.7. Diagnóstico da Colestase

A avaliação laboratorial dos pacientes do estudo incluiu, além dos exames auxiliares para o diagnóstico de infecção (leucograma, gasometria arterial e exames microbiológicos), a dosagem sérica de bilirrubinas, de transaminases, de gama-glutamilttransferase, de 5'-nucleotidase, de proteínas totais, de albumina e de pré-albumina. A tabela 3.10 mostra o perfil laboratorial dos pacientes do grupo com colestase, no que diz respeito aos testes hepáticos.

TABELA 3.10 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE

Nº	Idade (m)		(0)	(1)	Desfecho
6	15	BT	1,7	-	Óbito
		BD	0,9	-	
		AST	4780	-	
		ALT	662	-	
		GGT	85	-	
		5'N	27	-	
22	7	BT	1,1	0,4	Alta
		BD	0,6	0,1	
		AST	14	99	
		ALT	25	83	
		GGT	42	44	
		5'N	38	12	
23	2	BT	0,8	-	Alta
		BD	0,5	-	
		AST	33	-	
		ALT	30	-	
		GGT	56	-	
		5'N	-	-	
25	82	BT	1,7	1,4	Alta
		BD	0,8	0,1	
		AST	47	17	
		ALT	44	22	
		GGT	24	-	
		5'N	23	-	
27	22	BT	5,4	0,9	Alta
		BD	4,4	0,2	
		AST	32	18	
		ALT	118	30	
		GGT	66	75	
		5'N	13	9	

(0) dia de entrada no estudo; (1) até 5º dia.

A tabela 3.11 mostra uma análise comparativa de medidas de tendência central entre os dois grupos de pacientes para as variáveis laboratoriais avaliadas. Além das bilirrubinas total e direta, variáveis utilizadas no critério diagnóstico da colestase, ainda a ALT e a 5'N mostraram diferenças significativas entre os dois grupos ($p=0,03$).

TABELA 3.11 ANÁLISE COMPARATIVA DE MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL ENTRE OS DOIS GRUPOS DE PACIENTES PARA VARIÁVEIS LABORATORIAIS (*)

VARIÁVEIS LABORATORIAIS	COM COLESTASE	SEM COLESTASE	Valor do p
BT (mg/dl)	2,14 ± 1,86	0,55 ± 0,16	< 0,001
BD (mg/dl)	1,44 ± 1,66	0,12 ± 0,07	< 0,001
AST (UI/l) (mediana)	981 ± 2123 (33 UI/l)	33,3 ± 22,6 (26 UI/l)	0,40
ALT (UI/l) (mediana)	176 ± 274 (44 UI/l)	26,7 ± 12,2 (22 UI/l)	0,03
GGT (UI/l)	54,6 ± 23,2	46,9 ± 44,2	0,20
5'N (UI/l)	25,2 ± 10,3	10,4 ± 11,9	0,03

(*) por ocasião do diagnóstico de infecção; média ± DP.

Quanto à associação entre a BD e a GGT e a 5'N nos pacientes do estudo, houve fraca correlação tanto entre a BD e a GGT ($r = 0,10$) quanto entre a BD e a 5'N ($r = 0,11$).

3.4. Discussão

3.4.1. Limitações do Estudo

Ainda que a logística do presente estudo previsse a avaliação dos pacientes a cada cinco dias até a sua alta da UTI ou o seu óbito, e mesmo com a aquiescência dos responsáveis pelo paciente na participação no estudo através do termo de consentimento, o seguimento de vários deles ficou prejudicado. Isso ocorreu em função da negativa dos responsáveis em permitir a retirada de amostras de sangue dos pacientes a partir do momento em que os mesmos melhorassem o seu estado geral e tivessem condições de alta da UTI. Assim, dos 30 pacientes que entraram inicialmente no estudo, quatro o abandonaram no primeiro seguimento e três no segundo.

Por outro lado, o diagnóstico de infecção grave no presente estudo foi baseado principalmente em critérios clínicos, uma vez que apenas em 27% dos pacientes houve uma confirmação do agente etiológico através de cultura positiva. Foi observada uma situação inversa daquela ocorrida no estudo retrospectivo, onde apenas 35% dos episódios de infecção não tiveram o agente etiológico identificado por cultura.

3.4.2. Incidência da Colestase

No presente estudo, a incidência de colestase foi de 17%, tendo ocorrido em maior proporção no grupo de pacientes com infecção comprovada por cultura (37% vs 9%), ainda que a casuística fosse

pequena. Esta incidência pode ter sido subestimada, uma vez que a segunda avaliação laboratorial só foi realizada em 50% da amostra, devido às perdas, às altas e aos óbitos. Portanto, os eventuais casos com aparecimento de colestase após o quinto dia não foram detectados.

De acordo com a literatura, a incidência de colestase é bastante variável nos diversos segmentos etários. Bernstein e Brown (24) obtiveram 13% de colestase, avaliando recém-nascidos e lactentes de até 3 meses de idade, com sepse. Kenny e cols. (109) observaram uma frequência de 73% de colestase em lactentes do sexo masculino com menos de 2 meses de idade, admitidos por sepse e pielonefrite. Banks e cols. (15), avaliando 57 adultos admitidos por choque séptico em uma UTI, obtiveram 63% dos pacientes com hiperbilirrubinemia persistente, muitos dos quais com quadro histológico compatível com colestase. Caruana e cols. (42) obtiveram 37% de pacientes com colestase em revisão clínico-patológica de adultos com sepse.

A colestase associada a infecção, conforme já referido, foi descrita por inúmeros autores, especialmente relacionada à infecção urinária por *Escherichia coli* (24,92,109,167,180, 186) em lactentes e recém-nascidos. Em adultos, o sítio de infecção relatado foi variável (pneumonia, peritonite e sepse), da mesma forma que o agente etiológico, em geral, germes gram-negativos e *Staphylococcus aureus* (15,42,90,131). No presente estudo, no grupo com colestase, 3 de 5 pacientes tiveram infecção com etiologia definida; no que se refere especificamente aos agentes etiológicos da infecção, qualquer afirmativa fica prejudicada em função do pequeno número de pacientes. Considerando o estudo retrospectivo, a colestase ocorreu mais frequentemente nos pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus* (30%), e depois, naqueles com infecção por *Candida sp.* (20%) e por germe não identificado (20%).

Assim, a colestase associada a infecção não parece estar relacionada a um determinado sítio de infecção ou a um agente infeccioso específico. Uti e cols. (206,207), demonstraram em estudo experimental *in vitro*, com endotoxina de *Escherichia coli* em fígado de ratos, uma redução do fluxo biliar independente de sais biliares. Assim, o comprometimento dos mecanismos excretores hepáticos seria um dos principais fatores causadores da colestase nas infecções causadas por germes gram-negativos. Entretanto, Caruana e cols. (42), através de estudo de correlação clínico-patológica em adultos com sepse e graves alterações hepáticas ao exame histológico, identificaram em 8 hemoculturas germes não produtores de endotoxinas. Esses autores sugeriram dois outros possíveis mecanismos para explicar a ocorrência das alterações hepatobiliares na sepse: um, que seria resultante do consumo de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), liberados da musculatura esquelética para o fígado; e o outro, onde a colestase e a necrose hepatocelular ocorreriam por perda de energia disponível para o metabolismo celular (42). Lefkowitz (120), entretanto, sustenta que mecanismos multifatoriais determinariam a colestase na sepse e na doença grave (Figura 1.1), dentre os quais ele destaca a inibição da Na-K-ATPase bile-canalicular, a reabsorção da água biliar nos canalículos biliares, a obstrução de dútulos biliares pela ação de mediadores inflamatórios e a formação de bile espessa e de "cimento" biliar pela produção de beta-glicuronidase.

3.4.3. Sexo e Idade

No presente estudo não houve diferenças significativas na incidência de colestase quanto a distribuição dos pacientes por sexo e idade (Tabela 3.4). Contrariamente ao ocorrido no estudo retrospectivo (Tabela 2.14), o grupo com colestase teve uma mediana de idade superior a do grupo sem colestase (15 vs. 10 meses).

De acordo com a literatura, e confirmando uma maior suscetibilidade dos meninos para a infecção em relação às meninas, especialmente no período neonatal e de lactente (81), as casuísticas de alguns

autores demonstraram uma superioridade de incidência de infecção nos meninos (24,109,142,180,186), e de colestase associada a infecção. O estudo de Gourley e cols. (90) avaliou 22 mulheres com diagnóstico de síndrome do choque tóxico que apresentaram colestase aguda. Em relação à idade, a colestase ocorreu tanto em crianças (6,24,92,109,142,167,180,186) quanto em adultos com quadros de infecção (15,42,69,71,90,131,141,153,208).

3.4.4. Admissão na UTI

No presente estudo, mais de 50% dos pacientes foi admitido na UTI por infecção grave, e os demais por choque ou insuficiência respiratória (Tabela 3.5)), que inclusive poderiam estar relacionados a infecção. Apesar disso, a prevalência de infecção grave como motivo de admissão na UTI não foi diferente nos dois grupos (NS). Por outro lado, no estudo retrospectivo (Tabela 2.15), houve uma tendência de maior prevalência para a infecção grave no grupo com colestase (40% vs. 12%).

Neste estudo, também a gravidade dos pacientes na admissão à UTI (Figura 3.2) foi semelhante nos dois grupos (NS), com uma tendência à maior gravidade (Classe IV) no grupo com colestase. No estudo retrospectivo (Figura 2.5), a distribuição dos pacientes quanto à gravidade na admissão também não mostrou diferenças.

3.4.5. Fatores de Risco

Neste estudo, a infecção grave também não foi identificada como a única determinante da colestase, já que outras causas potenciais de retenção biliar poderiam estar acompanhando a infecção - tais como, falências orgânicas (hipotensão, hipóxia), transfusões de sangue, uso de medicamentos - uma vez que se tratava de pacientes criticamente doentes (143). Isoladamente esses fatores de risco não foram significativos na determinação da colestase. Assim, a transfusão de sangue ou derivados foi pouco freqüente e distribuída de forma proporcional em ambos os grupos (Tabela 3.6); no estudo retrospectivo, ela foi muito freqüente e também distribuída em ambos os grupos de forma proporcional (Tabela 2.17). A presença de falências orgânicas (Tabela 3.7) não mostrou distribuição significativamente diferente nos dois grupos, da mesma forma que no estudo retrospectivo (Tabela 2.18). O número de medicamentos usados pelos pacientes previamente a sua entrada no estudo também não mostrou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 3.9).

Vale salientar que, na informação sobre o uso de medicamentos, foi valorizado o número de medicamentos usados pelos pacientes antes da entrada no estudo, uma vez que a colestase somente foi identificada na primeira avaliação laboratorial.

Embora pareça significar a causa mais comum de colestase no paciente criticamente doente, a infecção grave não é a única (143). De acordo com LaBrecque (117), devem ser consideradas a sepse, a hipóxia, a hipotensão, a febre, o jejum, a NP, as transfusões de sangue, a reabsorção de hematomas, a toxicidade de medicamentos, o hipermetabolismo, a anestesia e a cirurgia. Saber o quanto cada um desses elementos estaria participando ou agravando a colestase no paciente infectado é praticamente impossível, embora possa ser aceito que cada fator acumulado deva agravar a disfunção hepática.

3.4.6. Diagnóstico Laboratorial da Colestase

O diagnóstico da colestase foi realizado com base nos mesmos critérios do estudo retrospectivo, isto é, através da dosagem sérica das bilirrubinas. No entanto, pelas suas características de estudo prospectivo, foram também aferidas as dosagens séricas de GGT e 5'N. Ainda que não tenha havido uma correlação da BD com a GGT ou com a 5'N neste diagnóstico, a média da 5'-Nucleotidase por

ocasião do diagnóstico de infecção foi significativamente maior no grupo com colestase ($p=0,03$), demonstrando a validade dessa enzima na identificação da colestase associada a infecção (Tabela 3.11). Quanto às transaminases, as suas médias, quando comparadas nos dois grupos, mostraram uma diferença significativa somente na ALT ($p=0,03$). No grupo com colestase atingiram valores que não ultrapassaram em 2-3 vezes N, exceto no paciente que teve êxito letal, no qual se observou valor de AST superior a 250 vezes N (Tabela 3.10). Nesta situação em particular, embora não se tenha o seguimento do paciente, é possível que uma situação de choque com isquemia hepática pudesse causar elevação de tal magnitude nas transaminases (103,143).

A maioria dos estudos revisados sobre colestase associada a infecção em crianças refere apenas a utilização das bilirrubinas para fins diagnósticos, além de eventuais confirmações histológicas (24,92,109,167). Em nosso meio, Silveira-Montenegro e Pereira-Lima (186), em 30 lactentes com icterícia por infecção urinária, avaliaram também a FA, que não se alterou, a AST e a ALT, que atingiram níveis máximos próximos de 20 vezes e 10 vezes N, respectivamente, além de terem obtido confirmação histológica de todos os pacientes. Jacquemin e cols. (103), em estudo recente, relatam que 15 crianças teriam desenvolvido disfunção hepática transitória associada à isquemia hepática por choque. Os níveis séricos máximos de transaminases ocorreram entre os dias 1 e 3 após o evento catastrófico, atingindo níveis médios de 10 a 40 vezes N. Nos 5 pacientes que apresentaram aumento da bilirrubina direta, a GGT mostrou um pequeno aumento de atividade. LaBrecque (117), em estudo com adultos, refere que 34% dos pacientes com hemocultura positiva tinha dosagem de bilirrubina igual ou superior a 2,0 mg/dl, sendo que em mais de 50% a elevação foi por conta da BD, desproporcionalmente grande em comparação com as elevações de FA, AST e ALT, que foram no mínimo 2-3 vezes N. Gourley e cols. (90), avaliando a presença de colestase em 22 mulheres com a síndrome do choque tóxico, através de vários testes hepáticos, observaram alterações das bilirrubinas, AST, GGT e sais biliares desde o primeiro dia de hospitalização.

3.4.7. Tempo de Aparecimento da Colestase

O aparecimento da colestase no presente estudo foi simultâneo ao diagnóstico da infecção em todos os casos identificados. No entanto, em função das perdas ocorridas, não foi possível definir quanto tempo após (ou antes) o diagnóstico de infecção ocorreria a colestase. Da mesma forma, nos casos de retenção biliar, a sua resolução ocorreu nos primeiros cinco dias de tratamento da infecção, exceto no paciente que morreu neste período.

Recentemente, LaBrecque (117) relatou estudo de 82 pacientes adultos com hemocultura positiva, onde 2/3 dos pacientes demonstraram aumentos seriados da bilirrubina com início 7 dias antes do reconhecimento clínico da infecção. No estudo de Gourley e cols. (90), com 22 mulheres com a síndrome do choque tóxico, as bilirrubinas estavam elevadas no primeiro dia e começaram a decrescer no terceiro. Banks e cols. (15) identificaram icterícia em 63% e um ou mais testes hepáticos alterados em 85% dos 57 pacientes adultos admitidos na UTI por choque séptico, dentro de 48 horas da admissão. LaBrecque (117) alerta para o fato de, em pacientes criticamente doentes ou imunocomprometidos, a icterícia poder ser o único sinal de infecção. Afirmar também que, para um médico atento, a icterícia pode ser um sinal de alerta precoce e particularmente útil de uma nova infecção.

No que se relaciona com a resolução da colestase associada a infecção e com o prognóstico do paciente, a maioria dos autores concorda que a hiperbilirrubinemia reverte tão logo haja a solução do processo infeccioso, e que os pacientes com colestase em geral não evoluem para doença hepática progressiva. Pirovino e cols. (153), avaliando prospectivamente 9 adultos com colestase associada a infecção, afirmaram que o grau de disfunção hepática parece ter pouca importância no prognóstico desses pacientes. Também Banks e cols. (15) não encontraram relação entre a gravidade da disfunção hepática e a duração do choque séptico e, nos casos fatais, não acharam uma disfunção hepática

progressiva, enquanto Zimmerman e cols. (225) afirmaram que a lesão hepática relacionada com a infecção grave contribuiria muito pouco com a morbidade ou a mortalidade da infecção. Por outro lado, Vermillon e cols. (208) relataram uma série de pacientes adultos com colestase associada a infecção com alta mortalidade, mas esses resultados não indicaram necessariamente evolução para disfunção hepática grave, da mesma forma que não tiveram qualquer relação com o nível máximo e a duração da hiperbilirrubinemia. Finalmente, LaBrecque (117) enfatiza, em estudo de revisão sobre colestase em pacientes criticamente doentes, que, “embora o desenvolvimento da icterícia associada à infecção indique a gravidade da infecção subjacente, a icterícia por si só não aumenta a morbidade e a mortalidade, e não requer qualquer outra terapia específica além da necessária para tratar a infecção”.

3.5. Conclusões

A avaliação prospectiva de 30 pacientes internados na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idades entre 1 mês e 14 anos, e com infecção grave, permitiu concluir o seguinte:

- (1) A incidência de colestase foi de 17% (5/30).
- (2) A distribuição da colestase na população estudada, de acordo com cada uma das variáveis, foi a que segue:
 - a) *sexo* - predominância nos pacientes do sexo masculino (20%) em relação aos do sexo feminino (13%), sem significância estatística;
 - b) *idade* - mediana de idade (15 meses) mais elevada nos pacientes com colestase do que naqueles sem (10 meses);
 - c) *motivo de admissão* - predominância em pacientes admitidos por infecção grave (19%) comparada a outras causas (14%), sem significância estatística;
 - d) *avaliação de gravidade na admissão* - predominância nos pacientes com gravidade *Classe IV* (25%) quando comparados àqueles com gravidade *Classe III* (10%), sem significância estatística;
 - e) *uso de sangue e derivados* - observada em apenas 1 paciente que usou e em 4 que não usaram hemoterapia;
 - f) *presença de falências orgânicas* - leve predominância nos pacientes que não apresentaram (19%) comparados com aqueles que apresentaram (14%) falências, sem significância estatística;
 - g) *uso de medicamentos* - leve predominância nos pacientes que usaram de 2 a 4 medicamentos (22%) comparados com aqueles que usaram nenhum ou apenas 1 medicamento (18%), sem significância estatística.
- (3) Os resultados das aferições tanto da GGT quanto da 5'N tiveram apenas uma fraca correlação com os da BD ($r = 0,1$). A média de resultados das aferições de 5'N demonstrou uma elevação significativa nos pacientes do grupo com colestase em relação aos do grupo sem colestase ($p=0,03$).

4. CONCLUSÕES GERAIS

Após a análise dos resultados dos dois estudos, totalizando 143 crianças com idade superior a 1 mês, foi observado que a incidência de colestase foi semelhante em ambas as amostras de pacientes: 18% naqueles submetidos à NP e 17% nos pacientes sem NP e com infecção grave. Não houve diferença na sua distribuição quanto ao sexo dos pacientes.

No que se refere aos fatores de risco para o aparecimento da colestase, de acordo com o modelo teórico (Figura 2.1), verificou-se o seguinte:

a) *a baixa idade*, ainda que tenha sido muito importante nos pacientes submetidos à NP, com um risco ajustado 2,6 vezes maior do que nos de idade igual ou superior a 6 meses, não o foi nos pacientes sem NP e com infecção grave;

b) *das condições relacionadas à nutrição parenteral*, foi observada uma significativa associação com a duração da NP superior a 2 semanas, com um risco 3,1 vezes maior do que a NP de até 2 semanas;

c) *a não-utilização da via gastroenteral* não contribuiu para o aparecimento da colestase nos pacientes submetidos à NP;

d) *a presença de falências orgânicas* também não contribuiu para o aparecimento da colestase, tanto nos pacientes submetidos à NP quanto naqueles sem NP e com infecção;

e) *o uso de medicamentos* pode ter contribuído para a colestase nos pacientes submetidos à NP como “intermediário” de outros fatores de risco;

f) *a presença de infecção grave* foi significativamente importante no estudo retrospectivo, tendo sido constatado um risco de colestase 7,4 vezes maior nos pacientes infectados do que naqueles sem infecção;

g) *o aparecimento da colestase* ocorreu em média 17,6 dias após o início da NP, sendo tão precoce quanto 5 dias e tão tardio quanto 35 dias de NP. No estudo com pacientes sem NP, o aparecimento da colestase ocorreu por ocasião do diagnóstico da infecção, e aparentemente durou enquanto a infecção permaneceu ativa;

h) *na avaliação laboratorial da colestase*, ainda que tenha havido apenas uma fraca correlação da bilirrubinemia com a dosagem sérica da 5'N nos pacientes do estudo prospectivo, a média dos resultados dessa enzima foi mais elevada ($p=0,03$) nos pacientes do grupo com colestase.

Assim, a colestase foi diagnosticada em proporção semelhante nos pacientes submetidos à NP (18%) e naqueles com infecção grave e sem NP (17%), sugerindo que o processo infeccioso seja o fator de risco mais importante na determinação da colestase associada à NP em crianças com mais de 30 dias de vida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

001. ACKERMAN, AD. Infectious diseases of particular importance to the pediatric intensivist. In: ROGERS MC. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987. V.2, cap.26B, p. 843-893.
002. ALEXANDER, JW. Nutrition and Translocation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14 (Suppl):170S-174S.
003. ALLARDYCE, DB. Cholestasis caused by lipid emulsions. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1982;154:641-647.
004. ALVES, JGB; GUSMÃO, CLS; SOUZA, AMC; CACHO, AR; SILVA, ZMJA; ALBUQUERQUE, CA. Causas de morte em crianças carentes hospitalizadas na cidade de Recife. *Jornal de Pediatria* 1992;68:199-202.
005. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP / SCCM, EUA. *Critical Care Medicine* 1992;20:864-874.
006. ARTHUR, AB; WILSON, BDR. Urinary infection presenting with jaundice. *British Medical Journal* 1967;1:539-540.
007. BAKER, AL; ROSENBERG, IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *American Journal of Medicine* 1987;82:489-497.
008. BALISTRERI, WF. Interrelationship between the infantile cholangiopathies and paucity of the intrahepatic bile ducts. In: _____, STOCKER, JT. eds.: *Pediatric Hepatology*. New York, Hemisphere Publishing Corporation, 1990. Cap.1, p.1-18.
009. _____. Neonatal Cholestasis. In: HOOFNAGLE, JH; GOODMAN, Z. (coordinators) *Liver Biopsy Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver disease*. Chicago, American Association for the Study of Liver Disease / Postgraduate Course, 1991. p.76-92.
010. _____. BOVE, KE. Hepatobiliary consequences of parenteral alimentation. In: POPPER, H; SCHAFFNER, F.: *Progress in Liver Diseases*. Philadelphia, WB Saunders, 1990. V.IX, cap.33, p.567-601.
011. _____. BUCUVALAS, JC; FARRELL, MK; BOVE, KE. Total parenteral nutrition-associated cholestasis factors responsible for decreasing incidence. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Academic Publishers, 1992. Cap.20, p.191-204.
012. _____. NOVAK, DA; FARRELL, MK. Bile acid metabolism, total parenteral nutrition, and cholestasis. In: LEBENTHAL, E. ed.: *Total Parenteral Nutrition*. New York, Raven Press, 1986. p.319-334.
013. BALK, RA; BONE, RC. Síndrome séptica: definição e implicações clínicas. In: GELMAN, A; COSENDEY, EB; TARANTO, G. trads.: *Clínicas de Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro, Interlivros, 1989. V.1, p.1-8.
014. BALOWS, A; HAUSLER Jr, WJ; HERRMANN, KL; ISENBERG, HD; SHADOMY, HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. 5. ed. Washington DC, American Society for Microbiology, 1991. 1364p.
015. BANKS, JG; FOULIS, AK; LEDINGHAM, IMcA; MACSWEEN, RNM. Liver function in septic shock. *Journal of Clinical Pathology* 1982;35:1249-1252.

016. BAUE, AE. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surgery Clinics of North America* 1991;71:549-565.
017. BEALE, EF; NELSON, RM; BUCCIARELLI, RL; DONELLY, WH; EITZMAN, DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:343-347.
018. BELL, RC; COALSON, JJ; SMITH, JD; JOHANSON, WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1983;99:293-298.
019. BELL, RL; FERRY, GD; SMITH, EO; SHULMAN, RJ; CHRISTENSEN, BL; LABARTHE, DR; WILLS, CA. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1986;10:356-359.
020. BENGGOA, JM; HANAUER, SB; SITRIN, MD; BAKER, AL; ROSENBERG, IH. Pattern and prognosis of liver function test abnormalities during parenteral in inflammatory bowel disease. *Hepatology* 1985;5:79- 84.
021. BENJAMIN, DR. Cholelithiasis in infants: the role of total parenteral nutrition and gastrointestinal dysfunction. *Journal of Pediatric Surgery* 1982; 17:386-389.
022. _____. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinico-pathologic study. *American Journal of Clinical Pathology* 1981;76:276-283.
023. BENJAMIN, E; LEIBOWITZ, AB; OROPELLO, J; IBERTI, TJ. Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: an alternative designation for "sepsis syndrome". *Critical Care Medicine* 1992;20:680-682.
024. BERNSTEIN, J; BROWN, AK. Sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics* 1962;29:873-882.
025. _____.; CHANG, CH; BROUGH, AJ; HEIDELBERGER, KP. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *Journal of Pediatrics* 1977;90:361-367.
026. BILLIAR, TR; CURRAN, RD. Kupffer cell and hepatocyte interactions: a brief overview. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14(suppl): 175S-180S.
027. BHATIA, J; RASSIN, DK. Photosensitized oxidation of tryptophan and hepatic dysfunction in neonatal gerbils. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985;9:491-495.
028. BLACK, DD; SUTTLE, A; WHITINGTON, PF; WHITINGTON, GL; KORONES, SD. The effect of short term parenteral nutrition on hepatic function in the human neonate: A prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *Journal of Pediatrics* 1981;99:445-449.
029. BONE, RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Critical Care Medicine* 1991;19:973-976.
030. BONE, RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions (editorial). *Annals of Internal Medicine* 1991; 114:332-333.
031. _____.; FISHER Jr, CJ; CLEMMER, TP; SLOTMAN, GJ; METZ, CA; BALK, RA; THE METHYLPREDNISOLONE SEVERE SEPSIS STUDY GROUP. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Critical Care Medicine* 1989;17: 389-393.
032. BONE, RC; SPRUNG, CL; SIBBALD, WJ. Definitions for sepsis and organ failure (editorial). *Critical Care Medicine* 1992;20:724-725.
033. BOWER, RH. Nutritional and Metabolic Support of Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14(Suppl):257S-259S.
034. BOWYER, BA; FLEMING, CR; LUDWIG, J; PETZ, J; MCGILL, DB. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease ? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985;9:11-17.
035. BRASIL. Ministério da Saúde. *Estatísticas de Mortalidade*. Brasília, 1985.

036. BROWN, RB; STECHEMBERG, B; SANDS, M; HOSMER, D; RYCZAK, M. Infections in a Pediatric Intensive Care Unit. *American Journal of Diseases of Children* 1987;141:267-270.
037. BUZBY, GP. Perioperative nutritional support. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 14(suppl):197S-199S.
038. CAMPBELL, DM. Determination of 5'-Nucleotidase in blood. *Biochemistry Journal* 1962; 82:34.
039. CAMPOS, N; FRANCO, EL. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *American Journal of Epidemiology* 1989;129:439-444.
040. CANADIAN MULTIPLE ORGAN FAILURE STUDY GROUP: SIBBALD, WJ; MARSHALL, J; CHRISTOU, N; GIROTTI, M; McCORMACK, D; ROSTEIN, O; MARTIN, C; MEAKINS, J. "Sepsis" - clarity of existing terminology ... or more confusion ? (editorial) *Critical Care Medicine* 1991;19:996-998.
041. CAPRON, JP; GINESTON, JL; HERVE, MA; BRAILLON, A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983;1:446-447.
042. CARUANA Jr, JA; MONTES, M; CAMARA, DS; UMMER, A; POTMESIL, SH; GAGE, AA. Functional and histopathologic changes in the liver during sepsis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1982;154:635-656.
043. CARVALHO, PRA; FLECK, WA; CUNHA, J. Septicemia. In: PIVA, JP; CARVALHO, PRA; GARCIA, PCR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1992. Cap.18, p.381-412.
044. CARVALHO, PRA; GAZAL, CHA; PIVA, JP. Avaliação Nutricional e Alimentação Enteral na Criança Criticamente Doente. In: PIVA, JP; CARVALHO, PRA; GARCIA, PCR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1992. Cap.30, p.609-636.
045. CARVALHO, PRA; PETRILLO, VF; HOEFEL, HHK; RAFAINER, PG; LOPES, ES. Infecção hospitalar gerada na UTIP. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 25, 1987, São Paulo. *Anais...* São Paulo, SBP, 1987.
046. CAUDURO, PF. *Rotina Bacteriológica*. Rio de Janeiro, Lídio Ferreira Jr Art Graf e Edit, 1980. 89p.
047. CERRA, FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987;101:1-14.
048. CLARKE, PJ; BALL, MJ; KETTLEWELL, MGW. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991;15:54-59.
049. COHEN, C; OLSEN, M. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1981;105:152-156.
050. COLÓN, AR. Diagnostic Aids. In: _____. *Textbook of Pediatric Hepatology*, 2.ed. Chicago, Year Book Med. Publ., 1990. Cap.4,p.30-47.
051. COOPER, A; BETTS, JM; PEREIRA, GR; ZIEGLER, MM. Taurine deficiency in the severe hepatic dysfunction complicating total parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Surgery* 1984; 19:462-466.
052. COWETT, RM. Utilization of glucose during total parenteral nutrition. In: LEBHENTAL, E.(ed). *Total Parenteral Nutrition*. New York, Raven Press, 1986. p.17-28.
053. Criteria of Drug-Induced Liver Disorders. Report of an International Consensus Meeting. CIOMS, France. *Journal of Hepatology* 1990;11:272-276.
054. CULLEN, DJ. Results and costs of intensive care. *Anesthesiology* 1977;47:203-216.
055. CUMMINGS, SR; ERNSTER, V; HULLEY, SB. Designing a new study: I. Cohort studies. In: HULLEY, SB; CUMMINGS, SR. *Designing Clinical Research - An Epidemiological Approach*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988. Cap.7, p.63-74.

056. DAHLSTROM, KA; AMENT, ME; MEDHIN, MG; MEURLING, S. Serum trace elements in children receiving long-term parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics* 1986;109:625-630.
057. DAHMS, BB; HALPIN Jr, TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981;81:136-144.
058. DANAN, G. Consensus Meetings on: Causality assessment of drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology* 1988;7:132-136.
059. DEAN, AG; DEAN, JA; BURTON, AH; DICKER, RC. Epi Info, version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
060. DeOLIVEIRA, FJ; CABRAL SILVEIRA, JM; DeOLIVEIRA, F. Colostasis y nutrition parental total. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1986;69:141-146.
061. DECKER, MD; EDWARDS, KM. Central venous catheter infections. *Pediatric Clinics of North America* 1988;35:579-612.
062. DESMET, VJ. Morphology of the bile secretion. In: GENTILI, P; ARIAS, IM; ARROYO, V; SCHRIER, RW. (editors). *Liver Diseases and Renal Complications*. New York, Raven Press, 1990. p.93-107.
063. Diseases of the Liver and Biliary Tract. Ad Hoc Committee, Standardization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Diseases of the Liver and Biliary Tract. International Association for the Study of the liver. Sept. 1990 (não publicado).
064. DONOWITZ, LG. High risk of nosocomial infection in the pediatric critical care patient. *Critical Care Medicine* 1986;14:26-28.
065. DRONGOWSKY, RA; CORAN, AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *Journal Parenteral and Enteral Nutrition* 1989;13:586-589.
066. DUDRICK, SJ; WILMORE, DW; VARS, HM; RHOADS, JE. Can intravenous feedings as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Annals of Surgery* 1969;169:974-984.
067. DUNCAN, BB. As desigualdades sociais na distribuição de fatores de risco para doenças não transmissíveis *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*. Dissertação de Doutorado. Porto Alegre, 1991.
068. ECHENIQUE, MM; BISTRIAN, BR; BLACKBURN, GL. Theory and techniques of nutritional support in the ICU. *Critical Care Medicine* 1982;10:546-549.
069. ELEY, A; HARGREAVES, T; LAMBERT, HP. Jaundice in severe infections. *British Medical Journal* 1965 2:75-77.
070. ERLINGER, S. Pathophysiology of cholestasis. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Acad. Publishers, 1992. Cap.5. p.49-54.
071. FAHRLANDER, H; HUBER, F; GLOOR, F. Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections. *Gastroenterology* 1964;47:590-599.
072. FARRELL, MK; BALISTRERI, WF. Parenteral nutrition and hepatobiliary dysfunction. *Clinics Perinatology* 1986;13:197-212.
073. ____; ____; SUCHY, FJ. Serum Sulfated lithocholate as an indicator of cholestasis during parenteral nutrition in infants and children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1982; 6:30-33.
074. ____; GILSTER, S; BALISTRERI, WF. Serum bile acids: an early indicator of parenteral nutrition-associated liver disease (abstracts) *Gastroenterology* 1984;86(part 2):1074.

075. FILLER, RM; ERAKLIS, AJ; RUBIN, VG; DAS, JB. Long-term total parenteral nutrition in infants. *New England Journal of Medicine* 1969;281:589-593.
076. ____; DAS, JB; CORAN, AG. Intravenous Alimentation. In: SMITH, CA. (editor). *The Critically Ill Child. Diagnosis and Treatment*, 2.ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1977. Cap.21, p.286-306.
077. FIORI, RM. Alimentação Parenteral Prolongada. In: ____; PITREZ, JLB; GALVÃO, NAM. *Prática Pediátrica de Urgência*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1975. p.74-80.
078. FISHER, RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterologic Clinics of North America* 1989;18:645-666.
079. FITZGERALD, JF. Cholestasis disorders of infancy. *Pediatric Clinics of North America* 1988;35:357-373.
080. FLETCHER, RH; FLETCHER, SW; WAGNER, EH. Epidemiologia clínica, bases científicas da conduta médica. Tradutores SCHMIDT, MI, DUNCAN, BB, THOME, FS, FUCHS, SC, MOREIRA, LB, ZIMMER, PM, PELLANDA, L. Porto Alegre, Artes Médicas, 1989, 312p.
081. FOLTZER, MA; REESE, RE. Bacteremias and sepsis. In: REESE, RE; DOUGLAS Jr, RG. (editors). *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 2.ed. Boston, Little, Brown and Company, 1986. Cap.3, p.47-74.
082. FONG, Y; LOWRY, SF; CERAMI, A. Cachetin/TNF: A macrophage protein that induces cachexia and shock. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988; 12(Suppl):72S-77S.
083. FOUIN-FORTUNET, H; LeQUERNEC, L; ERLINGER, S; LEREBOURS, E; COLIN, R. Hepatic alterations during TPN in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 1982;82:932-937.
084. FREUND, HR; MUGGIA-SULLAM, M; LaFRANCE, R; ENRIONE, EB; POPP, MB; BJORNSON, HS. A possible beneficial effect of metronidazole in reducing TPN-associated liver function derangements. *Journal of Surgery Research* 1985;38:356-363.
085. ____; RIMON, B. Sepsis during total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14:39-41.
086. FROMM, H. Bile acids and the liver: bile secretion in relation to bile acid structure and concentration. In: GENTILI, P; ARIAS, IM; ARROYO, V; SCHRIER, RW. (editors). *Liver Diseases and Renal Complications*. New York, Raven Press, 1990. p.118-129.
087. FRY, DE; PEARLSTEIN, L; FULTON, RL; POLK, HC. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Archives of Surgery* 1980; 115:136-140.
088. GAZAL, CHA; SILVEIRA, TR; MELLO, ED; CARVALHO, PRA; STOLZMANN, AL. The relationship of nutritional status mortality in critically ill children. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 1991;3: 64-66.
089. GINER, M; CURTAS, S. Adverse metabolic consequences of nutritional support: macronutrients. *Surgical Clinics of North America* 1986;66:1025-1047.
090. GOURLEY, GR; CHESNEY, PJ; DAVIS, JP; ODELL, GB. Acute cholestasis in patients with toxic-shock syndrome. *Gastroenterology* 1981;81:928-931.
091. GRANT, PJ; COX, CE; KLEINMAN, LM; MAHER, MM; PITTMAN, MA; TANGREA, JA; BROWN, JH; GROSS, E; BEAZLEY, RM; JONES, RS. Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1977;145:573-580.
092. HAMILTON, JR; SASS-KORTSAK, A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *Journal of Pediatrics* 1963;63:121-132.

093. HARRIS, RL; MUSER, DM; BLOOM, K; GATHE, J; RICE, L; SUGARMAN, B; WILLIAMS Jr, TW; YOUNG, EJ. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987;147:1895-1906.
094. HEIRD, WC; DELL, RB; HELMS, RA; GREENE, HL; AMENT, ME; KARNA, P; STORM, MC. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987;80:401-408.
095. DRISCOLL Jr, JM; SCHULLINGER, JN; GREBIN, B; WINTERS, RW. Intravenous alimentation in pediatric patient. *Journal of Pediatrics* 1972;80:351-372.
096. HIEBER, JP. Sepsis. In: LEVIN, DL; MORRIS, FC; MOORE, GC. *A Practical Guide to Pediatric Intensive Care*. St. Louis, Mosby Co, 1979. Cap.36, p.187-191.
097. HODES, JE; GROSFELD, JL; WEBER, TR; SCHREINER, RL; FITZGERALD, JF; MIRKIN, LD. Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition: clinical and histopathologic observations. *Journal of Pediatric Surgery* 1982;17:463-468.
098. HOFMANN, AF. The enterohepatic circulation of bile acids in cholestasis. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Acad. Publishers, 1992. Cap.10, p.105-117.
099. HOLZBACK, RT. Gallbladder stasis: consequence of long-term parenteral hyperalimentation and risk factor for cholelithiasis. *Gastroenterology* 1983; 84:1055-1058.
100. HOSMER, DW; LEMESHOW, S. *Applied logistic regression* New York, Wiley, 1989.
101. HUGHES, CA; TALBOT, IC; DUCKER, DA; HARRAN, MJ. Total parenteral nutrition in infancy: effect on the liver and suggested pathogenesis. *Gut* 1983; 24:241-248.
102. JACOBS, RF; TABOR, DR. Interações celulares imunes durante a sepse e a agressão séptica. GELMAN, A; COSENDEY, EB; TARANTO, G. (trad) *Clínicas de Terapia Intensiva* 1989;1:9-28.
103. JACQUEMIN, E; SALIBA, E; BLOND, MH; CHANTEPIE, A; LAUGIER, J. Liver dysfunction and acute cardiocirculatory failure in children. *European Journal of Pediatrics* 1992;151:731-734.
104. JAFFE, DM; FLEISCHER, GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991;87:670-674.
105. JENDRASSIK, L; GROFF, P. Vereinfachte photometrische methoden zur Bestimmung der Blutbilirubins. *Biochemische Zeitschrift (Berlin)* 1938;297:81-89.
106. KANTER, RK; WEINER, LB. Pediatric life-threatening infections. In: SHOEMAKER, W. (editor). *Textbook of Critical Care*, 2.ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1989. Cap.92, p.825-830.
107. KAPLAN, SL. Bacteremia and endotoxin shock. In: FEIGIN, RD; CHERRY, JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2.ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1987. V.1, cap.23, p.910-920.
108. KARKOW, FJA. Opções e indicações do suporte nutricional: uma visão reflexiva. *Revista da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral* 1984;1:7-9.
109. KENNY, JF; MEDEARIS, DN; KLEIN, SW; DRACHMAN, RH; GIBSON, LE. An outbreak of urinary tract infections and septicemia due to *Escherichia coli* in male infants. *Journal of Pediatrics* 1966;68: 530-541.
110. KERNER, JA. Monitoring of pediatric parenteral nutrition in the hospital and at home. In: LEBENTHAL, E. (editor). *Total Parenteral Nutrition* New York, Raven Press, 1986. p.231-244.
111. KESSLER, CJ; HEITLINGER, LA; LEBENTHAL, E. Total parenteral nutrition and diseases of the gastrointestinal tract. In: LEBENTHAL, E. (editor) *Total Parenteral Nutrition*. New York, Raven Press, 1986. p.483-500.

112. KLEIN, GL; BERQUIST, WE; AMENT, ME; COBURN, JW; MILLER, NL; ALFREY, AC. Hepatic aluminum accumulation in children on total parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1984; 3:740-743.
113. KLEIN, S; NEALON, WH. Hepatobiliary abnormalities associated with parenteral nutrition. *Seminars in Liver Diseases* 1988;8:237-246.
114. KLEINBAUM, DG; KUPPER, CC; MORGENSTERN, H. Epidemiologic Research, principles and quantitative methods. New York, Van Nostrand Reinhold, 1982, 529p.
115. KNOCHEL, JP. Complications of total parenteral nutrition. *Kidney International* 1985;27:489-496.
116. KUBOTA, A; OKADA, A; NEZU, R; KAMATA, S; IMURA, K; TAKAGI, Y. Hyperbilirubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988; 12:602-606.
117. LaBRECQUE, DR. Cholestasis in the critically ill patient. In: HOOFNAGLE, JH; GOODMAN, Z. (coord.) *Liver Biopsy Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver disease.* Chicago, American Association for the Study of Liver Disease / Postgraduate Course, 1991. p.39-64.
118. LAMBERT, JR; THOMAS, SM. Metronidazole prevention of serum liver enzyme abnormalities during total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985;9:501-503.
119. LAMEU, EB. Alterações hepáticas induzidas pelo suporte nutricional parenteral. *Curso de Pós-Graduação (Área de Concentração Gastroenterologia)* da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro, 1986.
120. LEFKOWITCH, JH. Cholestasis in the critically ill: pathology. In: HOOFNAGLE, JH; GOODMAN, Z. (coord) *Liver Biopsy Interpretation for the 1990's. Clinicopathologic correlations in liver disease.* Chicago, American Association for the Study of Liver Disease / Postgraduate Course, 1991. p.65-75.
121. LEMBO, RM; RUBIN, DH; KROWCHUK, DP; McCARTHY, PL. Peripheral white blood cell counts and bacterial meningitis. Implications regarding diagnostic efficacy in febrile children. *Pediatric Emergency Care* 1991;7:4-11.
122. LINDOR, KD; FLEMING, CR; ABRAMS, A; HIRSCHKORN, MA. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *Journal of American Medical Association* 1979;241:2398-2400.
123. MANGINELLO, FP; JAVITT, NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *Journal of Pediatrics* 1979; 94:296-298.
124. MEAKINS, JL; WICKLUND, B; FORSE, A; McLEAN, APH. The surgical intensive care unit: current concepts in infection. *Surgical Clinics of North America* 1980;60:117-132.
125. MEITES, S; HOGG, CK. Direct spectrophotometry of total serum bilirubin in the newborn. *Clinical Chemistry* 1960;6:421-433.
126. MERRITT, RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986;5:9-22.
127. ____; SHAH, PH; HACK, SL; HENTON, D; SMITH, T; THOMAS, DW; SINATRA, FR. Treatment of protracted diarrhea of infancy. *American Journal of Diseases of Children* 1984;138:770-774.
128. ____; SUSKIND, RM. Nutritional survey of hospitalized pediatric patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 1979;32:1320-1325.
129. MERRITT, WT. Nosocomial infections in the Pediatric Intensive Care Unit. In: ROGERS, MC. (editor) *Textbook of Pediatric Intensive Care.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1987. V.2, cap.25, p.755-785.
130. MESSING, B; BORIES, C; KUNSTLINGER, F; BERNIER, JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 1983;84:1012-1019.

131. MILLER, DJ; KEETON, GR; WEBBER, BL; SAUNDERS, SJ. Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology* 1976;71:94-97.
132. MONTGOMERY, AB; STAGER, MA; CARRICO, J; HUDSON, LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Diseases* 1985;132:485-489.
133. MOTALA, C; IRELAND, JD; HILL, ID; BOWIE, MD. Cholestatic disorders of infancy - aetiology and outcome. *Journal of Tropical Pediatrics* 1990;36: 218-222.
134. MOWAT, AP. Laboratory assessment of hepatobiliary disease. In: _____. *Liver Disorders in Childhood*. 2.ed. London, Butterworths, 1987. Cap.10, p.366- 384.
135. _____. Liver disease associated with total parenteral nutrition. In: _____. *Liver Disorders in Childhood* 2.ed. London, Butterworths, 1987. Cap.4, p.57-60.
136. _____. Liver disorders caused by drugs or environmental toxins. In: _____. *Liver Disorders in Childhood*. 2.ed. London, Butterworths, 1987. Cap.10, p.151-165.
137. MULLEN, JL; BUZBY, GP; MATTHEWS, DC; SMALE, BF; ROSATO, EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative nutritional support. *Annals of Surgery* 1980;192:604-613.
138. NANJI, AA; ANDERSON, FH. Sensitivity and especificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985; 9:307-308.
139. NARVAEZ, GA; CRAVO, D. Infecção relacionada a cateter venoso: estudo retrospectivo em um hospital geral. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre)* 1990;2:92-96.
140. _____.; PAZ, VS; RIBEIRO, MAS; LOPES, MV; PITREZ Fo, MLS; BERQUO, L; EINLOFT, PR; GARCIA, PCR. Infecções hospitalares em pediatria - a realidade de um hospital universitário (abstracts). *Arquivos Brasileiros de Medicina* 1991;65:105S.
141. NEALE, G; CAUGHEY, DE; MOLLIN, DL; BOOTH, CC. Effects of intrahepatic and extrahepatic infection on liver function. *British Medical Journal* 1966; 1:382-387.
142. NG, SH; RAWSTRON, JR. Urinary tract infections presenting with jaundice. *Archives of Diseases in Childhood* 1971;122:39-41.
143. NUNES, G; BLAISDELL, FW; MARGARETTEN, W. Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. *Archives of Surgery* 1970;100:546-556.
144. Ordem de Serviço INAMPS/DAS nº 172, de 20 de setembro de 1989. Disposição sobre a realização dos procedimentos de Suporte Nutricional. Brasília, 1989.
145. ORENSTEIN, SR. Enteral versus parenteral therapy for intractable diarrhea of infancy: A prospective randomized trial. *Journal of Pediatrics* 1986; 109:277-286.
146. PALLARES, R; SITGES-SERRA, A; FUENTES, J; SITGES-CREUS, A; GUARDIA, J. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983;1:758-759
147. PALMER, RH. Bile acids, liver injury and liver disease. *Archives of Internal Medicine* 1972;130: 606-617.
148. PATTERSON, K; KAPUR, SP; CHANDRA, RS. Hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic infant after prolonged parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics* 1985;106:797-800.
149. PEDEN, VH; WITZLEBEN, CL; SKELTON, MA. Total parenteral nutrition (letter). *Journal of Pediatrics* 1971;78:180-181.
150. _____.; KARPEL, JT. Total parenteral nutrition in premature infants. *Journal of Pediatrics* 1972; 81:137-144.

151. PEREIRA, GR; SHERMAN, MS; DiGIACOMO, J; ZIEGLER, M; ROTH, K; JACOBOWSKI, D. Hyperalimentation-induced cholestasis. *American Journal of Diseases of Children* 1981;135:842-845.
152. PINILLA, JC; ROSS, DF; MARTIN, T; CRUMP, H. Study of the incidence of intravascular catheter infection and associated septicemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1983;11:21-25.
153. PIROVINO, M; MEISTER, F; RUBLI, E; KARLAGANIS, G. Preserved cytosolic and synthetic liver function in jaundice of severe extrahepatic infection. *Gastroenterology* 1989;96:1589-1595.
154. PITREZ, JLB. Abordagem geral do paciente crítico e do desempenho da equipe. In: _____. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. Cap.1, p.17-32.
155. _____.; GARCIA, PCR; CARVALHO, PRA. Choque séptico na infância. Parte I - estudo de 53 casos. *Jornal de Pediatria* 1983; 55:231-241.
156. PIVA, JP; CARVALHO, PRA; GARCIA, PCR. Nutrição parenteral em situações especiais. In: _____.; _____.; _____. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1992. Cap.32, p.665-680.
157. PIVA, TR; CARVALHO, PRA; TROTTA, EA. Avaliação nutricional dos pacientes internados em 1980 e 1990 na UTIP - HCPA. *27 Congresso Brasileiro de Pediatria*, Porto Alegre, 1991. p.193 (anais).
158. POLLACK, MM; WILEY, JS; HOLBROOK, PR. Early nutritional depletion in critically ill children. *Critical Care Medicine* 1981;9:580-582.
159. _____.; _____.; _____.; KANTER, R. Malnutrition in critically ill infants and children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1982;6:20-24.
160. POPPER, H. Cholestasis. *Annals of Review Medicine* 1968;19:39-56.
161. POSTUMA, R; TRAVENEN, CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979;63:110-115.
162. PROLLA, I; PIVA, TR; FELDENS, C; NORA, A; TROTTA, EA; CARVALHO, PRA. Estudo preliminar do deficit de oferta protéico-calórica em crianças hospitalizadas em UTI. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA, 4, 1992, Belo Horizonte. *Anais... Belo Horizonte, SBP, 1992.* p.43.
163. RAGER, R; FINEGOLD, MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible. *Journal of Pediatrics* 1975;86:264-269.
164. Recommended Dietary Allowances. 9.ed. Washington, National Academy of Sciences, National Research Council Food and Nutrition Board, 1980.
165. RELATÓRIO ANUAL. Londrina, Paraná. UEL, Comissão de Controle de Infecção, 1988.
166. ROLLINS, CJ; ELSEBERRY, VA; POLLACK, KA; POLLACK, PF; UDALL Jr, JN. Three-in-one parenteral nutrition: a safe and economical method of nutritional support for infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14:290-294.
167. ROONEY, JC; HILL, DJ; DANKS, DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *American Journal of Diseases of Children* 1971;122: 39-41.
168. ROSLYN, JJ; BERQUIST, WE; PITT, HA; MANN, LL; KANGARLOO, H; DenBESTEN, L; AMENT, ME. Increased risk of gallstones in children receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1983;71:784-789.
169. RUFFIER, CP. Novos aspectos do suporte nutricional para pacientes pediátricos: formulações de aminoácidos. *Revista da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral* 1984;3:18-20.
170. _____.; KIPPER, DJ. Nutrição parenteral. In: PIVA, JP; CARVALHO, PRA; GARCIA, PCR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1992. Cap.31, p.637-663.

171. RUFFIER, CP; PEREIRA, G. Nutrição parenteral em recém-nascidos - I. *Jornal de Pediatria* 1986;61: 327-331.
172. ____; _____. Nutrição parenteral em recém-nascidos. II - Emulsão de lipídios. *Jornal de Pediatria* 1987;62:36-38.
173. ____; _____. Nutrição parenteral em recém-nascidos.III - Carboidrato. *Jornal de Pediatria* 1987;62:77-79.
174. RYAN, JA; ABEL, RM; ABBOTT, WM; HOPKINS, CC; CHESNEY, TMcC; COLLEY, R; PHILLIPS, K; FISCHER, JE. Catheter complications in total parenteral nutrition. *New England Journal of Medicine* 1974; 290:757-761.
175. SANDERS, RA; SHELDON, GF. Septic complications of total parenteral nutrition. A five year experience. *American Journal of Surgery* 1976;132:214-220.
176. SAX, HC; BOWER, RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988;12:615-618.
177. SCHARSCHMIDT, BF. Bile formation and cholestasis. In: ZAKIM, D; BOYER, TD. *Hepatology - A Textbook of Liver Disease*, 2.ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990. V.1, cap.12, p.303-340.
178. SCHOLMERICH, J; STRAUB, R. Mechanisms of bile salt toxicity. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Academic Publishers, 1992. Cap.9, p.83-103.
179. SEASHORE, JH. Metabolic complications of parenteral nutrition in infants and children. *Surgical Clinics of North America* 1980;60:1239-1252.
180. SEELER, RA; HAHN, K. Jaundice in urinary tract infection in infancy. *American Journal of Diseases of Children* 1969;118:553-558.
181. SHAYEVITZ, JR; WEISSMAN, C. Nutrition and metabolism in the critically ill child. In: ROGERS, MC. (editor). *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987. V.2, cap.28, p.943-978.
182. SHERLOCK, S. *Diseases of the Liver and Biliary System* 8.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1989. 749p.
183. SHELDON, GF; PETERSON, SR; SANDERS, R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Archives of Surgery* 1978;113:504-508.
184. SIEGEL, S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. Tokyo, Kogakusha Co., 1956.
185. SILVEIRA, TR; PIRES, ALG. Icterícia colestática neonatal. In: PENA, FJ; WEHBA, J; FAGUNDES NETO, U. *Gastroenterologia Pediátrica*, 2.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1991. Cap.51, p.465-487.
186. SILVEIRA-MONTENEGRO, T; PEREIRA-LIMA, J. Icterícia por infecção urinária. *Jornal de Pediatria* 1977;43:227-230.
187. SMITH, AL. Approach to infections in the Pediatric Intensive Care Unit. In: MORRAY, JP. (editor). *Pediatric Intensive Care*. Norwalk, Appleton & Lange, 1987. Cap.40, p.403-415.
188. SONDHEIMER, JM; BRYAN, H; ANDREWS, W; FORSTNER, GG. Cholestatic tendencies in premature infants on and off parenteral nutrition. *Pediatrics* 1978;62:984-989.
189. SPRUNG, CL. Definitions of sepsis - have we reached a consensus ? (editorial) *Critical Care Medicine* 1991;19:849-851.
190. SPURR, SG; GRYLACK, LJ; METHA, NR. Hyperalimentation-associated neonatal cholestasis: effect of oral gentamicin. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1989;13:633-636.

191. Standards for nutrition support. Hospitalized pediatric. ASPEN, EUA. *Nutrition in Clinical Practice* 1989;4:33-37.
192. STANKO, KT; NATHAN, G; MENDELOW, H; ADIBI, SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1987;92:197-202.
193. STEGINK, LD. Amino acids in pediatric parenteral nutrition. *American Journal of Diseases of Children* 1983;137:1008-1016.
194. SUCHY, FJ; BALISTRERI, WF; HEUBI, JE; SEARCY, JE; LEVIN, RS. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 1981;80:1037-1041.
195. ____; MULLICK, FG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis. In: BALISTRERI, WF; STUCKER, JT. *Pediatric Hepatology*. New York, Hemisphere Publishers, 1990. Cap.3, p.29-40.
196. SZASZ, G. A kinetic photometric method for serum glutamyl-transpeptidase. *Clinical Chemistry* 1969; 15:124-136.
197. TABACOW, MA; PATRICIO, FRS; FAGUNDES NETO, U; STAVALE, JN. Colestase intra-hepática associada ao uso da nutrição parenteral prolongada em lactentes. *Jornal de Pediatria* 1981;51:338-340.
198. TANNURI, U. Nutrição parenteral em veia periférica na criança. Estado atual. *Revista da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral* 1984;1:14-15.
199. TELLES Jr, M. A unidade de terapia intensiva em pediatria. In: WONG, A. (coord) *Terapia Intensiva em Pediatria*. São Paulo, Sarvier, 1982. p.3-16.
200. TOULOUKIN, RJ; SEASHORE, JH. Hepatic secretory obstruction with total parenteral nutrition in the infant. *Journal of Pediatric Surgery* 1975;10: 353-360.
201. TROTTA, EA. Nutrição parenteral total. In: PITREZ, JLB. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. p.111-119.
202. ____; CARVALHO, PRA; PROCIANOY, RS. Incidência de sepse e síndrome séptica, e mortalidade por choque séptico em crianças - estudo de 1 ano. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 27, 1991. Porto Alegre. *Anais ...* Porto Alegre, SBP, 1991. p.191.
203. TRIGER, DR; BOYER, TD; LEVIN, J. Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. *Gut* 1978;19:935-939.
204. Uso de medicamentos essenciais. *Serie de Informes Tecnicos*. Ginebra. N.770, p.33-53, 1988.
205. Uso de medicamentos essenciais. *Serie de Informes Tecnicos*. Ginebra. N.770, p.63, 1988.
206. UTILLI, R; ABERNATHY, CO; ZIMMERMAN, HJ. Cholestasis effects of Escherichia coli endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976;70:248-253.
207. ____; ____; _____. Inhibition of Na⁺, K⁺ - Adenosinetriphosphatase by endotoxin: A possible mechanism for endotoxin-induced cholestasis. *Journal of Infectious Diseases* 1977;136:583-587.
208. VERMILLION, SE; GREGG, JA; BAGGENSTOSS, AH; BARTHOLOMEW, LG. Jaundice associated with bacteremia. *Archives of Internnal Medicine* 1969; 124:611-618.
209. VILEISIS, RA; INWOOD, RJ; HUNT, CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *Journal of Pediatrics* 1980;96:893-897.
210. ____; SORENSEN, K; GONZALEZ-CRUSSI, F; HUNT, CE. Liver malignancy after parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics* 1982;100:88-90.

211. VONK, RJ; KUIPERS, F; SMIT, MJ; ELZINGA, H; BIJLEVELD, CMA; WOLTERS, BG; RAUTENSCHLEIN, M; STELLAARD, F. Bile acid metabolism in children. In: LENTZE, M; REICHEN, J. (editors). *Paediatric Cholestasis - Novel Approaches to Treatment*. London, Kluwer Academic Publishers, 1992. Cap.3, p.27-38.
212. WEISSMAN, C; CHIOLERO, R; ASKANAZY, J; GIL, KM; ELWYN, D; KINNEY, JM. Intravenous infusion of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsion. *Critical Care Medicine* 1988;16:1183-1190.
213. WELLLIVER, RC; McLAUGHLIN, S. Unique epidemiology of nosocomial infection in a Children's Hospital. *American Journal of Diseases of Children* 1984; 138:131-135.
214. WERSHIL, BK. Infection and Parenteral Nutrition. In: LEBENTHAL, E. (editor). *Total Parenteral Nutrition* New York, Raven Press, 1986. p.341-349.
215. WHITINGTON, PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985; 5:693-696.
216. WILKINSON, JD; POLLACK, MM. Falência de Múltiplos Órgãos. MENDONÇA, EA (trad) In: PIVA, JP; CARVALHO, PRA; GARCIA, PCR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1992. Cap.35, p.703-709.
217. ____; ____; GLASS, NL; KANTER, RK; KATZ, RW; STEINHART, CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatrics* 1987; 111:324-328.
218. WILSON, C. Sepsis. In: MORRAY, JP. (editor) *Pediatric Intensive Care*. Norwalk, Appleton & Lange, 1987. Cap.39, p.397-402.
219. WOLF, A; POHLANDT, F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 8:297-303.
220. WOLFE, BM; RYDER, MA; NISHIKAWA, RA; HALSTED, CH; SCHMIDT, BF. Complications of parenteral nutrition *American Journal of Surgery* 1986;152:93-99.
221. YOUNG, GA; CHEM, C; ZEIDERMAN, MR; THOMPSON, M; McMAHON, MJ. Influence of preoperative intravenous nutrition upon hepatic protein synthesis and plasma proteins and amino acids. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1989;13:596-602.
222. ZAHAVI, I; SHAFFER, EA; GALL, DG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: acute studies in infant and adult rabbits. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1985;4:622-627.
223. ZANON, U; RAMALHO, JD; PEREIRA, LP; ROSENFELD, RS. Infecções hospitalares na unidade de tratamento intensivo. In: ZANON, U; NEVES, J. (editor) *Infecções Hospitalares*. Rio de Janeiro, Medsi, 1987. p.737-756.
224. ZIEGLER, M; JAKOBOWSKI, D; HOELZER, D; EICHELBERGER, M; KOOP, CE. Route of pediatric parenteral nutrition: proposed criteria revision. *Journal of Pediatric Surgery* 1980;15:472-476.
225. ZIMMERMAN, HJ; FANG, M; UTILLI, R; SEEFF, LB; HOOFNAGLE, J. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology* 1979;77:362-374.
226. ____; MULLICK, FG. Drug-induced Hepatic Disease. In: BALISTRERI, WF; STOCKER, JT. (editors) *Pediatric Hepatology*. New York, Hemisphere Publ. Corp., 1990. Cap.10, p.223-256.
227. ZIMMERMAN, JJ. Oxyradical species and their relationship to pathophysiology in pediatric critical care illness. *Critical Care Clinics* 1988; 4:645-660.

SUMMARY

After years of investigation, the basic causes of total parenteral nutrition-associated cholestasis (TPN-AC) still remain uncertain. Attempts to correlate TPN-AC with specific risk factors, as illness, intravenous solution, etc., were not successful. We seem to be facing a multifactorial pathogenesis. TPN-AC has been sufficiently documented in adults and neonates, but not in children beyond the neonatal period.

Two studies were done in order to analyse the incidence and risk factors for TPN-AC in this age group. The first, a retrospective study evaluated 113 Intensive Care Unit (UCI) patients, between 1 month and 14 years of age. All patients were submitted to TPN for more than 5 consecutive days. The overall incidence of cholestasis was 18%, but in patients younger than 6 months it was very important ($p=0,06$) (26% vs 12%). The incidence was also higher ($p=0,01$) in patients that use PN for more than 2 weeks (25% vs 8%), as well as in patients with severe infection ($p=0,02$) (24% vs 3%). Cholestasis was predominant in patients admitted with severe infection, and in those critically ill at admission. On the average cholestasis appeared 17.6 days after TPN inception, with a range of 5 to 35 days.

Enteral starvation, organic failures, and use of drugs were not significant in determining cholestasis. Logistic regression controlling the simultaneous effect of age, TPN duration, and severe infection, has shown that in patients with less than 6 months the relative risk was 2.6; in patients with TPN longer than 2 weeks it was 3.1; and in patients with severe infection it was 7.4.

The second study considered prospectively data on 30 ICU patients in similar conditions as the first ones, except for the use of TPN, and the fact that all patients had severe infection. The overall incidence of cholestasis was 17%, and such diagnosis was made at the same time as that of the infection. The median age of cholestasis patients was 15 months, and that of the cholestasis-free group was 10 months. Cholestasis was predominant in patients admitted with severe infection, and those critically ill. Blood transfusion, organic failure, and use of drugs also were not significant factors.

The second study indicated also a poor correlation ($r=0,1$) between gamma-glutamyltransferase and 5'-Nucleotidase (5'N), and direct bilirubin. But the average of 5'N increased ($p=0,03$) in cholestasis patients group.

As observed, TPN-AC in children beyond neonatal period is a relatively frequent event, and severe infection is the most important risk factor for cholestasis.

APÊNDICE A

TABELA A.1 - RESUMO DOS DADOS DOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE (Estudo Retrospectivo)

PAC. No.	Sexo	Idade (meses)	Gravidade (SCC)	Duração NP (dias)	Compos. sol.AA	V.Gast. Simult.	Transf.	Falências Orgânicas	No. (*) Medic.	Infecção Grave	Agente Etiolog.	Ap. Colest. (dias)	B.Total # (m/dl)	B.Direta # (mg/dl)	Confirm. Histolog.	Desfecho
1	M	1	3	12	SA	Nao	Sim	Nao	8	Sim	S.aureus	12	7.6	4.0	NR	Alta
2	F	2	3	40	SA	Nao	Sim	Nao	18	Sim	P.aeruginosa	25	3.5	2.7	Sim	Alta
3	M	2	2	46	SA	Sim	Sim	Nao	11	Sim	S.aureus	26	2.0	1.2	NR	Alta
4	F	3	4	90	SP	Sim	Sim	Sim	22	Sim	S.aureus	35	2.2	0.6	NR	Alta
5	F	3	4	14	SP	Sim	Sim	Sim	6	Sim	S.aureus	7	1.0	0.5	NR	Alta
6	F	4	3	16	SA	Nao	Sim	Nao	18	Sim	S.epidermidis	6	1.5	0.6	NR	Obito
7	M	4	2	42	SP	Sim	Sim	Nao	17	Sim	S.aureus	24	3.7	1.8	NR	Alta
8	F	5	4	31	SP	Sim	Sim	Nao	11	Sim	N.IDENTIFICADO	9	2.1	1.2	NR	Alta
9	F	5	3	27	SA	Sim	Sim	Nao	8	Sim	S.aureus	19	1.7	0.6	NR	Obito
10	F	5	3	37	SP	Nao	Sim	Sim	15	Sim	Candida sp.	35	4.5	3.3	Sim	Obito
11	M	5	3	11	SP	Sim	Sim	Sim	11	Sim	P.aeruginosa	11	1.1	0.9	Sim	Obito
12	M	6	3	8	SP	Nao	Sim	Nao	10	Sim	S.aureus	5	2.9	1.9	NR	Alta
13	M	7	3	24	SA	Sim	Sim	Nao	10	Sim	N.IDENTIFICADO	5	1.7	0.6	NR	Alta
14	M	7	4	31	SP	Nao	Sim	Sim	15	Sim	Candida sp.	25	10.0	7.0	NR	Alta
15	M	12	3	21	SA	Nao	Sim	Sim	5	Sim	S.epidermidis	6	1.8	1.1	NR	Alta
16	M	12	2	36	SA	Nao	Sim	Nao	2	Nao	-	16	1.4	0.6	NR	Alta
17	M	14	4	25	SA	Sim	Sim	Sim	10	Sim	K.pneumoniae	22	1.6	1.2	NR	Obito
18	F	18	4	25	SP	Nao	Sim	Sim	17	Sim	N.IDENTIFICADO	21	2.6	1.6	NR	Obito
19	F	38	2	46	SP	Sim	Sim	Sim	10	Sim	S.aureus	30	1.7	0.6	NR	Obito
20	M	44	4	28	SP	Nao	Sim	Sim	11	Sim	N.IDENTIFICADO	7	2.5	1.9	NR	Obito

Legenda: SCC, Sistema de Classificação Clínica; AA, aminoácidos; SA, solução adultos; SP, solução pediátrica; NR, não realizado; Transf, transfusões; Ap. Colest., aparecimento colestase pós início NP.

(*) Tabela A.3 discrimina medicamentos utilizados; (#) por ocasião do diagnóstico de colestase.

TABELA A.2. DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE
(ESTUDO RETROSPECTIVO)

PAC./	SEG.	(0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	BT	1,2	6,9	7,6*							
	BD	0,2	-	4,0							
	AST	-	39	39							
	ALT	-	39	30							
2	BT	1,0	0,8	0,9	3,5	5,3	16,8*				
	BD	0,1	0,2	0,1	2,7	3,7	12,6				
	AST	67	40	85	37	49	156				
	ALT	41	71	21	25	-	160				
3	BT	0,6	-	0,5	2,0	1,4	0,6*				
	BD	0,1	-	0,1	1,2	0,8	0,1				
	AST	65	-	92	37	126	168				
	ALT	39	-	90	21	95	116				
4	BT	0,5	0,9	0,9	0,6	2,2	0,9	0,6	-	0,6	-*
	BD	0,1	0,1	0,1	0,1	0,6	0,1	0,1	-	0,1	-
	AST	19	67	70	57	46	52	32	-	17	28
	ALT	14	83	56	83	46	57	30	-	52	64
5	BT	1,0	1,0	0,8*							
	BD	0,2	0,5	0,1							
	AST	45	-	-							
	ALT	26	-	-							
6	BT	0,4	1,5	12,0+							
	BD	0,1	0,6	10,7							
	AST	11	35	9							
	ALT	48	35	11							
7	BT	1,0	1,2	0,8	3,7	1,4	0,6*				
	BD	0,1	0,2	0,1	1,8	1,0	0,1				
	AST	20	27	17	-	11	14				
	ALT	26	32	24	-	24	21				
8	BT	0,9	2,1	6,6	33,5	7,5*					
	BD	0,1	1,2	4,7	29,0	0,7					
	AST	28	21	16	36	88					
	ALT	21	21	16	34	102					
9	BT	0,6	0,9	1,7	4,1+						
	BD	0,1	0,1	0,6	2,5						
	AST	27	26	20	-						
	ALT	12	12	10	-						
10	BT	0,5	0,5	1,1	0,5	4,5+					
	BD	0,1	0,1	0,2	0,1	3,3					
	AST	31	16	37	51	143					
	ALT	22	10	18	49	215					
11	BT	0,8	0,6	1,1+							
	BD	0,2	0,1	0,9							
	AST	26	18	78							
	ALT	26	19	78							

Tabela A.2 - Continuação

PAC./	SEG.	(0)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	BT	1,0	2,9*								
	BD	0,2	1,9								
	AST	22	24								
	ALT	12	14								
13	BT	1,5	1,7	0,7	0,5*						
	BD	0,2	0,6	0,1	0,1						
	AST	23	28	25	23						
	ALT	28	51	18	19						
14	BT	1,0	1,4	-	10,0	1,3*					
	BD	0,2	0,4	-	7,0	0,7					
	AST	34	35	-	21	38					
	ALT	27	14	-	14	30					
15	BT	1,0	1,8	0,6*							
	BD	0,1	1,1	0,1							
	AST	26	20	28							
	ALT	25	18	11							
16	BT	0,9	0,8	1,4	1,7*						
	BD	0,1	0,1	0,6	-						
	AST	16	32	95	70						
	ALT	19	32	144	120						
17	BT	0,9	0,5	1,2	1,6+						
	BD	0,1	0,1	0,2	1,2						
	AST	48	28	28	16						
	ALT	81	26	21	12						
18	BT	0,9	0,4	0,6	2,6+						
	BD	0,1	0,1	0,1	1,6						
	AST	13	17	14	30						
	ALT	7	19	18	39						
19	BT	1,2	1,5	0,8	1,7	3,4+					
	BD	0,2	0,2	0,1	0,6	1,0					
	AST	20	22	14	40	85					
	ALT	11	15	9	76	46					
20	BT	0,5	2,5	0,6	0,5+						
	BD	0,1	1,9	0,1	0,1						
	AST	25	30	33	23						
	ALT	22	16	29	36						

SEG. - seguimento; (0) - equivale ao dia do início da NP; (*) - suspensão da NP; (+) - óbito; (*italico*) - resultados dos exames na ocasião do diagnóstico de colestatase.

TABELA A.3. DISCRIMINAÇÃO DOS MEDICAMENTOS USADOS PELOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE (ESTUDO RETROSPECTIVO)*

PACIENTE	NOME DOS MEDICAMENTOS
01	Ampicilina, Cefalotina, Cloranfenicol, Gentamicina, AAS, Acetaminofen, Meperidina, Cimetidina.
02	Amicacina, Carbenicilina, Cefoxitina, Colistin, Nistatina, Oxacilina, Tobramicina, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Cimetidina, Colestiramina, Hidróxido Alumínio, Hidróxido Magnésio, Loperamida, Dexametasona, Digoxina, Furosemide
03	Amicacina, Nistatina, Oxacilina, Penicilina, Acetaminofen, Dipirona, Colestiramina, Loperamida, Diazepan, Difetil-hidantoina, Fenobarbital.
04	Amicacina, Cefotaxime, Cefoxitina, Clindamicina, Cloranfenicol, Oxacilina, Penicilina, Sulfametoxazol, Trimetoprim, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Cimetidina, Hidróxido Alumínio, Hidróxido Magnésio, Metoclopramida, Fenobarbital, Aminofilina, Digoxina, Dopamina, Furosemide, Salbutamol.
05	Amicacina, Ampicilina, Ceftriaxone, Gentamicina, Acetaminofen, Cimetidina.
06	Amicacina, Cefalotina, Cefoxitina, Gentamicina, Oxacilina, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Cimetidina, Colestiramina, Hidróxido Alumínio, Hidróxido Magnésio, Dexametasona, Furosemide, Óxido Nitroso, Succinil-colina.
07	Amicacina, Anfotericina B, Carbenicilina, Cefoxitina, Clindamicina, Nistatina, Oxacilina, Sulfametoxazol, Tobramicina, Trimetoprim, Acetaminofen, Dipirona, Cimetidina, Metoclopramida, Prometazina, Fenobarbital, Óxido Nitroso.
08	Amicacina, Anfotericina B, Carbenicilina, Cefalotina, Cefotaxime, Clindamicina, Metronidazol, Oxacilina, Vancomicina, Acetaminofen, Dipirona
09	Amicacina, Ampicilina, Cefalotina, Cloranfenicol, Nistatina, Tobramicina, Acetaminofen, Dipirona.
10	Amicacina, Cefoxitina, Clindamicina, Gentamicina, Nistatina, Sulfametoxazol, Trimetoprim, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Cimetidina, Metoclopramida, Dopamina, Acetazolamida, Óxido Nitroso.
11	Amicacina, Ampicilina, Anfotericina B, Cefoxitina, Ceftazidime, Gentamicina, Imipenem, Norfloxacin, Vancomicina, Dipirona, Cimetidina.
12	Amicacina, Cefalotina, Cefoxitina, Gentamicina, Metronidazol, Oxacilina, Tobramicina, Dipirona, Meperidina, Óxido Nitroso.
13	Amicacina, Cefalotina, Cefoxitina, Gentamicina, Oxacilina, Penicilina, Tobramicina, AAS, Acetaminofen, Dipirona.
14	Amicacina, Ampicilina, Anfotericina B, Cefotaxime, Cloranfenicol, Vancomicina, AAS, Acetaminofen, Dipirona, Cimetidina, Difetil-hidantoina, Hidrocortisona, Aminofilina, Furosemide, Salbutamol.
15	Amicacina, Cloranfenicol, Oxacilina, Dipirona, Cimetidina.
16	Ampicilina, AAS.
17	Amicacina, Cefoxitina, Gentamicina, Oxacilina, Meperidina, Diazepan, Fenobarbital, Cimetidina Óxido Nitroso, Ketamina.
18	Amicacina, Ampicilina, Cefoxitina, Cloranfenicol, Vancomicina, AAS, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Cimetidina, Diazepan, Difetil-hidantoina, Fenobarbital, Dexametasona, Furosemide, Óxido Nitroso, Succinilcolina.
19	Amicacina, Cefoxitina, Nistatina, Acetaminofen, Dipirona, Meperidina, Metoclopramida, Diazepan, Difetil-hidantoina, Primidona.
20	Cefotaxime, Cetoconazol, Gentamicina, Oxacilina, Perfloxacin, Vancomicina, Dipirona, Cimetidina, Metoclopramida, Dopamina, Dobutamina.

* medicamentos utilizados durante todo o período de seguimento; AAS - ácido acetil-salicílico.

TABELA A.4 - RESUMO DOS DADOS DOS PACIENTES DO GRUPO COM COLESTASE (Estudo retrospectivo)

PAC. No.	Sexo	Idade (meses)	Gravidade (SCC)	Sítio de Infecção	Agente Etiolog.	Falências Orgânicas	Transf.	No.Medic. Prévios	B.Total (mg/dl)	B.Direta (mg/dl)	GGT (UI/l)	5N (UI/l)	AST (UI/l)	ALT (UI/l)	Desfecho
6	F	15	4	Sepse	E.Aerogenes	Sim	Sim	1	1.7	0.9	85	27	4780	662	Óbito
22	M	7	4	TGI	N.IDENTIFICADO	Nao	Nao	0	1.1	0.6	42	38	99	83	Alta
23	M	2	4	SNC	N.IDENTIFICADO	Nao	Nao	2	0.8	0.5	56	-	33	30	Alta
25	F	82	4	TCSC	FLORA MISTA	Sim	Nao	3	1.7	0.8	24	23	47	44	Alta
27	M	22	3	T.Resp.	H.influenzae	Nao	Nao	1	5.4	4.4	66	13	32	118	Alta

Legenda: SCC, Sistema de Classificação Clínica; Transf., Transfusões; Resultados de exames por ocasião do diagnóstico de colestase

APÊNDICE B

CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS SOBRE O USO DA NUTRIÇÃO PARENTERAL

Ao longo do período de observação do estudo foi mantida a mesma rotina para utilização da NP na UTI, da qual são salientados quatro aspectos fundamentais: (1) indicação da NP conforme citado na descrição dessa variável no texto (Tabela 2.4); (2) planejamento e cálculo das necessidades de nutrientes específicas para cada paciente; (3) preparo individualizado das soluções de nutrientes conforme prescrição médica; e (4) controle clínico-laboratorial sistemático do paciente em regime de NP.

1. Planejamento da Solução

O planejamento e cálculo dos nutrientes ofertados ao paciente foi baseado nas necessidades diárias de nutrientes recomendadas pelo *National Research Council Food and Nutrition Board, USA National Academy of Sciences* (164) (Tabela B.1). A oferta de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) obedeceu a um aumento gradativo, sendo que as rações totais diárias de macronutrientes básicos foram atingidas até o 5º dia de NP (Tabela B.2).

TABELA B.1. NECESSIDADES DIÁRIAS DE NUTRIENTES

NUTRIENTES	FAIXAS ETÁRIAS				
	0-5m	6-12m	1-3a	4-10a	11-14a
Proteína (g/kg)	2,2	2,0	1,8	1,5	1,0
Gordura (g)	3%AGE	3%AGE	3%AGE	-	-
Carboid. (g)	2100	2000	2000	-	5000
Kcal/kg	115	105	100	85	60H/48M
Sódio (mg)	115-350	250-750	325-975	450-1800	900-2700
Potássio (mg)	350-925	425-1275	550-1650	775-3000	1525-4575
Cálcio (mg)	360	540	800	800	1200
Fósforo (mg)	240	360	800	800	1200
Magnésio (mg)	50	70	150	250	350

Resumida de Recommended Dietary Allowances. 9.ed. Washington. National Academy of Sciences. National Research Council Food and Nutrition Board. 1980. AGE - ácidos graxos essenciais; H - homens; M - mulheres.

Para conversão de mg em mEq, utilizar:

	mEq	=	mg
sódio	1,0	=	23
potássio	1,0	=	39
cálcio	1,0	=	0
fósforo	1,0	=	31
magnésio	1,0	=	12,2

A via de acesso parenteral também foi fator determinante para uma maior ou menor oferta de nutrientes, especialmente a glicose, principal responsável pela maior carga osmótica das soluções. Geralmente, em primeiro lugar era tentada a NP pelo acesso venoso periférico, o que limitava a oferta de glicose e determinava um aumento da oferta de lipídios para obtenção de uma taxa calórica mais adequada às necessidades de cada paciente. Nas situações com previsão de uso mais prolongado da NP, ou em pacientes muito manipulados por hospitalização prolongada, era necessário utilizar o acesso central, com a vantagem de poder ser administrada uma maior oferta de carboidratos, mas com um reconhecido maior risco de complicações infecciosas.

TABELA B.2. PLANEJAMENTO DAS NECESSIDADES DE NUTRIENTES

- Ração Hídrica Diária (RHD)

Inicia com 1800-2000 ml/m² e aumenta conforme tolerância;

- Ração Proteica Diária (RPD)

Inicia com 0,5-1,0 g/kg de peso e aumenta até o 5º dia para atingir a necessidade proteica plena;

- Ração Lipídica Diária (RLD)

Inicia com 0,5-1,0 g/kg de peso e aumenta conforme tolerância (dosagem sérica de triglicerídios < 250 mg/dl) até atingir o limite de 3,0 g/kg;

- Ração Calórica Diária (RCD)

Inicia com a taxa fornecida pela oferta de carboidrato e lipídio e aumenta conforme evolução da oferta desses nutrientes e tolerância à glicose (avaliada através da glicosúria), procurando atingir a ração mais próxima da necessidade calórica calculada para a idade.

Rotina da UTIP/HCPA adaptada de TROTTA, EA. Nutrição Parenteral Total. In: PITREZ, JLB. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. p.111-119.

A oferta de nutrientes também foi regulada por limites impostos pelas condições clínicas do paciente, como, por exemplo, a restrição de líquidos na insuficiência renal e na insuficiência cardíaca, a intolerância à glicose nas situações de estresse metabólico, o aumento de triglicerídios séricos em algumas nefropatias, a insuficiente metabolização proteica nas hepatopatias, a maior demanda proteico-calórica nas situações traumáticas, e assim por diante (47,156,187).

2. Monitorização

A monitorização clínico-laboratorial do paciente submetido à NP foi realizada com o objetivo de detectar precocemente qualquer complicação metabólica decorrente da infusão intravenosa de nutrientes. Foi iniciada no momento da indicação da NP, quando, além da avaliação clínica rotineira do paciente, foi realizado o seu *perfil laboratorial de base (dia zero)*, que incluiu a dosagem sérica de glicose, sódio, potássio, cloretos, CO₂, cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, nitrogênio uréico, colesterol, triglicerídios, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, bilirrubina direta, transamina-

ses, além de hemograma completo e contagem de plaquetas. Após o início da NP, a glicosúria era controlada três a quatro vezes por dia, nos primeiros dias de NP, para monitorizar a tolerância à oferta de glicose das soluções infundidas. Também na primeira semana, foi controlada a dosagem sérica de sódio, potássio, cloretos, CO₂ e glicemia, duas a três vezes, devido às rápidas alterações que poderiam ocorrer na fase inicial da NP. Após a primeira semana, essas avaliações foram menos freqüentes (uma ou duas vezes por semana). Os demais itens da monitorização laboratorial foram avaliados a intervalos maiores em função de determinarem alterações mais tardias (110,170,201) (Tabela B.3).

TABELA B.3.MONITORIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL NA NP

TIPO DE AVALIAÇÃO	PERIODICIDADE	
	1ª Semana	Após
Avaliação clínica (*)	diária	diária
Peso	diária	diária
Estatura	mensal	mensal
Glicosúria	3-4 x/dia	1-2 x/dia
Glicemia	2-3 x	1-2 x
Na,K,Cl,CO ₂	2-3 x	1-2 x
Ca,P,Mg	1 x	1 x
Creatinina, NU	1 x	1 x
Colesterol, TG	1 x	1 x
PT, albumina	1 x	1 x
BT, BD	1 x	1 x
AST, ALT	1 x	1 x
Hemograma, plaq.	1 x	-

Rotina da UTIP/HCPA adaptada de TROTTA, EA. *Nutrição Parenteral Total*. In: PITREZ, JLB. *Tratamento Intensivo em Pediatria*, 2.ed. São Paulo, BYK, 1988. p.111-119.

(*) A avaliação clínica inclui o balanço hídrico, estado geral, alterações de pele, e sinais de infecção localizada ou sistêmica.

3. Composição das Soluções

Quanto à composição das soluções de macronutrientes utilizadas durante o período do estudo, foi observada a constância das mesmas no que se refere aos carboidratos e lipídios, tendo havido modificações apenas na solução de aminoácidos. Durante os primeiros cinco anos do período avaliado foi utilizada a solução de aminoácidos padronizada para uso em adultos com 20 aminoácidos (Soramim® 10%); nos cinco anos seguintes, foi utilizada a solução de aminoácidos específica para crianças com 20 aminoácidos (Aminoped® 10% ou Pediamino® 10%) (Tabela B.4). A solução de lipídios utilizada foi sempre à base de óleo de soja a 10% (Lipofundin® ou Intralipid®) (Tabela B.5). Como parte da rotina de NP, todos os pacientes recebiam transfusão de sangue, uma a duas vezes por semana, e ainda vitamina K, uma vez por semana.

TABELA B.4. COMPOSIÇÃO DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE MACRONUTRIENTES: AMINOÁCIDOS

FORMULAÇÕES AA COMPOSIÇÃO (g/l)	SORAMIN® 10%	PEDIAMINO® PLM 10%	AMINOPED® 10%
L-Leucina	9,80	9,50	10,75
L-Isoleucina	3,70	7,60	6,40
L-Lisina	5,90	9,60	7,09
L-Metionina	5,30	2,80	4,62
L-Fenilalanina	5,40	4,50	4,57
L-Treonina	4,90	5,20	5,15
L-Triptofano	1,80	1,80	1,83
L-Valina	5,30	7,00	7,09
L-Arginina	10,60	7,60	6,40
L-Histidina	4,60	6,00	4,14
L-Alanina	10,30	7,00	7,16
L-Prolina	8,40	16,00	16,19
Ac.L-Aspártico	2,70	-	-
L-Asparagina	3,80	-	-
L-Cistina	0,30	-	-
L-Cisteína HCl	-	1,79	0,38
Ac.L-Glutâmico	2,50	2,32	-
L-Ornitina HCl	2,60	-	-
L-Serina	2,50	9,00	9,03
N-Acetil L-Tirosina	1,60	6,40	-
L-Tirosina	-	0,30	5,49
Glicina	8,00	-	4,14
Ac.Málico	-	-	4,83
Sorbitol	50,00	-	-
Água qsp (ml)	1000,00	1000,00	1000,00

Informações obtidas junto aos representantes comerciais das respectivas marcas.

TABELA B.5. COMPOSIÇÃO DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE MACRONUTRIENTES: LIPÍDIOS

FORMULAÇÕES LIPÍDIOS COMPOSIÇÃO (g/dl)	INTRALIPID® 10%	LIPOFUNDIN S® 10%
Óleo de soja	10,00	10,00
Lecitina de ovo	1,20	-
Fosfatídeos de soja	-	0,75
Glicerina	2,25	-
Xilitol	-	5,00
Água qsp (ml)	100,00	100,00

Informações obtidas junto aos representantes comerciais das respectivas marcas.

4. Preparo das Soluções

As soluções de NP foram preparadas ao longo do período estudado com técnica e cuidados rigorosos de assepsia. As soluções sempre foram personalizadas, isto é, foram calculadas e preparadas individualmente para cada paciente, nunca tendo sido utilizadas soluções-padrão.

As soluções foram preparadas dentro da UTI, em sala utilizada exclusivamente para tal fim, por enfermeira treinada, seguindo todas as normas de vestuário e assepsia de bloco cirúrgico, ou seja, escovação de mãos e braços como em preparo cirúrgico, uso de gorro, máscara, avental e luvas esterilizadas, bem como procedimento realizado em campo esterilizado (201).

O volume total diário da NP era fracionado em duas etapas de 12 horas, tendo sido utilizada a emulsão lipídica separadamente da solução principal nos primeiros cinco anos; nos anos seguintes, foi utilizada a solução chamada três-em-um (aminoácidos, glicose e lipídios em um único frasco).

5. Suspensão da Nutrição Parenteral

A NP era suspensa em cada paciente da amostra em duas situações: se o paciente deixasse de necessitar suporte nutricional por via parenteral, ou se houvesse alguma complicação relacionada com a NP, suficientemente importante para justificar a sua interrupção.

Quando da suspensão da NP, fazia-se uma diminuição gradativa na oferta de todos os macronutrientes. No que se refere às proteínas e aos lipídios, a redução obedecia a um ritmo mais rápido do que a glicose, especialmente se a sua taxa de infusão fosse elevada. Depois, a infusão de glicose era reduzida de forma lenta e cautelosa, com avaliação periódica da glicemia, cujo objetivo era o de evitar a hipoglicemia (201).

APÊNDICE C

DESFECHO DOS PACIENTES DA COORTE HISTÓRICA

Os pacientes da coorte histórica (estudo retrospectivo) tiveram evolução e desfecho de acordo com os períodos de seguimento, conforme mostra a Figura C.1. Assim, no 1º seguimento (até o 10º dia de NP), dos 113 pacientes da amostra, 33 (29,2%) saíram do estudo, sendo que 29 por suspensão da NP e 4 por óbito. No 2º seguimento (do 11º ao 20º dia de NP) que começou com 80 pacientes (70,8%), 36 (45,0%) saíram do estudo, 29 por suspensão da NP e 7 por óbito. No 3º seguimento (do 21º ao 30º dia de NP) que começou com 44 pacientes (38,9%), 22 (50,0%) saíram do estudo, 14 por suspensão da NP e 8 por óbito. No 4º seguimento (do 31º ao 40º dia de NP) que começou com 22 pacientes (19,5%), 12 (54,5%) saíram do estudo, 7 por suspensão da NP e 5 por óbito. No 5º seguimento (do 41º ao 50º dia de NP) que começou com 10 pacientes (8,8%), 6 saíram do estudo, 5 por suspensão da NP e 1 por óbito. No 6º seguimento (do 51º ao 60º dia de NP) que começou com 4 (3,5%), 2 saíram do estudo, sendo 1 por suspensão da NP e 1 por óbito. No 7º e 8º seguimentos (do 61º ao 80º dia de NP) 2 pacientes permaneceram no estudo; no 9º seguimento (do 81º dia de NP em diante) dos 2 pacientes restantes do estudo, um suspendeu a NP aos 90 dias e o outro foi ao óbito aos 92 dias de NP.

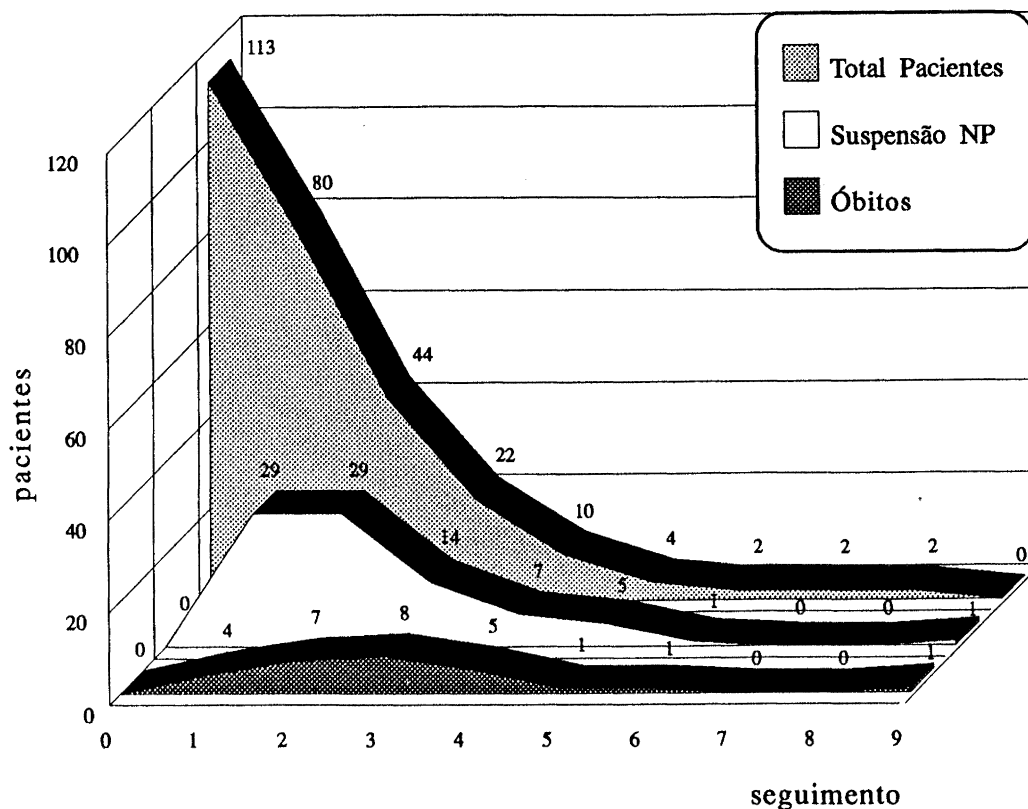


FIGURA C.1. - DESFECHO DOS PACIENTES DO ESTUDO RETROSPECTIVO