



ARTIGO ORIGINAL

Colestase associada à nutrição parenteral: a infecção como principal fator de risco

Parenteral nutrition related cholestasis: infection as the main risk factor

Paulo R. A. Carvalho* e Themis R. Silveira*

Resumo

A colestase associada à nutrição parenteral (CANP) é um problema clínico de especial interesse tanto no recém-nascido, quanto nas demais faixas etárias. O objetivo deste estudo de coorte (retrospectivo) foi o de determinar a incidência e o tempo de aparecimento de colestase em crianças com mais de um mês de idade hospitalizadas em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Pediátrica e submetidas à nutrição parenteral (NP) por mais de cinco dias consecutivos, bem como, a relação entre a CANP e a infecção grave. Foram revisados 113 pacientes de UTI Pediátrica de hospital universitário de referência terciária, com idades de 1 mês a 14 anos, submetidos à NP por mais de 5 dias consecutivos, em um período de 10 anos. Os pacientes foram seguidos até a suspensão da NP ou até o óbito e classificados de acordo com o aparecimento de colestase. Também foram avaliados os potenciais fatores de risco para a colestase, entre os quais a infecção grave. A colestase foi caracterizada por uma relação da fração conjugada da bilirrubina (BD) com a bilirrubina sérica total (BT) igual ou superior a 40% e/ou uma dosagem de BD igual ou superior a 0,5 mg/dl, identificada em qualquer das aferições da monitorização da NP. Análise de regressão logística foi realizada para controle e ajuste de possíveis fatores de confusão da colestase. A incidência de CANP foi de 18%, com predominância nos pacientes menores de 6 meses (26% vs 12%) ($p=0,06$), nos pacientes submetidos à NP por mais de 2 semanas (25% vs 8%) ($p=0,01$), bem como naqueles com infecção grave (24% vs 3%) ($p=0,02$). O seu aparecimento ocorreu em média 17,6 dias após o início da NP, variando de 5 a 35 dias. O controle do efeito simultâneo dos fatores *idade, duração da NP e presença de infecção grave* foi obtido pelas razões de chances que, convertidas para riscos relativos e ajustadas, demonstraram um risco de colestase para menores de 6 meses de 2,6 (NS); para NP com duração superior a 2 semanas, de 3,1 ($p=0,02$); e, para presença de infecção grave, de 7,4 ($p=0,006$). Os resultados do estudo sugerem que a CANP na criança com idade superior a 1 mês é um fenômeno relativamente frequente (18%) e que a infecção grave é o mais importante fator de risco para o seu aparecimento.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):255-260: colestase, disfunção hepática, provas hepáticas, infecção grave, nutrição parenteral total.

Abstract

Total parenteral nutrition-associated cholestasis (TPN-AC) is a clinical problem of special interest in neonates and in other age groups. This retrospective cohort study attempted to determine the incidence and the appearing time of cholestasis in Intensive Care Unit (ICU) patients beyond neonatal period, submitted to total parenteral nutrition (TPN) for more than five consecutive days, focusing on the relation of TPN-AC and severe infection. Data on one hundred and thirteen patients, aged from one month to 14 years, collected over a period of ten years, were analyzed. All patients, followed up to the TPN stop or their death, were classified in two groups: with and without cholestasis. They were evaluated in relation to cholestasis potential risk factors, such as severe infection. Cholestasis was identified by a conjugated bilirubin (DB) and total bilirubin rate equal or superior to 40% and/or a DB equal or superior to 0.5 mg/dl during the TPN laboratory monitoring. Logistic regression analysis was used to control and to adjust for the cholestasis confusion factors. The incidence of cholestasis was 18%, but it was very important in patients younger than 6 months (26% vs 12%) ($p=0.06$), in patients that use TPN for more than 2 weeks (25% vs 8%) ($p=0.01$), as well as in patients with severe infection (24% vs 3%) ($p=0.02$). On the average cholestasis appeared 17.6 days after TPN inception, with a range of 5 to 35 days. Control of 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 (NS); in patients with TPN longer than 2 weeks it was 3.1 ($p=0.02$); and in patients with severe infection it was 7.4 ($p=0.006$). The results suggest that TPN-AC in children beyond neonatal period is a relatively frequent event (18%), and severe infection is the most important risk factor for cholestasis.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):255-260: cholestasis, liver dysfunction, liver function tests, severe infection, total parenteral nutrition.

Introdução

A colestase associada à nutrição parenteral (CANP) tem se constituído em problema clínico de especial interesse em recém-nascidos prematuros, podendo ser um

* Professores Adjuntos do Dep. Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina / UFRGS.

UTI Pediátrica / Serviço de Pediatria - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
O presente estudo é parte do trabalho de dissertação de mestrado do Prof. Paulo R. Antonacci Carvalho, sob a orientação da Profa. Dra. Themis R. da Silveira, do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria da UFRGS.

fator limitante para o uso continuado da nutrição parenteral (NP) nesses pacientes¹. É menos comum em adultos que utilizam a NP, podendo ocorrer também em crianças além do período neonatal, ainda que com escassez de dados na literatura²⁻⁵.

A primeira descrição de doença colestática relacionada à NP foi feita por Peden e cols.⁶, em 1971, em prematuro cuja autópsia revelou a presença de cirrose e proliferação de dutos biliares com colestase. Nos mais de vinte anos que se seguiram, diversos autores confirmaram a associação entre a colestase e a NP⁷⁻²³, bem como tentaram relacionar a CANP com características dos pacientes, das soluções de NP empregadas ou com circunstâncias em que ocorreu o suporte nutricional.

O estudo teve como objetivo avaliar a incidência e o tempo de aparecimento de colestase em crianças com mais de um mês de idade, hospitalizadas em UTI, e submetidas à NP por mais de cinco dias consecutivos, bem como, a relação entre a CANP e a infecção grave.

Pacientes e Métodos

Trata-se de estudo de coorte, retrospectivo, realizado na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando os dados de pacientes submetidos à NP por mais de cinco dias, no período de 1º de janeiro de 1980 a 31 de dezembro de 1989.

Na NP, a taxa de nutrientes oferecida aos pacientes foi baseada nas necessidades diárias de nutrientes recomendadas pelo *National Research Council Food and Nutrition Board, USA National Academy of Sciences*²⁴, em solução com os três nutrientes no mesmo frasco, cuja constituição praticamente permaneceu inalterada durante o período do estudo.

As variáveis avaliadas foram a) colestase (variável classificatória), b) sexo e idade, c) tempo de duração da NP, d) presença de infecção grave, e) presença de fatores associados (transusão de sangue e derivados, jejum, falências orgânicas, medicamentos) e f) tempo de aparecimento de colestase.

Todos os pacientes elegíveis para o estudo foram avaliados diariamente, desde o início da NP e seguidos até a suspensão da mesma ou até o seu óbito. Foi avaliada a ocorrência de colestase (dois grupos - *com colestase* e *sem colestase*), o seu tempo de aparecimento e os potenciais fatores de risco associados. O registro das variáveis em estudo foi considerado em períodos de dez dias.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que tiveram na avaliação pré-NP sugestão de doença hepatobiliar, ou que apresentaram hiperbilirrubinemia conjugada (BD) igual ou superior a 0,5 mg/dl previamente ao início da NP.

Definição das Variáveis. A colestase foi caracterizada por uma relação da BD com a bilirrubina total (BT) igual ou superior a 40%²⁵, e/ou uma BD igual ou superior a 0,5 mg/dl, identificada em aferições bioquímicas integrantes da monitorização da NP.

A infecção grave foi 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 à vida do paciente, para justificar a sua admissão ou manutenção na UTI. As informações a respeito da presença de infecção grave, foram avaliadas desde o período de sete dias anterior ao início da NP até o aparecimento da colestase ou até o final do curso da NP, sendo que um mesmo paciente, de acordo com o tempo de utilização da NP, podia apresentar mais de um episódio de infecção.

Análise Estatística. Análise comparativa entre os dois grupos foi realizada através da estatística qui-quadrado de Pearson e da análise de variância não-paramétrica de Kruskal-Wallis. Análise de regressão logística foi empregada para controlar possíveis fatores de confusão determinantes da colestase e avaliar o seu efeito conjunto. As associações entre as variáveis ajustadas foram obtidas pelas razões de chances e convertidas em riscos relativos, com intervalos de confiança de 95%. O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi 0,05 (bicaudal).

Resultados

No período estudado foram admitidos 2619 pacientes, dos quais 164 utilizaram NP por período superior a cinco dias, tendo sido excluídos 38 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 é mostrada na figura 1, de acordo com os respectivos períodos de seguimento dos pacientes. O grupo *com colestase* foi constituído de 20 pacientes (18%), enquanto o grupo *sem colestase* de 93 (82%). Dos pacientes com colestase, 16 apresentaram uma BD igual ou superior a 0,5 mg/dl e uma relação BD/BT igual ou superior a 40%, enquanto os demais apresentaram somente o primeiro critério.

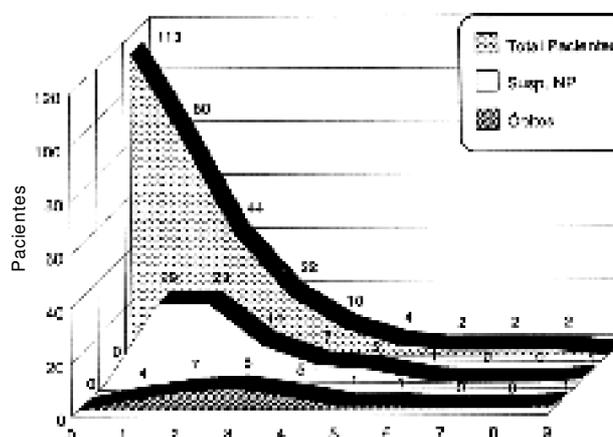


Figura 1 - Evolução e desfecho dos pacientes estudados

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 mostra as médias da BT e da BD por período de seguimento, até o 4º período.

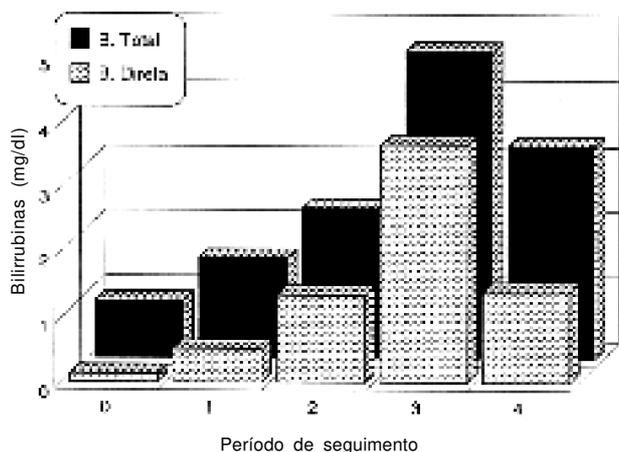


Figura 2 - Médias da BT e da BD até o 4º seguimento no grupo com colestase

A distribuição dos pacientes nos dois grupos de acordo com a idade é mostrada na tabela 1, sendo que os pacientes do grupo *com colestase* foram mais jovens que os do grupo *sem colestase* ($p = 0,05$). A distribuição dos pacientes por sexo não apresentou diferença nos dois grupos. A duração da NP foi diferente nos dois grupos (tabela 1), tendo sido superior no grupo *com colestase* ($p = 0,001$).

A presença de infecção grave (antes do aparecimento da colestase) foi diferente nos dois grupos. A colestase incidiu significativamente mais nos pacientes expostos à infecção (19/80) do que nos não expostos (1/33) ($\chi^2 = 5,54$; $p = 0,02$). Dos pacientes de ambos os grupos que apresentaram infecção grave, a maioria desenvolveu quadros compatíveis com sepse, em média 1,5 vezes durante o estudo, cuja etiologia é mostrada na tabela 2. Dos 80 pacientes com infecção grave, em 56 (70%) houve identificação do agente etiológico, sendo que 25% desenvolveu colestase; em 24 pacientes o

agente etiológico não foi identificado, dos quais também 25% desenvolveram colestase.

Os demais potenciais fatores de risco para a CANP (transusão de sangue e derivados, jejum, falências orgânicas, uso de medicamentos) não mostraram diferenças estatísticas entre os dois grupos.

O tempo de aparecimento da colestase variou de 5 a 35 dias, com uma média de 17,6 dias, desvio padrão de 10,3 dias, e mediana de 18,5 dias.

Análise Multivariada. Nessa análise foram consideradas a baixa idade, a duração prolongada da NP e a presença de infecção grave como possíveis fatores de risco na determinação da colestase. Na tabela 3, são mostrados os fatores de risco para a colestase representados pela razão de chances e pelo risco relativo, brutos e ajustados para os demais fatores, com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Discussão

De acordo com a literatura, a incidência de CANP é bastante variável. Em estudos com recém-nascidos as frequências variaram de 7,4% a 57%^{9,17}. Em adultos, a variação foi de 15% a 64,5%^{19,26}. Em um dos raros estudos de crianças fora do período neonatal, Farrell e cols.⁵ mostraram uma incidência de 33% de CANP, baseada na dosagem sérica de sais biliares. O presente estudo mostrou uma incidência de colestase de 18% em uma população de pacientes com idade compreendida entre 1 mês e 14 anos (média de 28 meses), utilizando-se apenas a relação BD/BT.

A baixa idade tem sido considerada fator predisponente para a colestase, especialmente nos recém-nascidos, nos quais a prematuridade e o baixo peso de nascimento têm significativa correlação com essa alteração hepática^{3,7,9,15,18,19}. Existem evidências adicionais que indicam que o recém-nascido prematuro tem uma capacidade pouco desenvolvida para síntese e secreção dos ácidos biliares^{3,15-17}. No estudo de Farrell e cols.⁵, 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 ($p=0,05$) (Tabela 1). Contraria-

Tabela 1 - Características dos pacientes

| | Com Colestase (n = 20) | Sem Colestase (n = 93) | Valor do Teste (Kruskal-Wallis) | Significância de "p" |
|------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Idade (meses) | | | | |
| Média (DP) | 9,8 (11,6) | 31,8 (43,6) | H = 3,93 | 0,05 |
| Mediana | 5,0 | 10,0 | | |
| Amplitude | 1 - 44 | 2 - 156 | | |
| Duração da NPT (dias) | | | | |
| Média (DP) | 30,5 (18,1) | 19,2 (14,2) | H = 10,86 | 0,001 |
| Mediana | 27,5 | 15,0 | | |
| Amplitude | 8 - 90 | 6 - 92 | | |

Tabela 2 - Agente etiológico da infecção nos dois grupos

| Agente Etiológico | Episódios de Infecção | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| | Com Colestase nº (%) | Sem Colestase nº (%) | Total nº |
| Gram-Positivos | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 (21,0) | 14 (15,0) | 20 |
| <i>S. epidermidis</i> | 2 (7,0) | 7 (7,5) | 9 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 1 |
| Gram-Negativos | | | |
| <i>P. 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</i> sp. | 1 (3,5) | 2 (2,0) | 3 |
| <i>H. influenzae</i> | 0 (0,0) | 2 (2,0) | 2 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 (3,5) | 1 (1,0) | 2 |
| Fungos | | | |
| <i>Candida</i> sp. | 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 de infecção do grupo com colestase ocorreram em 19 pacientes, enquanto os 95 do grupo sem colestase ocorreram em 61 pacientes.

mente ao estudo citado acima, 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 ($p=0,06$). Ficou demonstrada associação entre a baixa idade (menos de 6 meses) e a CANP, que, após ajuste para outros fatores associados, demonstrou um risco de colestase 2,6 vezes maior que a idade igual ou superior a 6 meses, ainda que estatisticamente não significativa (Tabela 3).

Assim, 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 poderiam estar envolvidos na sua patogênese (jejum, sepse), com influência também na síntese e secreção de ácidos biliares^{3,27,28}.

Também, a duração da NP tem sido um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da colestase. Explicar o que significa NP prolongada é uma tarefa difícil, uma vez que não existe concordância a esse respeito entre os autores^{9,11,18,25}. Entretanto, a maioria deles concorda que a frequência de colestase aumenta à medida em que se prolonga o uso da NP^{5,7,9,15,20,21,23,27}, ainda que a mesma já possa ocorrer em períodos de NP tão curtos quanto uma semana^{7,8,11,25}. Foi sugerido por alguns autores que a CANP torna-se mais frequente naquelas crianças que recebem a NP por mais de 2 semanas^{1,7,20}.

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; $p=0,001$) (Tabela 1). 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 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 ($p=0,02$) (Tabela 3).

No presente estudo, a infecção 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. Embora a infecção bacteriana já fosse considerada determinante de colestase, tanto em lactentes e crianças^{29,32} quanto em adultos^{33,34}, Manginello e Javitt¹⁴ estabeleceram a primeira relação entre a CANP e a sepse em recém-nascidos e observaram que a colestase regredia após o tratamento da infecção, ainda que a NP fosse mantida. Pelo menos dois estudos já haviam concluído que a sepse bacteriana é um dos fatores de alto risco identificados na CANP^{8,15}. Tanto Kubota e cols.¹³ quanto Wolf e Pohlandt²⁵ concluíram que a infecção foi o fator mais importante na patogênese da CANP em recém-nascidos.

Neste estudo, a infecção grave mostrou um risco para a colestase de 7,8. Como a presença de outros fatores também poderia ter influenciado na colestase, foi feito ajuste para a “baixa idade” e a “NP prolongada” (Tabela 3), tendo o risco relativo resultado em 7,4, o que confirmou também a significativa

Tabela 3 - Distribuição dos fatores de risco para a colestase*

| Variáveis | Razão de Chances | | Risco Relativo | |
|-----------------------|------------------|------------|----------------|------------|
| | Bruta | Ajustada | Bruto | Ajustado |
| Idade (meses) | | | | |
| 6 ou mais | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| menos de 6 | 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 da NPT | | | | |
| até 2 semanas | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| mais de 2 semanas | 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 | | | | |
| ausente | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| presente | 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 |

* medidas de efeito ajustadas para os demais fatores de risco do modelo proposto; IC 95% - intervalo de confiança de 95%.

importância da infecção na patogênese da CANP ($p=0,006$). Diante de tal constatação, poder-se-ia levantar uma questão: o que teria sido mais importante para a colestase desses pacientes, a NP ou a própria infecção grave?

Quanto à etiologia do processo infeccioso, apenas um dos estudos revisados estabeleceu uma relação com a colestase. Wolf e Pohlandt²⁵, 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 estudo, 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).

Outros fatores que frequentemente podem estar relacionados à infecção grave (jejum, falências orgânicas e uso de inúmeros medicamentos) são capazes de determinar alterações da motilidade gastrointestinal e quebra da "barreira intestinal". Tais fenômenos estão associados com o supercrescimento bacteriano no intestino delgado^{1,35,40,41} e com a translocação através da mucosa intestinal³⁶. 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 metabólica³⁷, em função da produção de agentes hepatotóxicos, tais como subprodutos bacterianos, endotoxinas e litocolato^{1,38}. Todos esses eventos estariam relacionados com o desenvolvimento de colestase por inibição da secreção biliar^{3,17}. No presente estudo, os outros potenciais fatores associados à colestase não mostraram qualquer relação significativa com a CANP.

O tempo de aparecimento da colestase após o início da NP tem sido descrito na literatura como bastante variável. Em mais da metade de recém-nascidos com CANP, ela foi detectada dentro das primeiras 2 semanas de NP, sendo que 50% na primeira semana⁸; em adultos, as alterações bioquímicas ocorreram entre 7 e 48 dias de NP³⁵. Neste estudo, o aparecimento das alterações séricas de bilirrubinas compatíveis com colestase variou de 5 a 35 dias (média de 17,6 dias), estando de acordo com os dados da literatura.

Conclusões

A incidência de 18% da CANP, com maior distribuição nos pacientes menores de 6 meses, com NP de duração superior a 2 semanas e com infecção grave, teve o seu aparecimento em média 17,6 dias após o início da NP. Houve uma associação significativa entre a CANP e a presença de infecção grave (risco relativo de 7,4), bem como para a duração prolongada da NP (risco relativo de 3,1), mesmo após ajuste para os outros fatores de risco.

Considerada a infecção como importante fator de risco para o aparecimento da CANP, pode-se especular que a utilização de alguns antimicrobianos no curso da NP poderia evitar ou reduzir a ocorrência de colestase na criança, tal como já foi demonstrado em adultos^{39,40} e em recém-nascidos⁴¹. Sugere-se a necessidade de avaliar em estudos prospectivos os papéis isolados da infecção, bem como de outros potenciais fatores de risco na determinação de colestase.

Referências bibliográficas

- 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, 1992:191-204.
- Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. American Journal of Medicine 1987;82:489-497.
- Balistreri WF, Bove KE. Hepatobiliary consequences of parenteral alimentation. In: Popper H, Schaffner F.: Progress in Liver Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1990 (V. IX):567-601.
- Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. Archives of Surgery 1978;113:504-508.
- Farrell MK, Balistreri WF, 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.
- Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition (letter). Journal of Pediatrics 1971;78:180-181.
- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatrics 1979;64:343-347.
- Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1986;10:356-359.
- Benjamin DR. 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.
- Bernstein J, Chang CH, Brough AJ, Heidelberger KP. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. Journal of Pediatrics 1977;90:361-367.
- Black DD, Suttle A, Whittington PF, Whittington 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.
- Farrell MK, Balistreri WF. Parenteral nutrition and hepatobiliary dysfunction. Clinics Perinatology 1986;13:197-212.
- 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.

14. Manginello FP, Javitt NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *Journal of Pediatrics* 1979; 94:296-298.
15. Pereira GR, Sherman MS, Di Giacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyperalimentation-induced cholestasis. *American Journal of Diseases of Children* 1981; 135:842-845.
16. Postuma R, Travenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979;63:110-115.
17. Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible. *Journal of Pediatrics* 1975; 86:264-269.
18. Sondheimer JM, Bryan H, Andrews W, Forstner GG. Cholestatic tendencies in premature infants on and off parenteral nutrition. *Pediatrics* 1978;62:984-989.
19. Touloukin RJ, Seashore JH. Hepatic secretory obstruction with total parenteral nutrition in the infant. *Journal of Pediatric Surgery* 1975;10:353-360.
20. 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.
21. Yip YY, Lim Ak RJ, Tan KL. A multivariate analysis of factors predictive of parenteral nutrition-related cholestasis (TPN cholestasis) in VLBW infants. *J Singapore Paediatr Soc* 1990; 32 (3-4): 144-8
22. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991; 7(1): 1-6.
23. Chou YH, Yau KI, Hsu HC, Chang MH. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in infants: clinical and liver histologic studies. *Acta Paediatr Sin* 1993; 34(4): 264-71
24. Recommended Dietary Allowances. 9^a ed. Washington, National Academy of Sciences, National Research Council Food and Nutrition Board, 1980.
25. 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.
26. Seashore JH. Metabolic complications of parenteral nutrition in infants and children. *Surgical Clinics of North America* 1980; 60:1239-1252.
27. Withington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985;5:693-696.
28. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1986; 5:9-22.
29. Bernstein J, Brown AK. Sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics* 1962; 29:873-882.
30. Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *Journal of Pediatrics* 1963; 63:121-132.
31. Seeler RA, Hahn K. Jaundice in urinary tract infection in infancy. *American Journal of Diseases of Children* 1969; 118: 553-558.
32. Silveira-Montenegro T, Pereira-Lima J. Icterícia por infecção urinária. *J pediatr (Rio)* 1977; 43:227-230.
33. Vermillion SE, Gregg JA, Baggenstoss AH, Bartholomew LG. Jaundice associated with bacteremia. *Archives of Internal Medicine* 1969;124:611-618.
34. Brooks GS, Zimble AG, Bodenheimer Jr HC, Buchard KW. Patterns of liver test abnormalities in patients with surgical sepsis. *Am Surg.* 1991; 57(10): 656-62
35. Pallares R, Sitges-Serra A, Fuentes J, Sitges-Creus A, Guardia J, Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983;1:758-759
36. Alexander JW. Nutrition and Translocation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 14 (Suppl):170S-174S.
37. Cerra FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987; 101:1-14.
38. 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.
39. Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Braillon A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983; 1:446-447.
40. Beau P, Barrioz T, Ingrand P. Total parenteral nutrition-related cholestatic hepatopathy, is it an infectious disease? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18(1): 63-7.
41. Kubota A, Okada A, Imura K, Kawahara H, Nezu R, Kamata S, et al. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Pediatr Surg* 1990; 25(6): 618-21.

Endereço para correspondência:

Paulo R. Antonacci Carvalho
 Av. Encantado, 249 - Bairro Petrópolis
 90470-420 - Porto Alegre - RS - Brasil
 Telefax: (051) 330.6334