

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA CRISTINA PERCICOTE

COLESTASE POR NUTRIÇÃO PARENTERAL EM RECÉM-NASCIDOS

CURITIBA

2010

LETÍCIA CRISTINA PERCICOTE

COLESTASE POR NUTRIÇÃO PARENTERAL EM RECÉM-NASCIDOS

Monografia apresentada ao Departamento de Pediatria/ Neonatologia como requisito à conclusão da Especialização em Neonatologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Dra. Ana Lucia Sarquis

CURITIBA

2010

TERMO DE APROVAÇÃO

LETÍCIA CRISTINA PERCICOTE

COLESTASE POR NUTRIÇÃO PARENTERAL EM RECÉM-NASCIDOS

Tese aprovada como requisito para obtenção de Certificado de Especialização em Neonatologia pelo Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná

Orientador:

Dra Ana Lucia Sarquis

Dr Mitsuru Myaki

Dra Regina Paula Cavalcanti Vieira

Curitiba, maio de 2010

RESUMO

A imaturidade do trato gastrointestinal no recém-nascido prematuros, assim como malformações congênitas ou adquiridas (gastrosquise, síndrome do intestino curto) impedem o suporte nutricional a partir da via enteral. Nesses casos utiliza-se a Nutrição Parenteral como terapêutica, que apresenta várias complicações dentre elas a colestase. Os fatores de risco para colestase induzida pela nutrição parenteral são: prematuridade, baixo peso ao nascimento, exposição precoce e prolongada a NPT, sepse, grandes períodos de jejum, e grandes cirurgias. O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência de colestase associada à NP, avaliar fatores de risco envolvidos na colestase por NP, comparar os resultados obtidos com dados da literatura. Duzentos e sessenta e oito (268) pacientes fizeram uso de NP durante o internamento na UTI neonatal, 146 por mais de 7 dias de NP. Destes 146 pacientes 35 apresentaram colestase durante o uso da NP. A prevalência de CNP em nossa amostra foi de 2,7% nos pacientes que fizeram uso de NP por 7 dias ou mais, subindo para 8,16% quando o tempo de NP é de 14 dias ou mais. Observou-se mortalidade de 75%, foram computados todos os óbitos independente da causa hepática ou não. A média do tempo de jejum foi de 4,2 dias, 3 pacientes com colestase não receberam em nenhum momento dieta enteral. Sepse foi observada em 80% dos colestáticos durante o uso da NP. A média de peso de nascimento da amostra foi de 1577 gramas variando de 605g a 3720 gramas com 83% AIG (adequados para idade gestacional). Três pacientes foram tratados com ácido ursodeoxicólico com boa resposta ao tratamento. Concluiu-se tempo de NP principal fator relacionado à colestase. É de grande importância os controles periódicos durante o uso da NP. Início mais precoce possível da dieta enteral é a melhor maneira de se evitar colestase.

Palavras-chave: Colestase, Nutrição Parenteral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1 Revisão de literatura.....	5
1.2 Objetivos.....	8
2. METODOLOGIA.....	8
3. RESULTADOS.....	8
4. DISCUSSÃO.....	9
5. CONCLUSÃO.....	10
6. REFERÊNCIAS.....	11

1. INTRODUÇÃO

A imaturidade do trato gastrointestinal no recém-nascido (RN) de muito baixo peso (RN com peso ao nascer < 1500g) impede o suporte nutricional a partir da via enteral. Assim, quase todos estes RN são submetidos à nutrição parenteral (NP). A NP tem revolucionado o prognóstico dos RN com insuficiência intestinal devido a anormalidades congênitas ou cirurgias gastrointestinais extensas.

Assim, os avanços nos procedimentos relacionados à NP, tais como o tipo de cateter utilizado, o treinamento e capacitação dos profissionais envolvidos e o desenvolvimento de novos insumos, aliados aos progressos na legislação, têm contribuído sobremaneira para elevar a segurança na utilização desta forma de terapia nutricional¹.

Quanto menor o RNPT, mais precoce deve ser a indicação da NP, uma vez que as reservas energéticas destas crianças são bastante limitadas. Estima-se que um RN de 1.000g teria reservas energéticas suficientes para sobreviver, sem terapia nutricional, por apenas quatro dias ¹.

Em relação à nutrição parenteral, em 1971, ou seja, 3 anos após os trabalhos pioneiros de Dudrick, precursor do moderno suporte nutricional, Peden descreveu pela primeira vez alterações da função hepática associadas ao uso de NP².

Dentre as alterações hepatobiliares mais comuns são: esteatose, esteatohepatite, calculo biliar e colelitíase ;e as menos freqüentes: fibrose hepática, cirrose micronodular, colecistite acalculosa, carcinoma hepatocelular.

Outras complicações como sepse, trombose venosa devido presença de cateter, alterações metabólicas como toxicidade renal por cromo, hepática por ferro, cerebral por manganês, miopatia por falta de selênio também são bem descritas³.

A colestase induzida pela nutrição parenteral (CNP) é uma complicação que ocorre no fígado, evidenciada pelo aumento da bilirrubina direta maior 1,5 mg/dl, associada a elevação sérica da gama-glutamilttransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), e transaminases (TGO e TGP). Pode ocorrer tanto nos pacientes internados no hospital quanto naqueles que recebem terapia

domiciliar. Para definir que a colestase está realmente associada a NP devem ser afastadas , toxicidade por drogas , sepse , doenças infecto contagiosas (hepatites virais, citomegalovirus), doenças congênitas (atresia de vias biliares, deficiência alfa 1 antitripsina, hipotireoidismo)

O fatores de risco para colestase induzida pela nutrição parenteral são: prematuridade, baixo peso ao nascimento, exposição precoce e prolongada a NPT, sepse, grandes períodos de jejum, e grandes cirurgias ⁴.

O mecanismo fisiopatológico permanece incerto mas algumas hipóteses são propostas⁵:

- Imaturidade do sistema secretório biliar. Isto explicaria colestase ser mais freqüente no período neonatal (em prematuros de baixo peso)
- Translocação de bactérias pela parede intestinal. Poderia ser resultado das alterações da mucosa intestinal causada pela NPT e/ou desenvolvimento de supercrescimento bacteriano. Este, por sua vez, poderia levar ao catabolismo ácido biliar reforçado por bactérias e favorecer o desenvolvimento de sepse e endotoxemia. Em modelos animais de ressecção intestinal, bactérias intestinais e seus bio-produtos incluindo endotoxinas e peptídeo glicanos translocariam para via hepática , veia hepática e sistema linfático os bioprodutos bacterianos, inibiriam transporte ácido biliar e levaria a ativação de macrófagos com produção de citocinas e fator de necrose tumoral. O jejum necessário em grandes cirurgias intestinais pode levar ao crescimento de uma flora intestinal toxica que e ser mais delétera quando translocada para o fígado⁶
- Aporte anormal de aminoácidos: Isto poderia causar colestase pelo excesso ou por um defeito do metabolismo do aminoácido. Em prematuros por exemplo, há produção insuficiente de taurina e cisteína. Isso então leva a uma deficiência que resultara no aumento da da amidação de ácidos biliares, incluindo a possibilidade no aumento de ácido glicolítico. Levando a composição de um sal biliar toxico que em modelos animais é uma conhecida causa de colestase e dano de canalículos biliares.
- Excesso de lipídeos na NPT: tem sido demonstrado desde 1980 quando lipídeos excedem 60% da caloria ofertada

- Defeito ou alteração na secreção de ácidos biliares. A deficiência da secreção da bile pode ocorrer como consequência da redução da biossíntese dos sais biliares ou do prolongada estoque de bile na vesícula biliar ou intestino, devido a falta de estímulo para contração. Pela evidencia indireta de defeitos nos sais biliares, Lindor e Burns reverteram a colestase por NPT com uso do ácido ursodeoxicólico

Atualmente nas UTI neonatais o uso NP faz parte da rotina diária , desta maneira são observadas com frequência as complicações citadas acima, portanto este estudo foi realizado com os objetivos de: avaliar a frequência de colestase associada à NP , avaliar fatores de risco envolvidos na colestase por NP, comparar os resultados obtidos com dados da literatura

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo quantitativo. A amostra compreendeu pacientes que usaram NP de janeiro 2008 a janeiro de 2010. Os critérios de inclusão foram: uso NP por 7 dias ou mais, presença BD maior ou igual a 1,5 mg/dl. Nos pacientes colestáticos foram avaliadas: peso de nascimento, idade gestacional, tempo de jejum antes da colestase , tempo DE NP, comorbidades , sepse.

3. RESULTADOS

Duzentos e sessenta e oito (268) pacientes fizeram uso de NP durante o internamento na UTI neonatal, 146 por mais de 7 dias de NP. Destes 146 pacientes 35 apresentaram colestase durante o uso da NP. A prevalência de CNP em nossa amostra foi de 2,7% nos pacientes que fizeram uso de NP por 7 dias ou mais ,subindo para 8,16% quando o tempo de NP é de 14 dias ou mais. Observou-se mortalidade de 75% , foram computados todos os óbitos independente da causa hepática ou não. A média do tempo de jejum foi de 4,2 dias, 3 pacientes com colestase não receberam em nenhum momento dieta enteral. Sepse foi observada em 80% dos colestaticos

durante o uso da NP. A média de peso de nascimento da amostra foi de 1577 gramas variando de 605g a 3720 gramas com 83% AIG(adequados para idade gestacional). Três pacientes foram tratados com ácido ursodeoxicólico com boa resposta ao tratamento.

4. DISCUSSÃO

O tempo de uso na NP é uma fator de risco para colestase associada a NP. Aaron R. Jensen e colaboradores⁷ em 2009 confirmam essa hipótese pois nos pacientes que usaram NP por 14 a 28 dias a incidência de colestase foi de 17-35% subindo para 67% em quem usou por mais de 3 meses NP. Esses dados estão de acordo com o encontrado em nosso estudo, que também observou um aumento de 2,7% quando usaram por 7 dias NP para 8,16% quando usada por 14 dias ou mais.

A mortalidade encontrada por nós foi de 75%, mas cabe ressaltar que não foram analisadas as causas da morte podendo estar ou não relacionada a doença hepática. Aaron R e colaboradores também em seu estudo observaram uma mortalidade 3 a 14% por causa hepática nos pacientes com uso prolongado de NP⁷.

Ainda é muito controverso se pequeno para idade gestacional é um fator ou não para colestase associada a NP. RCIU poderia resultar numa redução da capacidade metabólica hepática aumentando assim a incidência de colestase em PIG. Basergo e cols⁸ em 2004 também encontrou aumento de colestase nos PIG. Em 2008 Daniel T. Robinson⁹, publicou um artigo em que analisou prematuros menores 34 semanas num período de 1994 a 2003 em que observou que PIG é um fator independente para colestase associada a NP. Já Simonetta Costa¹⁰ em 2010, demonstrou que ser PIG não é um fator de risco para colestase por NP, mas sim o tempo de jejum.

A baixa estimulação enteral, pela inexistência de nutrientes no lúmen intestinal, responsável por várias mudanças, tais como: diminuição dos hormônios gastrointestinais e fatores de crescimento (relacionados a proliferação e maturação de enterócitos), diminuição da colecistoquinina com

conseqüente diminuição da contração da vesícula biliar, levando a estase biliar e depleção da circulação hepática. Estase intestinal, hipoplasia dos enterócitos, diminuição da imunidade (conseqüente à reduzida secreção de IgA) favorecendo o crescimento bacteriano, o qual leva ao desenvolvimento de colestase através do aumento da desconjugação dos ácidos biliares, com acúmulo de ácido litocólico. a hipoplasia dos enterócitos favorece a translocação bacteriana e ativa as vias inflamatórias através do aumento das endotoxinas, que por sua vez estimulam os macrófagos a produzirem citocinas (interferon B, interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral e fator de crescimento). Sabe-se que o fator de crescimento α é desencadeador de fibrose hepática e contribui para colestase.

O estudo chinês publicado em 2009 por Meng Han Hsieh, confirma que os principais fatores de risco para colestase por NP são: tempo de NP, episódios de sepse, tempo de dieta enteral ¹¹.

O tratamento para colestase associada a NP ainda não está bem definido. O ácido ursodeoxicólico tem sido sugerido por vários autores. Em um grupo (1) 12 pacientes <1500 g com o uso do ácido e grupo (2) controle 18 pacientes sem a medicação, o grupo (1) apresentou período de colestase significativamente menor que o grupo 2 ¹². Assim o ácido ursodeoxicólico reduz os níveis de bilirrubinas e o tempo de colestase porém não altera o curso das transaminases. Além dessa terapêutica tem-se comentado muito sobre o óleo de peixe com ótimos resultados, mas ainda muitos estudos precisam ser feitos.

5. CONCLUSÃO

A incidência de colestase foi menor quando comparada à literatura. A alta mortalidade dos pacientes com colestase foi devido a patologia de base que levou ao uso da NP. O tempo de NP principal fator relacionado à colestase. É de grande importância os controles periódicos durante o uso da NP. Início mais precoce possível da dieta enteral é a melhor maneira de se evitar colestase. O melhor tratamento ainda não foi definido

6. REFERÊNCIAS

1. SOUZA, F I ; Teske, M; Sarni, R O. S. **Nutrição parenteral no recém-nascido pré-termo: proposta de protocolo prático.** Rev. Paul.Pediat. São Paulo, v.26, n.3, set. 2008. P.278-89
2. JUNIOR, M.T. **Disfunção hepática e nutrição parenteral.** Jornal de Pediatria, vol 71, n5, set/out.1995.editorial
3. MAHGOUB, L.E.O; PUNTIS, J.W.L. **Long-term parenteral nutrition.** Current Paediatrics (2006) 16, 298–304
4. CHEN, C.Y., P.N. Isso and H.L. Chen (2004): **Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in low birth weight infants with parenteral nutrition associated cholestasis.** *J Pediatr*, 145: 317-21.
5. ANGELICO, M;GUARDIA,P.D; **Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition.** Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (2): 54 – 57
6. KAUFMAN, S.S;GONDOLESI,G.E;FISHBEIN,T.M. **Parenteral nutrition associated liver disease.** Seminars in Neonatology (2003) 8, 375–381
7. JENSEN,A.R;GOLDIN,A.B;KOOPMEINERS,J.S;WALDHAUSEN,J.H.T;KI M,S.S; **The association of cyclic parenteral nutrition and decreased of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis;** Journal of Pediatric Surgery (2009) 44, 183–189
8. BASERGA,M.C;SOLA,A; **Intrauterine Growth Restriction Impacts Tolerance to Total Parenteral Nutrition in Extremely Low Birth Weight Infants;** Journal of Perinatology (2004) 24, 476–481
9. **ROBINSON ,D.T;EHRENKRANZ,R.A; Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Small for Gestacional Age Infants;** *J. Pediatr* 2008; 152: 59-62
10. SIMONETTA,C;MAGGIO,L;SINDICO,P;COTA,F;CAROLIS,M.P.D;ROMAGNO

11. LI,C; **Preterm Small for Gestational Age Infants Are Not at Higher Risk for Parenteral Nutrition – Associated Cholestasis.** *J Pediatr* 2010;156:575-9
12. HSIEH,M.H;TSENG,H;YANG,SN;LU,C.C;CHEN,H.L. **Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Premature Babies: Risk Factors and Predictors,** *Pediatr Neonatol* 2009;50(5):202–207
13. CHEN,C;TSAO,P.N;CHEN,H.L;**Ursodeoxycolic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated choçestasis.** *J Pediatr* 2004;145:317-21