ARTUR FIGUEIREDO DELGADO

Avaliação das concentrações de citocinas e suas relações com o estado metabólico e nutricional na criança gravemente doente

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Flávio Adolfo Costa Vaz

Co-orientador: Prof. Dr. Rubens Feferbaum

SÃO PAULO
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Delgado, Artur Figueiredo
Avaliação das concentrações de citocinas e suas relações com o estado metabólico e nutricional na criança gravemente doente / Artur Figueiredo Delgado. -- São Paulo, 2005.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Pediatria.
Área de concentração: Pediatria.
Orientador: Flávio Adolfo Costa Vaz.
Co-orientador: Rubens Feferbaum.

Descritores: 1.CITOCINAS/metabolismo 2.CITOCINAS/uso diagnóstico 3.CITOCINAS/imunologia 4.AVALIAÇÃO NUTRICIONAL 5.UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA 6.LACTENTE 7.CRIANÇA 8.ADOLESCENTE

USP/FM/SBD-203/05

Dedicatória

Aos meus pais, José e Jacy, por todo o sacrifício e dedicação para que eu pudesse estudar e pelo exemplo de vida baseado na ética e na preocupação com o próximo.

Ao Professor Francisco Roque Carrazza pelos ensinamentos e exemplo de cientista e pesquisador.

À minha esposa Jane

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Flávio Adolfo Costa Vaz, pela solidariedade, amizade, estímulo, incentivo e orientação nos momentos mais difíceis. Mais que orientador e chefe, me ensinou a trabalhar com dedicação e perseverança, com inestimável colaboração na conclusão do estudo.

À Dra. Thelma Suely Okay, por todo o apoio científico, compreensão e incentivo, fundamentais na elaboração deste estudo. Minha grande amiga em todas as dificuldades e colaboradora durante todo o estudo.

Ao Prof. Dr. Yassuhiko Okay, pelo estímulo e ensinamentos em toda a minha formação acadêmica e profissional.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, por sua valiosa orientação na análise estatística, por seus providenciais e úteis conselhos e por sua amizade.

Ao Dr. Buford Lee Nichols, idealizador do estudo e pela grande contribuição na análise dos resultados.

Ao Dr. Eduardo Juan Troster, chefe da UTI do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do HC-FMUSP, pela amizade e estímulo durante todos os anos de trabalho em conjunto.

Ao Prof. Dr. Rubens Feferbaum, pela orientação científica e elaboração do estudo.

Ao Dr. Ulysses Doria Filho, pelo auxílio na análise estatística e por todos os ensinamentos nestes vinte anos.

À farmacêutica Gilda Maria Barbaro Del Negro e à biologista Lídia Yamamoto pela inestimável contribuição nas dosagens laboratoriais.

À farmacêutica Marli M. S. K. Inoue e à Karina H. Kawasato pelo processamento do material biológico e dosagens bioquímicas.

Ao Dr. W. Jorge Kalil Filho, grande amigo e incentivador, por sua colaboração em todas as horas.

À bibliotecária Mariza Umetsu e auxiliares por todo o apoio na estruturação da bibliografia.

À Maria Helena Vargas, pela imensa colaboração na digitação, revisão e formatação deste trabalho.

Aos médicos assistentes da UTI do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcantara” do HC-FMUSP: Lucilia Santana Faria, Maria Thereza de Cordes Cabêdo, Roberto Tobaldini, Marta Pessoa Cardoso, Paula Perez Domingues, Clécio Pereira Barbieri, Denise Varella Katz, Flávia Feijó Pânico, Flávia A. Krepel Foronda, Jaques e Sérgio Sztajnbok, Hélio Kimura e Daniel M. Katayama, pela amizade e cooperação.

Ao preceptor Cláudio Flauzino de Oliveira, pelo auxílio na comunicação dos casos internados.

Ao Sr. George Gotsis, por todo o auxílio na revisão do resumo em inglês.

À Milene Ribeiro Rocha e Nivaldo Lira Rocha, por todo o apoio e auxílio na obtenção da bibliografia.

Às enfermeiras Solange Mignoni Guimarães, Sônia Maria Alvarenga Ribeiro e Maria Cleusa dos Santos, pela compreensão e auxílio durante todo o estudo.

À Maria Luisa Nunes e Iara Reis, pelo auxílio nas atividades dentro do LIM 36 e Laboratório Clínico.

Aos meus amigos da SETIPE, por todo o apoio e estímulo nos últimos vinte anos.

Aos pais e às crianças que compuseram esta casuística.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Summary

1 INTRODUÇÃO 001
1.1 Histórico da relação imunidade e estado nutricional 002
1.2 Resposta inflamatória e metabólica 004
1.2.1 Mediadores da resposta inflamatória 004
1.2.2 Fisiopatologia da resposta metabólica na criança gravemente doente 013
1.3 Avaliação nutricional e metabólica na criança gravemente doente 016
1.4 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e disfunção orgânica 021
1.5 Avaliação do risco e gravidade clínica da criança gravemente doente 025
1.6 Terapia nutricional na criança gravemente doente 027
1.7 Justificativa do estudo 030
1.8 Hipótese do estudo 032

2 OBJETIVOS 033
2.1 Objetivo geral 034
2.2 Objetivos específicos 034

3 MÉTODOS 036
3.1 Descrição da população 037
3.1.1 Critérios de seleção 038
3.1.2 Critérios de exclusão 039
3.2 Métodos 039
3.2.1 Coleta e armazenamento das amostras sangüíneas 039
3.2.2 Avaliação laboratorial 041
3.2.3 Avaliação de risco e gravidade 044
3.2.4 Avaliação do número de intervenções 046
3.2.5 Avaliação nutricional antropométrica 046
3.2.6 Terapia nutricional 049
3.2.7 Avaliação dos antecedentes pessoais, dados nutricionais gerais e avaliação nutricional seriada e prospectiva 051
3.2.8 Análise estatística 052

4 RESULTADOS 054
4.1 População 055
4.2 Avaliação da gravidade 056
4.3 Antecedentes e dados nutricionais gerais 059

4.4 Avaliação nutricional específica 060
4.4.1 Avaliação nutricional antropométrica 060
4.4.2 Avaliação nutricional laboratorial 063
4.4.3 Avaliação da resposta inflamatória 066

5 DISCUSSÃO 093
5.1 Análise relacionada aos objetivos secundários 094
5.2 Análise relacionada aos objetivos principais 099

6 CONCLUSÕES 105

7 ANEXOS 109

8 REFERÊNCIAS 122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
°C	Graus Célsius
AMB	Área muscular do braço
ATP	Trifosfato de adenosina
bat/min	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
CMB	Circunferência muscular do braço
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FNT	Fator de necrose tumoral
FNT-α	Fator de necrose tumoral alfa
FNT-β	Fator de necrose tumoral beta
g	Grama
h	Hora
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL-1	Interleucina-1
IL-1β	Interleucina-1β
IL-10	Interleucina-10
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
kcal/kg/dia	Quilocalorias por quilograma ao dia
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg/dL	Miligrama por decilitro
mL	Mililitros
mL/kg	Mililitros por quilograma

mm^3	Milímetro cúbico
mmHg	Milimitros de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
nm	Nanômetro
p	Nível de significância
P/E	Escore Z peso/estatura
P/I	Escore Z peso/idade
$PaCO_2$	Pressão arterial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C-reativa
PELOD	“Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score”
pg/mL	Picograma por mililitro
PIM	“Paediatric Index of Mortality”
PRISM	“Pediatric Risk of Mortality”
resp/min	Respirações por minuto
rpm	Rotações por minuto
SDOM	Síndrome de disfunção orgânica múltipla
seg	Segundo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Th	T-helper
TISS	“Therapeutic Intervention Scoring System”
TMB	Taxa metabólica basal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imunidade celular e humoral 006

Figura 2 - Alterações no metabolismo basal no decorrer do tempo e de acordo com o estresse 015

Figura 3 - Metodologia do estudo 052

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para sepse em adultos segundo Levy *et al.*, 2003 023

Quadro 2 - Variáveis fisiológicas adaptada de Pollack *et al.*, 1988 (PRISM) 045

Quadro 3 - Classificação e estadiamento de pacientes em quatro classes de gravidade (TISS)..... 046

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mediana dos valores do PRISM nos eutróficos e desnutridos..... 057

Tabela 2 - Mediana dos valores do TISS nos eutróficos e desnutridos..... 057

Tabela 3 - Evolução da média (± DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos e desnutridos com relação ao critério peso/idade do escore Z..... 061

Tabela 4 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos e desnutridos com relação ao critério peso/estatura do escore Z..... 061

Tabela 5 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes desnutridos com relação aos indicadores prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço e área muscular do braço..... 062

Tabela 6 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos com relação aos indicadores prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço e área muscular do braço..... 062

Tabela 7 - Concentrações séricas de albumina, pré-albumina e proteína C-reativa no primeiro, quinto e décimo dias do estudo em desnutridos e eutróficos..... 064

Tabela 8 - Medianas das concentrações de uréia sérica e uréia urinária em desnutridos e eutróficos..... 065

Tabela 9 - Valores médios de lactato arterial em desnutridos e eutróficos no primeiro e no quinto dia de avaliação..... 066

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - População 055

Gráfico 2 - Evolução do TISS em desnutridos e eutróficos durante o estudo 058

Gráfico 3 - Tendência do TISS no decorrer do tempo de acordo com o estado nutricional 058

Gráfico 4 - Concentrações do fator de necrose tumoral-α em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo 067

Gráfico 5 - Concentrações do fator de necrose tumoral-α em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo..... 068

Gráfico 6 - Concentrações do fator de necrose tumoral-α em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo..... 068

Gráfico 7 - Evolução das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-α nos pacientes desnutridos, no decorrer do estudo..... 069

Gráfico 8 - Evolução das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-α nos pacientes eutróficos, no decorrer do estudo 070

Gráfico 9 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo 071

Gráfico 10 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo..... 072

Gráfico 11 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo..... 072

Gráfico 12 - Evolução das concentrações séricas da IL-8 nos desnutridos, no decorrer do estudo 073

Gráfico 13 - Evolução das concentrações séricas da IL-8 nos eutróficos, no decorrer do estudo 074

Gráfico 14 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo 075

Gráfico 15 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo..... 076

Gráfico 16 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo..... 076

Gráfico 17 - Evolução das concentrações séricas da IL-6 nos desnutridos, no decorrer do estudo 077

Gráfico 18 - Evolução das concentrações séricas da IL-6 nos eutróficos, no decorrer do estudo 078

Gráfico 19 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo 079

Gráfico 20 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo..... 080

Gráfico 21 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo..... 080

Gráfico 22 - Evolução das concentrações séricas da IL-10 nos desnutridos, no decorrer do estudo 081

Gráfico 23 - Evolução das concentrações séricas da IL-10 nos eutróficos, no decorrer do estudo 082

Gráfico 24 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-8 no grupo de eutróficos 083

Gráfico 25 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-8 no grupo de desnutridos 084

Gráfico 26 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-10 no grupo de eutróficos 085

Gráfico 27 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-10 no grupo de desnutridos 086

Gráfico 28 - Evolução das concentrações de IL-8 e IL-10 no grupo de eutróficos 087

Gráfico 29 - Evolução das concentrações de IL-8 e IL-10 no grupo de desnutridos 088

Gráfico 30 - Evolução das concentrações de IL-6 e IL-10 no grupo de eutróficos 089

Gráfico 31 - Evolução das concentrações de IL-6 e IL-10 no grupo de desnutridos 090

Gráfico 32 - Evolução das concentrações de IL-6 e pré-albumina nos desnutridos no décimo dia do estudo..... 091

Gráfico 33 - Evolução das concentrações de IL-6 e pré-albumina nos eutróficos no décimo dia do estudo..... 092

RESUMO

Delgado, AF. *Avaliação das concentrações de citocinas e suas relações com o estado metabólico e nutricional na criança gravemente doente.* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 141 p.

As crianças gravemente doentes freqüentemente apresentam uma resposta inflamatória generalizada, com liberação de mediadores (citocinas e quimiocinas) que são importantes como mecanismo de defesa contra as lesões infecciosas e traumáticas. Entretanto esta resposta inflamatória sistêmica produz modificações no metabolismo intermediário com característico catabolismo protéico. Apesar de existirem na literatura estudos que preconizem a necessidade de uma intervenção nutricional precoce para prevenir a depleção do substrato protéico, pouco é conhecido a respeito das alterações inflamatórias e suas conseqüências nutricionais na criança e no adolescente gravemente doentes, desnutridos e eutróficos, internados em unidade de terapia intensiva. Há controvérsias quanto às características e intensidade da resposta inflamatória na criança desnutrida gravemente doente, podendo apresentar-se semelhante ou diminuída em relação ao paciente eutrófico. A ausência de um consenso que determine os melhores indicadores para a avaliação da resposta inflamatória, metabólica e nutricional nessas crianças, desnutridas e eutróficas, torna importante o estudo das concentrações das principais citocinas pró e anti-inflamatórias, assim como uma avaliação nutricional clínica e laboratorial sistematizada. Para identificar e caracterizar a evolução da resposta inflamatória e das alterações nutricionais destes pacientes gravemente doentes foi realizado um estudo prospectivo e analítico, comparando duas amostras de conveniência seqüenciais. Foram analisadas 29 crianças e adolescentes, sendo 14 eutróficos (grupo 1) e 15 desnutridos (grupo 2), de ambos os sexos, de dois meses a 16 anos de idade, que possuíam indicação de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcantara” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de setembro de 2003 a

dezembro de 2004. Os seguintes indicadores foram analisados em todos os pacientes no primeiro, quinto e décimo dias (após estabilização hemodinâmica): peso; estatura; prega cutânea tricipital; circunferência muscular do braço; área muscular do braço; concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6, interleucina-8) e anti-inflamatória (interleucina-10); concentrações séricas de albumina, pré-albumina e proteína C-reativa. As concentrações do lactato plasmático e da uréia sérica e urinária foram determinadas no primeiro e no quinto dia do estudo. A classificação nutricional foi realizada com o escore Z nas relações peso/idade (P/I) e peso/estatura (P/E). Todos os pacientes receberam terapia nutricional padronizada e precoce (nas primeiras 72 horas do estudo) do tipo parenteral e/ou enteral. O grau de gravidade dos pacientes foi determinado pelos escores "Pediatric Risk of Mortality" (PRISM) e "Therapeutic Intervention Scoring System" (TISS). Uma análise estatística comparativa entre os grupos (desnutridos e eutróficos) foi realizada com o teste t de Student não emparelhado para todas as interleucinas e outra emparelhada intra-grupos visando o acompanhamento das modificações destes indicadores ao longo do tempo. Outros dados antropométricos e laboratoriais (albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, uréia sérica e uréia urinária) foram analisados de forma não paramétrica (teste de Mann-Whitney). As concentrações de citocinas e suas relações com indicadores nutricionais foram analisadas com os métodos de correlação e regressão linear. Não houve diferença significante entre os valores de PRISM e TISS nas três avaliações entre os grupos. Houve quatro óbitos no grupo de desnutridos e um no de eutróficos. Os desnutridos apresentaram média de escore Z na relação P/I de –3,11 (DP 1,97) e os eutróficos de 0.22 (DP 0,86) no primeiro dia do estudo. Apenas os eutróficos apresentaram piora dos indicadores antropométricos no decorrer do estudo. Houve aumento significante das concentrações séricas de pré-albumina e redução das de proteína C-reativa no decorrer do estudo, em ambos os grupos. As concentrações de lactato plasmático não foram diferentes entre os grupos. As concentrações de citocinas pró-inflamatórias foram semelhantes no primeiro e no quinto dia em ambos os grupos, havendo manutenção de níveis

significantemente mais elevados no décimo dia nos desnutridos. A interleucina anti-inflamatória IL-10 apresentou evolução semelhante em ambos os grupos. Os resultados sugerem que as crianças desnutridas e gravemente doentes apresentam resposta inflamatória inicial semelhante aos eutróficos, porém de evolução mais prolongada e persistente. Considerando o hipercatabolismo protéico, a atuação dos mediadores pró-inflamatórios, a redução das concentrações de proteína C-reativa e a elevação das de pré-albumina pode-se concluir que houve benefício com a intervenção nutricional.

Descritores: Citocinas, Avaliação nutricional, Unidades de terapia intensiva pediátrica, Lactente, Criança, Adolescente

SUMMARY

Delgado, AF. *Evaluation of serum concentration of cytokines and its correlation with the metabolic and nutritional status in critically ill children.* [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 141 p.

Critically ill children have a systemic inflammatory response frequently and release inflammatory mediators (cytokines and chemokines) which are very important for the immune response against infection and traumatic injuries. However systemic inflammatory reponse provokes metabolic alterations with proteolysis (hypercatabolism). Some studies have suggested an early nutritional therapy to prevent protein breakdown but there is not sufficient information about inflammatory response and possible nutritional consequences in malnourished or well nourished critically ill children and adolescents in the intensive care unit. Some authors have studied the systemic inflammatory response intensity in the malnourished critically ill children that can be similar or lower when compared with the well nourished patients. There are not established parameters to study inflammatory, metabolic and nutritional response in malnourished and well nourished children at the same time. Because of this it is very important to examine serum concentrations of the main pro and anti-inflammatory cytokines and evaluate the nutritional status by clinical and laboratory procedures. To characterize inflammatory and nutritional evolution a Cohort prospective study was carried out. Twenty-nine critically ill children and adolescents aged between two months and sixteen years old were studied in two groups: Group I, with fourteen well nourished and Group II, with fifteen malnourished patients admitted to the Intensive Care Unit of Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, São Paulo University, between September of 2003 and December of 2004. After hemodynamic stabilization, clinical and laboratory evaluations were performed on the first, fifth and tenth days in all

patients: weight; height; triceps skinfold thickness; upper arm muscle circumference; upper arm muscle area; serum concentrations of proinflammatory (tumor necrosis factor-α, interleukin-6 and interleukin-8) and anti-inflammatory (interleukin-10) cytokines; serum levels of albumin, thyroxine-binding prealbumin and C-reactive protein. Plasma lactate and serum and urine urea were measured on the first and fifth days only. Z-scores were calculated for body weight/age and weight/height. All patients received early parenteral and/or enteral nutrition with standardized calories and proteins. The severity of patient's condition was assessed by the PRISM Score (Pediatric Risk of Mortality) and TISS (Therapeutic Intervention Scoring System). The data were tabulated and analysed. Cytokines concentrations in malnourished and well nourished patients were compared using Student's t test. A parallel analysis with Student's t paired test was carried out and a linear regression in each group was included to follow possible alterations during the period of study. Anthropometric data and other laboratory parameters were analysed with Mann-Whitney test. PRISM and TISS scores produced similar results in both groups throughout the study. One well nourished and four malnourished patients died during the evaluation. Mean (± SD) Z- scores were for weight/age (-3.11 ± 1.97) for malnourished and (0.22 ± 0.86) for well nourished on the first day. Z-scores results worsened only in well nourished patients during the period of study. There was an increase in serum concentrations of thyroxine-binding prealbumin and a decrease of C-reactive protein in both groups. Plasma lactate was similar in malnourished and well nourished children and adolescents. Levels of cytokines were similar on first and fifth days in both groups. There was a significant decline of proinflammatory cytokines only in well nourished while malnourished had persistent elevations of these mediators on the tenth day. IL-10 showed similar evolution in both groups. Malnourished and well nourished patients responded appropriately on first and fifth days. Thus the duration of the inflammatory response was increased in the malnourished patients. Considering the increased protein breakdown,

cytokines concentrations, lower levels of C-reactive protein and the increased levels of thyroxine-binding prealbumin on tenth day it was possible to conclude that early metabolic support yields clinical benefits in those conditions.

Keywords: Cytokines, Nutrition assessment, Pediatric intensive care units, Infant, Child, Adolescent

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da Relação Imunidade e Estado Nutricional

As relações entre o estado nutricional e o sistema imune motivaram estudos e controvérsias no século 20 (Plata-Salamán, 1997; Keusch, 2003). O aumento na suscetibilidade aos processos infecciosos, que ocorre em indivíduos desnutridos levando à disfunção imunológica e metabólica, pode acentuar ainda mais a deterioração do estado nutricional. As infecções, principalmente do trato digestório e do sistema respiratório, constituem causas freqüentes de morbidade e letalidade em desnutridos (Malavé, *et al.*, 1998).

Na década de 70, acreditava-se que mediadores da resposta inflamatória, originados a partir de leucócitos, poderiam desencadear processos catabólicos com perda significativa de nutrientes em pacientes portadores de infecção grave. A descrição de número crescente de mediadores da resposta inflamatória, ao longo das últimas décadas, era prevista e ocorreu devido à evolução dos métodos laboratoriais (Brockhaus e Soluble, 1997; Argilés e López-Soriano, 1998; Baracos, 1998; Keusch, 2003).

Na década de 80, o pirógeno endógeno produzido por leucócitos e causador da febre foi isolado e sua seqüência nucleotídica totalmente desvendada. A sua nomenclatura foi modificada para interleucina-1 (IL-1) sendo o primeiro de um número de peptídeos mediadores da resposta

inflamatória. A identificação de outras interleucinas se seguiu, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (FNT-α), a interleucina-6 (IL-6), dentre outros (Borish e Steinke, 2003). Aos poucos, foram apresentadas evidências científicas que comprovaram a inter-relação entre as respostas imunológica e metabólica frente à infecção, com vias comuns de ativação e regulação, sugerindo que ambas possuam a mesma importância na sobrevida dos indivíduos, suscitando os mesmos esforços no controle e tratamento (Plata-Salamán, 1997; Borish e Steinke, 2003).

Na década de 90 surgiram evidências de que a suplementação nutricional nos pacientes deficientes em micronutrientes poderia modificar a resposta imunológica às infecções. Desde então, a profilaxia e o tratamento da desnutrição hospitalar fazem parte das prioridades de clínicos, cirurgiões e pediatras (Cederholm *et al.*, 1997). A suplementação de vitamina A, por exemplo, contribuiu para significativa redução na mortalidade infantil atribuída a várias causas. Outros estudos realizados com indivíduos portadores de doenças nas quais ocorre processo catabólico intenso, como na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), revelaram que os mecanismos fisiopatológicos da desnutrição envolvem desequilíbrio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias produzidas por células mononucleares (Brockhaus e Soluble, 1997; Roubenoff, 1997; Argilés e López-Soriano, 1998; Baracos, 1998; Nandi *et al.*, 2002; Borish e Steinke, 2003; Keusch, 2003).

Neste século pretende-se definir os mecanismos específicos pelos quais os nutrientes afetam o sistema imune, controlando e regulando as principais vias de defesa do organismo (Keusch, 2003).

1.2 Resposta Inflamatória e Metabólica

1.2.1 Mediadores da resposta inflamatória

Nos pacientes gravemente doentes a depleção muscular pode estar associada a biossíntese diminuída (hipoanabolismo), a proteólise aumentada (hipercatabolismo), ou a concomitância de ambas, levando à rápida atrofia muscular. Nos estados hipercatabólicos (neoplasias, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sepse, queimaduras extensas e politrauma) ocorre ativação de vários mediadores da resposta inflamatória e de proteases intracelulares específicas (Baracos, 1998), resultando em perda de massa muscular. A anorexia e a baixa ingestão alimentar também contribuem significativamente para a desnutrição nestes pacientes. As citocinas provocam anorexia por ação direta no sistema nervoso central (Nandi *et al.*, 2002). Várias citocinas pró-inflamatórias (FNT-α, IL-1) induzem aumento da liberação de leptina, causando anorexia nos pacientes desnutridos e/ou infectados, a exemplo do que ocorre em pacientes submetidos a estresse (Argilés e López-Soriano, 1998). Os estudos que tentam correlacionar as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e a perda de peso em pacientes com doenças neoplásicas são realizados há mais de uma década (Argilés e López-Soriano, 1998). As citocinas pró-inflamatórias também parecem desempenhar papel fundamental nas doenças crônicas não neoplásicas e que cursam com desnutrição grave (Cederholm *et al.*, 1997; Argilés e López-Soriano, 1998). Elas estão envolvidas em todas as etapas da resposta imune e inflamatória incluindo a apresentação do antígeno, diferenciação dos componentes medulares, recrutamento e ativação celular, adesão e expressão de moléculas efetoras

(Borish e Steinke, 2003). A Figura 1 resume as principais ações das citocinas. As citocinas predominantemente produzidas por monócitos são o fator de necrose tumoral (FNT), além da IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15,IL-18 e IL-23. A interleucina-8 pertence a um grupo de moléculas denominado quimiocinas capazes de induzir a quimiotaxia de uma variedade de células incluindo neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, fibroblastos e queratinócitos (Brockhaus e Soluble, 1997; Argilés e López-Soriano, 1998; Baracos, 1998; Borish e Steinke, 2003).

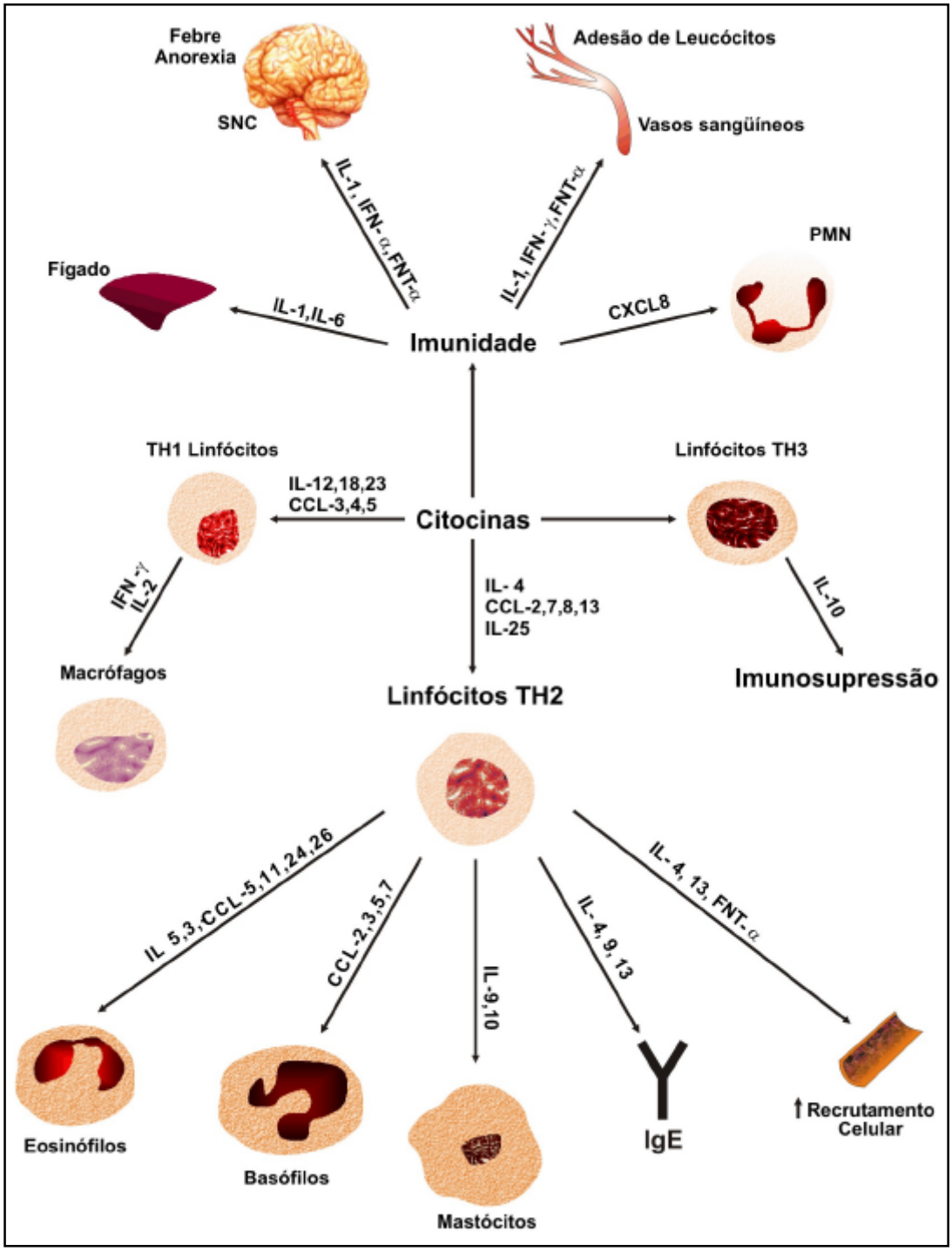


Figura 1 - Imunidade celular e humoral [*FONTE*: Borish e Steinke, 2003]

O FNT é representado por dois homólogos protéicos primariamente derivados de fagócitos mononucleares (FNT-α) e linfócitos (FNT-β). O FNT-α pode ser produzido por neutrófilos, linfócitos ativados, células “natural killer”, células endoteliais e mastócitos. O mais potente indutor de produção e liberação de FNT pelos monócitos é o lipopolissacáride liberado pelas bactérias, agindo por meio de receptores específicos (TRL2 e TRL4). O FNT-α é um potente ativador de neutrófilos, mediando aderência, quimiotaxia e a degranulação destas células. O FNT-α é um dos principais responsáveis pela desnutrição grave que ocorre em pacientes com infecções crônicas e neoplasias (Cederholm *et al.*, 1997; Brockhaus e Soluble, 1997; Argilés e López-Soriano, 1998; Baracos, 1998; Borish e Steinke, 2003). O FNT-α está envolvido no metabolismo de gorduras, na resistência à insulina e nos mecanismos hipotalâmicos de regulação do peso corpóreo (Berberoglu, 2001). Ele também desempenha papel fundamental na fisiopatologia da sepse, e quando administrado em animais de experimentação resulta em hipotensão, acidose metabólica, hemoconcentração, hipoglicemia, hipercalemia, podendo levar à parada respiratória. Após a administração de FNT-α ocorre elevação significante nas concentraões de epinefrina, cortisol e glucagon (Tracey *et al*., 1986).

A interleucina-1β (IL-1β) e o FNT-α são produzidos concomitantemente por fagócitos mononucleares, células endoteliais, queratinócitos, células sinoviais, osteoblastos, neutrófilos, células gliais e várias outras. A produção de IL-1 pode ser aumentada por vários estímulos como a liberação de endotoxinas, outras citocinas, a presença de microorganismos e antígenos.

Uma das atividades biológicas mais importantes da IL-1 é a ativação de linfócitos T por aumento de produção de interleucina-2 (IL-2) e expressão de seus receptores. Na ausência de IL-1 ocorre diminuição na resposta imune e indução do estado de tolerância. A IL-1 aumenta a proliferação de células B e a síntese de imunoglobulinas. Muitos dos seus efeitos estão relacionados com a interação que a IL-1 promove com o sistema nervoso central produzindo febre, letargia, sonolência e anorexia. No fígado a ação da IL-1 inibe a produção de proteínas marcadoras do estado nutricional (albumina, transferrina, pré-albumina, fibronectina, etc) e aumenta a produção de peptídeos relacionados à reação inflamatória (peptídeo amilóide, proteína C-reativa, fatores do complemento). Além disso, a IL-1 estimula a aderência de leucócitos e contribui para a hipotensão no choque séptico (Kauffman *et al.*, 1986; Borish e Steinke, 2003).

As células fagocíticas mononucleares são a fonte mais importante de IL-6 que estimula a ativação, crescimento e diferenciação de células T. A IL-6 divide alguns de seus efeitos com a IL-1 como a indução de febre e a síntese de proteínas de fase aguda (tais como a proteína C reativa), reduzindo as concentrações de albumina e transferrina produzida pelos hepatócitos (Lyoumi *et al.*, 1998; Borish e Steinke, 2003). Em vários estados inflamatórios tais como politrauma, meningites, vasculites, Doença de Crohn, lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, ocorre elevação significativa das concentrações de IL-6 (Nijsten *et al.*, 1987; Honssiau *et al.*, 1988). Em crianças desnutridas sem infecção aparente foi descrito aumento das concentrações desta citocina, que pode ser explicado pela presença de processos infecciosos ou

inflamatórios ainda incipientes, persistência de produtos bacterianos após o desaparecimento dos sintomas, ou ainda a presença de lesão da mucosa intestinal favorecendo a translocação bacteriana através das barreiras naturais (Malavé *et al.*, 1998; Deitch *et al.*, 1990). Estudo clínico revelou que pode haver produção local de IL-6 (infecção pulmonar), com pouca ou nenhuma alteração na concentração sérica ou plasmática da citocina, apesar do significativo incremento local (Tyburski *et al.*, 2001). A capacidade de animais infectados em manter a produção de IL-6 e IL-1 em níveis adequados foi demonstrada em modelos experimentais. No entanto, estes resultados podem não corresponder exatamente à situação em seres humanos (Bradley *et al.*, 1989). Outro estudo evidenciou taxa de letalidade mais elevada em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica que apresentaram concentrações persistentemente aumentadas de IL-6 durante a internação em unidades de terapia intensiva (Taniguchi *et al.*, 1999). A IL-6 apresentou boa sensibilidade como indicador para o diagnóstico de infecção, e até mesmo do tipo de sepse em alguns estudos no período neonatal (Messer *et al.*, 1996; de Bont *et al.*, 1994; Doellner *et al.*, 1998).

A interleucina-8 (IL-8) é uma quimiocina (grupo de proteínas pró-inflamatórias de baixo peso molecular e com potente atividade quimiotática), freqüentemente envolvida no recrutamento de neutrófilos e linfócitos T para o espaço subendotelial, na adesão de monócitos ao endotélio e na migração de células vasculares da musculatura lisa. Além disso, a IL-8 estimula a liberação de progenitores hematopoiéticos funcionais da medula óssea para o sangue periférico e inibe a proliferação de progenitores mielóides,

aumentando as evidências da possibilidade de um papel regulador na hematopoiese. As concentrações de IL-8 estão freqüentemente elevadas nas doenças associadas com a presença de infiltrado inflamatório e predomínio de neutrófilos (Brennan *et al.*, 1990). Uma outra situação clínica na qual a IL-8 parece desempenhar papel importante é na lesão relacionada à hipóxia -reperfusão tecidual (Kukielka *et al.*, 1995).

Os estudos científicos anteriores a 1996 valorizavam muito o FNT-α e a IL-1β como as principais citocinas relacionadas ao processo inflamatório, prognóstico e letalidade dos pacientes. No entanto, estudos mais recentes demonstraram melhor correlação com as concentrações de IL-6 e IL-8 (Simmons *et al.*, 2004).

A magnitude da resposta inflamatória, mensurada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, e sua relação com o aparecimento de doenças foram evidenciadas em várias situações clínicas. Exemplos recentes, foram os casos de obesidade e intolerância à glicose nos quais foi observado aumento do tecido adiposo e das concentrações plasmáticas de IL-8 e de FNT-α produzidos por macrófagos (Straczkowski *et al.*, 2002). Os mediadores pró-inflamatórios provocam aumento no gasto energético de repouso, liberação de aminoácidos do músculo para o fígado, estimulação da neoglicogênese e significante alteração na síntese hepática de proteínas, com predomínio daquelas relacionadas com a resposta inflamatória aguda como o fibrinogênio e a proteína C-reativa (Roubenoff, 1997).

Em contraste com a atividade pró-inflamatória dos mediadores citados, há citocinas que possuem efeitos anti-inflamatórios como a

interleucina-10 (IL-10). Esta é produzida principalmente por linfócitos T-helper (Th2), macrófagos, monócitos, células B e queratinócitos. A IL-10 inibe a ação das citocinas associadas com a resposta celular e inflamatória, enquanto estimula a resposta imune humoral (Lacour *et al.*, 2001; Borish e Steinke, 2003). Alguns estudos experimentais revelaram que a IL-10 possui um efeito protetor anti-inflamatório em modelos de sepse (Romani *et al.*, 1994; Goldman e Thierry, 1995). Contudo, outros estudos têm revelado que a manutenção de concentrações elevadas de IL-10 e de mediadores pró-inflamatórios durante a evolução do paciente internado está relacionada com taxa de letalidade mais elevada, provavelmente por inibição direta da resposta inflamatória dos monócitos à endotoxina bacteriana (Sfeir *et al.*, 2001; Simmons *et al.*, 2004). Assim sendo, os níveis persistentemente elevados de IL-10 poderiam provocar uma verdadeira "imunoparalisia". Estudo realizado em crianças infectadas apresentando disfunção de múltiplos órgãos e que evoluíram a óbito, revelou que as mesmas apresentavam concentrações elevadas de IL-10, reforçando a hipótese da ação deletéria da resposta anti-inflamatória exacerbada e persistente (Doughty *et al.*, 1998). Os pacientes gravemente doentes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e disfunção renal apresentaram maior taxa de letalidade durante a internação quando as concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 foram elevadas (Simmons *et al.*, 2004).

Estudos experimentais em ratos tem demonstrado que a resposta inflamatória aguda é levemente atenuada após indução de desnutrição protéica. Estudos prévios em humanos demonstraram que a deprivação

protéica resultou em produção diminuída de IL-1 pelos monócitos (Kauffman *et al.*, 1986). Outros relatos em crianças desnutridas sugerem que a resposta vacinal para difteria-pertussis-tétano está prejudicada, e a produção de FNT-α e de IL-6 pode estar reduzida (Lyoumi *et al.*, 1998). Alguns estudos em pacientes com kwashiorkor e infecção demonstraram que a liberação de IL-1 encontrava-se prejudicada, e uma terapia nutricional adequada poderia restaurar a produção de citocinas (Kauffman *et al.*, 1986; Lyoumi *et al.*, 1998).

A relação entre as citocinas séricas e celulares é indefinida. Estudos revelaram que possíveis associações entre citocinas séricas e celulares poderiam variar com a presença ou ausência de sepse, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e outros fatores ainda não determinados (Jason *et al.*, 2001). Muitos estudos laboratoriais, por exemplo, têm revelado dificuldades em determinar as concentrações do FNT-α no plasma, onde o número de receptores específicos pode estar reduzido (Brockhaus e Soluble, 1997).

1.2.2 Fisiopatologia da resposta metabólica na criança gravemente doente

As reservas energéticas da criança são reduzidas comparativamente às do adulto. As necessidades energéticas para os processos metabólicos celulares são supridas pela degradação de compostos contendo fosfato, principalmente o trifosfato de adenosina (ATP). Tais compostos estão raramente disponíveis para estoque, com necessidade de síntese contínua. Os hidratos de carbono, as gorduras e os aminoácidos representam os principais substratos para a formação de ATP.

A taxa metabólica basal (TMB) é definida como a energia despendida para manter as funções teciduais e celulares fundamentais ao organismo. Os principais fatores que podem alterar o metabolismo basal são: idade, sexo, massa corpórea, temperatura, distúrbios hormonais, agentes farmacológicos e estresse (principalmente as infecções). Estudos realizados em recém-nascidos a termo obtiveram valor médio de 46 kcal/kg/dia para a taxa metabólica basal medida por calorimetria indireta (Coss-Bu *et al.*, 1998). Em pré-termos, a TMB é mais baixa e aumenta lentamente durante o primeiro mês de vida, quando comparada aos recém-nascidos a termo. O paciente gravemente doente possui, em geral, a TMB aumentada. As crianças gravemente doentes e em ventilação mecânica podem ter o gasto energético em repouso aumentado em 48%, com balanço nitrogenado que se correlaciona adequadamente com a oferta calórica e protéica (Coss-Bu *et al.*, 1998). Este estado hipermetabólico traduz resposta generalizada do organismo que é iniciada e perpetuada por uma combinação de estímulos hormonais, neurais e ambientais e cuja resultante é o aumento progressivo

no metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas, proporcional à gravidade da agressão corpórea (Delgado *et al.*, 2000). Se a quantidade e a qualidade dos substratos requeridos forem insuficientes para as demandas metabólicas poderá advir disfunção orgânica. Sabe-se que o aumento da taxa metabólica é proporcional à magnitude da agressão. A lesão tecidual e a resposta inflamatória promovem a migração inicial de plaquetas e hemácias que ficam seqüestradas no local. Posteriormente, macrófagos e linfócitos tentam bloquear o processo, e finalmente os fibroblastos, células epiteliais e endoteliais promovem angiogênese e cicatrização. A somatória de várias alterações no metabolismo intermediário de carboidratos, gorduras e proteínas provoca rápida depleção nutricional na criança gravemente doente, freqüentemente infectada e internada em terapia intensiva (Briassoulis *et al.*, 2001; Coss-Bu *et al.*, 1998; Nandi *et al.*, 2002; Zeerleder *et al.*, 2003). Entretanto, o hipermetabolismo deste tipo de paciente pode ser super estimado em decorrência da evolução da doença de base. Dois estudos que avaliaram o gasto energético no recém-nascido e lactente com sepse não observaram hipermetabolismo energético durante a fase aguda da doença, havendo, no entanto, aumento significativo do gasto energético em repouso na fase de recuperação, provavelmente devido à retomada do crescimento da criança (Feferbaum, 2001; Turi *et al.*, 2001). Outro estudo realizado em crianças gravemente doentes, em fase inicial de utilização de ventilação mecânica recebendo terapia nutricional parenteral revelou estado hipermetabólico e balanço nitrogenado negativo. Nesta população, o substrato lipídico foi utilizado de forma preferencial no processo de oxidação

inicial e formação de ATP, com menor uso de hidratos de carbono (Coss-Bu *et al.*, 2001). A Figura 2 mostra as alterações classicamente descritas no metabolismo basal, ao longo do tempo, em função do grau de estresse (Long *et al.*, 1979).

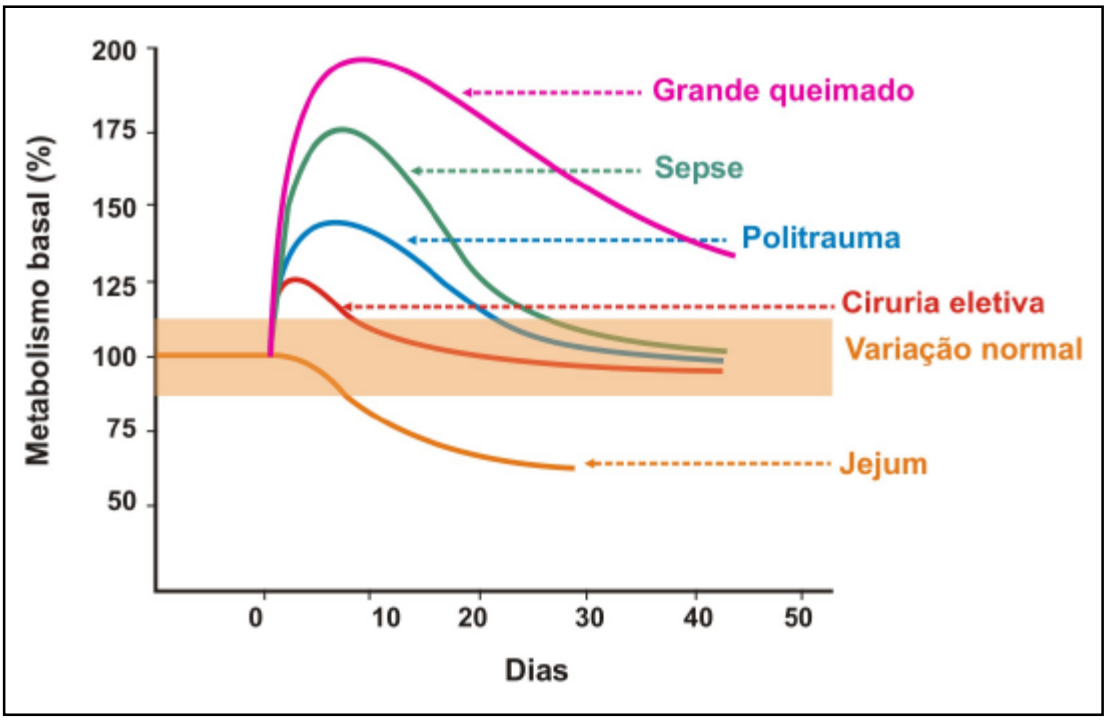


Figura 2 - Alterações no metabolismo basal no decorrer do tempo e de acordo com o estresse [Modificado de Long *et al.*, 1979]

1.3 Avaliação Nutricional e Metabólica na Criança Gravemente Doente

O estado nutricional prévio à internação e a desnutrição hospitalar constituem fatores de relevância na morbidade e letalidade em crianças, adolescentes e adultos (Moreira *et al.*, 1996; Ferreira e França, 2002; Waitzberg *et al.*, 2001; Correia e Waitzberg, 2003). Em crianças com formas graves de desnutrição energético-protéica, a letalidade hospitalar pode ser dez vezes superior quando comparada com pacientes eutróficos (Falbo e Bezerra Alves., 2002). Um estudo avaliou o estado nutricional de crianças internadas em um hospital terciário da cidade de São Paulo e revelou que 35% dos pacientes eram eutróficos, 32% apresentavam desnutrição crônica, 15% desnutrição aguda e 18% desnutrição crônica agudizada (Romaldini *et al.*, 1996). Este estudo também observou que não havia diferenças na mensuração da circunferência do braço e da prega cutânea tricipital em pacientes desnutridos crônicos e eutróficos. Vários outros estudos concluíram que a desnutrição energético-protéica continua comum em pacientes pediátricos hospitalizados, havendo necessidade de terapêutica que associe medidas dirigidas especificamente à correção dos distúrbios metabólicos/hidroeletrolíticos (causados pela doença de base) e à reabilitação nutricional (Merritt e Suskind, 1979; Heikens *et al.*, 1994; Hendricks *et al.*, 1995).

A desnutrição durante o período de internação adquire maior gravidade em lactentes. Estudo recente mostrou que crianças brasileiras internadas em hospitais públicos apresentavam evolução nutricional insatisfatória, com perda ponderal significativa (Abreu *et al.*, 2004). Quando

a desnutrição hospitalar é avaliada por modelo de regressão logística multivariada, observa-se alto impacto da mesma no aumento da mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares (Correia e Waizberg, 2003). Conclui-se portanto, que a avaliação seqüencial e sistemática do estado nutricional é fundamental para a detecção precoce da desnutrição hospitalar. A possibilidade de desnutrição durante o período de internação em unidades de terapia intensiva pediátricas é enfatizada há décadas, e quanto maior o número de órgãos com disfunção, mais acelerado será este processo (Pollack *et al.*, 1982; Hulst *et al.*, 2004).

Até o momento, não há um protocolo ideal e padronizado para a avaliação nutricional adequada de crianças gravemente doentes que inclua indicadores clínicos e laboratoriais. A avaliação nutricional pode ser, muitas vezes, ignorada por profissionais menos experientes, pela falta de dados isolados ou mais simples que possam definí-la. Os indicadores antropométricos, por exemplo, são essenciais para a classificação do estado nutricional pois apresentam valores de corte internacionalmente validados e constituem estratégia fundamental para a avaliação dos riscos e da morbidade ao longo do tempo (Kac *et al.*, 2000). O peso e a estatura podem ser combinados e utilizados sob a forma de relações (peso/idade e peso/estatura do escore Z), ou ainda como a porcentagem do valor esperado para quantificar o grau de desnutrição. As mensurações das pregas cutâneas e da circunferência ou da área muscular do braço podem ser úteis na caracterização das alterações dos depósitos de gordura periféricos e da massa muscular total, respectivamente. É importante

lembrar que as alterações no estado de hidratação de crianças gravemente doentes (edema corpóreo ou desidratação) podem influenciar tais medidas de forma significante (Motil, 1998). Contudo, alguns estudos demonstraram melhor correlação entre os valores da circunferência muscular do braço e o prognóstico, pelo fato destes pacientes apresentarem proteólise muscular intensa (Ravasco *et al.*, 2002).

Os dados laboratoriais podem auxiliar na caracterização da evolução dos processos de desnutrição e de recuperação nutricional. Alguns testes laboratoriais freqüentemente realizados nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva são úteis na avaliação do estado nutricional: hemoglobina, uréia, creatinina, sódio, albumina e transferrina séricas, além da creatinina e uréia urinárias, dentre outros (Selberg *et al.*, 2000). A avaliação mais acurada do metabolismo protéico, principal substrato energético na maioria dos pacientes, pode auxiliar na precisão da avaliação laboratorial. Dentre os métodos mais utilizados se destacam aqueles que avaliam a excreção urinária de nitrogênio cujo principal representante é a uréia urinária (Briassoulis *et al.*, 2001; Coss-Bu *et al.*, 1998; Genton *et al.*, 2001). A excreção renal de uréia depende de vários fatores: tipo de proteína ingerida ou administrada, quantidade e utilização da proteína ofertada para o crescimento, capacidade do sistema de síntese hepática, concentração sérica de uréia e taxa de filtração glomerular (Boehm *et al.*, 1991). As coletas de uréia urinária podem ser úteis na avaliação da excreção nitrogenada mesmo em períodos curtos, ou eventualmente em amostras isoladas de urina (Darcie, 1999).

Alguns estudos têm revelado correlações bastante significantes entre as concentrações de mediadores pró-inflamatórios e do lactato plasmático. A existência de resposta imune excessiva ou o desenvolvimento de hipóxia tecidual pode levar à produção aumentada de lactato. Este último pode apresentar boa sensibilidade quando comparado a dosagem seriada dos principais mediadores pró-inflamatórios (Marecaux *et al.*, 1996). Outras substâncias, além do lactato plasmático, podem servir como marcadores para o diagnóstico ou evolução dos quadros de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (principalmente na sepse), dentre os quais se destaca a procalcitonina (Lacour *et al.*, 2001; Zeerleder *et al.*, 2003).

A resposta inflamatória que freqüentemente ocorre na criança gravemente doente estimula a produção hepática das proteínas de fase aguda como a proteína C-reativa. Ao mesmo tempo há redução na produção e aumento da perda para o espaço extravascular de proteínas de transporte visceral como: albumina, pré-albumina ligada à tiroxina, transferrina e proteína ligada ao retinol (Malavé *et al.*, 1998). A IL-6 parece desempenhar importante papel nesta resposta (Bartalena *et al.*, 1992). A melhora da condição clínica normaliza esta situação, ocorrendo elevação inicial das proteínas de meia-vida mais curta, tais como a pré-albumina. Esta, é considerada marcadora da deficiência protéica e calórico-protéica aguda, apresentando boa especificidade para monitorar a recuperação durante a terapia nutricional (meia-vida de dois dias). A proteína C-reativa tem importante papel na opsonização de bactérias, parasitas e imunocomplexos; estimula a quimiotaxia e a fagocitose; estimula a proliferação e citotoxidade

dos linfócitos. É igualmente importante na retirada de material necrótico produzido durante processos inflamatórios. Contudo, esta proteína apresenta discreta elevação inicial, sendo discutível a sua utilidade para o diagnóstico precoce de infecção, com maiores possibilidades de sucesso com a mensuração das concentrações séricas de citocinas (Messer *et al.*, 1996). Dentre os indicadores laboratoriais utilizados na avaliação nutricional, são muito valorizadas as mensurações concomitantes da pré-albumina e da proteína C-reativa, distinguindo alterações nutricionais e inflamatórias no paciente gravemente doente (Önai *et al.*, 1999). A albumina, classicamente avaliada nos estudos de desnutrição, incluindo aqueles realizados em pacientes gravemente doentes, apresenta meia-vida longa e baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da desnutrição aguda (Benjamin, 1989).

1.4 Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, Sepse e Disfunção Orgânica

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica pode ser desencadeada por várias condições infecciosas e não infecciosas (grande queimado, pancreatite aguda, etc), tendo em comum uma resposta bioquímica com freqüente elevação de citocinas como a IL-6, além de outros marcadores como a proteína C-reativa e a procalcitonina. Os critérios de definição utilizados no consenso para adultos (EUA, 1992), são considerados clássicos, e a definição pode ser determinada por duas ou mais das seguintes condições: a) temperatura corpórea > 38°C ou < 36°C; b) freqüência cardíaca >90 bat/min; c) freqüência respiratória > 20 resp/min ou $PaCO_2$ < 32 mmHg; d) contagem de leucócitos > 12000/mm^3, < 4000/mm^3 ou > 10% de formas imaturas (Bone *et al.*, 1992).

No início de 2005 foi publicada atualização para um consenso pediátrico. Esta proposta incluiu a necessidade de pelo menos dois dos seguintes critérios, de um total de quatro, sendo que pelo menos um deles deveria ser a alteração da temperatura corpórea ou da contagem de leucócitos: a) temperatura corpórea > 38,5^{o}C ou < 36°C (a temperatura corpórea deve ser mensurada por via retal, vesical, oral ou cateter central); b) taquicardia (freqüência cardíaca média > 2 desvios-padrão (DP) acima do normal para a idade na ausência de estímulo externo, uso crônico de medicações ou estímulo doloroso; ou outra elevação não explicada e persistente além de meia hora até quatro horas) ou para crianças menores de um ano a presença de bradicardia (freqüência cardíaca média < percentil 10 para a idade na ausência de estímulo vagal externo, uso de β-

bloqueadores, ou doença cardíaca congênita; ou outra redução na freqüência não explicada além de um período de meia hora); c) freqüência respiratória > 2 DP do normal para a idade ou ventilação mecânica para processo agudo não relacionado à doença de base ou como conseqüência de anestesia geral; d) leucocitose ou leucopenia para a idade (não sendo secundária à quimioterapia) ou > 10% de neutrófilos imaturos em sangue periférico (Goldstein *et al.*, 2005).

Os critérios para o diagnóstico de sepse foram ampliados, com o principal objetivo de facilitar a avaliação clínica à beira do leito. O Quadro 1 resume os critérios diagnósticos para adultos, com vários indicadores considerados adaptáveis para a faixa etária pediátrica, sendo necessária a associação de quatro deles. Os critérios aplicados às crianças sofreram pouca modificação ao longo da última década, sendo considerados importantes os sinais e sintomas de inflamação e infecção: hiper ou hipotermia (temperatura retal > 38,5 ou < 35°C), taquicardia (pode estar ausente em pacientes hipotérmicos), e pelo menos um dos indicadores de disfunção orgânica (alteração do estado mental normal, hipoxemia, aumento da concentração sérica de lactato ou pulsos diminuídos) (Bone *et al.*, 1992; Levy *et al.*, 2003).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para sepse em adultos segundo Levy *et al.*, 2003

Infecção confirmada ou suspeita
Variáveis gerais
Febre (temperatura central > 38,3°C)
Hipotermia (temperatura central < 36°C)
Freqüência cardíaca > 90 bat/min ou > 2 DP acima do valor normal para a idade
Taquipnéia
Alteração do estado mental normal
Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 mL/kg em 24 h)
Hiperglicemia (glicose plasmática > 120 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias
Leucocitose (leucócitos > 12000 mm^3)
Leucopenia (leucócitos < 4000 mm^3)
Contagem de leucócitos normal com > 10% de formas imaturas
Proteína C-reativa > 2 DP acima do valor normal
Procalcitonina > 2 DP acima do valor normal
Variáveis hemodinâmicas
Hipotensão arterial (pressão sanguínea sistólica < 90 mmHg, pressão arterial média < 70 ou diminuição da pressão sistólica sanguínea > 40 mmHg em adultos ou < 2 DP abaixo do normal para a idade)
Svo_2 > 70%
Índice cardíaco > 3,5 $L.min^{-1}.M^{-23}$
Variáveis relacionadas à disfunção orgânica
Hipoxemia arterial (PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg)
Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 mL/kg/hora ou 45 mmol/L por pelo menos 2 horas)
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL
Anormalidades da coagulação (INR > 1,5 ou TTPA > 60 seg)
Diminuição do trânsito intestinal (ausência de ruídos hidroaéreos)
Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100000 mm^3)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total sérica > 4 mg/dL ou 70 mmol/L)
Variáveis relacionadas à perfusão tecidual
Lactato plasmático aumentado (> 1 mmol/L)
Diminuição do tempo de enchimento capilar ou má perfusão cutânea

Svo_2 - Saturação venosa central de oxigênio; FiO_2 - Fração inspirada de oxigênio;
PaO_2 - Pressão arterial de oxigênio; INR - International normalized ratio;
TTPA - Tempo de tromboplastina parcial ativado

Nas últimas duas décadas, os avanços terapêuticos e tecnológicos que ocorreram na terapêutica de suporte e na antibioticoterapia foram inegáveis. No entanto, não ocorreu redução de mesma amplitude nas taxas de letalidade dos pacientes portadores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica de causa infecciosa comprovada (sepse). A sepse tem início após processo infeccioso localizado que leva à exposição do hospedeiro aos produtos bacterianos e mediadores inflamatórios, sendo a principal causa de morte em pacientes adultos nos Estados Unidos (EUA) (Selberg e Sel, 2001). Naquele país mais de 200 mil pessoas morrem anualmente de sepse grave (sepse com disfunção orgânica), e na Europa o número é superior a 150 mil. Em crianças, a sepse permanece como uma das maiores causas de morbidade e letalidade (Martinot *et al.*, 1997; Goldstein *et al.*, 2005). O diagnóstico precoce e a instituição de terapêuticas adequadas constituem fatores cruciais para melhorar o prognóstico (Messer *et al.*, 1996). Vários marcadores biológicos, com sensibilidade e especificidade variáveis, foram utilizados para a identificação precoce da sepse, dentre os quais se destacam as determinações das concentrações séricas de citocinas, tais como a IL-8 (Fisher *et al.*, 2002). A síndrome de disfunção orgânica múltipla (SDOM) constitui complicação freqüente da sepse grave e do choque séptico, contribuindo para as altas taxas de letalidade. A SDOM é muito freqüente nas unidades de terapia intensiva pediátricas (variando de 11% a 27%). Uma intensa resposta inflamatória é o principal fator desencadeador da SDOM. Esta resposta inflamatória poderia provocar intenso processo de apoptose celular em vários órgãos, resultando em disfunção dos mesmos

(Bone *et al.*, 1992; Abraham *et al.*, 2000). A apoptose ou morte celular programada é, contrariamente à necrose, uma resposta celular suicida envolvida na homeostase de remoção de células em condições fisiológicas e patológicas (Zeerleder *et al.*, 2003). Os pacientes com maior evidência de apoptose teriam amplo predomínio dos mediadores pró-inflamatórios em relação aos anti-inflamatórios (Shann *et al.*, 1997; Borish e Steinke, 2003).

1.5 Avaliação do Risco e Gravidade Clínica da Criança Gravemente Doente

Vários modelos de avaliação de risco de letalidade foram desenvolvidos para crianças gravemente doentes com os seguintes objetivos: comparar os protocolos terapêuticos entre diferentes unidades de terapia intensiva, monitorizar o tratamento de determinadas doenças, avaliar as relações entre a gravidade da doença/tempo de internação/custo total, e avaliar meios de racionalização do trabalho dentro da unidade. O escore "Pediatric Risk of Mortality" (PRISM) (Pollack, 1988) tem sido utilizado há vários anos e inclui 14 variáveis avaliadas nas primeiras 24 horas de internação, com objetivos de caráter predominantemente preditivo. O "Paediatric Index of Mortality" (PIM) se baseia em oito variáveis fisiológicas e tem se revelado mais simples e tão sensível e específico quanto o PRISM nos estudos comparativos (Shann *et al.*, 1997). Os escores que avaliam o número de intervenções terapêuticas e de monitorização como por exemplo o "Therapeutic Intervention Scoring System" (TISS) são usados na caracterização da gravidade da doença, dando uma visão evolutiva que pode ser útil na homogeneização da população estudada (Keene e Cullen,

1983). Novos escores têm sido validados recentemente (por exemplo o "Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score" – PELOD), com o intuito de caracterizar de forma preditiva e evolutiva a disfunção orgânica múltipla da criança gravemente doente (Leteurtre *et al.*, 2003). Estes escores facilitaram a avaliação à beira do leito em relação aqueles mais antigos e complexos instituídos na década de 80 (Wilkinson *et al.*, 1987).

Alguns autores tentaram utilizar outros dados laboratoriais relacionados às concentrações de proteínas que atuam na reação inflamatória (proteína C-reativa, procalcitonina) e de algumas citocinas (principalmente IL-6) visando a validação de um escore que facilite o diagnóstico ou que ajude na diferenciação de sepse e SRIS de origem não infecciosa. As concentrações de procalcitonina e IL-6 foram significativamente mais elevadas nos pacientes com sepse (Selberg *et al.*, 2000). Entretanto, a proteína C-reativa tem concentrações elevadas mais tardiamente (em geral após oito horas), quando comparadas as citocinas (principalmente a IL-6). Alguns autores ainda ressaltaram a simplicidade na dosagem desta proteína, e boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infecção grave quando comparada a procalcitonina (Lacour *et al.*, 2001).

1.6 Terapia Nutricional na Criança Gravemente Doente

Os pacientes gravemente doentes freqüentemente recebem terapia nutricional inadequada durante internação na unidade de terapia intensiva. Os médicos, muitas vezes, subestimam suas necessidades e retardam o início da terapia nutricional efetiva. Esta, por sua vez, desempenha papel vital na prevenção e tratamento de potenciais deficiências de nutrientes que podem se desenvolver nas crianças gravemente doentes. Alguns estudos sugerem que a instituição de terapia nutricional precoce (dentro de 48 a 72 horas da admissão) está associada com evolução mais favorável, menor taxa de infecção e menor tempo de internação (Zaloga, 1994; Roberts e Zaloga, 2000).

A utilização de protocolos que forneçam macro e micronutrientes de forma programada e controlada pode melhorar a qualidade da terapia nutricional no paciente gravemente doente (Spain *et al.*, 1999; Barr *et al.*, 2004). Como as crianças internadas em unidades de terapia intensiva encontram-se freqüentemente infectadas, poderiam se beneficiar de terapia nutricional precoce, já que há risco de rápida depleção nutricional que leva ao catabolismo muscular, prejuízo de funções orgânicas vitais, comprometimento da cicatrização e redução da função imune. Assim sendo, é muito importante estimar as necessidades nutricionais dos pacientes e promover oferta calórica/protéica adequada seguindo protocolos rigorosos, evitando o risco de desnutrição hospitalar. Concomitantemente, o excesso de nutrientes também pode ser maléfico para as funções orgânicas já afetadas pela doença de base (Shulman e Phillips, 2003).

A via de administração da terapia nutricional parece influenciar a evolução clínica, sendo a via enteral a preferencial por ser mais fisiológica, estar menos associada à disfunção hepatobiliar, evitar alterações metabólicas, e apresentar custo inferior à terapia nutricional parenteral. Em modelos experimentais, a terapia nutricional parenteral está associada com maior incidência de translocação bacteriana intestinal e prejuízo na função imune dependente de IgA no trato respiratório superior (Shou *et al.*, 1994; Kudsk *et al.*, 1996). Os estudos clínicos em pacientes gravemente doentes que receberam terapia nutricional parenteral demonstraram maior incidência de infecções, complicações pós-operatórias, sangramento digestivo, úlceras de decúbito e maior comprometimento imune quando comparados aos pacientes em terapia nutricional enteral (Minardi e Kudsk, 1998; Cook *et al.*, 1999). Nos pacientes gravemente doentes a utilização de terapia nutricional enteral precoce está associada com menor número de complicações e evolução clínica mais favorável, quando comparada com a enteral tardia ou com terapia nutricional parenteral (Babineau e Blackburn, 1994; Marik e Zaloga, 2001; Barr *et al.*, 2004).

A terapia nutricional parenteral ou enteral está indicada quando o paciente não puder receber as necessidades calóricas e protéicas por via oral por período de tempo suficientemente prolongado (Genton *et al.*, 2001). A associação de terapia nutricional parenteral e enteral numa fase inicial, garantindo a oferta de macro e micronutrientes adequada, pode ser útil nas primeiras 72 horas de internação na unidade de terapia intensiva (Heyland, 1998). Posteriormente, o estímulo ao aporte enteral, utilizando

exclusivamente o trato digestório, pode minimizar as complicações infecciosas decorrentes da terapia nutricional parenteral exclusiva (Bone *et al.*, 1992; Abraham *et al.*, 2000; Coss-Bu *et al.*, 1998; Genton *et al.*, 2001). O paciente gravemente doente necessita de aporte adequado e constante de macro e micronutrientes em conseqüência de suas alterações metabólicas e a terapia nutricional parenteral pode ser a única alternativa para garantir esta oferta essencial no período inicial de internação (Shulman e Phillips, 2003).

O tempo ideal de início da terapia nutricional parenteral depende do estado nutricional prévio e atual da criança, da atividade da doença de base e da idade (August *et al.*, 2002). O progresso das formulações parenterais foi evidente nos últimos anos, com novas combinações de nutrientes. Vários estudos foram realizados para melhorar a qualidade do cateter venoso, as condições de assepsia das vias de infusão, a prevenção de complicações metabólicas e o controle e resolução de eventos adversos (Okada, 1998). Estudo que avaliou um período de trinta anos (décadas de 70, 80 e 90) de utilização de terapia nutricional parenteral em crianças em um departamento de cirurgia concluiu que a incidência de sepse relacionada ao cateter diminuiu no período citado, com manutenção da disfunção hepática (principalmente colestase), particularmente naqueles que receberam a terapia nutricional parenteral por tempo prolongado (Suita *et al.*, 2002).

1.7 Justificativa do Estudo

As citocinas desempenham importante papel na resposta metabólica do paciente gravemente doente e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Argilés e López-Soriano, 1998). O comportamento dos mediadores inflamatórios em pacientes desnutridos permanece pouco esclarecido. Estudo realizado em crianças com kwashiorkor sugere que estes pacientes poderiam produzir IL-6, FNT-α e proteína C-reativa de forma adequada, contribuiindo na fisiopatologia da formação do edema (Sauerwein *et al.*, 1997). O desequilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, FNT-α e IL-8) e anti-inflamatórios (IL-10) pode originar resposta clínica e metabólica persistente, caracterizada pelo catabolismo protéico e desnutrição durante a internação (Malavé *et al.*, 1998).

Há evidências de que a desnutrição aumente significantemente o risco para a aquisição de infecções em geral, notadamente as do trato respiratório. Nos países em desenvolvimento essas infecções contribuem com grande parte das internações em unidades de terapia intensiva pediátricas, com alta morbidade e letalidade (Pelletier, 1994; Cunha, 2000; Moura Caetano *et al.*, 2002).

O gasto energético dos pacientes gravemente doentes pode aumentar significantemente, embora estimativas prévias de seu comportamento possam apresentar variabilidade e potenciais incorreções (Vazques Martinez *et al.*, 2004). A avaliação nutricional clínica e laboratorial associada a monitorização da intensidade da resposta inflamatória poderia identificar, numa fase aguda e de recuperação, o grau de acometimento nutricional em pacientes gravemente

doentes (Khoshoo, 1997; Huang *et al.*, 2000; Selberg e Sel, 2001). As crianças internadas em unidades de terapia intensiva pediátricas, podem se beneficiar de terapêutica nutricional precoce devido ao risco de sofrerem rápida depleção nutricional com conseqüente catabolismo muscular, prejuízo de funções orgânicas vitais, comprometimento da cicatrização e redução da função imune (Coss-Bu *et al.*, 1998; Genton *et al.*, 2001). As informações adicionais na dificultosa avaliação da resposta imune e metabólica da criança gravemente doente desnutrida e eutrófica poderiam ser úteis no estabelecimento de relações entre a intensidade e a duração do processo inflamatório e o estado nutricional. As concentrações atingidas pelas principais citocinas envolvidas, avaliadas de forma seriada e prospectiva, poderiam auxiliar na identificação dos casos nos quais a intervenção nutricional reduziria o tempo de internação e a taxa de letalidade (Coss-Bu *et al.*, 1998; Abraham *et al.,* 2000*;* Genton *et al.*, 2001). Esta avaliação é desconhecida em crianças desnutridas gravemente doentes e o comportamento dos mediadores da resposta inflamatória destes pacientes continua uma incógnita, dificultando uma intervenção terapêutica eficiente.

As publicações que descrevem a terapêutica nutricional em crianças gravemente doentes e com desnutrição primária e secundária são escassas no Brasil. Tendo em vista o grande número de crianças desnutridas internadas no Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcantara” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) foi delineado o presente estudo com o objetivo de compreender melhor os mecanismos envolvidos nas respostas inflamatória e metabólica destes pacientes.

1.8 Hipótese do Estudo

Existem diferenças entre as concentrações séricas de mediadores pró e anti-inflamatórios em pacientes gravemente doentes, eutróficos e desnutridos, com nível de gravidade semelhante, portadores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e infectados, internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. A existência de resposta inflamatória persistente pode ser fator adicional na determinação de maior número de complicações e letalidade em pacientes desnutridos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar as concentrações séricas das principais citocinas pró-inflamatórias (FNT-α, IL-1β, IL-6 e IL-8) e anti-inflamatórias (IL-10) em pacientes gravemente doentes eutróficos e desnutridos, com nível de gravidade semelhante, portadores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e infectados, durante a fase aguda e de recuperação (primeiro ao décimo dia de avaliação) em uma unidade de terapia intensiva pediátrica.

2.2 Objetivos Específicos

a) Comparar a evolução das concentrações séricas dos mediadores da resposta inflamatória (FNT-α, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10) em pacientes eutróficos e desnutridos, no primeiro dia (após estabilização hemodinâmica), no quinto e décimo dias do estudo.

b) Correlacionar as concentrações séricas das citocinas supracitadas com a avaliação nutricional seqüencial padronizada nos dois grupos de pacientes (eutróficos e desnutridos), no primeiro dia (após estabilização hemodinâmica), no quinto e décimo dias do estudo.

c) Correlacionar as concentrações séricas das principais citocinas (FNT-α, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10) relacionadas à resposta inflamatória com os níveis de lactato plasmático em pacientes eutróficos e desnutridos, no primeiro (após estabilização hemodinâmica) e no quinto dia do estudo.

3 MÉTODOS

3.1 Descrição da População

Trata-se de estudo de eixo prospectivo e analítico, de duas coortes de crianças e adolescentes portadores de SRIS, desnutridos e eutróficos. As duas coortes foram formadas por amostragem de conveniência, seqüencial e de acordo com a ordem de admissão. Foram analisadas 29 crianças e adolescentes, sendo 14 eutróficos (grupo 1) e 15 desnutridos (grupo 2), de ambos os sexos, de dois meses a 16 anos de idade, que possuíam indicação de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do (HC-FMUSP no período de setembro de 2003 a dezembro de 2004.

Todos os pais ou responsáveis foram instruidos pelo autor sobre o projeto de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O número de internações nos últimos três anos na UTI do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do HC-FMUSP foi em média de 33 ao mês sendo que 53,6% foram classificados como desnutridos moderados ou graves pelo critério do escore Z peso/idade (P/I).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do HC-FMUSP e na Comissão de

Análise de Projetos de Pesquisa da FMUSP (CAPPesq, protocolo número 510/02). O estudo recebeu aprovação e apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

3.1.1 Critérios de seleção

A seleção dos pacientes seguiu os seguintes critérios:

a) com relação à idade: lactentes, pré-escolares, escolares e adolescentes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do HC-FMUSP, no período de setembro de 2003 a dezembro de 2004;

b) com relação ao estado nutricional: eutróficos ou desnutridos, infectados e que preencheram os critérios de inclusão para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica segundo Levy *et al.*, 2003 e Goldstein *et al.*, 2005;

c) com relação às condições hemodinâmicas: apresentar estabilidade hemodinâmica suficiente para a realização de avaliação nutricional antropométrica e laboratorial e administração de terapia nutricional parenteral e/ou enteral de acordo com a seqüência de oferta de nutrientes estipulada no protocolo.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes grupos de pacientes:

a) recém-nascidos (um a 28 dias de vida);

b) portadores de disfunção hepática grave, comprovada por sinais clínicos e laboratoriais (sangramento ativo e/ou coagulograma com valores de Tempo de Protrombina inferiores a 30% da normalidade);

c) aqueles sob uso prévio de corticosteróides por mais de 72 horas e/ou com menos de 1000 leucócitos ou 500 neutrófilos no primeiro dia de avaliação;

d) crianças que por algum motivo não pudessem receber o aporte calórico e/ou protéico previsto pelo protocolo, por via parenteral e/ou enteral.

3.2 Métodos

3.2.1 Coleta e armazenamento das amostras sangüíneas

Os pacientes foram submetidos aos exames considerados fundamentais para a investigação e o tratamento de sua doença de base, de acordo com cada caso. Com relação ao estudo em questão, após o consentimento informado dos pais das crianças ou de seus responsáveis legais, foram coletados sete mililitros de sangue no primeiro dia do estudo e quatro mililitros nos outros momentos da avaliação (aproveitando a punção do paciente para a realização de exames rotineiros), sempre pelo autor da pesquisa, obedecendo às normas habituais da instituição. A punção para a coleta dos exames era realizada de maneira padronizada na artéria radial ou braquial esquerda (incluindo a necessidade de gasometria arterial pelo

escore PRISM). O sangue foi coletado em tubo com gel separador[1] no 1º dia do estudo, no 5º dia e no 10º dia para a determinação das concentrações das citocinas e da pré-albumina. As amostras de sangue foram centrifugadas por 10 minutos a 3.000 rpm, e o soro foi aliquotado em sete microtubos eppendorf de 1,5 mL (cinco alíquotas para as cinco citocinas, armazenadas em congelador a -80ºC, e uma alíquota para a pré-albumina, armazenada a -20ºC). O armazenamento e a realização dos testes ficaram sob a responsabilidade do Laboratório de Investigação Médica do Departamento de Pediatria da FMUSP - LIM/36, que possuía todos os equipamentos necessários.

Os exames relacionados ao PRISM, a determinação das concentrações de albumina e uréia séricas, bem como do lactato plasmático, a proteína C-reativa sérica e a quantificação das concentrações urinárias de uréia foram realizadas pelo setor de urgências e pelo setor de exames especiais da seção do Laboratório do Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcantara” do HC-FMUSP.

[1] Becton Dickinson®

3.2.2 Avaliação laboratorial

Gasometria: a gasometria arterial foi realizada pelo método do eletrodo específico[2]

Bilirrubinas totais e frações: as concentrações das bilirrubinas totais e frações foram aferidas pelo método colorimétrico do ácido sulfanílico diazotisado por automação[3].

Potássio sérico: o potássio sérico foi avaliado pelo método de fotometria de chama[4] com padrão interno de lítio.

Cálcio total: o cálcio total foi avaliado pelo método colorimétrico da cresolftaleína automatizado[2].

Glicose plasmática: a glicose plasmática foi avaliada pelo método colorimétrico da glicose-6-fosfato automatizado[2].

Coagulograma: o tempo de protrombina foi avaliado com o método da tromboplastina cálcica humana em leitor apropriado[5]. O tempo de tromboplastina parcial ativada foi obtido com o método que utiliza o fosfolipídeo de origem vegetal[6] em leitor apropriado[4].

Uréia sérica: foi quantificada pelo teste cinético enzimático (ultravioleta), por meio de automação[7].

Uréia urinária: foi quantificada pelo mesmo método e equipamento utilizados para a determinação da uréia sérica.

---

[2] Ciba Corning-280®.
[3] Cobas-Mira-Roche®
[4] CELM-FC 230®
[5] Behring-(Fibrintimer®)
[6] Reativo Neothromtin®
[7] Cobas Integra-Roche Diagnostic Systems®

Albumina sérica: as concentrações de albumina sérica foram obtidas pelo método colorimétrico do verde de bromocresol, automatizado[2].

Proteína C-reativa e pré-albumina: as determinações quantitativas da Proteína C-reativa (PCR) e da pré-albumina foram realizadas por nefelometria. Neste teste, partículas de poliestireno são recobertas por um anticorpo monoclonal anti-PCR ou anti-pré-albumina, e estas partículas sofrem aglutinação quando misturadas aos soros de pacientes que contenham PCR ou pré-albumina. A intensidade da luz dispersa é proporcional à concentração de PCR ou pré-albumina da amostra. As concentrações de PCR e da pré-albumina (expressas em mg por litro de soro), foram calculadas a partir de uma curva elaborada com soros padrão fornecidos pelo kit[8] (com concentrações conhecidas), testados em diferentes diluições e por meio de nefelômetro[7].

Citocinas: as concentrações séricas das citocinas foram determinadas através de testes imunoenzimáticos quantitativos do tipo sanduíche. O kit[9] fornece uma placa de microtitulação com 96 orifícios previamente sensibilizados com anticorpos monoclonais especificamente dirigidos contra uma determinada citocina. Cerca de duzentos microlitros da amostra de soro do paciente (ou 200 microlitros de solução padrão com concentração conhecida, ou do controle do kit), são adicionados aos orifícios e a citocina presente na amostra ligar-se-á ao anticorpo imobilizado no fundo dos orifícios. Após duas horas e meia de incubação em temperatura

---

[8] Dade-Behring®, Inc., Newark, DE, USA
[9] R&D Systems® (Abington, UK)

ambiente, e quatro lavagens que removem substâncias não ligadas, um anticorpo policlonal anti-citocina marcado com a enzima peroxidase é adicionado aos orifícios. Uma segunda incubação de duas horas e meia em temperatura ambiente é seguida de mais quatro lavagens que também têm por objetivo a remoção de substâncias não ligadas. A próxima etapa consiste em adicionar o substrato da enzima (peróxido de hidrogênio) aos orifícios, e a substância cromogênica (tetramethylbenzidine). A intensidade da cor observada em cada um dos orifícios será proporcional à quantidade de citocina que foi ligada na etapa inicial. A reação é interrompida com a adição da solução "STOP" ou seja, ácido sulfúrico 2N. As absorbâncias serão obtidas por espectrofotometria no comprimento de onda de 450 nm, posteriormente corrigidas com leituras a 540 ou 570 nm (para a correção das distorções óticas causadas pelo poliestireno da placa de microtitulação). Os kits utilizados permitiam detecção das citocinas com concentrações, em geral, superiores a 2 pg/mL, que foram validadas em outros estudos (van Dissel *et al.*, 1998; Straczkowski *et al.*, 2002).

3.2.3 Avaliação de risco e gravidade

Os pacientes selecionados e que preenchiam os critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica eram avaliados quanto à gravidade, no primeiro dia de internação, aplicando-se o escore PRISM (Pollack *et al.*, 1988). O Quadro 2 resume as 14 variáveis fisiológicas e as 23 variações possíveis deste escore.

Quadro 2 - Variáveis fisiológicas adaptada de Pollack *et al.*, 1988 (PRISM)

Variáveis	Variação de acordo com a idade		Pontos
PA sistólica (mmHg)	Lactente	Crianças	
	130 - 160	150 - 200	2
	55 - 65	65 - 75	2
	> 160	> 200	6
	40 - 54	50 - 64	6
	< 40	< 50	7
PA diastólica (mmHg)	Todas as idades > 110		6
Freqüência cardíaca (bpm)	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
Freqüência respiratória (resp/min)	61 - 90	51 - 90	1
	> 90	> 90	5
	apnéia	apnéia	5
PaO_2 / FiO_2[a]	Todas as idades		
	200 - 300		2
	< 200		3
$PaCO_2$ (mmHg)[b]	Todas as idades		
	51 - 65		1
	> 65		5
EC Glasgow[c]	Todas as idades		
	< 8		6
Reações pupilares	Todas as idades		
	Anisocóricas ou dilatadas		4
	Fixas e dilatadas		10
TP / TTPA	Todas as idades		
	> 1,5 x controle		2
Bilirrubina total (mg/dL)	Maiores que 1 mês		
	> 3,5		6
Potássio (mg/dL)	Todas as idades		
	3,0 – 3,5		1
	6,5 – 7,5		1
	< 3,0		5
	> 7,5		5
Cálcio (mg/dL)	Todas as idades		
	7,0 – 8,0		2
	12 – 15		2
	< 7,0		6
	> 15		6
Glicemia (mg/dL)	Todas as idades		
	40 –60		4
	250 – 400		4
	< 40		8
	> 400		8
Bicarbonato (mEq/L)[d]	Todas as idades		
	< 16		3
	> 32		3

a - Não deve ser realizado em pacientes com shunt intracardíaco ou disfunção respiratória crônica; existe necessidade de amostra arterial; b - Pode ser realizado com amostra de sangue capilar; c - Não pode ser realizado em pacientes com sedação, paralisia, anestesia ou disfunção neurológica crônica; d - Pode-se utilizar os valores medidos.

3.2.4 Avaliação do número de intervenções

Após estabilização clínica e hemodinâmica foi realizado o escore TISS (Keene e Cullen, 1983) que avalia qualitativamente e quantitativamente o número de intervenções e procedimentos realizados em pacientes gravemente doentes, por meio de pontuações categorizadas. O Quadro 3 resume a classificação e estadiamento dos pacientes.

Quadro 3 - Classificação e estadiamento de pacientes em quatro classes de gravidade (TISS)

Classe	Pacientes
IV	> 40 pontos
III	entre 20 - 39 pontos
II	entre 10 - 19 pontos
I	< 10 pontos

3.2.5 Avaliação nutricional antropométrica

Antes de iniciar a avaliação antropométrica foi realizado exame físico geral no qual era observado se a doença de base poderia ser a causa de algum tipo de depleção nutricional específica. As alterações nutricionais pesquisadas foram aquelas relativas aos distúrbios compatíveis com a desnutrição protéico-energética como: alterações cutâneas, tônus muscular, descoramento de mucosas e edema corpóreo. A classificação nutricional foi realizada utilizando-se o escore Z com as relações: peso/idade, peso/estatura (P/E) e estatura/idade, sendo a classificação de desnutridos e eutróficos baseada, principalmente, na relação peso/idade. Foram

considerados desnutridos graves aqueles com escore Z peso/idade com valor inferior a (-2) e desnutridas as crianças com escore Z (< -1 e > -2). O programa utilizado para os cálculos foi o EPI-Info com os valores de normalidade padronizados do NCHS 2000 (Ogden *et al.*, 2002).

O peso foi obtido utilizando balança digital adequada para lactentes[10] com peso máximo de 16 kg e outra para crianças maiores e adolescentes.

A estatura foi obtida com o uso da mesma toesa de madeira, com graduação métrica oficial. Tendo em vista que o paciente não podia, em geral, ser retirado do leito (ventilação mecânica, medicações vasoativas, etc), a medida foi realizada com a ajuda de auxiliar de enfermagem para que houvesse manutenção da cabeça em posição correta.

A prega cutânea tricipital foi mensurada com um paquímetro de Lange[11] determinando-se o ponto médio do braço esquerdo, com a extensão do mesmo, num ponto correspondente à metade da distância entre a extremidade acromial e a apófise do olécrano. A seguir com o polegar e o indicador esquerdo, levantava-se a dobra de gordura subcutânea sobre o tríceps e a cerca de 1 cm do ponto marcado eram realizadas duas leituras (após três segundos) no mesmo local. Utilizou-se o valor médio das leituras.

A prega cutânea bicipital foi determinada de maneira semelhante à tricipital. Com o polegar e o indicador esquerdo levantou-se a dobra de gordura subcutânea sobre o bíceps. Também foram efetuadas duas leituras.

A circunferência do braço foi avaliada utilizando-se a mesma fita métrica das pregas cutâneas, com graduação oficial de 0,5 cm de largura,

---

[10] Filizola®
[11] Lange Skinfold Caliper – Cambridge Scientific Industries, Inc.

flexível e inelástica. A medida foi obtida na porção média do braço esquerdo, como descrito previamente.

A circunferência muscular do braço foi calculada aplicando-se a fórmula abaixo e baseada em parâmetros de referência utilizados internacionalmente (Frisancho, 1974).

- CMB (cm) = CB - PT . π
- CMB = circunferência muscular do braço
- π = 3,1416
- PT = espessura da prega cutânea tricipital
- CB = circunferência do braço no ponto médio

A área muscular do braço (AMB) foi medida da mesma forma, com técnica padronizada e utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\mathbf{AMB\ (cm^2) = [CB - (PT\ .\ \pi\ )]^2\ /\ (4\pi\ )}$$

Os dados referenciais são os utilizados universalmente para cada faixa etária (Frisancho, 1999).

A avaliação antropométrica foi realizada no primeiro dia do estudo (após estabilização hemodinâmica), repetida no quinto e décimo dias ou no momento da alta (caso o paciente tivesse alta hospitalar antes deste período).

3.2.6 Terapia nutricional

A terapia nutricional foi padronizada do primeiro ao quinto dia do estudo com quantidade adequada e progressiva de macro e micronutrientes ofertados por via parenteral e/ou enteral. Após estabilização hemodinâmica era iniciada a terapia nutricional, de preferência por via enteral e se o trato digestório permitisse, com 40kcal/100kcal/dia e 0,8 a 0,9g/kg/dia de proteínas e relação nitrogênio/calorias de 1/270. Nos pacientes que receberam terapia nutricional enteral intermitente foi considerado resíduo gástrico o volume residual de 50% na dieta administrada na última vez, imediatamente antes da próxima refeição. Nos casos de persistência de resíduo gástrico por mais de três administrações modificava-se para o método contínuo. Neste caso foram observadas as seguintes possíveis intercorrências: vômitos, distensão abdominal, alterações do trânsito intestinal, diarréia ou obstipação. A via preferencial de administração da terapia nutricional enteral foi gástrica. Nos casos de insucesso da mesma, nos pacientes que receberam infusão por via intermitente ou contínua, foi optado pela locação da sonda de poliuretano, à beira do leito ou por via endoscópica, em região pós-pilórica. Por via gástrica foi administrada uma dieta padronizada do tipo polimérica completa adequada para cada faixa etária (August *et al.*, 2002). Por via pós-pilórica optou-se pela utilização de dieta oligomérica completa artesanal ou industrializada com densidade calórica de 0,7cal/ml e 2 a 3g/100mL de proteínas. Nos pacientes que receberam terapia nutricional parenteral decidiu-se pela utilização preferencial de solução padrão com concentração de 10%, em volume

suficiente para suprir as necessidades calóricas e protéicas supracitadas (Shulman e Phillips, 2003). A glicemia foi avaliada tres vezes ao dia além da observação de glicosúria às micções. Nos pacientes que receberam mais de 2g/kg/dia de lipídios era realizada a monitorização das concentrações séricas de triglicérides a cada 48 horas.

O incremento de calorias e proteínas, quer por via parenteral ou enteral, foi realizado diariamente de acordo com a tolerância das crianças e adolescentes. No quinto dia os pacientes receberam 100kcal/100kcal/dia e de 2 a 3g/kg/dia de proteínas a depender da faixa etária. A oferta de macro e micronutrientes seguiu as determinações do “Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force” - A.S.P.E.N. (August *et al.*, 2002). No período entre o quinto e o décimo dia não houve padronização da oferta calórica e protéica, mas os pacientes recebiam o mínimo de 100kcal/100kcal/dia e 2 a 3g/kg/dia de proteínas. O tipo de terapia nutricional ofertada neste período foi a mais adequada para a condição clínica do paciente.

3.2.7 Avaliação dos antecedentes pessoais, dados nutricionais gerais e avaliação nutricional seriada e prospectiva

Posteriormente, foi realizada avaliação geral que consistiu de: registro dos pacientes, idade, data de nascimento, data da internação, diagnóstico à admissão, história de prematuridade, tempo de aleitamento materno exclusivo e introdução de aleitamento artificial, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de utilização de medicações vasoativas e evolução para alta ou óbito durante a internação vigente. Concomitantemente foi efetuada avaliação nutricional que constou de: história alimentar, exame físico completo, parâmetros antropométricos (peso, estatura/altura, pregas cutâneas bicipital e tricipital, circunferência do braço, circunferência muscular do braço, área muscular do braço) e avaliação laboratorial (uréia urinária de 24 horas, uréia, albumina, pré-albumina, proteína C-reativa séricas). Ao mesmo tempo foram monitorizados os seguintes indicadores laboratoriais relacionados à resposta inflamatória: fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10 e lactato plasmático. Para melhor aproveitamento do material coletado, a determinação das concentrações séricas de todas as citocinas (exceto a interleucina-1β) foram efetuadas em todos os períodos.

A avaliação antropométrica e laboratorial foi repetida no primeiro, quinto e décimo dias do estudo, exceto as seguintes dosagens laboratoriais que foram realizadas apenas no primeiro e no quinto dia do estudo (fase aguda propriamente dita): uréia sérica, uréia urinária, lactato plasmático. A Figura 3 resume os principais aspectos metodológicos do estudo.

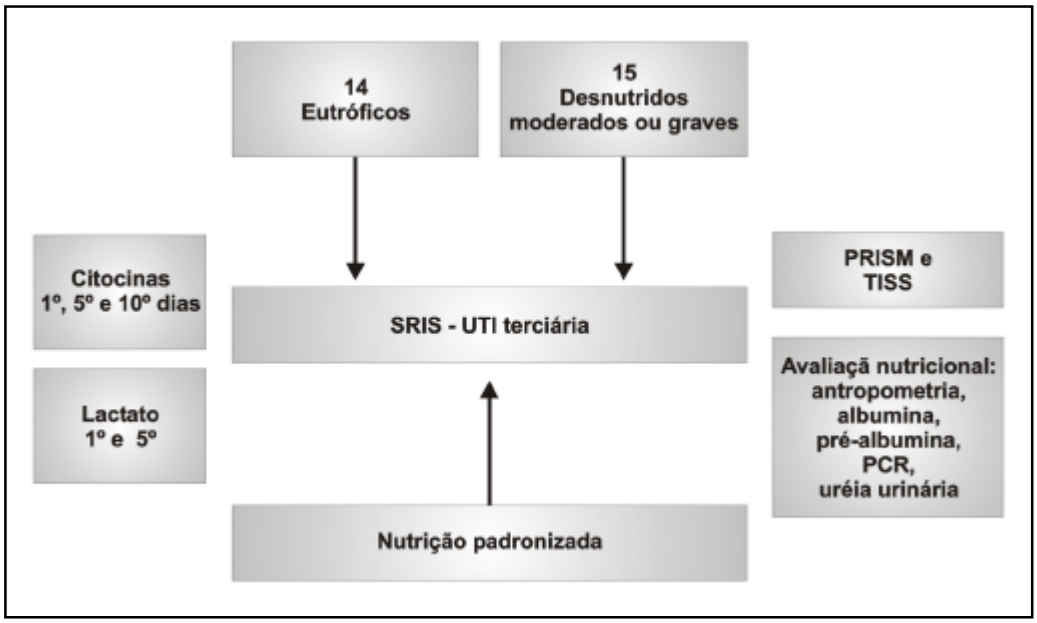


Figura 3 - Metodologia do estudo

3.2.8 Análise estatística

O tamanho da amostra foi baseado em um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). O erro beta considerado aceitável foi o de 0,1. A fórmula utilizada para o cálculo das amostras para comparar suas médias foi:

$$N = \frac{\left| (z\alpha - z\beta)\,\tau \right|^2}{\Delta}$$

Onde $z\alpha$ e $z\beta$ representam os escores Z de uma curva normal associada aos valores de alfa e beta, τ o desvios-padrão e ? a diferença considerada significativa.

Os resultados foram tabulados em planilha[12] de acordo com os dois grupos de estudo (desnutridos e eutróficos). A média, mediana e o desvio-padrão foram obtidos em todos os parâmetros e suas diferenças analisadas.

[12] Excel - Microsoft®

Uma análise comparativa entre os grupos (desnutridos e eutróficos) com o teste t de Student não emparelhado foi realizada para todas as interleucinas tendo em vista estudos prévios e com objetivos semelhantes. Uma análise emparelhada intra-grupos também foi efetuada, visando o acompanhamento das modificações dos indicadores ao longo do tempo.

Outros dados antropométricos (área muscular do braço e circunferência muscular do braço) e laboratoriais (albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, uréia sérica e uréia urinária) foram analisados de forma não paramétrica (teste de Mann-Whitney) para a verificação de possíveis diferenças entre os grupos.

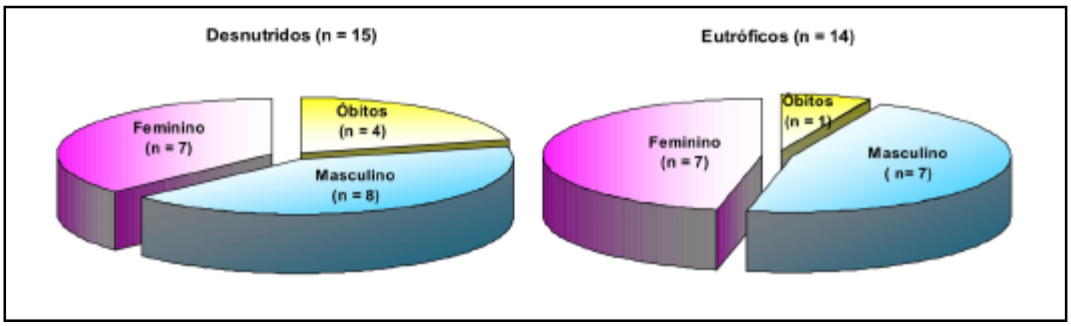
Foram considerados dados estatisticamente significantes aqueles que apresentaram $p < 0,05$ e para as medidas de tendência central foi estimado o intervalo de confiança de 95%. As concentrações de citocinas e suas relações com outros indicadores utilizados para a avaliação nutricional clínica e laboratorial foram analisadas com os métodos de correlação e regressão linear, com cálculos do coeficiente de Pearson e da tendência de evolução. Adicionalmente foram avaliadas as relações entre as concentrações de citocinas e o nível de gravidade avaliado pelo escore TISS de acordo com os mesmos métodos. Os cálculos foram realizados pelo programa SPSS 12.01. Somente os resultados estatisticamente significantes serão assinalados nas tabelas ou na sua apresentação gráfica ou no texto.

4 RESULTADOS

4.1 População

A população estudada foi composta por um grupo de desnutridos com 15 pacientes (oito do sexo masculino e sete do sexo feminino) com mediana de idade de 25,59 meses. Ocorreram quatro óbitos durante a evolução neste grupo. O grupo de eutróficos foi representado por 14 pacientes (sete do sexo masculino e sete do sexo feminino) com mediana de idade de 10,69 meses. Houve um óbito neste grupo durante o período de estudo. O Gráfico 1 resume as principais características dos dois grupos.

Gráfico 1 - População



No grupo de desnutridos 13/15 pacientes necessitaram de medicações vasoativas e no grupo de eutróficos 12/14 pacientes. Todos os pacientes estavam sob oxigenioterapia no primeiro dia da avaliação, sendo que 75% das crianças e dos adolescentes desnutridos e 70% dos eutróficos

necessitaram de ventilação mecânica. No grupo de pacientes desnutridos as causas de internação na UTI foram: sepse grave ou choque séptico em 10 casos, pneumonia com insuficiência respiratória em quatro casos e miocardiopatia descompensada em um caso. No grupo de eutróficos 10 pacientes apresentaram sepse grave ou choque séptico, três tiveram insuficiência respiratória grave em decorrência de processo pneumônico e um teve disfunção cardíaca grave de etiologia indeterminada.

Não houve diferença significante entre o grupo de desnutridos e eutróficos com relação ao tempo médio de internação.

4.2 Avaliação da Gravidade

Os escores PRISM e TISS foram utilizados para agrupar os pacientes e identificar se os mesmos apresentavam nível de gravidade semelhante. O PRISM foi realizado à admissão na UTI, em geral com dados observados e coletados nas primeiras oito horas de observação, conforme recomendação para utilização precoce. O TISS quantificou o grau de intervenção durante a internação e foi realizado de forma seqüencial. Os dados foram sempre coletados no mesmo horário (manhã) e pelo mesmo examinador. A Tabela 1 mostra os valores das medianas do PRISM de desnutridos e eutróficos à admissão na UTI, enquanto a Tabela 2 apresenta os valores das medianas do TISS no primeiro dia de internação e durante a evolução do estudo (quinto e décimo dias).

Tabela 1 - Mediana dos valores do PRISM nos eutróficos e desnutridos

	Eutróficos	Desnutridos
Mediana	9,00	8,00

Não houve diferença significativa entre os grupos

Tabelas 2 - Mediana dos valores do TISS nos eutróficos e desnutridos

	Dia da avaliação	Eutróficos	Desnutridos
Mediana	**1º dia**	32,00	28,00
	5º dia	13,00	10,00
	10º dia	5,00	4,50

Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas diferentes avaliações

O TISS apresentou resultados semelhantes na fase inicial e evolutivamente em eutróficos e desnutridos. O Gráfico 2 mostra a evolução do escore no decorrer do tempo em ambos os grupos. Na análise de tendência em ambos os grupos e no decorrer do tempo observa-se, praticamente, uma sobreposição das linhas e valores significantemente diferentes entre o início e o fim do estudo (tendência de - 9,66±2,32, F de 16,89 e $p = 0,0004$ nos desnutridos e tendência de -10,23±1,85, F de 30,37 e $p < 0,0001$ nos eutróficos). O Gráfico 3 mostra esta evolução de acordo com o estado nutricional.

Gráfico 2 - Evolução do TISS em desnutridos e eutróficos durante o estudo

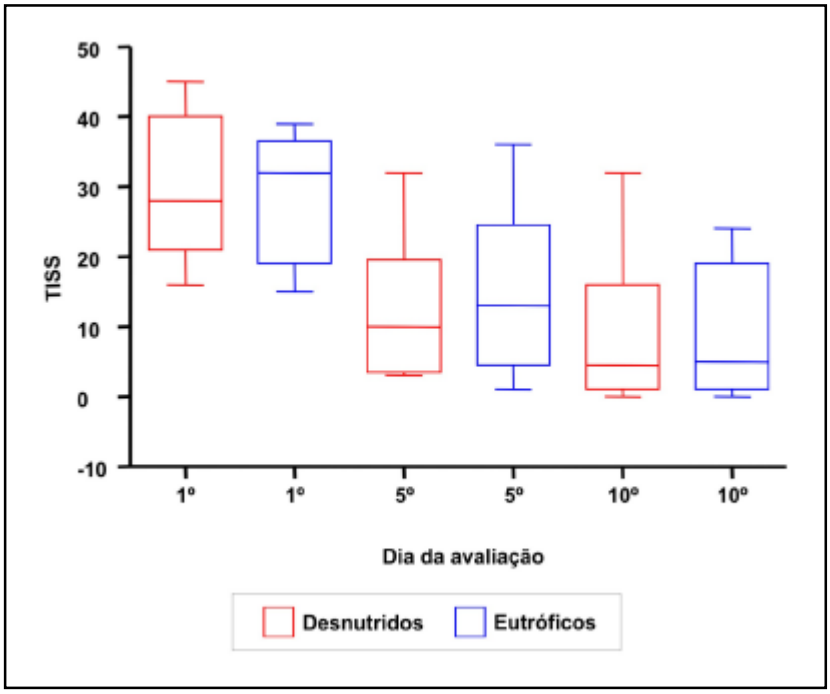
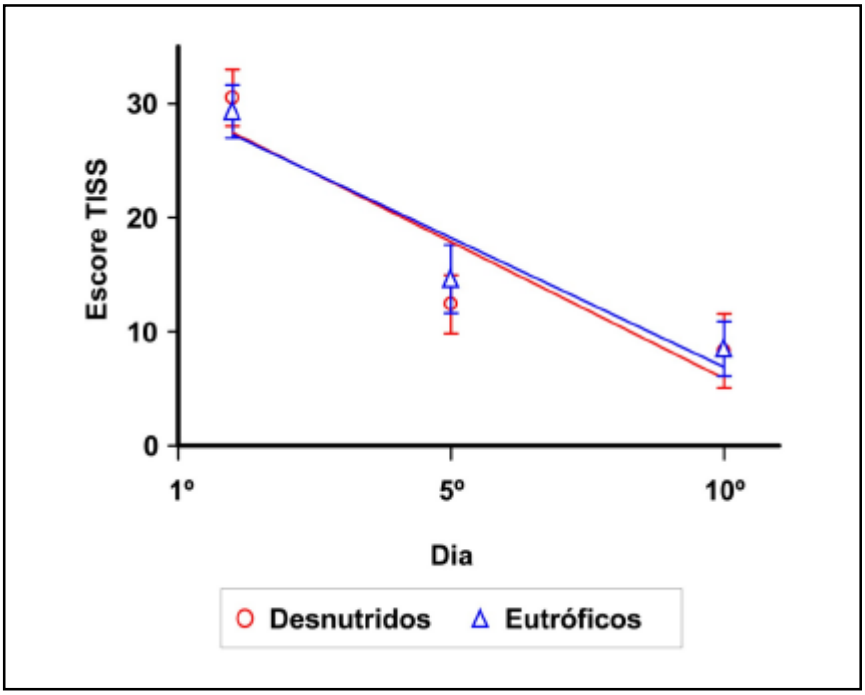


Gráfico 3 - Tendência do TISS no decorrer do tempo de acordo com o estado nutricional



4.3 Antecedentes e Dados Nutricionais Gerais

No grupo de desnutridos houve um paciente com antecedente individual de prematuridade e dois pacientes que nasceram a termo, porém com baixo peso ao nascimento (entre 2.000 e 2.500 g). Além disso, sete pacientes não foram amamentados e três sofreram desmame com idade inferior a 30 dias de vida, um teve desmame aos cinco meses e outro aos nove meses. No momento da internação dois pacientes ainda eram amamentados. Em um caso não foi possível a obtenção da informação. Neste grupo foi utilizada a terapia nutricional enteral exclusiva em 12 casos, a terapia nutricional mista em dois casos e em um caso a terapia nutricional parenteral exclusiva.

No grupo de eutróficos houve um pré-termo e um paciente a termo com baixo peso ao nascimento (entre 2.000 e 2.500 g). Quanto ao aleitamento materno, dois pacientes não o utilizaram, cinco tiveram o desmame com menos de 30 dias de vida, dois tiveram o desmame entre quatro e seis meses e dois aos sete meses. No momento da internação dois pacientes ainda eram amamentados. Em um caso não foi possível a obtenção da informação. Neste grupo foi utilizada a terapia nutricional enteral exclusiva em 12 casos e a terapia nutricional mista em dois casos.

4.4 Avaliação Nutricional Específica

A avaliação nutricional foi determinada utilizando-se indicadores clínicos (avaliação nutricional subjetiva, exame físico e dados antropométricos) e laboratoriais (albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, uréia sérica e uréia urinária de 24 horas).

Os pacientes com desnutrição moderada apresentaram nítida redução do tecido subcutâneo e de sua massa muscular. Tal fato foi mais evidente naqueles com doenças crônicas e de tempo superior a seis meses de evolução. Nenhum caso apresentou características de desnutrição do tipo edematosa (“kwashiorkor”).

4.4.1 Avaliação nutricional antropométrica

A classificação nutricional foi realizada com a utilização do escore Z com o indicador peso/idade (Tabela 3). Concomitantemente, foram avaliados os dados relativos ao peso/estatura (Tabela 4).

Tabela 3 - Evolução da média (± DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos e desnutridos com relação ao critério peso/idade do escore Z

Dia da avaliação		Eutróficos (P/I)	Desnutridos (P/I)
1ºdia	Média (±DP)	0,22 (±0,86)	-3,11 (±1,97)
	Mediana	0,20	-2,37
5ºdia	Média (±DP)	-0.30 (±1,14)	-3,09 (±1,99)
	Mediana	-0,66	-3,27
10ºdia	Média (±DP)	-0.50 (±1,13)	-2,48 (±1,68)
	Mediana	-0,90	-1,96

Tabela 4 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos e desnutridos com relação ao critério peso/estatura do escore Z

Dia da avaliação		Eutróficos (P/E)	Desnutridos (P/E)
1ºdia	Média (±DP)	1,13 (±1,53)	-1,44 (±2,30)
	Mediana	1,53	-1,36
5ºdia	Média (DP)	0,13 (±1,97)	-1,81 (±2,44)
	Mediana	-0,24	-1,31
10ºdia	Média (DP)	0,34 (±1,89)	-1,64 (±3,34)
	Mediana	0,11	-0,71

As Tabelas 5 e 6 mostram, em desnutridos e eutróficos, os valores evolutivos das mensurações da prega cutânea tricipital (avaliação do tecido adiposo), circunferência muscular do braço e área muscular do braço (avaliação do tecido muscular).

Tabela 5 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes desnutridos com relação aos indicadores prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço e área muscular do braço

Dia da avaliação		Prega tricipital (mm)	Circunferência muscular do braço (cm)	Área muscula do braço (cm^2)
1º dia	Média (±DP)	6,40 (±3,10)	10,60 (±2,80)	9,60 (±5,50)
	Mediana	7,00	10,00	7,90
5º dia	Média (±DP)	5,60 (±2,80)	9,90 (±3,40)	8,70 (±6,50)
	Mediana	5,00	8,50	5,80
10º dia	Média (±DP)	6,10 (±2,50)	10,40 (±3,70)	9,70 (±7,00)
	Mediana	6,00	9,90	7,90

Tabela 6 - Evolução da média (±DP) e mediana dos resultados de pacientes eutróficos com relação aos indicadores prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço e área muscular do braço

Dia da avaliação		Prega tricipital (mm)	Circunferência muscular do braço (cm)	Área muscula do braço (cm^2)
1º dia	Média (±DP)	11,20 (±3,30)	10,70* (±1,10)	9,20** (±1,90)
	Mediana	10,50	10,70	9,10
5º dia	Média (±DP)	10,40 (±3,30)	9,70 (±1,80)	7,80 (±2,90)
	Mediana	10,00	9,80	7,70
10º dia	Média (±DP)	9,70 (±2,30)	9,10* (±1,60)	6,80** (±2,60)
	Mediana	9,00	8,80	6,20

* Houve redução estatisticamente significante nos valores das médias da circunferência muscular do braço entre o primeiro e o décimo dia do estudo ($p < 0,05$ - Mann-Whitney).
** Houve redução estatisticamente significante nos valores das médias da área muscular do braço entre o primeiro e o décimo dia do estudo ($p < 0,05$ - Mann-Whitney).

4.4.2 Avaliação nutricional laboratorial

A presença de anemia discreta, com valores pouco abaixo dos limites inferiores (dois desvios-padrão), ocorreu em 68% dos pacientes desnutridos e em 40% nos pacientes eutróficos.

As concentrações séricas de albumina e pré-albumina foram determinadas no primeiro, no quinto e no décimo dias do estudo concomitantemente às determinações das concentrações de proteína C-reativa.

A Tabela 7 resume os principais valores das proteínas supracitadas de forma evolutiva.

Tabela 7 - Concentrações séricas de albumina, pré-albumina e proteína C-reativa no primeiro, quinto e décimo dias do estudo em desnutridos e eutróficos

Dia	Desnutrido			Eutrófico		
	Albumina (g/dL)	Pré-Albumina (mg/dL)	Proteína C-reativa (mg/L)	Albumina (g/dL)	Pré-Albumina (mg/dL)	Proteína C-reativa (mg/L)
1º dia	3,10	96,60*	129,90**	2,80	75,00***	110,50****
(±DP)	(±0,80)	(±56,40)	(±124,60)	(± 0,70)	(± 53,10)	(± 115,60)
5º dia	3,40	162,20	54,40	3,30	125,40	45,50
(±DP)	(±0,90)	(±87,30)	(±99,20)	(± 0,70)	(± 54,50)	(± 45,20)
10º dia	3,30	168,50*	54,90**	3,30	170,70***	25,80****
(±DP)	(±0,92)	(±54,30)	(±79,60)	(±0,70)	(± 170,70)	(± 30,00)

p < 0,05, ** p < 0,05, *** p < 0,05, **** p < 0,05

Valores de referência: Albumina = 3,4 a 4,2 g/dL
Proteína C-reativa = 0 a 5 mg/L
Pré-albumina = 14 a 30 mg/dL (1 a 5 anos)
15 a 33 mg/dL (6 a 9 anos)
20 a 36 mg/dL (10 a 13 anos)
22 a 45 mg/dL (14 a 19 anos)

[*Fonte*: Andriolo, 2000]

A proteína C-reativa e a pré-albumina apresentaram concentrações médias acima da normalidade e modificaram-se significantemente entre o primeiro e o décimo dia nos dois grupos.

A excreção nitrogenada, medida por meio da excreção urinária de uréia de 24 horas, apresentou valores significantemente aumentados em ambos os grupos quando os dados foram analisados com testes não paramétricos (Mann-Whitney). Não houve diferença entre os valores de uréia sérica e urinária entre os grupos de desnutridos e eutróficos. A Tabela 8 resume os resultados das medianas de uréia urinária de 24 horas e das concentrações séricas de uréia.

Tabela 8 - Medianas das concentrações de uréia sérica e uréia urinária em desnutridos e eutróficos

Dia	Desnutrido		Eutrófico	
	Uréia sérica (mg/dL)	Uréia urinária (mg/dia)	Uréia sérica (mg/dL)	Uréia urinária (mg/dia)
1º dia	22,50	833,40 (83,34mg/kgdia)	10,50	1006,00 (116,9mg/kg/dia)
5º dia	19,50	1177,87 (122,6mg/kgdia)	16,00	883,45 (110,9mg/kg/dia)

Valores de referência: Uréia sérica = 10 a 42 mg/dL
Uréia urinária = 12 a 34 mg/dia

4.4.3 Avaliação da resposta inflamatória

A Tabela 9 mostra os valores médios de lactato arterial em desnutridos e eutróficos na fase inicial de avaliação (primeiro e no quinto dia), não havendo diferenças estatisticamente significantes (análise não paramétrica – Mann-Whitney) de resultados quando estes são analisados dentro do mesmo grupo ou inter-grupos.

Tabela 9 - Valores médios de lactato arterial em desnutridos e eutróficos no primeiro e no quinto dia de avaliação

DIA	Desnutridos	Eutróficos
	Lactato arterial (mg/dL)	Lactato arterial (mg/dL)
1º dia	11,50 ± 6,20	9,79 ± 3,80
5º dia	15,80 ± 9,50	11,00 ± 4,60

Valores considerados dentro da faixa de normalidade ⇒ 4,5 a 14,4mg/dL

A análise isolada do fator de necrose tumoral-α com o teste t de Student (não emparelhado) revelou existirem diferenças estatisticamente significantes (p=0,0003) nas variâncias das concentrações desta citocina entre desnutridos e eutróficos, no primeiro dia do estudo. O mesmo não ocorreu no quinto e no décimo dia de avaliação. Os gráficos 4, 5 e 6 mostram as comparações entre desnutridos e eutróficos nas três avaliações consecutivas.

Gráfico 4 - Concentrações do fator de necrose tumoral-a em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo

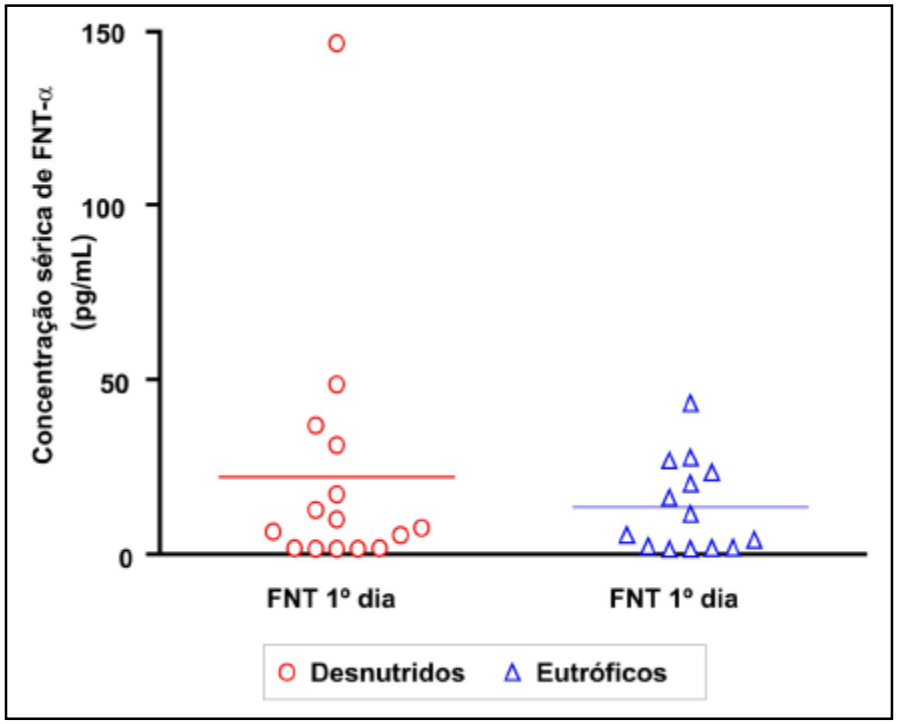


Gráfico 5 - Concentrações do fator de necrose tumoral-a em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo

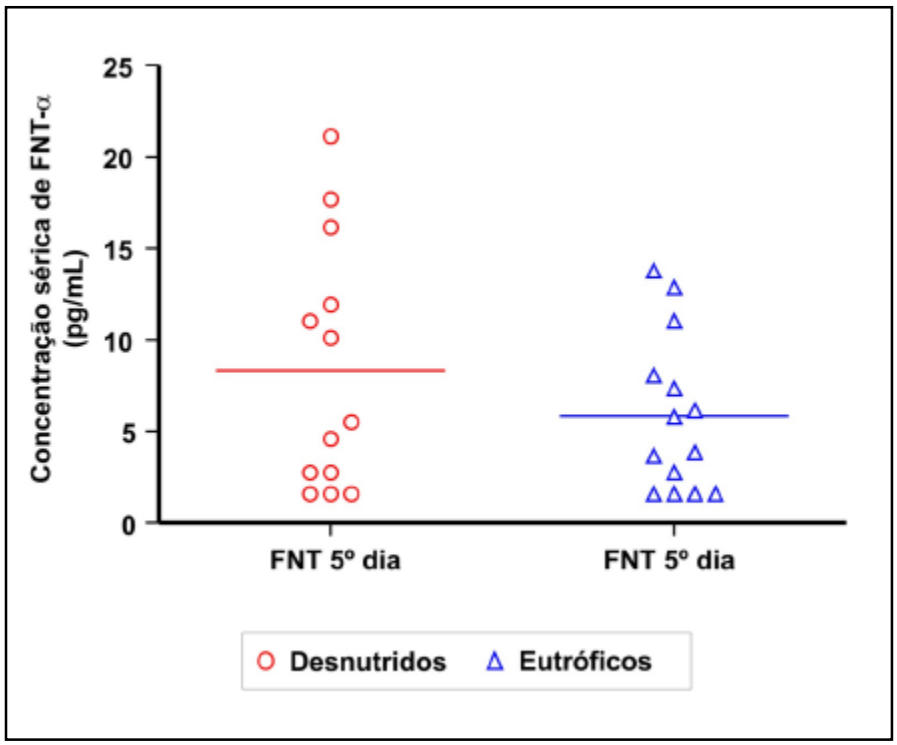
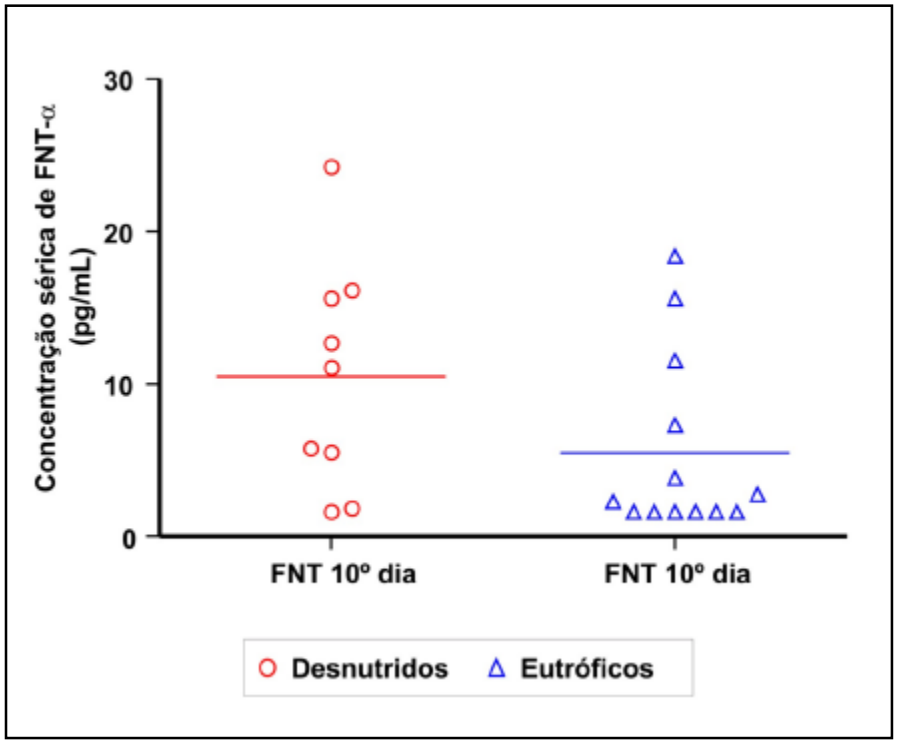
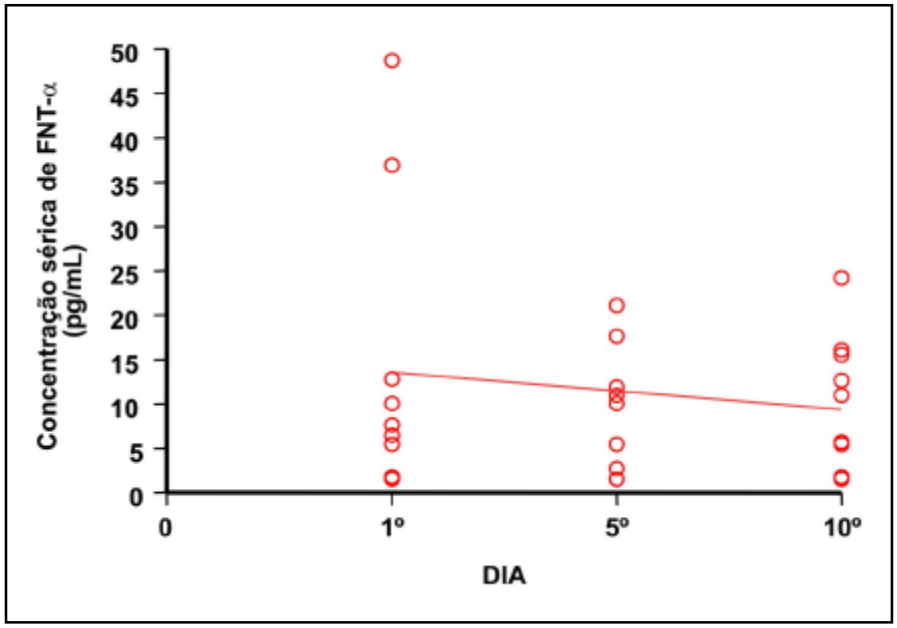


Gráfico 6 - Concentrações do fator de necrose tumoral-a em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo



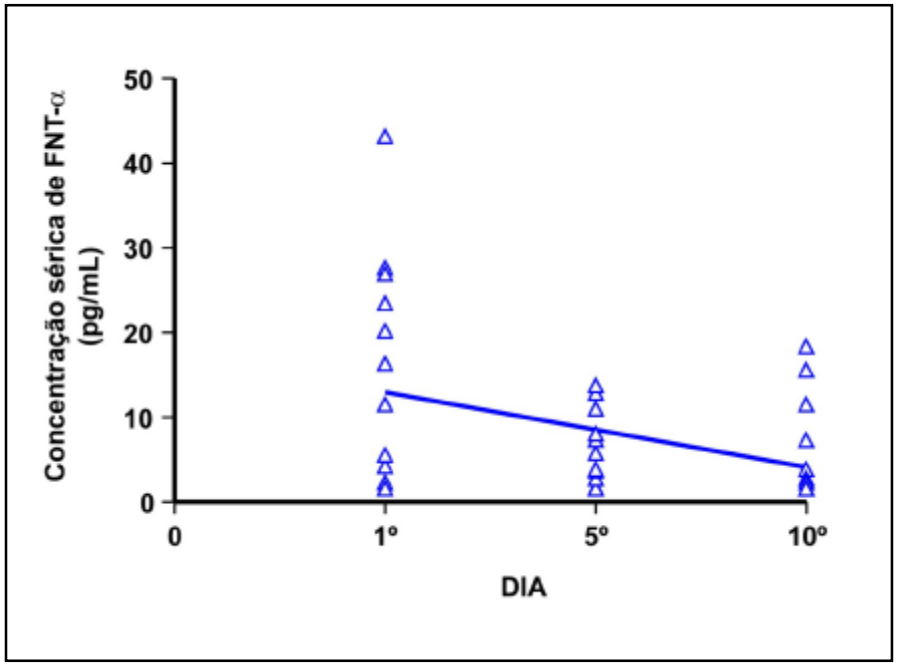
A avaliação das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-α realizada de forma emparelhada no grupo de desnutridos não revelou alterações estatisticamente significantes (tendência de -2,07 ± 2,63, F de 0,61 e p = 0,43). O Gráfico 7 mostra a evolução das concentrações séricas do fator de necrose tumoral - α no decorrer do estudo, neste grupo.

Gráfico 7 - Evolução das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-a nos pacientes desnutridos, no decorrer do estudo



A avaliação das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-α realizada de forma emparelhada no grupo de eutróficos, revelou diferenças estatisticamente significantes (tendência de -4,42 ± 1,74, F de 6,45 e $p < 0,05$). O Gráfico 8 mostra a evolução decrescente das concentrações séricas de fator de necrose tumoral-α no decorrer do estudo neste grupo.

Gráfico 8 - Evolução das concentrações séricas do fator de necrose tumoral-a nos pacientes eutróficos, no decorrer do estudo



A análise isolada da quimiocina IL-8 revelou com o teste t de Student não emparelhado que houve diferença estatisticamente significante (p=0,0012) nas variâncias das concentrações entre desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo. O mesmo não foi observado no quinto e no décimo dia de avaliação. Os Gráficos 9, 10 e 11 mostram as comparações entre desnutridos e eutróficos nas três observações consecutivas.

Gráfico 9 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo

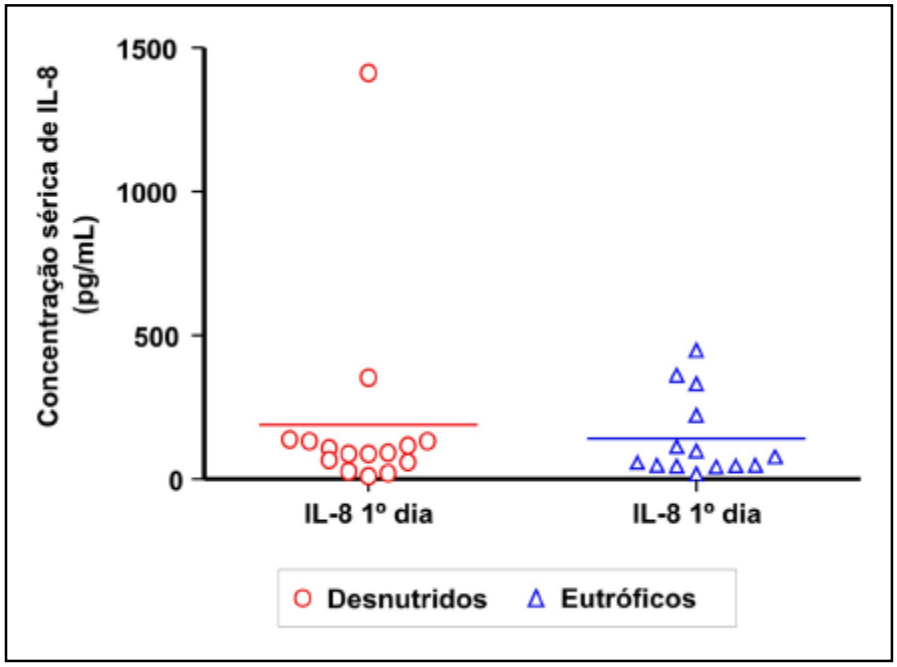


Gráfico 10 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo

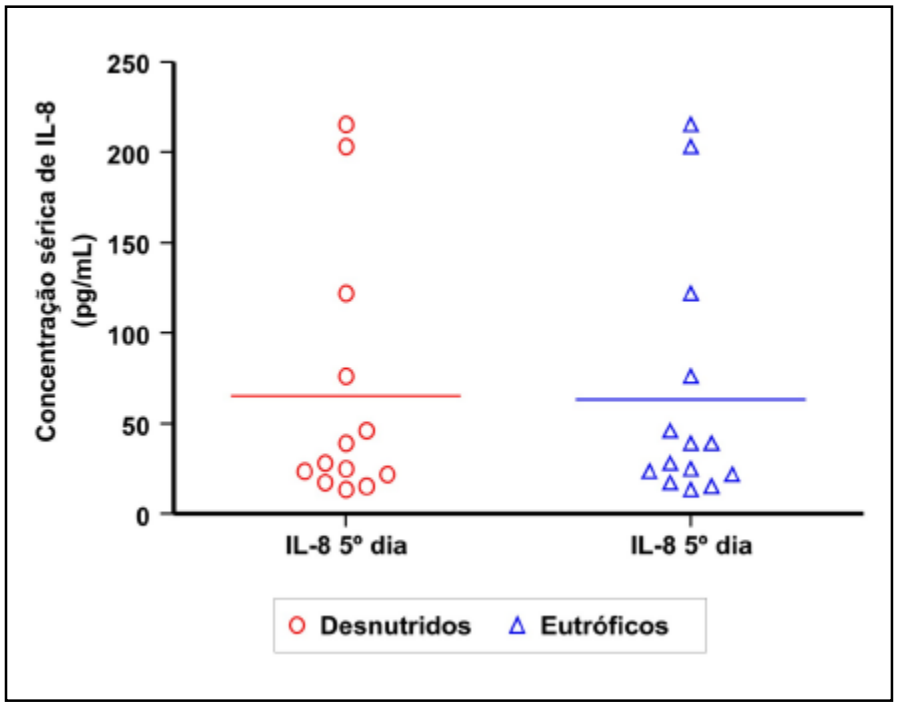
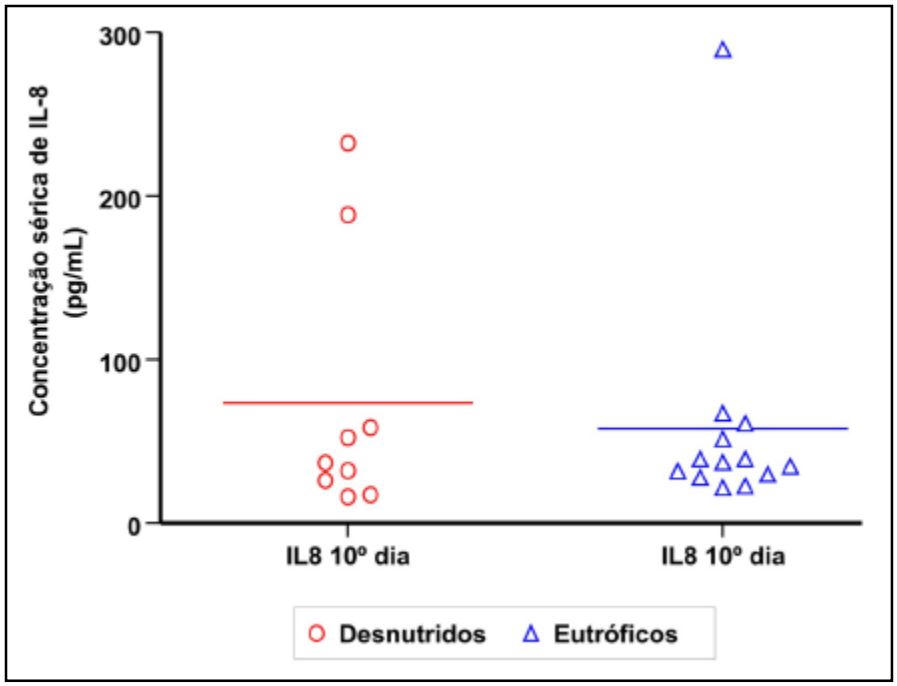
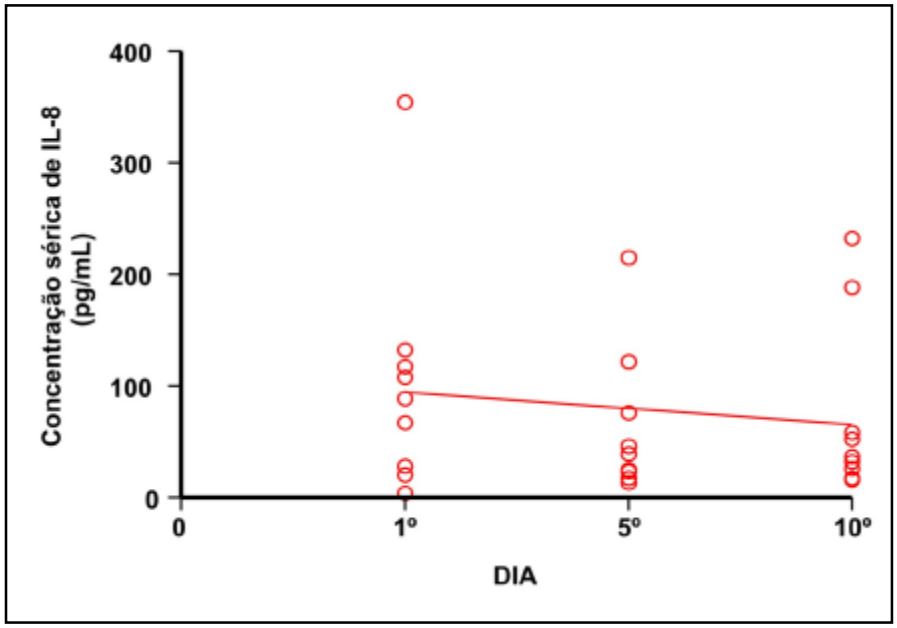


Gráfico 11 - Concentrações de IL-8 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo



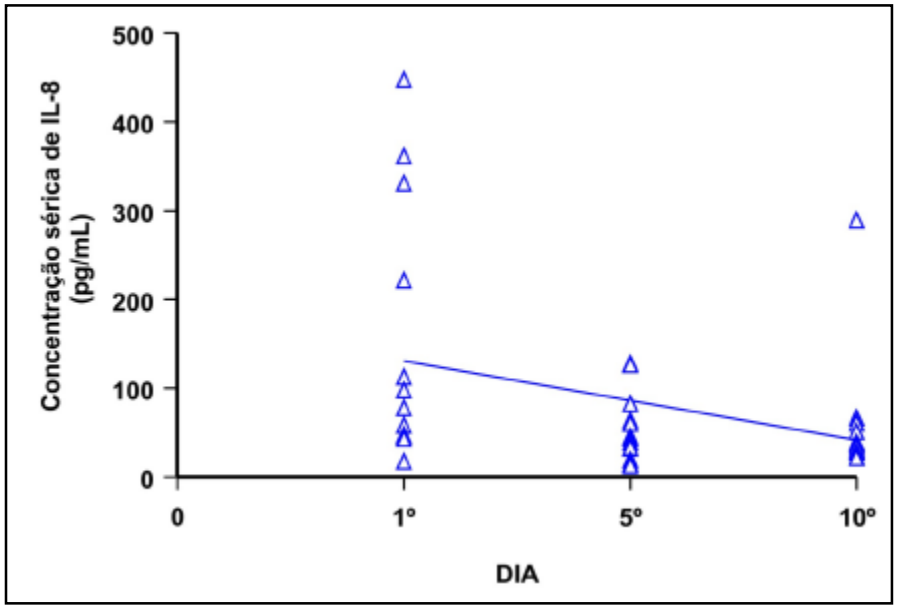
A análise no grupo de desnutridos das concentrações séricas da IL-8, realizada de forma emparelhada, não revelou diferenças estatisticamente significantes (tendência de -14,49 ± 19,86, F de 0,53 e p = 0,47). O Gráfico 12 mostra a evolução das concentrações séricas da IL-8 no decorrer do estudo em desnutridos.

Gráfico 12 - Evolução das concentrações séricas da IL-8 nos desnutridos, no decorrer do estudo



A análise no grupo de eutróficos das concentrações séricas da IL-8, realizada de forma emparelhada, revelou alterações estatisticamente significantes (tendência de -44,59 ± 19,04, F de 5,49 e $p < 0,05$). O Gráfico 13 mostra a evolução decrescente das concentrações séricas da IL-8 no decorrer do estudo em eutróficos.

Gráfico 13 - Evolução das concentrações séricas da IL-8 nos eutróficos, no decorrer do estudo



A análise isolada da citocina IL-6, com o teste t de Student não emparelhado, revelou diferença estatisticamente significante (p=0,0312 e 0,0001) nas variâncias das concentrações entre desnutridos e eutróficos no primeiro e no décimo dia do estudo respectivamente. O mesmo não ocorreu no quinto dia de avaliação. Gráficos 14, 15 e 16 mostram comparações entre pacientes desnutridos e eutróficos nas três análises consecutivas.

Gráfico 14 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo

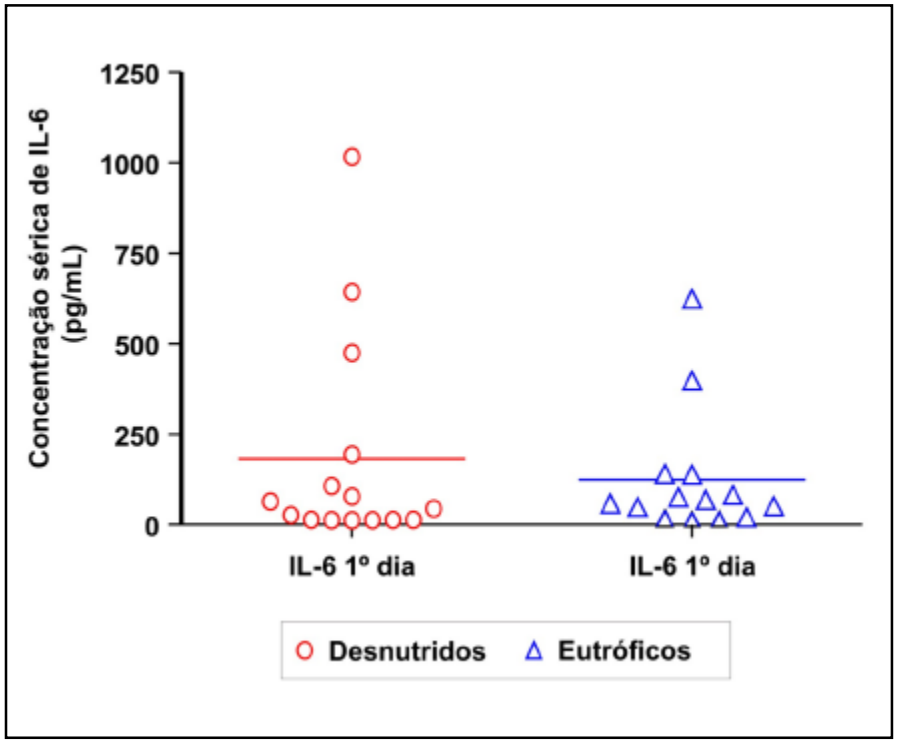


Gráfico 15 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo

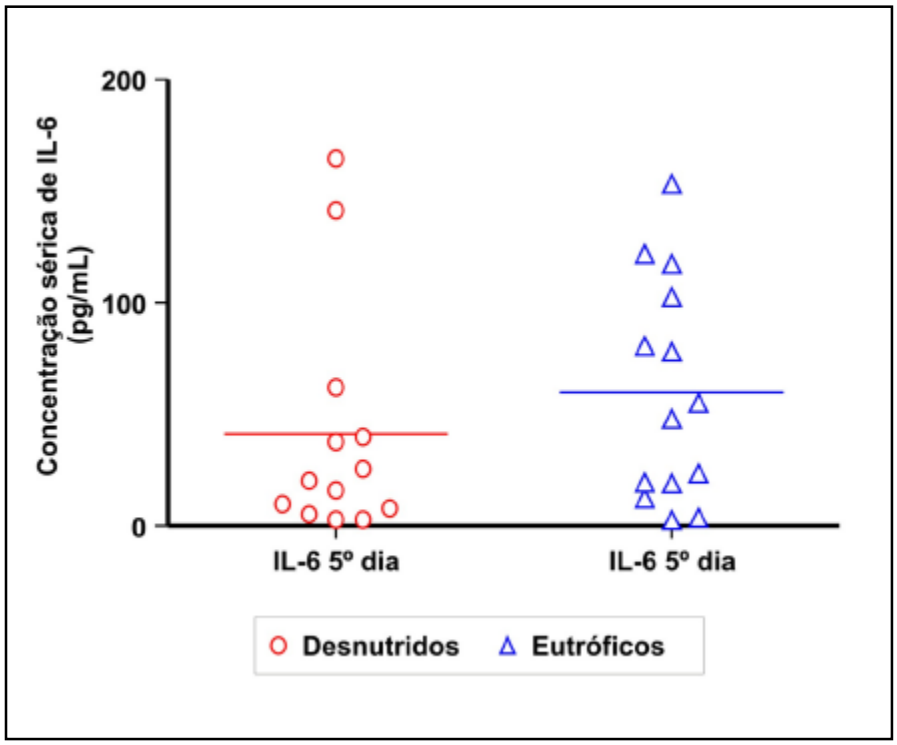
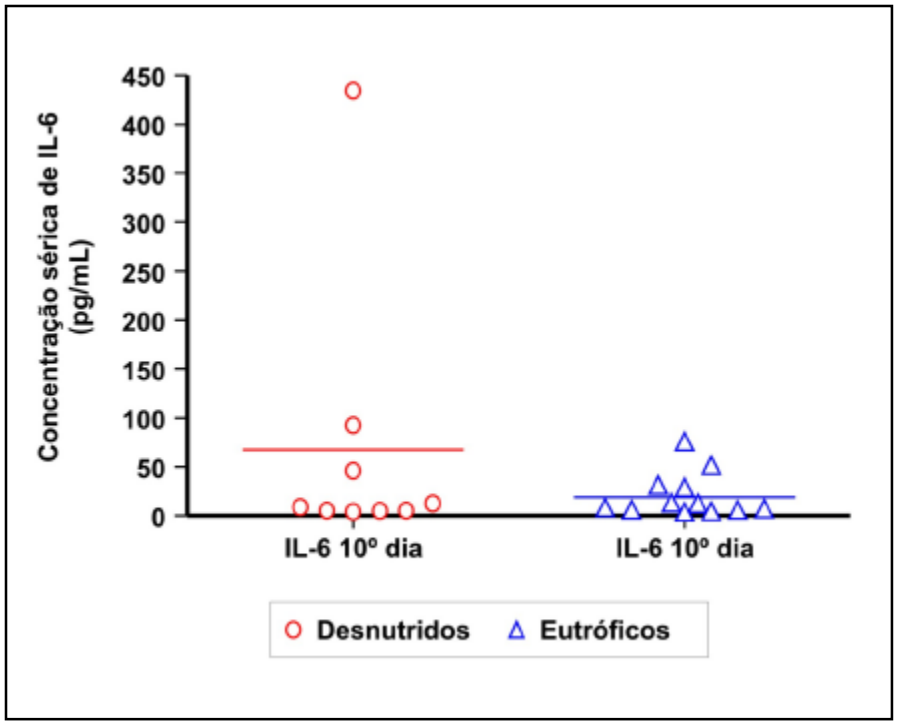
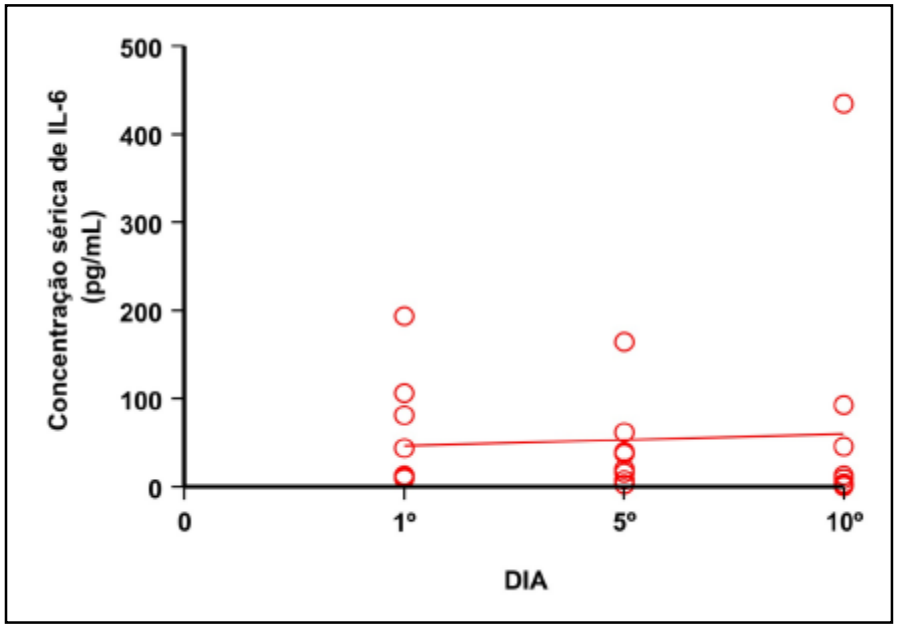


Gráfico 16 - Concentrações de IL-6 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo



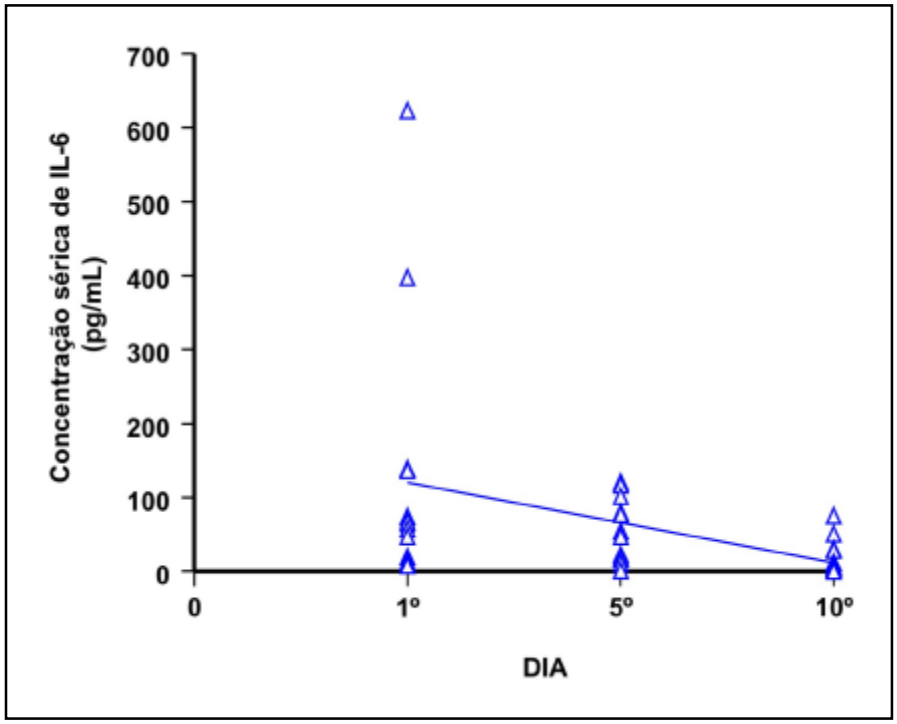
A análise das concentrações séricas da IL-6 no grupo de desnutridos, realizada de forma emparelhada, não revelou alterações significantes (tendência de 6,82 ± 21,86, F de 0,09 e p = 0,75). O Gráfico 17 mostra a evolução das concentrações séricas da IL-6 no decorrer do estudo em desnutridos.

Gráfico 17 - Evolução das concentrações séricas da IL-6 nos desnutridos, no decorrer do estudo



A avaliação das concentrações séricas da IL-6, realizada de forma emparelhada, no grupo de eutróficos, revelou alterações estatisticamente significantes (tendência de -54,20 ± 21,07, F de 6,61 e $p < 0,05$). O Gráfico 18 mostra a evolução decrescente das concentrações séricas da IL-6 no decorrer do estudo em eutróficos.

Gráfico 18 - Evolução das concentrações séricas da IL-6 nos eutróficos, no decorrer do estudo



A análise isolada da citocina IL-10 revelou com o teste t de Student não emparelhado que houve diferença estatisticamente significante (p=0,0001) entre as variâncias das concentrações entre desnutidos e eutróficos no primeiro dia do estudo. O mesmo não ocorreu no quinto dia e no décimo dia de avaliação. Os Gráficos 19, 20 e 21 mostram as comparações entre desnutridos e eutróficos nas três avaliações consecutivas.

Gráfico 19 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no primeiro dia do estudo

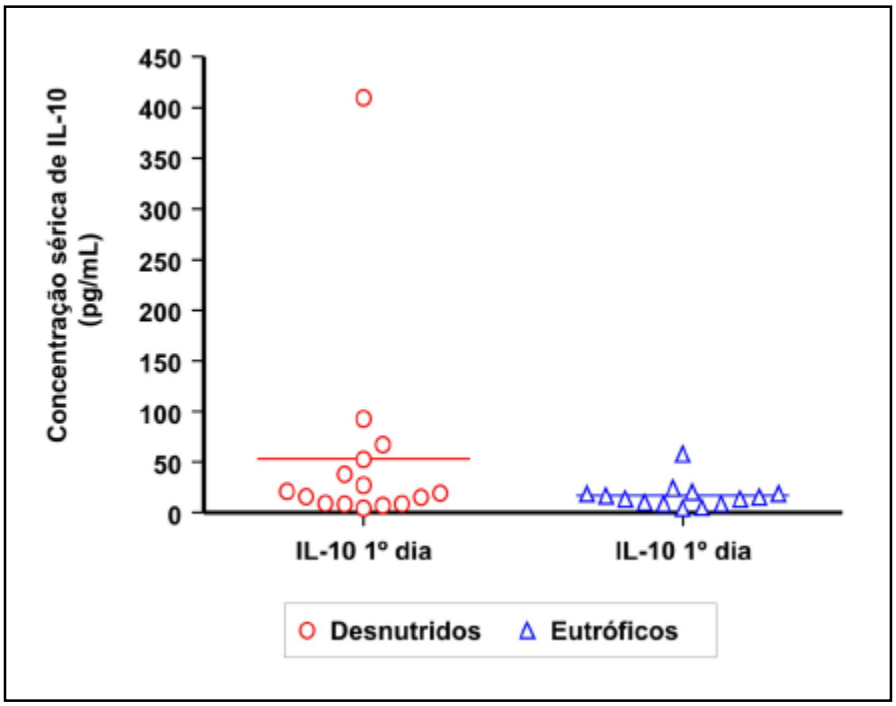


Gráfico 20 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no quinto dia do estudo

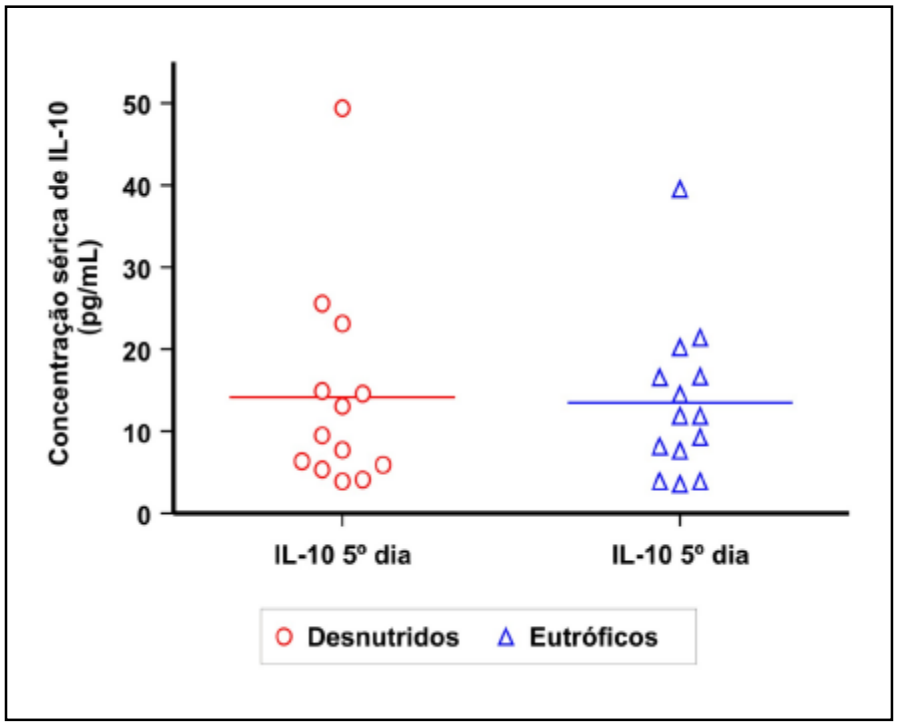
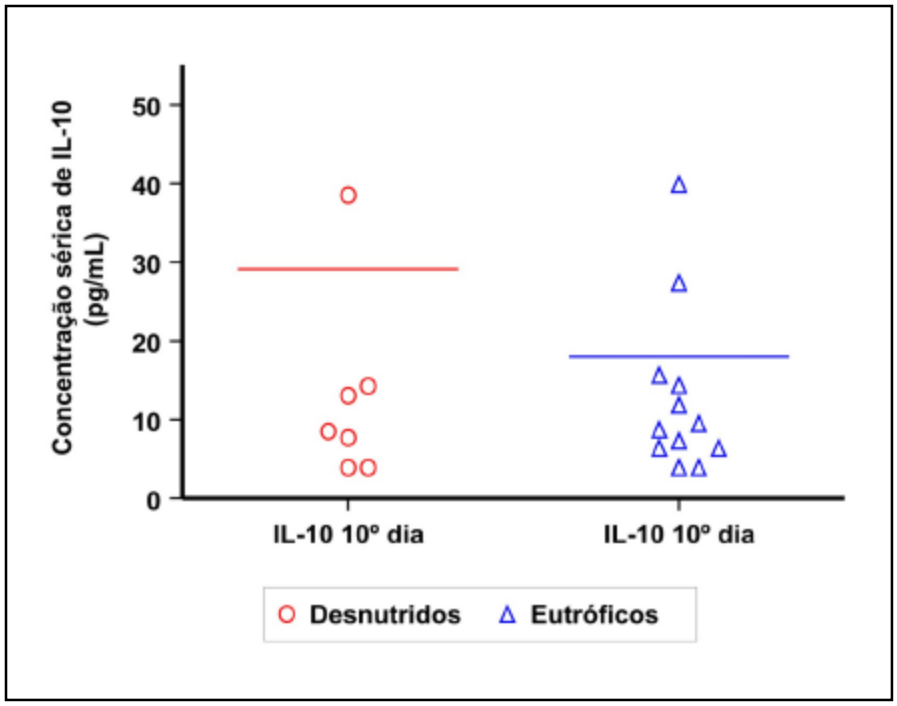


Gráfico 21 - Concentrações de IL-10 em desnutridos e eutróficos no décimo dia do estudo



A análise das concentrações séricas da IL-10 nos grupos de eutróficos e desnutridos, realizada de forma emparelhada, não revelou alterações significantes no decorrer do estudo. Os Gráficos 22 e 23 mostram a evolução das concentrações séricas da IL-10 no decorrer do estudo em desnutridos e eutróficos.

Gráfico 22 - Evolução das concentrações séricas da IL-10 nos desnutridos, no decorrer do estudo

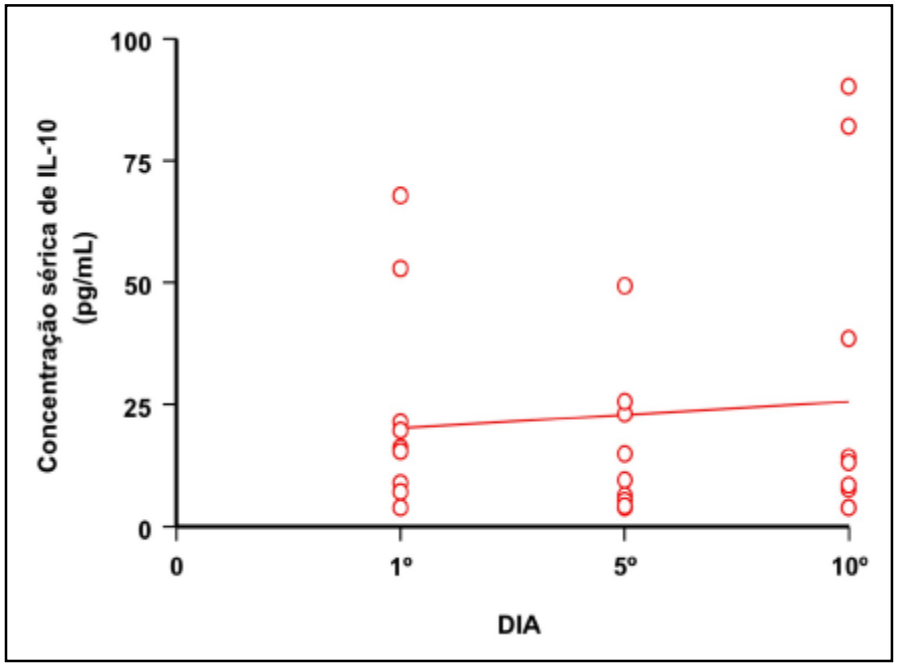
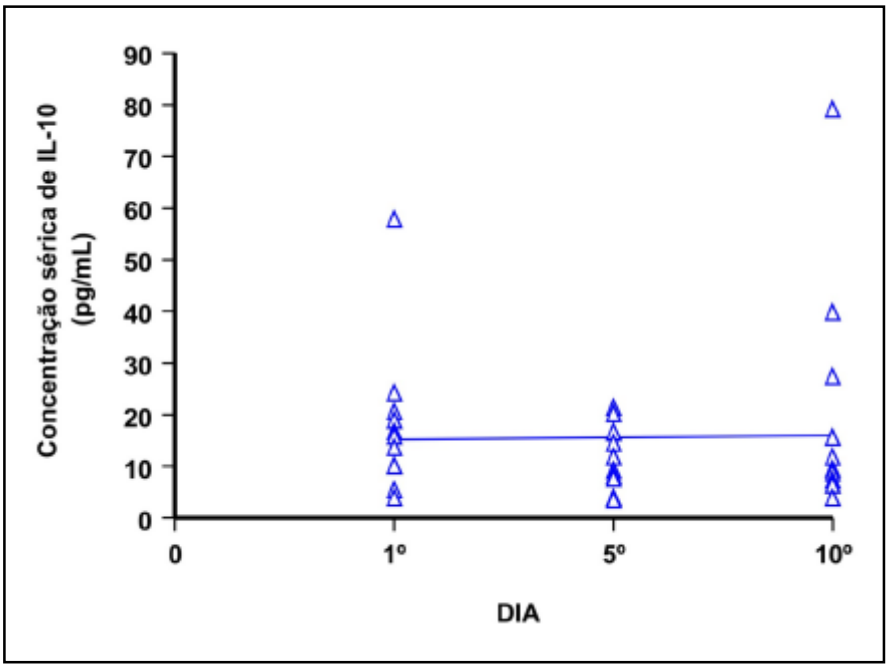


Gráfico 23 - Evolução das concentrações séricas da IL-10 nos eutróficos, no decorrer do estudo



A análise do fator de necrose tumoral alfa e da quimiocina quimiotáxica pró-inflamatória IL-8 realizada conjuntamente de forma paramétrica emparelhada revelou redução significante dos dois indicadores nos eutróficos (F de 5,93 e p de 0,01 para o FNT-α; F de 4,91 e p de 0,03 para a IL-8). O mesmo não foi detectado nos desnutridos (F de 0,54 e p de 0,46 para o TNF -α; F de 0,46 e p de 0,50 para a IL-8), que mantiveram concentrações persistentemente elevadas até o final do estudo. Os Gráficos 24 e 25 mostram a análise emparelhada da evolução do fator de necrose tumoral alfa e da IL-8 em eutróficos e desnutridos.

Gráfico 24 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-8 no grupo de eutróficos

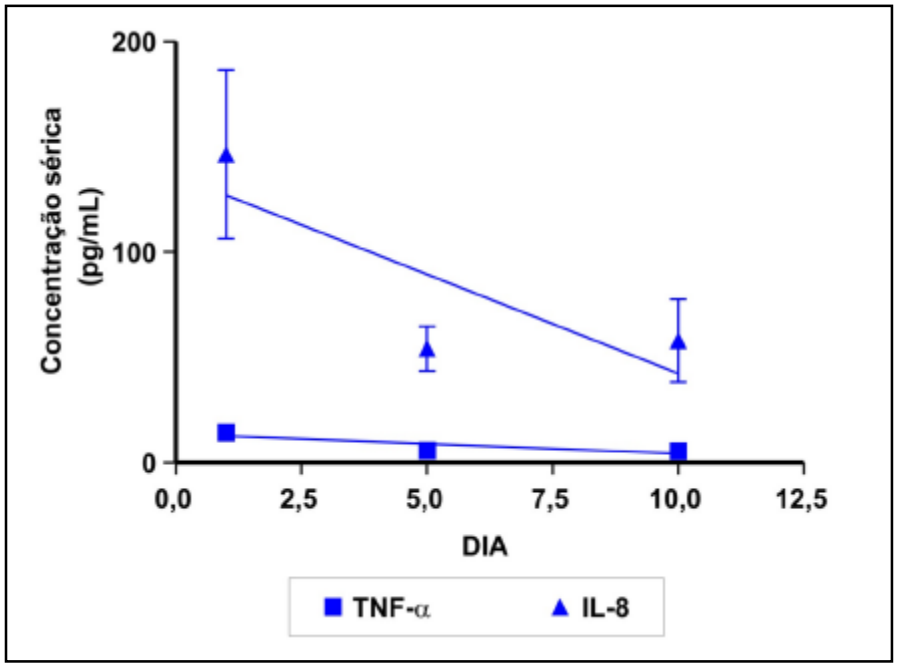
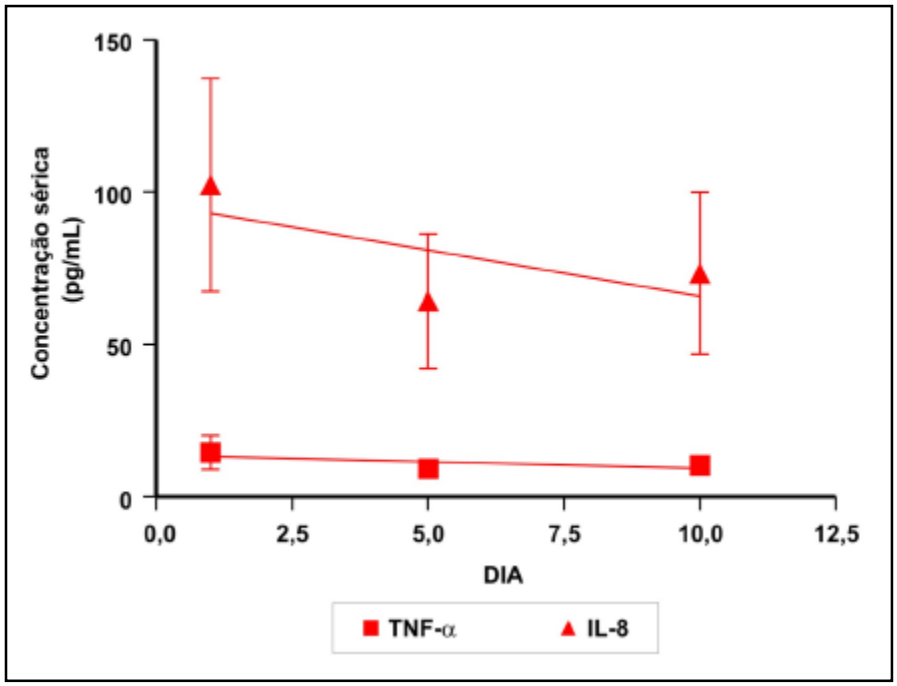


Gráfico 25 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-8 no grupo de desnutridos



A análise emparelhada e conjunta revelou tendência de queda significante de FNT-α (F de 5,93 e p de 0,01) e não de IL-10 (F de 0,04 e p de 0,83) no grupo de eutróficos. O mesmo tipo de análise não mostrou resultados significantes no grupo de desnutridos (F de 0,54 e p de 0,46 para o FNT-α; F de 0,27 e p de 0,60 para IL-10). Os Gráficos 26 e 27 mostram a evolução no decorrer do tempo de ambas citocinas em ambos os grupos.

Gráfico 26 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-10 no grupo de eutróficos

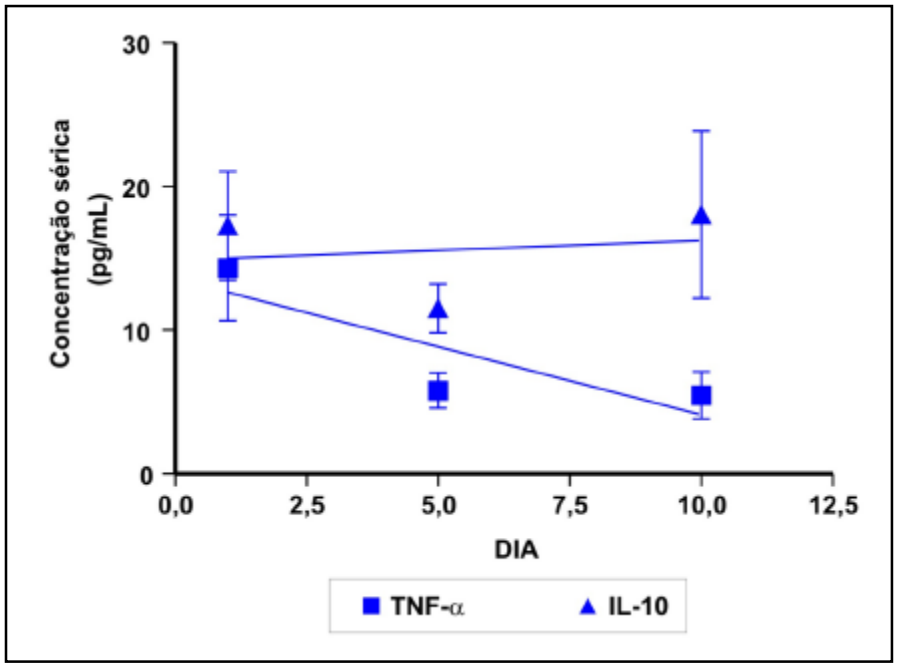
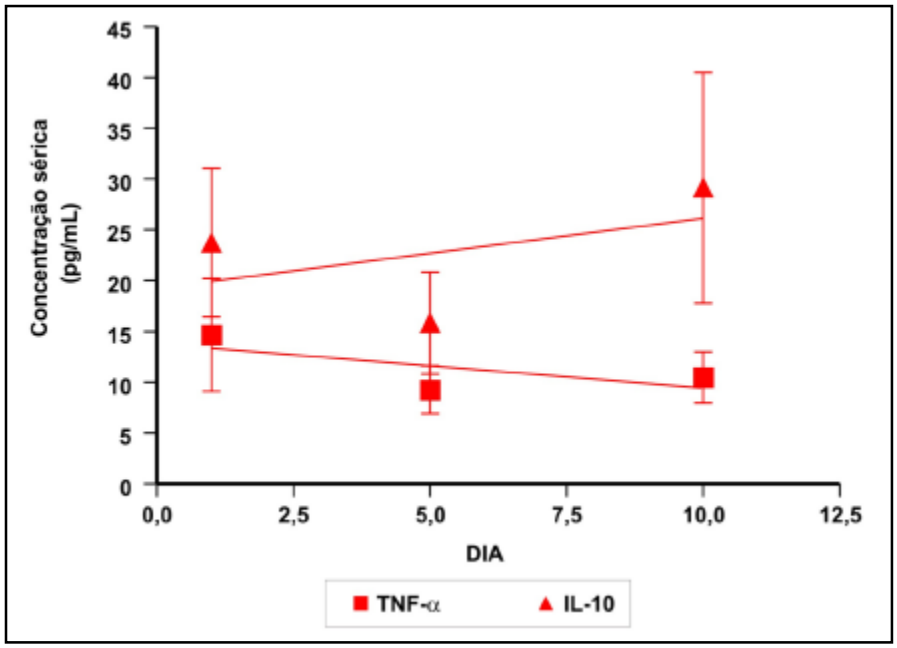


Gráfico 27 - Evolução das concentrações do fator de necrose tumoral alfa e IL-10 no grupo de desnutridos



A análise emparelhada e conjunta revelou queda significante de IL-8 (F de 4,91 e p de 0,03) e não de IL-10 (F de 0,04 e p de 0,83) no grupo de eutróficos. A mesma análise não mostrou resultados significantes no grupo de desnutridos (F de 0,46 e p de 0,50 para IL-8; F de 0,27 e p de 0,60 para IL-10). Os Gráficos 28 e 29 mostram a evolução no decorrer do tempo de ambas citocinas em ambos os grupos

Gráfico 28 - Evolução das concentrações de IL-8 e IL-10 no grupo de eutróficos

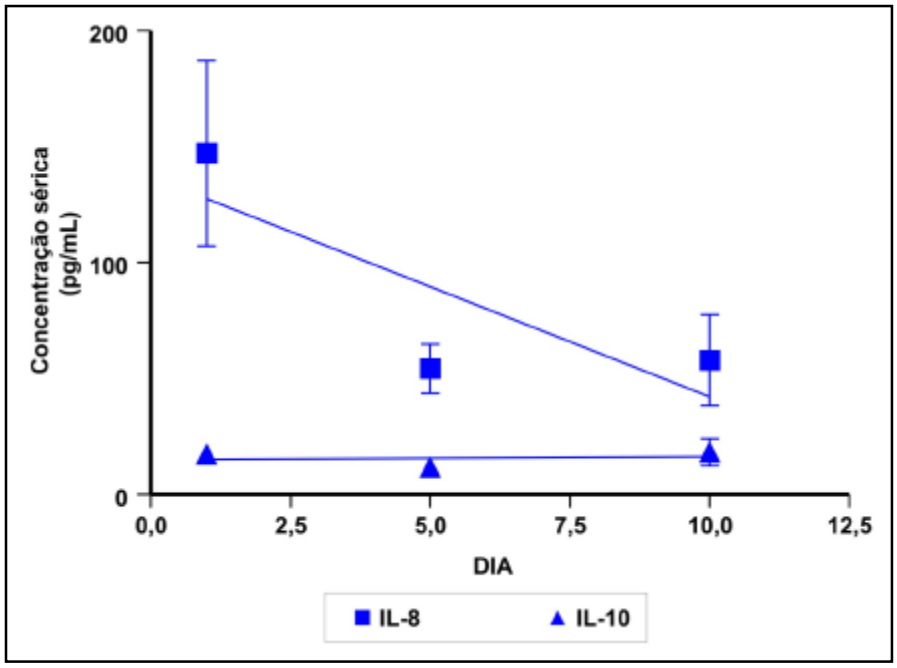
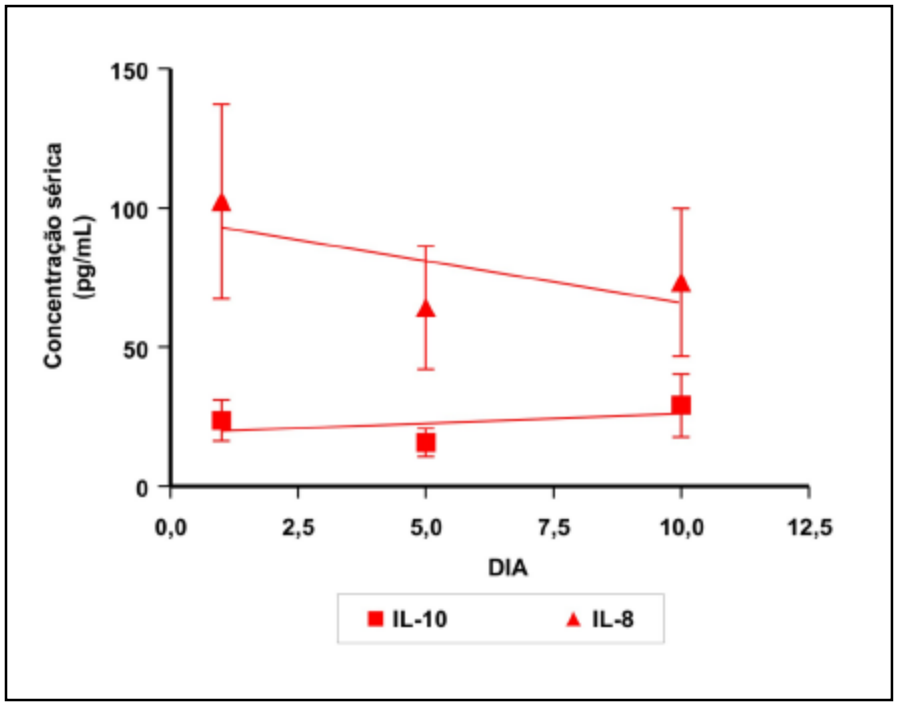


Gráfico 29 - Evolução das concentrações de IL-8 e IL-10 no grupo de desnutridos



A análise emparelhada e conjunta revelou queda significante de IL-6 (F de 6,37 e p de 0,01) e não de IL-10 (F de 0,04 e p de 0,83) no grupo de eutróficos. A mesma análise não mostrou resultados significantes no grupo de desnutridos (F de 0,12 e p de 0,73 para IL-6; F de 0,27 e p de 0,60 para IL-10). Os Gráficos 30 e 31 mostram a evolução no decorrer do tempo de ambas citocinas em ambos os grupos.

Gráfico 30 - Evolução das concentrações de IL-6 e IL-10 no grupo de eutróficos

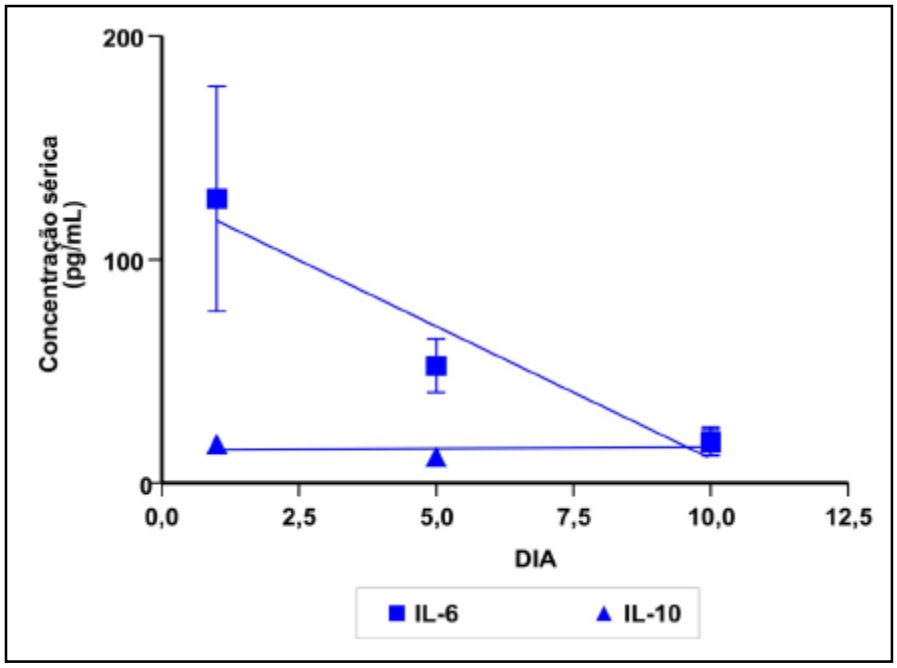
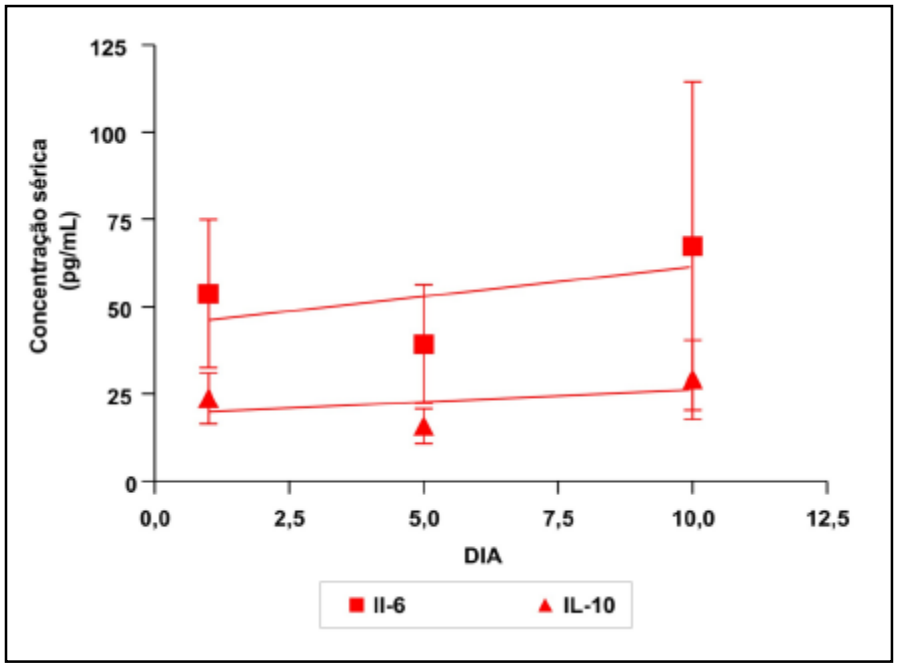


Gráfico 31 - Evolução das concentrações de IL-6 e IL-10 no grupo de desnutridos



Quando foi realizada a avaliação emparelhada de IL-6 e pré-albumina (PA) no primeiro, quinto e décimo dias, nota-se que ambos os indicadores não apresentam desvio significantemente diferente de zero. Os Gráficos 32 e 33 mostram essa evolução no décimo dia nos dois grupos.

Gráfico 32 - Evolução das concentrações de IL-6 e pré-albumina nos desnutridos no décimo dia do estudo

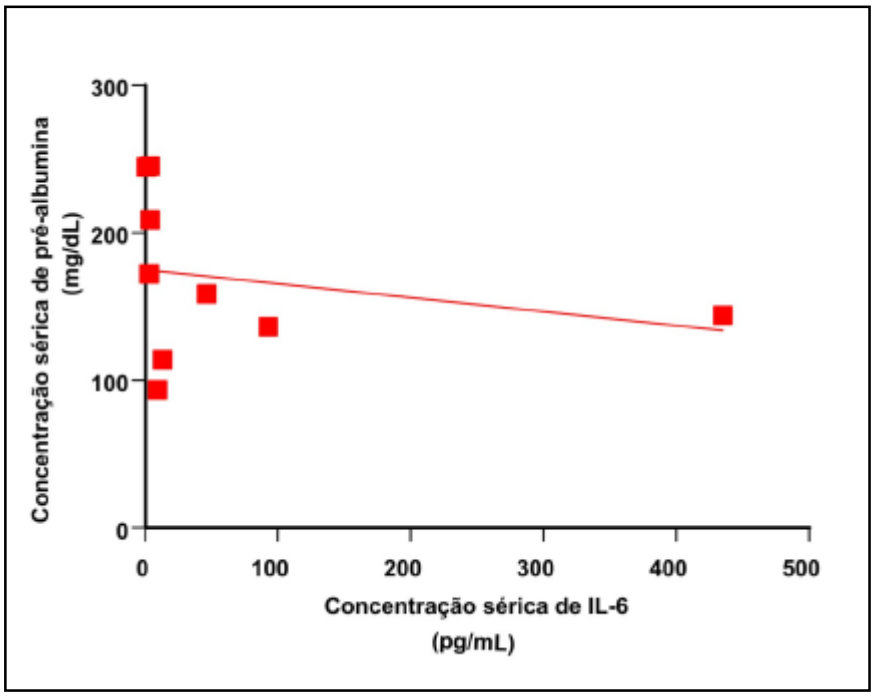
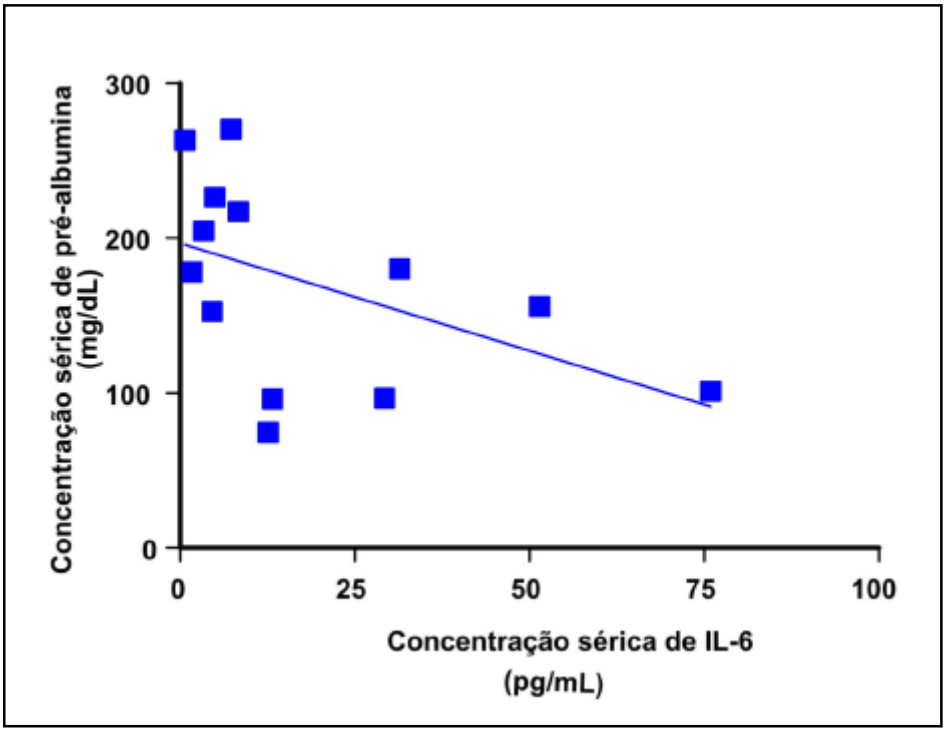


Gráfico 33 - Evolução das concentrações de IL-6 e pré-albumina nos eutróficos no décimo dia do estudo



5 DISCUSSÃO

5.1 Análise Relacionada aos Objetivos Secundários

Esta unidade de 13 leitos de terapia intensiva pediátrica é considerada de nível de atendimento terciário e atende, principalmente, os pacientes acompanhados nos vários ambulatórios do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A avaliação da tendência secular da desnutrição e da obesidade na cidade de São Paulo entre 1974 e 1996 mostra redução significativa no número de pacientes desnutridos graves devido à melhora dos indicadores sociais que ocorreram neste período. Este fato certamente não ocorre em outras regiões brasileiras e a desnutrição hospitalar continua apresentando taxas elevadas em estudos multicêntricos realizados em adultos e crianças (Monteiro e Conde, 2000; Waitzberg *et al.*, 2001; Falbo e Bezerra Alves, 2002; Abreu *et al.*, 2004).

Este estudo analisou as relações entre o estado nutricional e as concentrações de mediadores inflamatórios em crianças gravemente doentes, internadas em uma unidade de terapia intensiva com nível de atendimento terciário.

A análise dos resultados demonstrou que os grupos de pacientes desnutridos e eutróficos foram semelhantes quanto a maior parte das

características gerais estudadas, exceto quanto à faixa etária e ao número de óbitos (superiores nos desnutridos). Esta variabilidade na faixa etária e no diagnóstico da doença de base também ocorreu em outros estudos que apresentaram objetivos semelhantes (Doughty *et al.*, 1998; Selberg *et al.*, 2000).

A utilização dos escores PRISM e TISS proporcionou a constatação da similaridade da gravidade da doença nos dois grupos. Porcentagem elevada de pacientes, de ambos os grupos, necessitou de ventilação mecânica e drogas vasoativas. Desta forma, a gravidade da doença não poderia justificar eventuais diferenças nas concentrações dos mediadores da resposta inflamatória nos dois grupos. Estes escores mostraram-se adequados, pois foram de fácil aplicação e reprodutibilidade e não necessitaram de recursos sofisticados ou complicados para sua utilização (Marcin e Pollack, 2000). O TISS confirmou a aplicabilidade já conhecida nas avaliações seqüenciais e refletiu a homogeneidade do nível de gravidade entre os dois grupos (desnutridos e eutróficos) durante todo o período de avaliação (Keene e Cullen, 1983).

Quanto ao estado nutricional, inicialmente analisado por indicadores antropométricos, foi possível classificar os pacientes pelo escore Z nas relações peso/idade e peso/estatura. O escore Z (P/I) é um indicador adequado para avaliação do grau de desnutrição e do risco de letalidade (Malavé *et al.*, 1998). Os desnutridos apresentaram valores médios de escore Z na relação P/I inferiores a (-3), evidenciando acometimento nutricional significativo, sem deterioração adicional durante o período de

estudo. Os eutróficos evoluíram com piora nas relações P/I e P/E durante o mesmo período. Determinados fatores como edema ou desidratação, freqüentemente associados às alterações hemodinâmicas da criança gravemente doente, poderiam justificar alguns desses resultados (Ravasco *et al.*, 2002). Os indicadores antropométricos e as relações obtidas com a utilização do escore Z (relação P/I e/ou P/E < 2 desvios-padrão, por exemplo) podem ser úteis na determinação de uma intervenção nutricional precoce. Além disso, a avaliação nutricional antropométrica auxilia na identificação das alterações na composição corpórea que ocorrem em conseqüência dos processos infecciosos ou inflamatórios relacionados à doença de base (Khoshoo, 1997; Motil, 1998). O possível efeito sinérgico entre desnutrição (leve, moderada ou grave) e infecção na determinação de maior letalidade constitui preocupação constante dos pediatras durante a internação hospitalar (Pelletier, 1994).

A circunferência do braço e as pregas cutâneas foram obtidas pelo mesmo observador, minimizando a variabilidade das mensurações. Houve redução estatisticamente significante nos valores médios da circunferência muscular e da área muscular do braço entre o primeiro e o décimo dia do estudo no grupo de eutróficos, sugerindo depleção muscular (catabolismo protéico).

A avaliação laboratorial é importante na caracterização inicial e seqüencial do estado nutricional da criança gravemente doente. As proteínas produzidas no fígado tais como a albumina e a pré-albumina são usadas como marcadores dos estoques protéicos viscerais (Selberg e Sel, 2001).

Contudo, há controvérsias na utilidade das concentrações da albumina sérica devido a melhor correlação com a doença de base do que com a depleção ou recuperação nutricional (Feldman, 1990). A produção hepática desta proteína é influenciada por numerosos fatores tais como: função hepática, perda de proteínas do intravascular para o interstício, estado de hidratação, infecção e inflamação. Por outro lado é reconhecido que baixas concentrações de albumina podem estar associadas com aumento da morbidade e letalidade em várias condições clínicas, sobretudo no paciente gravemente doente (Giner *et al.*, 1996). Os pacientes que não apresentam elevação nas concentrações de albumina em resposta à intervenção nutricional podem apresentar pior prognóstico (Ching *et al.*, 1980). As concentrações séricas de albumina não se modificaram nos dois grupos durante os 10 dias de análise, demonstrando ser pouco sensível frente às modificações do estado nutricional.

As proteínas de meia-vida reduzida possuem reservas menores e se modificam rapidamente em situações de depleção ou repleção nutricional. Desta forma, parecem ser mais úteis quando incluídas numa avaliação nutricional sistematizada (Delgado *et al.*, 2000). Dentre estas proteínas se destacam a pré-albumina, a proteína ligada ao retinol e a fibronectina. Estudos realizados na década de 80 confirmaram a boa acurácia das concentrações destas proteínas para a avaliação nutricional de crianças com infecções crônicas de vias aéreas ou em fase de recuperação nutricional (Yoder *et al.*, 1987; Bondestam *et al.*, 1988). O estado nutricional e a resposta inflamatória sistêmica foram

concomitantemente avaliados com as concentrações séricas de albumina ou pré-albumina e de proteína C-reativa, respectivamente, em pacientes com neoplasia e perda de peso (Selberg e Sel, 2001). A resposta hepática direcionada para a maior produção de proteínas relacionadas à resposta inflamatória (proteína C-reativa) reduz as concentrações das proteínas que apresentam maior sensibilidade e especificidade para as alterações no estado nutricional. Entretanto, a pré-albumina demonstrou ser um marcador sensível para a detecção de desnutrição aguda na ausência de processo infeccioso em crianças que mantiveram a capacidade de produção de IL-6 e proteína C-reativa (Malavé *et al.*, 1998). As proteínas de fase aguda que estão relacionadas ao processo inflamatório são importantes no combate às infecções, incluindo a modulação da função de linfócitos T e do sistema do complemento, protegendo a integridade dos tecidos contra o efeito das proteases produzidas pelos agentes infecciosos ou liberadas pela lesão celular (Reid *et al.*, 2002).

No presente estudo, foram detectadas reduções estatisticamente significantes nas concentrações de proteína C-reativa e elevações das concentrações de pré-albumina entre o primeiro e o décimo dia da avaliação, sugerindo redução do processo inflamatório e recuperação nutricional parcial. Não houve diferença na intensidade da resposta quanto aos valores das concentrações de ambas as proteínas, entre desnutridos e eutróficos. Ademais, não houve diferença estatisticamente significante entre os valores de uréia sérica e urinária de 24 horas entre desnutridos e eutróficos. As concentrações urinárias de uréia podem ser indicadores úteis do

metabolismo protéico, principalmente quando a oferta protéica está reduzida a valores menores ou iguais a 2g/kg/dia (Polberger *et al.*, 1990; Darcie, 1999). As concentrações urinárias de uréia foram elevadas na fase inicial e de maior gravidade dos pacientes, sugerindo catabolismo protéico acelerado e semelhante em ambos os grupos.

5.2 Análise Relacionada aos Objetivos Principais

O valor da monitorização das concentrações séricas de citocinas no diagnóstico precoce da SIRS e da sepse vem sendo enfatizado em vários estudos recentes (Messer *et al.*, 1996; Fisher *et al.*, 2002; Stryjewsky *et al.*, 2005). Contudo, o comportamento da resposta inflamatória nos pacientes desnutridos e suas repercussões na acentuação da morbidade e letalidade de crianças infectadas são motivos de controvérsias (Sauerwein *et al.*, 1997, Reid *et al.*, 2002). A possibilidade dos pacientes desnutridos apresentarem resposta inflamatória tão intensa e até mais prolongada que os pacientes eutróficos já foi demonstrada em estudo experimental realizado na década passada (Lyoumi *et al.*, 1998). Tal fato poderia resultar de desequilíbrio entre ações pró e anti-inflamatórias das citocinas que poderiam justificar, parcialmente, a letalidade significantemente mais elevada dos desnutridos infectados (leves, moderados e graves) em relação aos eutróficos (Pelletier, 1996).

O escore TISS pode quantificar o número de intervenções realizadas no paciente gravemente doente, caracterizando o grau de invasão dos

procedimentos frente à gravidade da doença da criança. O escore apresenta a vantagem de poder ser utilizado seqüencialmente, e sua importância foi reavaliada recentemente (Fortis *et al.*, 2004).

A produção das citocinas não é uniforme e algumas são liberadas mais precocemente podendo apresentar maior utilidade no diagnóstico da sepse em fases iniciais (Doellner *et al.*, 1998). Atualmente, a IL-6 e a IL-8 têm revelado maior utilidade como marcadores no diagnóstico da SIRS e da sepse em relação a IL-1β e o fator de necrose tumoral-α que, tradicionalmente eram priorizados nos estudos que analisavam as características bioquímicas da resposta inflamatória (Simmons *et al.*, 2003). No primeiro dia do presente estudo houve resposta muito semelhante em desnutridos e eutróficos quanto à produção de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios.

No estudo realizado houve tendência estatisticamente significante na manutenção de concentrações elevadas de fator de necrose tumoral-α, IL-6 e IL-8 no décimo dia do estudo nos desnutridos quando comparados com os eutróficos. Mesmo com valores similares do TISS nos dois grupos, denotando nível de gravidade semelhante, houve diferença na intensidade da resposta inflamatória constatada no décimo dia do estudo. Assim sendo, não houve correlação entre os valores expressos pelo TISS e as concentrações de fator de necrose tumoral-α, IL-6 e IL-8 no décimo dia do estudo nos desnutridos enquanto houve correlação entre o decréscimo das concentrações das citocinas e o escore de gravidade nos eutróficos. De forma semelhante ao que foi descrito para as proteínas inflamatórias de fase

aguda tais como a proteína C-reativa, os desnutridos mantêm capacidade de produção de IL-6, com concentrações semelhantes àquelas dos eutróficos, na vigência de processos infecciosos (Malavé *et al.*, 1998). A elevação das concentrações séricas de citocinas (principalmente IL-1, IL-6 e IL-8) em crianças desnutridas e sem infecção diagnosticada pode ser explicada pela presença de uma possível "doença oculta", persistência de produtos bacterianos após a ocorrência de infecção clínica e/ou lesão da mucosa intestinal favorecendo a translocação de bactérias e liberação de endotoxinas através da barreira intestinal (Deitch *et al.*, 1990).

A capacidade de produção de IL-10, que no presente estudo teve papel de marcador de atividade anti-inflamatória, ocorreu de forma semelhante em ambos os grupos. A persistência de concentrações elevadas desta citocina costuma ocorrer quando há evolução para disfunção orgânica múltipla (Doughty *et al.*, 1998). Estudos prévios enfatizaram a manutenção de concentrações elevadas de IL-6, IL-8 e redução de IL-10 (aumento na relação IL-6/IL10) como fator determinante de mau prognóstico (Taniguchi *et al.*, 1999; Simmons *et al.*, 2003). Os pacientes de ambos os grupos tiveram melhora clínica, evidenciada pela redução dos valores do TISS, sem evolução para disfunção orgânica múltipla secundária a SRIS. Entretanto os pacientes desnutridos apresentaram maior letalidade e persistência de concentrações elevadas de IL-6 com níveis semelhantes de IL-10 em relação aos eutróficos.

Quando foram analisadas conjuntamente a IL-6 (mediador pró-inflamatório) e a pré-albumina pode-se notar que mesmo nos pacientes

desnutridos que apresentaram elevação persistente de citocinas (IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral-α) houve elevação da pré-albumina e manutenção da capacidade de síntese protéica na fase de recuperação (décimo dia). Esta resposta também foi observada quando crianças desnutridas com e sem infecção foram comparadas com pacientes eutróficos com infecção (Malavé *et al.,* 1998).

Os resultados encontrados reforçam a hipótese de que a criança desnutrida gravemente doente desencadeie resposta inflamatória semelhante, porém mais persistente que as eutróficas. Estudos prévios concluiram que este tipo de resposta pode variar de acordo com características do paciente desnutrido sendo menos evidente no edematoso ou do tipo "kwashiorkor" (Reid *et al.*, 2002; Badaloo *et al.*, 2002). Outro estudo revelou aumento nas concentrações de IL-6, fator de necrose tumoral-α e proteína C-reativa em crianças com "kwashiorkor", sugerindo que uma resposta inflamatória aumentada poderia ser decisiva na fisiopatologia da formação do edema (Sauerwein *et al.*, 1997). Na casuística analisada não houve pacientes com estas características nutricionais.

Há dificuldade na avaliação da importância da terapia nutricional na intensidade ou modulação da resposta inflamatória em ambos os grupos. A SIRS provoca uma série de alterações metabólicas caracterizadas por aumento da utilização de proteínas, carboidratos e lipídios com conseqüente balanço nitrogenado negativo e incremento do gasto energético de repouso. Os recém-nascidos e os lactentes jovens são particularmente suscetíveis à depleção protéica e apresentam maior morbidade e letalidade. A adequação

da oferta de macro e micronutrientes pode ser suficiente para a prevenção e reversão do processo catabólico (Agus e Jaksic, 2002). Há evidências de que a deterioração do estado nutricional durante a internação constitua fator relevante na piora do estado imunitário e no aumento do número de processos infecciosos (Kac *et al.*, 2000; Waitzberg *et al.*, 2001). A terapia nutricional parenteral/enteral foi introduzida precocemente (iniciada no primeiro dia do protocolo) e capaz de reduzir as concentrações da proteína C-reativa, além de elevar as concentrações séricas de pré-albumina na fase de recuperação (décimo dia). Alguns autores tentam correlacionar a presença de resposta inflamatória mais adequada no controle do processo infeccioso quando há utilização preferencial de terapia nutricional enteral ao invés de parenteral (Cruccetti *et al.*, 2003). O uso de protocolo que proporcione oferta precoce e padronizada de nutrientes (primeiras 72 horas) é crucial para o sucesso da terapia nutricional (Barr *et al.*, 2004). No presente estudo não houve diferenças nas características da resposta inflamatória entre as crianças que receberam terapia nutricional parenteral ou enteral. Também não foram observadas complicações significantes relacionadas à terapia nutricional parenteral ou enteral.

As concentrações plasmáticas de lactato puderam ser correlacionadas àquelas do fator de necrose tumoral-α e igualmente às concentrações de IL-6 e atuaram como indicadores prediititivos para os casos de choque séptico em estudo prévio (Marecaux *et al.*, 1996). No presente estudo não foi encontrado nenhum tipo de associação entre o lactato plasmático e as citocinas pró ou anti-inflamatórias analisadas, não

havendo diferenças entre os valores médios de lactato arterial entre desnutridos e eutróficos. O maior nível de gravidade dos pacientes no estudo citado, com população mais heterogênea, poderia justificar as diferenças nos resultados.

6 CONCLUSÕES

a) Houve elevação estatisticamente significante nas concentrações dos mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral-α, IL-6, IL-8) e anti-inflamatório (IL-10) no primeiro dia do estudo, tanto nos pacientes desnutridos como nos eutróficos, sugerindo reposta inflamatória inicial de intensidade semelhante em ambos os grupos.

b) As concentrações dos mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral-α, IL-6, IL-8) e anti-inflamatório (IL-10) se mantiveram elevadas no quinto dia do estudo, sem diferença significante entre desnutridos e eutróficos.

d) Os pacientes desnutridos apresentaram elevação estatisticamente significante de fator de necrose tumoral-α, IL-6 e IL-8 no décimo dia, sugerindo persistência da resposta inflamatória neste grupo.

e) A citocina anti-inflamatória IL-10 apresentou comportamento semelhante em ambos os grupos no décimo dia do estudo.

d) O escore TISS foi semelhante em ambos os grupos, com redução significante entre o primeiro e o décimo dia. O mesmo apresentou boa correlação com as concentrações dos mediadores pró-inflamatórios no décimo dia nas crianças eutróficas, o mesmo não ocorrendo nas desnutridas.

e) Tanto a intensidade da resposta pró-inflamatória quanto a sua persistência (manutenção de concentrações elevadas de fator de necrose tumoral-α, IL-6 e IL-8) foram diferentes da resposta anti-inflamatória (IL-10) nos desnutridos. Tal comportamento poderia estar relacionado à maior taxa de letalidade verificada neste grupo.

f) As concentrações plasmáticas de lactato não se relacionaram às concentrações séricas das principais citocinas analisadas em ambos os grupos.

g) Houve redução progressiva nas concentrações da proteína C-reativa e elevação nas concentrações de pré-albumina em ambos os grupos, sugerindo algum grau de recuperação nutricional.

h) A albumina não demonstrou constituir marcador sensível para a caracterização das alterações nutricionais entre o primeiro e o décimo dia de estudo, em ambos os grupos.

i) Houve redução estatisticamente significante nos indicadores antropométricos circunferência muscular e área muscular do braço entre o primeiro e o décimo dia apenas no grupo de eutróficos, sugerindo maior depleção das reservas protéicas.

j) Considerando a existência de hipercatabolismo protéico nas crianças gravemente doentes com SRIS, a atuação dos mediadores pró-inflamatórios, a redução da proteína C-reativa e a elevação da pré-albumina pode-se concluir que houve benefício com a terapêutica nutricional precoce e padronizada instituída.

l) Os pacientes desnutridos poderiam se beneficiar da intervenção nutricional precoce por apresentarem menor reserva protéica e resposta inflamatória persistente.

8 ANEXOS

Anexo A - Dados gerais da casuística

Desnutridos 1° dia

Nome	Idade	Dia	PRISM	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
RBT	25	1	9	27	1,89	-2,14	13900	85	16	10	11	12,47	12,5
MAMT	17,44	1	7	44	-1,36	-2,71	8710	75	13	8,5	8,5	8,49	10,34
CCL	26,5	1	19	40	-3,49	-5,93	5770	66,5	9,8	2,5	3,5	6,02	8,7
JCA	4,63	1	14	25	-0,08	-5,02	3120	49	10	4	4	6,07	8,74
AJO	112,58	1	7	28	Ind	-1,46	23800	131	16,4	5	3	17,42	14,8
DL	64,16	1	5	18	-1,76	-2,37	14600	103	14	6	7	11,07	11,8
WIS	116,26	1	3	40	-3,92	-4,41	18000	120	10,5	1,5	1,5	7,95	10
BRCD	25,59	1	8	45	-2,86	-2,58	9845	85,5	14,3	4,5	6	12,23	12,4
BGAS	193,33	1	0	16	Ind	-1,24	45200	159	20,5	7	9,5	24,36	17,5
JVGS	2,27	1	11	26	-0,21	-1,77	4255	54	8,5	2,5	2,5	4,72	7,71
RMA	10,02	1	3	20	0,43	-1,76	7960	67	12,5	11	11	6,5	9,04
ETCM	5,52	1	7	21	-3	-1,72	5650	65	10	7,5	8	4,45	7,48
RHSS	72,86	1	12	35	-0,01	-1,91	16500	103	15	9	8	12,39	12,48
FROM	99,87	1	17	36	-5,92	-8,23	11160	100	10	3,5	3,5	6,3	8,9
KSO	9,49	1	16	37	1,53	-3,4	6540	59	10	8	9	4,45	7,48
Média	**52,37**		**9,20**	**30,53**	**-1,44**	**-3,11**	**13000,67**	**88,13**	**12,7**	**6,03**	**6,40**	**9,66**	**10,66**
dp	**56,29**		**5,56**	**9,64**	**2,30**	**1,98**	**10601,08**	**31,22**	**3,33**	**2,95**	**3,18**	**5,55**	**2,90**
Mediana	**25,59**		**8,00**	**28,00**	**-1,36**	**-2,37**	**9845**	**85,00**	**12,50**	**6,00**	**7,00**	**7,95**	**10,00**

PRISM - “Pediatric risk of mortality”
TISS - “Therapeutic intervention scoring system”
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Lactato (mg/dL)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	Uréia Ser. (mg/dL)	Uréia ur. (mg/dia)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Data Int.	Evoluç.	Nutri.
RBT	375,1	8,86	2,7	69,67	50	2342,4	31,25	474,36	93,48	92,86	S	4/06	Ob	E
MAMT	49,7	6,67	3,2	56,04	29	1004	1,6	12,18	132,6	27,38	S	25/05	Ob	E
CCL	174,5	23	1,7	20,95	19	396	146,14	1016,24	1413,04	410,12	S	4/04	Ob	E+P
JCA	46,5	24	4,4	158,5	15	43,48	7,69	81,47	107,72	15,49	S	28/03	Alt	E
AJO	156,1	8	4	76,36	15	1901,8	12,87	106,6	117,39	67,86	S	24/02	Ob	E
DL	115,1	6,6	2,6	98,02	42	4379	17,3	64	59,96	9,11	S	30/01	Alta	E
WIS	129,8	14,5	2,8	103,9	81	2313,4	48,71	44,16	132,6	52,98	S	16/02	Alta	E+P
BRCD	4,1	11,2	4,4	97,19	22,5	2341,5	1,84	12,56	28,26	21,43	S	20/01	Alta	E
BGAS	395,4	7,2	2,7	248,2	101	207,9	36,92	194,13	88,92	19,68	N	12/01	Alta	E
JVGS	80,1	13	1,7	35	10	435,4	5,52	13,32	354,35	7,14	N	10/03	Alta	P
RMA	6,1	5,5	3,5	120,8	10	259,2	6,54	9,7	67,07	16,22	S	28/04	Alta	E
ETCM	3,2	20,6	3,5	137,9	10	661,5	10,11	10,66	4,3	8,93	S	21/05	Alta	E
RHSS	117,3	9,7	3,4	88,75	29	6175,2	1,6	11,03	20,58	3,9	S	14/06	Alta	E
FROM	47,8	7		86,35	12	820,4	1,6	26,27	89,96	9,52	S	8/10	Alt	E
KSO	248,2	7	3,2	69,16	24	833,4	1,84	643,4	139,13	38,09	S	12/10	Alt	E
Média	**129,93**	**11,52**	**3,13**	**97,79**	**31,30**	**1607,64**	**22,10**	**181,34**	**189,96**	**53,38**				
dp	**124,63**	**6,25**	**0,84**	**55,00**	**27,19**	**1726,91**	**37,28**	**297,81**	**347,95**	**101,90**				
Mediana	**115,10**	**8,86**	**3,20**	**88,75**	**22,50**	**833,40**	**7,69**	**44,16**	**93,48**	**19,68**				

PCR - Proteína C-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
Uréia ser. - Uréia sérica
Uréia ur. - Uréia urinária
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 - Interleucina-10
S- sim
N - Não
E - Enteral
P -Parenteral
Ob - Óbito

Desnutridos 5° dia

Nome	Idade	Dia	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
CCL	26,5	5	32	-2,73	-5,45	6055	66,5	8,5	3	3	4,47	7,5
JCA	4,63	5	4	0,34	-4,89	3275	49	8	5	5	3,28	6,43
AJO	112,58	5	10	Ind	-1,28	24500	131	16,5	4	4	17,61	14,9
DL	64,16	5	3	-3,25	-3,27	13400	103	13,1	3,2	4,5	10,7	11,6
WIS	116,26	5	20	-7,65	-5,7	16200	120	9	1,5	1,5	5,74	8,5
BRCD	25,59	5	18	-3,15	-2,78	9665	85,5	13	6	7	9,27	10,8
BGAS	193,33	5	7	Ind	-1,07	46200	159	20,8	4	8,5	26,06	18,1
JVGS	2,27	5	12	0,23	-1,66	4445	54	6,5	2,5	2,5	2,59	5,71
RMA	10,02	5	3	0,54	-1,73	8040	67	12	8	11	5,8	8,54
ETCM	5,52	5	3	-1,03	0,73	6490	65	10,5	6,5	7	5,48	8,3
RHSS	72,86	5	7	-2,46	-3,59	14000	103	14	7	7,5	10,7	11,6
FROM	99,87	5	19	-1,31	-5,07	14000	100	10,5	3,5	3,5	7,02	9,4
KSO	9,49	5	23	0,55	-4,42	5925	59	11	8	9	5,3	8,17
Média	**57,16**		**12,383**	**-1,813**	**-3,09**	**13245,77**	**89,38**	**11,8**	**4,78**	**5,69**	**8,77**	**9,96**
dp	**59,23**		**9,263**	**2,45**	**1,99**	**11511,81**	**33,46**	**3,83**	**2,13**	**2,86**	**6,55**	**3,46**
Mediana	**26,50**		**10,00**	**-1,31**	**-3,27**	**9665,00**	**85,50**	**11,00**	**4,00**	**5,00**	**5,80**	**8,54**

PRISM - “Pediatric risk of mortality”
TISS - “Therapeutic intervention scoring system”
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Lactato (mg/dL)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	Uréia Ser. (mg/dL)	Uréia ur. (mg/dia)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Nutri.
CCL	51,3	34	3,3	80,01	12	581,45	16,15	141,44	203,25	14,58	S	E+P
JCA	32,5	31	4,3	288,7	11	264	2,75	16	39,13	3,9	S	E
AJO	37,7	8	4,3	122	19	3781,8	17,69	37,79	121,95	23,14	S	E
DL	7,3	27	4,38	224,4		6723	1,6	5,33	15,22	13,09	S	E
WIS	87,7	17,4	3,2	156,1	80	1275,75	21,14	62,05	76,08	25,59	S	E+P
BRCD	8,9	4,9	4,3	27,96	20	2017,8	1,6	20,22	24,9	6,38	S	E
BGAS	373,2	6	2,2	149,9		208	11,92	164,55	46,24	14,94	N	E
JVGS	21,13	18	1,7	52,03	11	440	5,52	39,97	215,22	9,52	N	P
RMA	3,2	9,1	3,71	267,3		1007	11,03	2,66	23,5	5,36	S	E
ETCM	3,2	13,9	3,6	251,9	21		10,11	2,66	17,39	49,4	S	E
RHSS	6,9	9,9	4,5	257,3	22	2692,8	1,6	7,99	13,5	4,17	S	E
FROM	13,4	17	2,4	133,5	20	1362	2,76	9,9	21,74	5,95	S	E
KSO	61,9	10	3,2	98,57	10	1080	4,59	25,5	28,26	7,74	S	E
Média	**54,49**	**15,86**	**3,47**	**162,28**	**22,60**	**1786,13**	**8,34**	**41,23**	**65,11**	**14,13**		
dp	**99,22**	**9,53**	**0,92**	**87,37**	**20,72**	**1879,26**	**6,81**	**52,73**	**70,72**	**12,68**		
Mediana	**21,13**	**13,90**	**3,60**	**149,90**	**19,50**	**1177,88**	**5,52**	**20,22**	**28,26**	**9,52**		

PCR - Proteína c-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
Uréia ser. - Uréia sérica
Uréia ur. - Uréia urinária
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 - Interleucina-10
S- sim
N - Não
E - Enteral
P -Parenteral

Desnutridos 10° dia

Nome	Idade	Dia	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
JCA	4,63	10	1	0,76	-4,75	3420	49	8	5,5	5	3,28	6,43
AJO	112,58	10	14	Ind	-1,56	23500	131	16	4	5	16,56	14,43
DL	64,16	10	1	-1,44	-2,19	14900	103	13,5	4,5	6	10,7	11,6
WIS	116,26	10	18	-9,44	-6,21	15600	120	7,5	2,5	2,5	3,57	6,7
BRCD	25,59	10	32	-2,56	-2,42	10030	85,5	13	4	6	9,8	11,1
BGAS	193,33	10	5	Ind	-1,18	45600	159	20,5	4	8	25,49	17,9
JVGS	2,27	10	7	0,35	-1,74	4500	54	7,5	3	3	3,41	6,55
RMA	10,02	10	0	0,61	-1,71	8090	67	12	8	11	5,8	8,54
ETCM	5,52	10	1	-1,01	-0,82	6500	65	11,5	7	8,5	6,16	8,8
RHSS	72,86	10	4	-0,42	-2,23	16000	103	14,5	7	6,5	12,23	12,4
Média	**60,72**		**8,30**	**-1,64**	**-2,49**	**14814**	**93,65**	**12,40**	**4,95**	**6,15**	**9,70**	**10,445**
dp	**64,06**		**10,26**	**3,35**	**1,69**	**12466,31**	**36,05**	**4,12**	**1,847671**	**2,55**	**7,07**	**3,78**
Mediana	**44,87**		**4,50**	**-0,71**	**-1,96**	**12465,00**	**94,25**	**12,50**	**4,25**	**6,00**	**7,98**	**9,95**

PRISM - “Pediatric risk of mortality”
TISS - “Therapeutic intervention scoring system”
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Nutri.
JCA	10,9	3,42	172	11,03	2,66	36,96	13,09	S	E
AJO	87,3	3,9	136,3	24,23	92,67	188,52	90,19	S	E
DL	3,1	3,7						S	E
WIS	219,7	2,9	144,1	15,62	434,77	232,6	82,14	S	E+P
BRCD	3,2	4,3	114	1,84	12,94	26,08	14,28	S	E
BGAS	171,3	1,7	158,5	12,69	46,22	32,01	8,56	N	E
JVGS	43,1	1,7	93,62	5,77	9,24	52,37	3,9	N	P
RMA	3,5	3,9	244,6	5,51	0,76	17,39	7,74	S	E
ETCM	3,2	3,7	208,9	16,15	3,58	58,43	38,54	S	E
RHSS	4	3,9	245,1	1,6	3,58	16	3,9	S	E
Média	**54,93**	**3,31**	**168,57**	**10,49**	**67,38**	**73,37**	**29,15**		
dp	**79,65**	**0,92**	**54,33**	**7,53**	**141,06**	**79,82**	**34,02**		
Mediana	**7,45**	**3,70**	**158,50**	**11,03**	**9,24**	**36,96**	**13,09**		

PCR - Proteína C-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 - Interleucina-10
S- sim
N - Não
E - Enteral
P -Parenteral

Eutróficos 1° dia

Nome	Idade	Dia	PRISM	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
DAL	17,94	1	14	33	2,66	1,82	14350	83	18	11	17	12,63	12,6
IVA	10,94	1	8	22	-0,28	-0,92	8320	71	15	8,5	11	10,52	11,5
ESB	9,33	1	3	16	2,19	-0,53	8140	62,5	14,5	15	14	8,11	10,1
LAS	49,44	1	21	37	-0,53	0,92	18300	112	16,5	10,5	14	11,45	12
HLA	58,15	1	2	15	-1,77	-0,38	16700	112	14	7	9	9,8	11,1
GRA	10,44	1	3	16	-0,3	-0,86	8945	73	13	8	7,5	8,93	10,6
ETC	18,23	1	14	33	1,39	0,42	12300	81	17,5	8	16	12,37	12,47
YSS	3,84	1	10	39	3,5	0,22	6220	54	13,2	11	11	7,54	9,74
KKBR	2,15	1	23	36	1,68	0,18	5105	54	12,1	7	8	7,3	9,58
KSM	2,2	1	7	31	2,44	0,55	5835	54,5	12	7,5	9	6,68	9,17
JPN	14,22	1	13	36	2,64	1,5	11920	74	14	11	10	9,38	10,86
JLCL	2,04	1	17	31	0,08	-0,15	5200	57,5	12	9	8	7,14	9,48
MNS	5,75	1	5	26	0,43	-0,66	7180	64	12,5	6	8	7,92	9,98
PHFS	72,34	1	8	39	1,8	1,02	24200	113	16	15	15	10,14	11,29
Média	**19,79**		**10,57**	**29,28**	**1,14**	**0,22**	**10908,21**	**76,11**	**14,31**	**9,61**	**11,25**	**9,26**	**10,75**
dp	**22,89**		**6,68**	**8,74**	**1,54**	**0,87**	**5722,79**	**21,80**	**2,04**	**2,81**	**3,31**	**1,95**	**1,12**
Mediana	**10,69**		**9,00**	**32,00**	**1,53**	**0,20**	**8632,50**	**72,00**	**14,00**	**8,75**	**10,50**	**9,15**	**10,73**

PRISM - “Pediatric risk of mortality”
TISS - “Therapeutic intervention scoring system”
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Lactato (mg/dL)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	Uréia Ser. (mg/dL)	Uréia ur. (mg/dia)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Data Int.	Evoluç.	Nutri.
DAL	40,3	10	2,75	116,3	10	1344,5	1,92	82,27	45,73	13,85	S	17/03	O	E+P
IVA	4,9	7,8	4,1	87,15	10	519,8	1,6	50,63	47,83	8,93	N	11/02	A	E
ESB	70,8	13	2,4	45,03	40		11,54	14,04	98,32	20,59	X	11/09	A	E
LAS	108,2	13,95	2,7	87,95	10	2299	1,6	67,94	17,78	3,9	S	16/04	A	E
HLA	424,2	9	2,45	28,74	42	3689,2	20,22	397,84	221,74	13,69	N	9/04	A	E
GRA	92,1	6,7	2,7	46,04	10	1080	43,2	48,35	47,83	8,93	N	7/04	A	E
ETC	247,1	13	2,6	20	64	3430,4	27,69	137,51	448,17	18,95	S	1/04	A	E
YSS	45	5,24	3,1	130	52	948,6	5,58	11,09	58,43	16,76	S	17/05	A	E
KKBR	123,1	9	2,35	25,57	27	295	23,46	75	361,79	24,23	N	15/05	A	E
KSM	35,7	6,9	2,5	62,06	10	204,6	16,35	20,68	78	57,85	S	4/06	A	E
JPN	189,1	11,6	1,7	23,69	11	884,4	26,92	623,77	47	10,2	S	29/06	A	E
JLCL	13,3	6,2	3,4	133,5	19	589,9	2,3	57,95	113,05	15,67	S	22/07	A	E
MNS	3,2	18,7	4,3	198,1	10	1006	1,6	9,24	331,3	18,95	N	5/01	A	E
PHFS	151,3	6	2,3	47,29	10	2450	4,23	139,7	43,7	5,47	S	24/08	A	E + P
Média	**110,60**	**9,80**	**2,81**	**75,10**	**23,21**	**1441,65**	**13,44**	**124,00**	**140,05**	**16,10**				
dp	**115,66**	**3,84**	**0,71**	**53,01**	**18,67**	**1156,95**	**13,16**	**174,67**	**141,19**	**13,14**				
Mediana	**81,45**	**9,00**	**2,65**	**54,67**	**10,50**	**1006,00**	**8,56**	**62,94**	**68,21**	**14,76**				

PCR - Proteína C-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
Uréia ser. - Uréia sérica
Uréia ur. - Uréia urinária
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 - Interleucina-10
S - sim
N - Não
E - Enteral
P - Parenteral
Ob - Óbito

Eutróficos 5° dia

Nome	Idade	Dia	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
DAL	17,94	5	36	3,03	2,11	14800	83	18	11	17	12,63	12,6
IVA	10,94	5	6	-1,9	-1,57	7800	71	14,5	8	11	9,62	11
ESB	9,33	5	1	-2,09	-0,71	8045	62,5	12,5	12,5	13,5	5,42	8,26
LAS	49,44	5	29	-0,94	0,69	17700	112	16	10	10	13,03	12,8
HLA	58,15	5	6	-2,36	-0,68	16100	112	15,1	7,5	9	11,97	12,27
GRA	10,44	5	3	-2,07	-2,06	7890	73	9,5	4	6	4,59	7,6
ETC	18,23	5	9	-0,42	-0,93	10665	81	15	8	16	7,9	9,97
YSS	3,84	5	21	3,11	-0,28	5955	54	11,2	10,5	10,5	4,96	7,9
KKBR	2,15	5	24	1,72	0,04	5125	54	10	6,5	7	4,84	7,8
KSM	2,2	5	3	1,16	-0,75	5030	54,5	11	7	7,5	5,88	8,6
JPN	14,22	5	25	2,92	1,75	12315	74	13	11	10	7,73	9,86
JLCL	2,04	5	19	-0,6	-0,65	4975	57,5	10,5	9	7,5	5,27	8,14
MNS	5,75	5	6	0,46	-0,76	7200	64	12,8	6	8,2	8,31	10,22
PHFS	72,34	5	17	-0,07	-0,47	19500	113	14	13	13	7,79	9,9
Média	**19,78**		**14,64**	**0,14**	**-0,305**	**10221,43**	**76,11**	**13,08**	**8,86**	**10,44**	**7,85**	**9,78**
dp	**22,89**		**11,21**	**1,98**	**1,15**	**5007,21**	**21,79**	**2,490**	**2,60**	**3,36**	**2,97**	**1,83**
Mediana	**10,69**		**13,00**	**-0,24**	**-0,66**	**7967,50**	**72,00**	**12,90**	**8,50**	**10,00**	**7,76**	**9,88**

PRISM - “Pediatric risk of mortality”
TISS - “Therapeutic intervention scoring system”
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Lactato (mg/dL)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	Uréia Ser. (mg/dL)	Uréia ur. (mg/dia)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Nutri.
DAL	93,8	8	3,8	137,6	19	63,45	6,15	153,22	221,03	39,54	S	E+P
IVA	3,1	11,36	4,34	231,1	10	2335,8	1,6	2,31	15,24	3,9	N	E
ESB	22,1	13	2,6	68,4		466,2	13,79	19,42	82,6	21,43	N	E
LAS	5,3	12,3	3,39	109,9	25	3068	5,78	55,12	64,02	7,65	S	E
HLA	153,4	10	2,8	99,12	19	3682	1,6	102,64	45,65	11,9	N	E
GRA	30,1	7,51	3,72	107,9		392,7	12,87	19,03	13,04	20,24	N	E
ETC	84,2	4,4	2,9	103,6	12,4	1539,9	2,76	121,83	128,26	3,57	S	E
YSS	90,1	16,6	2,8	119	33	935,3	3,68	78,04	19,56	11,9	S	E
KKBR	49,9	15,8	2,6	59,55	10	597,6	8,07	80,54	127,03	8,2	N	E
KSM	6,4	21,4	3,7	91,99		272	11,03	12,18	33,5	16,55	S	E
JPN	54,6	8,9	2,1	73,52	10	1169,5	1,6	117,35	60,47	14,49	S	E
JLCL	8	4,9	3,2	143,5	13	831,6	7,35	23,6	32,6	16,67	S	E
MNS	3,2	10,9	4,6	228,6	16	23,6	3,85	3,81	43,7	9,29	N	E
PHFS	33,8	9,1	3,8	182,7	17	6792	1,6	47,99	39,13	3,9	S	E+ P
Média	**45,57**	**11,01**	**3,31**	**125,46**	**16,76**	**1583,55**	**5,84**	**59,79**	**66,13**	**13,52**		
dp	**45,25**	**4,63**	**0,72**	**54,58**	**7,16**	**1872,12**	**4,27**	**49,58**	**57,70**	**9,51**		
Mediana	**31,95**	**10,45**	**3,29**	**108,90**	**16,00**	**883,45**	**4,81**	**51,55**	**44,67**	**11,90**		

PCR - Proteína C-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
Uréia ser. - Uréia sérica
Uréia ur. - Uréia urinária
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 Interleucina-10
S- sim
N - Não
E - Enteral
P -Parenteral

Eutróficos 10° dia

Nome	Idade	Dia	TISS	P/E	P/I	Peso (g)	Estatura (cm)	CB (cm)	PB (mm)	PT (mm)	AMB (cm^2)	CMB (cm))
IVA	10,94	10	0	-0,23	-0,92	8360	71	11,5	8	11	5,09	8,04
ESB	9,33	10	1	1,59	-1,3	7570	62,5	12	12	13	4,97	7,91
LAS	49,44	10	24	0,11	1,26	19400	112	17,5	10,5	14	13,65	13,1
HLA	58,15	10	5	-2,81	-0,9	15700	112	12,5	11	10,5	6,73	9,2
GRA	10,44	10	1	-2,39	-2,31	7730	73	10	6	6	5,21	8,1
ETC	18,23	10	8	-1,18	-1,48	10095	81	12	7	12	5,38	8,2
YSS	3,84	10	20	3,11	-0,4	5950	54	13	9,5	10	7,73	9,86
KKBR	2,15	10	20	1,72	-0,13	5120	54	11,4	6,5	8	6,27	8,88
KSM	2,2	10	1	1,79	-0,4	5405	54,5	10,5	8	8	5,06	7,98
JPN	14,22	10	18	3,24	2,04	12800	74	13,5	12	9	8,93	10,6
JLCL	2,04	10	4	-0,79	-0,91	4890	57,5	9	6,5	7,5	3,5	6,64
MNS	5,75	10	3	0,25	-1,01	7075	64	13	7	8,2	8,6	10,4
PHFS	72,34	10	6	0,05	-0,41	19700	113	13	9	9	8,22	10,17
Média	**19,93**		**8,54**	**0,34**	**-0,53**	**9984,23**	**75,58**	**12,22**	**8,69**	**9,71**	**6,87**	**9,16**
dp	**23,82**		**8,68**	**1,89**	**1,13**	**5264,12**	**22,58**	**2,06**	**2,14**	**2,32**	**2,62**	**1,67**
Mediana	**10,44**		**5,00**	**0,11**	**-0,9**	**7730,00**	**71,00**	**12,00**	**8,00**	**9,00**	**6,27**	**8,88**

PRISM - "Pediatric risk of mortality"
TISS - "Therapeutic intervention scoring system"
P/E - Escore Z (peso/estatura)
P/I -Escore Z (peso/idade)
CB - Circunferência do braço
PB - Prega bicipital
PT - Prega tricipital
AMB - Área muscular do braço
CMB - Circunferência muscular do braço
Ind - Indeterminado

Nome	PCR (mg/L)	Alb (g/dL)	PAlb (mg/dL)	FNT-a (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	Drogas	Nutri.
IVA	3,1	4,29	263,3	1,6	0,7	39,13	9,52	N	E
ESB	42,8	2,55	74,81	15,62	12,56	289,78	79,17	N	E
LAS	5,4	3,2	217,4	1,6	8,32	37,09	3,9	S	E
HLA	61	2,54	96,91	1,6	29,23	29,98	3,9	N	E
GRA	4,2	4,1	152,9	18,38	4,57	21,74	39,88	N	E
ETC	34,5	3,66	156,1	3,85	51,42	51,32	6,38	S	E
YSS	7,5	3,2	270,7	1,6	7,28	27,95	6,38	S	E
KKBR	12,8	2,7	96,36	7,3	13,17	39,12	11,84	N	E
KSM	3,2	3,6	178,4	11,54	1,67	22,61	14,39	S	E
JPN	95,7	2,3	101,4	1,6	75,92	34,55	15,67	S	E
JLCL	3	3,9	226,7	2,75	4,95	60,87	27,38	S	E
MNS	5	4,43	204,9	2,3	3,35	67,07	8,75	N	E
PHFS	57,6		180,3	1,6	31,43	31,5	7,29	S	E + P
Média	**25,83**	**3,37**	**170,78**	**5,49**	**18,81**	**57,90**	**18,03**		
dp	**30,1**	**0,73**	**65,01**	**5,91**	**22,66**	**71,01**	**21,02**		
Mediana	**7,50**	**3,40**	**178,40**	**2,30**	**8,32**	**37,09**	**9,52**		

PCR - Proteína C-reativa
Alb - Albumina
PAlb - Pré-albumina
FNT-α - Fator de necrose tumoral alfa
IL-6 - Interleucina-6
IL-8 - Interleucina-8
IL-10 Interleucina-10
S- sim
N - Não
E - Enteral
P -Parenteral

9 REFERÊNCIAS

Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM. Consensus conference definions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med.* 2000; 28:232-5.

Abreu SM, Taddei JAAC, Colugnati FAB, Cury MCF. Evolução nutricional de crianças internadas nas unidades de clínica e cirurgia pediátrica de hospital público: São Paulo, Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2004; 22:212-20.

Agus MSD, Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. Current Opinion in Pediatrics 2002, 14: 470-81

Andriolo A. Valores de referência. In Carrazza FR, Andriolo A. *Diagnóstico laboratorial em pediatria*. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 385-413.

Argilés JM, López-Soriano FJ. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1:245-51.

August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe A, Guenter P. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26(Suppl):1SA-138SA.

Babineau TJ, Blackburn GL. Time to consider early gut feeding. *Crit Care Med.* 1994; 22:191-3.

Badaloo A, Reid M, Forrester T, Heird WC, Jahoor F. Cysteine supplementation improves the erythrocyte glutathione syntesis rate in children with severe edematous malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2002;76: 646-52.

Baracos VE. Anabolic and catabolic mediators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1:241-4.

Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest.* 2004; 125:1446-57.

Bartalena L, Farsetti A, Flinck IL, Robbins J. Effects of interleukin-6 in the expression of thyroid hormone-binding protein genes in cultured human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *Mol Endocrinol* .1992; 6:935-42.

Benjamin DR. Laboratory tests and nutrition assessment: protein-energy status. *Pediatr Clin North Am.* 1989; 36:139-61.

Berberoglu M. Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-α and relative body mass index (RBMI) in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:543-47.

Boehm G, Gedlu E, Muller DM, Räihä NCR. Postnatal development of urea and ammonia excretion in urine of very low birth weight infants small for gestional age. *Acta Paediatr Hung.* 1991; 31:31-45.

Bondestam M, Foucard T, Gebre-Medhin M: Serum albumin, retinol-binding protein, thyroxin-binding prealbumin and acute phase reactants as indicators of undernutrition in children with undue susceptibility to acute infections. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 94-98.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101:1644-55.

Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 11:S460-S75.

Bradley SF, Vibhagood A, Kunkel SL, Kauffman CA. Monokine secretion in aging and protein malnutrition. *J Leuk Biol*.1989; 510-14.

Brennan FM, Zacharie COC, Chantry D. Deteccion of interleukin-8 biological activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and production of interleukin-8 mRNA by isolated synovial cells. *Eur J Immunol.* 1990; 20:2141-4.

Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition*. 2001; 17:548-57.

Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive Care Med.* 1997; 2 3:808-9.

Cederholm T, Wretlind B, Hellström K, Andersson B, Engströn L, Brismar K. Enhanced generation of interleukins 1β and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 876-82.

Ching N, Grossi CE, Angers J, Zurawinsky HS, Jham G, Mills CB, Nealon TFJ. The outcome of surgical treatment as related to the response of the serum albumin level to nutritional support. Surg Gynecol Obstet 1980; 151: 199-202.

Cook D, Heyland D, Griffith L. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27: 2812-7.

Correia MI, Waizberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003; 22:219-20.

Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, David Y, Smith EO, Klish WJ: Resting energy expenditure and nitrogen balance in critically ill pediatric patients on mechanical ventilation. *Nutrition.* 1998; 14:649-52.

Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, Stein F, Smith EO, Jefferson LS. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:664-9.

Cruccetti A, Pierro A, Uronem H, Klein N. Surgical infants on total parenteral nutrition have impaired cytokine responses to microbial challenge. J Pediatr Surg 2003; 38: 138-42.

Cunha AL. Relationship between acute respiratory infection and malnutrition in children under 5 years of age. *Acta Paediatr.* 2000; 89:608-9.

Darcie S. Avaliação da oferta protéica enteral em recém-nascidos de muito baixo peso: importância da uréia sérica e urinária. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.

de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, de Leij LH, Kimpen JL. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr.* 1994; 83:696-9.

Deitch EA, MA WJ, Ma L, Berg RD, Specian RD. Protein malnutrition predisposes to inflammatory-induced gut-origin septic states. *Ann Surg.* 1990;211: 560-7.

Delgado AF, Kimura HM, Cardoso AL, Uehara D, Carrazza FR. Nutritional follow-up of critically ill infants receiving short term parenteral nutrition. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 2000; 55:3-8.

Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R: Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr.* 1998; 132:295-9.

Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J: The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest.* 1998; 113:1625-31.

Falbo AR, Bezerra Alves JG. Desnutrição grave: alguns aspectos clínicos e epidemiológicos de crianças hospitalizadas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18:1473-7.

Feferbaum R. *Estudo do gasto energético no recém-nascido e lactente com sepse.* [Tese Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.

Feldman M. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. Gastroenterology 1990; 99: 1845-51.

Ferreira HS, França AOS. Evolução do estado nutricional de crianças submetidas à internação hospitalar. *J Pediatr.* 2002; 78: 491-6.

Fisher JE, Benn A, Harbarth S, Nadal D, Fanconi S. Diagnostic accuracy of G-CSF, IL-8, and IL-1ra in critically ill children with suspected infeccion. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1324-31.

Fortis A, Mathas M, Laskou M, Kolias S, Maguina N. Therapeutic Intervention Scoring System-28 as a tool of post ICU outcome prognosis and prevention. Minerva Anestesiol 2004; 70: 71-81.

Frisancho AR. *Antrhopometric standards for the assessment of growth and nutritional status.* University of Michigan Press; 1999.

Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1974; 27: 1052-8.

Genton L, Joliet P, Pichard C. Feeding in the intensive care patient. *Cur Opin Anaesthesiol.* 2001; 14:131-5.

Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason RR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. Nutrition 1996; 12: 23-9.

Goldman M, Thierry V: Interleukin-10 and its implications for immunopathology. *Adv Nephrol.* 1995; 24:79-90.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conferene on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:2-8.

Heikens GT, Schofield WN, Dawson SM, Waterlow JC: Long-stay versus short-stay hospital treatment of children suffering from severe protein-energy malnutrition. *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48:873-82.

Hendricks KM, Duggan C, Gallagher L, Carlin AC, Richardson DS, Collier SB, Simpson W, Lo C. Malnutrition in hospitalized pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149: 1118-22.

Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Critical Care Clin*. 1998; 14:423-40.

Houssiau FA, Devogelaer JP, Sindic C, Van Damme J, de Deuxchaisnes CN, Van Snick J. Interlerleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other imnflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:784-8.

Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN. Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutritional support. *Clin Nutr.* 2000;19: 101-7.

Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, Van Buuren S, Büller H, Tibboel D, Van Goudoever J. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr.* 2004;23: 223-32.

Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Byrd MG, Kazembe PN, Dobbie H, Jarvis WR. Comparison of serum and cell-specific cytokines in humans. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8: 1097-103.

Kac G, Camacho-Dias P, Silva-Coutinho D, Silveira-Lopes, Marins VV, Pinheiro AB. Lenght of stay is associated with incidence of in-hospital malnutrition in a group of low-income Brazilian children. *Salud Publica Mex.* 2000; 42:407-13.

Kauffman CA, Jones PG, Kuger MJ: Fever and malnutrition: endogenous pyrogen/interleukin-1 in malnourished patients. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44:449-52.

Keene AR, Cullen DJ. Therapeutic intervention scoring system: uptade 1983. *Crit Care Med*. 1983; 11:1-3.

Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr.* 2003; 133:336S-40S.

Khoshoo V. Nutritional assessment in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 1997 ;9:502-7.

Kudsk KA, LI J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg.* 1996; 223:629-35.

Kukielka GL, Smith CW, LaRosa GJ. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest*. 1995; 95:89-103.

Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S: Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identificators of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001; 160:95-100.

Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003; 362:192-7.

Levy MM, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramssay G; for the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250-56.

Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1979; 3:452-6.

Lyoumi S, Tamion F, Petit J, Déchelotte P, Dauguet C, Scotté M, Hiron M, Leplingard A, Salier JP, Caveau M, Lebreton JP. Induction and modulation of acute-phase response by protein malnutrition in rats: Comparative effect of systemic and lacalized inflammation on interleukin-6 and acute-phase protein synthesis. *J Nutr*. 1998; 128:166-74.

Malavé I, Vethencourt MA, Pirela M, Cordero R: Serum levels of thyroxine-binding prealbumin, C-reactive protein and interleukin-6 in protein-energy undernourished children and normal controls without or with associated clinical infections. *J Trop Pediatr.* 1998; 44:256-62.

Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. Pediatr Crit Care Med 2000; 1:20-7.

Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL: Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 receptors in heatstroke and heatstress. *Intensive Care Med.* 1996; 22:404-8.

Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutelly ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001; 29:2264-70.

Martinot A, Leclerc F, Cremer R. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:277-81.

Merritt RJ, Suskind RM. Nutritional survey of hospitalized pediatric patients. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32:1320-25.

Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U: Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infecction. *J Pediatr.* 1996; 129:574-80.

Minardi G, Kudsk KA. Nutritional support and infection: does the route matter? World J Surg 1998; 22:213-9.

Monteiro CA, Conde WL. Tendência secular da desnutrição e da obesidade na infância na cidade de São Paulo (1974-1996)*. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(Supl 6):52-61.

Moreira FL, Padovani CR, Maffei HVL. Evolução antropométrica de crianças hospitalizadas com diarréia persistente e desnutrição grave, submetidas a suporte nutricional. *J Pediatr.* 1996; 72:235-41.

Motil KJ. Sensitive measures of nutritional status in children in hospital and in the field. *Int J Cancer*. 1998; 11(Suppl):2-9.

Moura Caetano JR, Bordin IAS, Puccini RF, Peres CA. Fatores associados à internação hospitalar de crianças menores de cinco anos, São Paulo, SP. *Rev Saúde Pública.* 2002; 36:285-91.

Nandi J, Meguid MM, Inui A, Xu Y, Makarenko IG, Tada T, Chen C: Central mechanisms involved with catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5:407-18.

Nijsten M, DeGroot E, TenDuuis H, Klensen H, Hack C, Aarden L:Serum levels of interleukin-6 and acute phase response. *Lancet.* 1987; 2:921.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for disease control and prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. Pediatrics 2002, 109: 45-60.

Okada A. Clinical indications of parenteral and enteral nutrition support in pediatric patients. *Nutrition*. 1998; 14:116-8.

Önai EE, Kitapçi F, Dilmen U, Adam B. Interleukin-6 concentrations in neonatal sepsis. *Lancet.* 1999; 353:239-40.

Pelletier DL. The potentiating effects of malnutrition on child mortality: Epidemiologic evidence and policy implications. *Nutr Rev.* 1994; 52:409-15.

Plata-Salamán CR. Cytokines and cachexia. *Nutrition.*1997; 13:763-70.

Polberger SKT, Axelsson IE, Räihä NCR. Urinary and serum urea as indicators of protein metabolism in very low birthweight infants fed varying human milk protein intakes. Acta Paediatr Scand 1990; 79:737-42.

Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988; 16:1110-6.

Pollack MM, Wiley JS, Kanter R, Holbrook PR. Malnutrition in critically ill infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1982; 6:20-4.

Ravasco P, Camilo ME, Gouveia-Oliveira A, Adam S, Brum G. A critical approach to nutritional assessment in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2002; 21:73-7.

Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird WC, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:1409-15.

Roberts RP, Zaloga GP. Enteral nutrition in the critically ill patient. In: Grenvick A, Ayres SM, Holbrook PR. Textbook of critical care. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 875-98.

Romaldini CC, Margarido MT, Bueno L, Tanikawa E, Cardoso AL, Carrazza FR. Avaliação do estado nutricional de crianças hospitalizadas. *Rev Paul Pediatr*. 1996; 14:149-57.

Romani L, Puccetti P, Mencacci A. Neutralization of IL-10 up regulates nitric oxide production and protects suscetible mice fron challenge with *Candida albicans*. *J Immunol.*1994; 152:514-21.

Roubenoff R. Inflammatory and hormonal mediators of cachexia. *J Nutr*.1997; 127:1014S-6S.

Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, Lowe B, Peshu N, Demacker PNM, Van der Meer JWM, Marsh K. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 1534-9.

Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000; 28:2793-8.

Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2001; 20: 477-85.

Sfeir T, Saha DC, Astiz M, Rackow EC. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock. *Crit Care Med.* 2001; 29:129-33.

Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997; 201-7.

Shou J, Lappin J, Minnard EA. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg.* 1994; 167:145-50.

Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36:587-607.

Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, Soroko S, Freedman S, Becker K, Spratt D, Shyr Y, Ikizler TA; PICARD Study Group. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004; 65:1357-65.

Spain DA, McClave SA, Sexton LK. Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23:288-92.

Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpien A, Kowalska I,Szelachowska M, Kinalska I. Plasma Interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-α system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 86:4602-6.

Stryjewsky GR, Nylen ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, Lawlor C, Dalton H. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: 129-35.

Suita S, Yamanouchi T, Masumoto K, Ogita K, Nakamura M, Taguchi S. Changing profile of parenteral nutrition in pediatric surgery: a 30-year experience at one institute. *Surgery.* 2002; 131: S275-82.

Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1999 ;27:1262-64.

Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986; 234:470-4.

Turi RA, Petros AJ, Eaton S, Fasoli L, Powis M, Basu R, Spitz L, Pierro A. Energy metabolism of infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Ann Surg.* 2001; 233: 581-7.

Tyburski JG, Dente C, Wilson RF, Steffes C, Devlin J, Carlin AM, Flynn LM, Shanti C. Differences in arterial and mixed venous IL-6 levels: The lungs as a source of cytokine storm in sepsis. *Surgery.* 2001;130:748-52.

Van Dissel JT, Van Langevelde, Westendorp RJG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998; 351:950-4.

Vazques Martinez JL, Martinez-Romillo PD, Sebastian JD, Tarrio FR. Predicted versus measured energy expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during the early postinjury period. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5:19-27.

Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001; 17: 573-80.

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. *J Pediatr.* 1987; 111:324-28.

Yoder MC, Anderson DC, Gopalakrishna GS, Douglas SD, Polin RA. Comparison of serum fibronectin, prealbumin, and albumin concentrations during nutritional repletion in protein-calorie malnourished infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6: 84-8.

Zaloga GP. Timing and route of nutritional support. Nutrition and critical care: Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program. Basel. Switzerland: Karger; 1994. p. 297-330.

Zeerleder S, Zwart B, Wuilemin WA, Aarden LA, Groeneveld J, Caliezi C. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31:1947-51.