ANA CAROLINA GOUVÊA BERMUDES

**Resposta inflamatória sistêmica e alterações no
metabolismo lipídico em crianças e adolescentes
gravemente doentes**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Artur Figueiredo Delgado

**SÃO PAULO
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bermudes, Ana Carolina Gouvêa

Resposta inflamatória sistêmica e alterações no metabolismo lipídico em
crianças e adolescentes gravemente doentes / Ana Carolina Gouvêa Bermudes. --
São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Artur Figueiredo Delgado.

Descritores: 1.Metabolismo dos lipídeos 2.Unidades de terapia intensiva
pediátrica 3.Sepse 4.Lipoproteínas 5.Desnutrição 6.Criança 7.Adolescente

USP/FM/DBD-454/14

"Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?"

Fernando Pessoa

Dedico este trabalho:

Aos meus amados pais, Emilton e Maria Angélica, que através de seu amor incondicional sempre acreditaram nos meus sonhos e lutaram incansavelmente para que eles pudessem ser realizados.

Ao meu esposo Hugo, que esteve presente ao meu lado todos esses anos e que pacientemente compreendeu e apoiou, incondicionalmente, esta jornada tornando-a mais branda.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que por sua bondade infinita guia-me pelos caminhos do bem, dá-me força para superar as dificuldades e sabedoria para enfrentar os problemas.

Ao Professor Dr. Werther Brunow de Carvalho, Professor Titular da Terapia Intensiva/Neonatologia do Instituto da Criança, por seu exemplo de dedicação à Medicina.

Ao Dr. Artur Figueiredo Delgado, pelo incentivo, paciência e carinho durante a orientação desta tese, pelos anos de convivência que me fizeram aumentar-lhe a estima e a admiração.

Ao Dr. Mário Cícero Falcão, Dra. Maria Esther Ceccon e Dr. Heitor Pons Leite, pelas sugestões e troca de conhecimentos oferecidos durante a banca de qualificação.

Ao Professor Dr. Raul Cavalcante Maranhão, responsável pelo Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelas orientações no desenho do estudo e análise dos dados.

À assistente do Pronto Socorro do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Dra. Giovana Muramoto, pelo importante auxílio na realização deste estudo.

Às médicas preceptoras da UTI pediátrica, Aline Menezes e Juliana Ferreira Ferranti, pelo convívio, amizade, carinho e incentivo.

Ao meu querido irmão, que mesmo longe sempre apoiou e incentivou com todo amor e compreensão minhas decisões.

À minha família, que sempre acreditou em mim.

À nutricionista Patrícia Zamberlam, pela inestimável ajuda fundamental para a realização deste trabalho.

À secretária da pós-graduação do Departamento de Pediatria, Mônica Souza, pelo auxílio em manter os prazos e a burocracia institucional em ordem.

À bibliotecária Mariza Kazue, pelo auxílio bibliográfico.

A todos os pacientes e seus responsáveis, que despojados de qualquer outro interesse, senão o de contribuir com os avanços médicos participaram deste estudo.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura 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	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Impacto da Subnutrição no Paciente Gravemente Doente.....	2
1.2 Lipídeos.....	5
1.3 Lipoproteínas.....	8
1.3.1 Quilomicrons	9
1.3.2 Lipoproteína de muito baixa densidade.....	11
1.3.3 Lipoproteína de densidade intermediária	12
1.3.4 Lipoproteína de baixa densidade	13
1.3.5 Lipoproteína de alta densidade	14
1.4 Papel das Lipoproteínas e Resposta Inflamatória Sistêmica.....	18
1.5 Alterações do metabolismo lipídico na criança e adolescente gravemente doentes.....	22
1.6 Mudanças Proaterogênicas dos Lipídeos e Lipoproteínas Durante Infecção e Inflamação.....	27
1.7 Lipoproteínas como Biomarcadores nos Pacientes Gravemente Doentes	30
1.8 Justificativa	31
1.9 Hipótese	32
2 OBJETIVOS	33
2.1 Principal.....	34
2.2 Secundários	34
3 MÉTODOS	35
3.1 População	36
3.2 Critérios de Inclusão.....	36
3.3 Critérios de exclusão	38
3.4 Cálculo e Seleção da Amostra	38
3.5 Desenho do Estudo	39
3.6 Análise Estatística	47
4 RESULTADOS.....	48

5	DISCUSSÃO	62
5.1	Subnutrição nas Crianças e Adolescentes Gravemente Doentes	63
5.2	Alterações do Perfil Lipídico à Admissão na UTI.....	67
5.3	Avaliação do Perfil Lipídico Durante a Internação (1º e 7º dias de estudo) na UTI.....	71
5.4	Hipocolesterolemia e Baixas Concentrações de HDL como Marcadores Prognósticos na Sepsé.....	75
5.5	HDL e apo A1 - Novos Agentes Terapêuticos na Sepsé?	76
6	CONCLUSÕES	78
7	ANEXOS	81
8	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICES	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCA1	- ATP binding cassette A1 transporter
AG	- Ácidos graxos
ALT	- Ácido lipoteicóico
apo	- Apolipoproteína
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CETP	- Proteína transferidora de éster de colesterol
CT	- Colesterol total
FAP-AH	- Fator ativador de plaqueta acetil hidrolase
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HU-USP	- Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
ICr	- Instituto da Criança
IDL	- Lipoproteína de densidade intermediária
IL	- Interleucina
LBP	- Proteína ligadora de lipopolissacarídeo
LCAT	- Lecitina colesterol acetiltransferase
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LH	- Lipase hepática
LPS	- Lipopolissacarídeo
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCR	- Proteína C reativa
PLTP	- Proteína transferidora de fosfolípidos
PON	- Enzimas paraoxonase
PRISM	- Pediatric Risk of Mortality
PS	- Pronto socorro
SAA	- Proteína amiloide sérico A
SCB	- Sociedade Brasileira de Cardiologia
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SR-BI	- Scavenger receptor class B
TG	- Triglicerídeo
TNF α	- Fator de necrose tumoral α
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Transporte e metabolismo exógeno dos lipídeos.....	10
Figura 2 - Estrutura e composição da VLDL	12
Figura 3 - Estrutura e composição da LDL.....	14
Figura 4 - Estrutura e composição da HDL	15
Figura 5 - Ativação da cascata inflamatória mediada pelo lipopolissacarídeo	21
Figura 6 - Alterações do perfil lipídico durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica.....	27
Figura 7 - Fluxograma do estudo	46
Figura 8 - Seleção da amostra dos pacientes internados na UTI.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Métodos, reagentes e analisadores utilizados para o processamento do colesterol total, HDL, LDL, TG e apolipoproteínas	41
Quadro 2 - Métodos utilizados no Instituto da Criança para processamento dos exames	41
Quadro 3 - Classificação nutricional pelo cálculo do escore Z segundo curvas de crescimento e desenvolvimento da OMS (2006/2007)	43
Quadro 4 - Valores de referência da dosagem de lipídeos em crianças entre 2 a 19 anos de idade segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do estado nutricional e resultado do teste comparativo entre o primeiro e sétimo dias de internação na UTI	51
Tabela 2 - Comparação da idade, gênero, perfil lipídico e PCR segundo grupos de pacientes (UTI e PS) no primeiro dia de avaliação (primeiras 24h).....	52
Tabela 3 - Análise comparativa dos valores das medidas antropométricas, lipídeos, apolipoproteínas, PCR, albumina, leucócitos e linfócitos analisados no 1º e 7º dias de estudo nos pacientes internados na UTI	57
Tabela 4 - Resultado das correlações entre apolipoproteínas, lipoproteínas, albumina, leucócitos e linfócitos no 1º dia de estudo na UTI com a PCR, escore de gravidade PRISM, idade e classificação nutricional	59
Tabela 5 - Análise de regressão linear entre as variáveis do perfil lipídico, leucócitos e linfócitos em relação ao aumento da PCR	60
Tabela 6 - Resultado das correlações das alterações do perfil lipídico durante o primeiro e sétimo dias de estudo em relação às variáveis PCR, peso, albumina, leucócitos e linfócitos.....	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Comparação dos valores de colesterol total no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS).....	53
Gráfico 2 -	Comparação dos valores de triglicerídeos no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS).....	53
Gráfico 3 -	Comparação dos valores de HDL no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS).....	54
Gráfico 4 -	Comparação dos valores de LDL no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS).....	54
Gráfico 5 -	Comparação dos valores de albumina no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS).....	55

RESUMO

Bermudes ACG. *Resposta inflamatória sistêmica e alterações no metabolismo lipídico em crianças e adolescentes gravemente doentes* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica acontecem importantes alterações no metabolismo lipídico. Estas alterações são descritas nos pacientes adultos com sepse grave, porém o perfil lipídico no paciente pediátrico gravemente doente é pouco conhecido. Além disso, nos pacientes gravemente doentes baixas concentrações de colesterol foram associadas a maior gravidade da doença e aumento na mortalidade.

Objetivos: Avaliar a relação entre a intensidade da resposta inflamatória e alterações no perfil lipídico em crianças e adolescentes gravemente doentes à admissão na UTI e se estas alterações se atenuam à medida que há resolução do processo inflamatório. **Métodos:** Analisamos o perfil lipídico de 40 pacientes com SIRS/sepse admitidos numa UTI Pediátrica de nível I. A Proteína C Reativa (PCR) foi utilizada para caracterizar resposta inflamatória. Mensuramos os níveis séricos de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e apolipoproteínas à admissão e no sétimo dia de internação. Utilizamos um grupo controle de 42 pacientes pediátricos avaliados no pronto socorro que não apresentavam sinais de sepse. Foi utilizado o *Pediatric Risk of Mortality Score* nos pacientes admitidos na UTI e realizada avaliação nutricional nos dois grupos. **Resultados:** As concentrações de PCR apresentaram-se bastante elevadas no 1º dia do estudo e tiveram uma redução significativa durante a evolução. Os pacientes internados na UTI tiveram níveis significativamente mais baixos de CT, HDL, LDL bem como concentrações mais altas de TG em comparação ao grupo

controle. Houve um aumento significativo nos níveis de CT, HDL, LDL e apolipoproteínas entre o primeiro e sétimo dias de estudo. Não houve relação entre a classificação nutricional e as concentrações de lipoproteínas.

Conclusão: Durante a resposta inflamatória encontramos níveis séricos mais baixos de lipídeos e apolipoproteínas com associação inversa em relação às concentrações de PCR. À medida que houve resolução da resposta inflamatória os níveis de CT, HDL, LDL e apolipoproteínas aumentaram mostrando relação direta entre as alterações no perfil lipídico e a inflamação. As alterações no perfil lipídico não se associaram ao estado nutricional.

Descritores: Metabolismo dos lipídeos. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Sepses. Lipoproteínas. Desnutrição. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

Bermudes ACG. *Systemic inflammatory response and changes in lipid metabolism in critically ill children and adolescents* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: During the course of systemic inflammatory response syndrome, there are important changes in lipid metabolism. These changes are described in adult patients with severe sepsis, but little is known about lipid profile in critically ill pediatric patients. Furthermore, in critically ill patients low cholesterol levels were shown to be correlated with the severity of disease and associated with higher mortality rates. **Purpose:** To evaluate the relationship among the intensity of the inflammatory response and changes in lipid profile in critically ill children and adolescents on admission to the PICU and whether these changes are attenuated as there is resolution of the inflammatory process. **Materials and Methods:** We analyzed the serum lipid in 40 patients with SIRS/sepsis admitted to the level I pediatric ICU. The C-reactive protein (CRP) was used to characterize the inflammatory response. We measured serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and apolipoprotein on admission and on the seventh day of hospitalization. We used a control group of 42 pediatric patients seen in emergency department without sepsis. Severity of disease was evaluated with Pediatric Risk of mortality score (PRISM) on admission and nutrition classification was performed in all patients. **Results:** CRP concentrations were very high on the first day of the study and had a significant reduction during evolution. On admission to the PICU, patients had significantly lower levels of TC, HDL, LDL as well as higher concentrations of TG in comparison with control group. There was a significant increase in the TC, HDL, LDL and apolipoprotein levels between the first and seventh days of the study. There was no

relationship between the nutritional classification and lipoproteins levels.

Conclusions: During the systemic inflammatory response we found lower serum levels of lipids and apolipoproteins with negative correlation in relation to CRP. As improvement in the inflammatory response, the levels of CT, HDL, LDL and apolipoprotein increased showing a direct relationship among changes in lipid profile and inflammation. Changes in lipid profile were not associated with nutritional status.

Descriptors: Lipid metabolism. Intensive Care Units, Pediatric. Sepsis. Lipoproteins. Malnutrition. Child. Adolescent.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Impacto da Subnutrição no Paciente Gravemente Doente

Muitos pacientes gravemente doentes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam balanço energético negativo durante os primeiros três a quatro dias de internação, com potencial risco de deterioração. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), frequentemente presente nestes pacientes, causa uma desregulação metabólica que leva à liberação de catecolaminas e citocinas com acentuado hipercatabolismo, proteólise muscular e lipólise, resultando em adicional subnutrição hospitalar (Delgado *et al.*, 2000; Calder *et al.*, 2010; Delgado *et al.*, 2008).

A subnutrição existente antes da admissão hospitalar piora o prognóstico nas crianças gravemente doentes, além disso, a presença de doenças graves também causa repercussões importantes no estado nutricional destes pacientes (Briassoulis *et al.*, 2010). Vários estudos demonstraram que a subnutrição aguda afeta 6% a 41% das crianças durante a internação hospitalar (Rocha *et al.*, 2006; Joosten e Hulst, 2008), enquanto que a incidência de subnutrição nas crianças e adolescentes gravemente doentes admitidas em UTI varia de 25% a 70% (Hulst *et al.*, 2004; Botrán *et al.*, 2011; Zamberlan *et al.*, 2011). Hulst *et al.* (2004) avaliaram que o período de doença antes da admissão e ou a presença de

doença de base poderia explicar 24% de incidência de sinais de subnutrição aguda e ou crônica no momento da admissão hospitalar. Delgado *et al.* (2008), em um estudo retrospectivo envolvendo 1.077 crianças e adolescentes, mostraram uma alta prevalência de subnutrição moderada e/ou grave à admissão em UTI. Em outro estudo, Botrán *et al.* (2011) observaram que de 40% a 70% dos pacientes pediátricos gravemente doentes apresentaram algum grau de subnutrição o que prejudica a resposta imune, aumenta a susceptibilidade às infecções e o início da disfunção orgânica levando a um aumento substancial da mortalidade.

A subnutrição pode se desenvolver durante internação na UTI e é associada com aumento da morbidade e mortalidade. Sua prevalência é maior nas crianças abaixo de dois anos, nas que apresentam tempo de internação hospitalar prolongado e nas que requerem ventilação mecânica pulmonar (Zamberlan *et al.*, 2011). Existem vários fatores que contribuem para o início da subnutrição ou deterioração do estado nutricional nas crianças admitidas nas UTIs pediátricas. Nas crianças gravemente doentes, ocorrem alterações metabólicas complexas no intuito de mobilizar substratos necessários para a defesa do organismo. Estas mudanças levam a subnutrição energético-proteica caracterizada pela perda de proteína corpórea e do depósito de gordura (Thibault e Pichard, 2010; Prieto e Cid, 2011). Briassoulis *et al.* (2010) mostraram em seu estudo que durante a resposta ao estresse ocorre aumento nos mediadores inflamatórios como as interleucinas (IL) 6, 10 e diminuição nos marcadores nutricionais proporcionalmente a gravidade da doença. Na resposta metabólica ao estresse a síntese hepática

é modificada com produção preferencial de glicoproteínas hepáticas recém-sintetizadas (como a proteína C reativa [PCR]) e inibição dos marcadores nutricionais como a albumina. As interleucinas e os triglicerídeos estão aumentados nos pacientes com sepse e são correlacionados positivamente com a gravidade da doença. Além das alterações metabólicas, fatores adicionais contribuem para o déficit energético-proteico incluindo o atraso no início da alimentação e oferta inadequada de calorias/proteínas que ocorrem, muitas vezes, por intolerância gastrointestinal ou necessidade de restrição fluídica (Mehta e Duggan, 2009).

As complicações causadas pela subnutrição nos pacientes gravemente doentes decorrem das alterações das funções sistêmicas que incluem redução da resposta imune; atrofia e aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal que facilita a translocação bacteriana. A subnutrição hospitalar tem sido correlacionada a eventos adversos como: aumento do tempo de ventilação mecânica, aumento no tempo de internação hospitalar e duração da antibioticoterapia mais prolongada (Briassoulis *et al.*, 2001; de Souza Menezes *et al.*, 2011; Tappenden *et al.*, 2013). Estes eventos levam a um aumento na taxa de mortalidade, tornando prioritária a introdução precoce da terapia nutricional (Delgado *et al.*, 2000 e 2008; Calder *et al.*, 2010; Tappenden *et al.*, 2013).

1.2 Lipídeos

Os lipídeos compreendem um grupo heterogêneo de substâncias que se encontram presentes nos alimentos de origem vegetal e animal (Lépori, 2003). Apesar de quimicamente diferentes entre si, exibem, como características definidoras e comuns, insolubilidade em água (Nelson e Cox, 2002a). As funções biológicas dos lipídeos são tão diversas quanto sua estrutura química. Alguns lipídeos servem como componentes estruturais de membranas biológicas como os fosfolipídeos e esteróis ou como forma de armazenamento de combustíveis, os quais são derivados dos ácidos graxos (AG) (Nelson e Cox, 2002a; Guyton e Hall, 2002). Outros lipídeos, mesmo quando presentes em quantidades relativamente pequenas têm papéis cruciais como pigmentos (retinol, caroteno), cofatores enzimáticos (vitamina K), detergentes (sais biliares), transportadores (dolicóis), hormônios (derivados da vitamina D, hormônios sexuais), mensageiros intra e extracelulares (eicosanoides e derivados do inositol) e, ainda, funcionam como âncoras para as proteínas de membranas biológicas (Nelson e Cox, 2002a).

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos derivados dos hidrocarbonetos e os de ocorrência mais frequente têm de 12 a 24 átomos de carbono em uma cadeia não ramificada (Nelson e Cox, 2002a). Podem ser classificados como saturados (não contém duplas ligações), monossaturados e polinsaturados dependendo do número de duplas ligações entre os átomos de carbono (Lépori, 2003). As propriedades físicas dos ácidos graxos e dos compostos que os contém são principalmente determinadas pelo comprimento e pelo grau de insaturação da cadeia de hidrocarboneto (Nelson e Cox, 2002a). Os lipídeos

mais simples, construídos a partir de AG, são os triglicerídeos (TG). Estes são compostos de três AG, cada um em ligação éster com o mesmo glicerol e são classificados como simples quando contém o mesmo tipo de AG nas três posições ou mistos quando contém dois ou mais tipos de AG. A maior parte dos AG sintetizados ou ingeridos por um organismo tem um dos seguintes destinos: incorporação em triglicerídeos para armazenamento de energia metabólica ou incorporação em fosfolipídeos componentes de membranas biológicas (Nelson e Cox, 2002a; Guyton e Hall, 2002).

A característica central na arquitetura de membranas biológicas é a camada dupla de lipídeos, a qual age como uma barreira impedindo a passagem de moléculas polares e íons (Nelson e Cox, 2002a). Os lipídeos da membrana são anfipáticos, ou seja, um dos lados da molécula é hidrofóbico, o outro hidrofílico. Os três principais lipídeos de membrana são: glicerofosfolipídeos, nos quais as regiões hidrofóbicas são compostas por dois AG ligados a um glicerol; esfingolipídeos, nos quais um único AG está ligado a uma amina graxa (esfingosina); e esteróis, compostos caracterizados por um sistema rígido de quatro anéis hidrocarbônicos fundidos (Nelson e Cox, 2002a; Guyton e Hall, 2002).

O colesterol é o esteroide mais importante e está presente na maioria das membranas celulares nos tecidos animais. É um lipídeo essencial para a síntese de membranas biológicas, produção de hormônios esteroides e como precursor da vitamina D (Guyton e Hall, 2002). Em humanos, a maior parte da síntese do colesterol ocorre no fígado. Sua estrutura molecular é composta de 27 átomos de carbono e tem como o precursor o acetato (Nelson e Cox,

2002a). Uma pequena fração do colesterol sintetizado no fígado é incorporada nas membranas dos hepatócitos, mas a maior parte dele é exportada em uma das três formas: colesterol biliar, ácidos biliares e ésteres do colesterol. Os ácidos biliares e seus sais são derivados do colesterol relativamente hidrofílico, são sintetizados no fígado e ajudam na digestão dos lipídeos. Os ésteres do colesterol são formados no fígado por meio da ação da enzima acil-CoA-colesterol acetiltransferase. Esta enzima catalisa a transferência de um AG da coenzima A para o grupo hidroxila do colesterol, convertendo o colesterol numa substância mais hidrofóbica para ser transportado e armazenado (Nelson e Cox, 2002a e Guyton e Hall, 2002).

A maior parte das gorduras da dieta são os triglicerídeos de origem vegetal e animal, o restante são ésteres de colesterol, fosfolipídeos e vitaminas lipossolúveis. Os lipídeos permanecem em torno de três horas no estômago quando a enzima lipase (lingual e gástrica) começa a hidrólise dos triglicerídeos. O principal local de digestão é o intestino delgado onde os triglicerídeos são emulsificados pelos movimentos peristálticos e os sais biliares estabilizam a emulsão formando uma micela. Assim, as micelas são degradadas pela lipase pancreática que hidrolisa os triglicerídeos, liberando ácidos graxos. Outra enzima pancreática, fosfolipase A2, hidrolisa os fosfolipídeos com liberação de ácidos graxos bem como, a enzima colesterol estearase que degrada os ésteres de colesterol formando o colesterol livre e os ácidos graxos. Os ácidos graxos com menos de 10 carbonos passam diretamente do lúmen intestinal para os capilares da veia porta. Os ácidos graxos de cadeias maiores atravessam as microvilosidades do enterócito a

favor de gradiente (Lépori, 2003). Dentro dos enterócitos, a lipase intracelular completa a hidrólise dos produtos que não foram totalmente degradados. Uma vez absorvidos pelos enterócitos, os produtos da degradação dos lipídeos da dieta são utilizados para ressintetizar triglicerídeos, fosfolipídeos e ésteres de colesterol no retículo endoplasmático (Guyton e Hall, 2002; Lépori, 2003).

1.3 Lipoproteínas

O colesterol, éster de colesterol, triglicerídeo e fosfolipídeo são essencialmente insolúveis em água e precisam ser transportados do tecido de origem para os tecidos nos quais serão armazenados ou consumidos (Nelson e Cox, 2002b). Eles são transportados na forma de lipoproteínas plasmáticas que são complexos macromoleculares sintetizados no fígado e intestino delgado, apresentando uma estrutura básica esférica com um centro hidrofóbico formado por lipídeos neutros (éster de colesterol e triglicerídeo) e uma superfície hidrofílica rica em fosfolipídeo, colesterol livre e proteínas de superfície que solubilizam o centro lipídico hidrofóbico (Rader, 2006; Hoofnagle e Heinecke, 2009).

Suas proteínas de superfície, apolipoproteínas (apo), além do transporte dirigindo as lipoproteínas para tecidos específicos, desempenham funções metabólicas importantes como a ativação de enzimas e a interação das lipoproteínas com seus receptores nas superfícies celulares. O metabolismo de cada classe de lipoproteína é ditado pela sua maior proteína estrutural (Rader, 2006; Hoofnagle e Heinecke, 2009). Diferentes combinações de lipídeos e proteínas produzem partículas com densidades diferentes. As lipoproteínas são

classificadas em cinco grupos de acordo com sua densidade: quilomicrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (Guyton e Hall, 2002; Murch *et al.*, 2006). Cada classe de lipoproteína tem sua função específica, determinada por seu lugar de síntese, composição lipídica e conteúdo de apolipoproteína. Pelo menos nove apolipoproteínas diferentes são encontradas entre as lipoproteínas do plasma humano (Nelson e Cox, 2002b).

1.3.1 Quilomicrons

Os quilomicrons são as lipoproteínas encarregadas de transportar os lipídeos exógenos. São as maiores lipoproteínas (> 100 nm) e as de menor densidade (< 0,96 g/mL), sendo compostos por 90% de triglicerídeos de origem exógena, 10% de fosfolipídeos e colesterol (Lépori, 2003). São sintetizados no retículo endoplasmático das células epiteliais que recobrem a superfície interna do intestino delgado e, então, são transportadas através do sistema linfático e entram na corrente sanguínea através da veia subclávia (Nelson e Cox, 2002). Quando os quilomicrons são despejados na corrente sanguínea, começam a interagir com outras lipoproteínas e seus lipídeos são substratos de diferentes sistemas enzimáticos que degradam 90% dos triglicerídeos transportados (Lépori, 2003).

As apolipoproteínas dos quilomicrons incluem a apo B-48, apo E e apo C II. A apo C II ativa a lipase lipoprotéica nos capilares do tecido adiposo, tecido cardíaco, músculo esquelético e glândula mamária em

lactação, permitindo a liberação de AG livres para estes tecidos. Dessa forma, os quilomícrons transportam os AG obtidos na dieta para os tecidos em que serão consumidos ou armazenados como combustíveis (Nelson e Cox, 2002; Guyton e Hall, 2002). Os remanescentes dos quilomícrons, privados da maior parte dos seus TG, mas ainda contendo colesterol, apo E e apo B-48, movem-se através da corrente sanguínea até o fígado. Existem, no fígado, receptores que se ligam à apo E dos remanescentes de quilomícrons e promovem sua absorção por endocitose, assim, liberam colesterol e são degradados nos lisossomos (Nelson e Cox, 2002).

Figura 1 - Transporte e metabolismo exógeno dos lipídeos [Fonte: Lépori (2003)]

1.3.2 Lipoproteína de muito baixa densidade

Quando a dieta contém mais AG que a quantidade imediatamente necessária para ser utilizada como combustível, estes são convertidos em TG no fígado para formar VLDL. Os carboidratos que chegam em excesso pela dieta também podem ser convertidos em TG no fígado e exportados como VLDL (Nelson e Cox, 2002). A VLDL apresenta diâmetro de 30 nm a 100 nm e sua densidade oscila em torno de 0,96 g/mL a 1,006 g/mL. Contém de 50% a 65% de triglicerídeos de origem endógena, 20% de colesterol e o restante são fosfolipídeos, bem como apo B-100, apo C-I, apo C-II, apo C-III e apo E (Lépori, 2003). Estas lipoproteínas são transportadas do fígado para os músculos e tecido adiposo, onde a ativação da lipase lipoprotéica endotelial pela apo C-II provoca a liberação de AG livres a partir de seus TG. Os adipócitos captam estes AG, ressintetizam os TG a partir deles e armazenam os produtos em gotículas lipídicas intracelulares; já os miócitos empregam estes AG na produção de energia por oxidação. A maior parte dos remanescentes de VLDL é retirada da circulação pelos hepatócitos. Assim como os quilomícrons, esta captação depende da mediação de receptores e da presença de apo E nos remanescentes de VLDL (Nelson e Cox, 2002).

Figura 2 - Estrutura e composição da VLDL [Fonte: Lépori (2003)]

1.3.3 Lipoproteína de densidade intermediária

A hidrólise dos triglicerídeos da VLDL pela lipoproteína lipase endotelial e a transferência de éster de colesterol da HDL, a converte em remanescentes de VLDL também chamada de IDL. As IDL apresentam densidade de 1,006 g/mL a 1,009 g/mL e transportam 45% de colesterol e 35% de triglicerídeos. Suas apolipoproteínas são apo B e pequenas quantidades de apo C e E (Lépori, 2003). A IDL pode ter dois destinos metabólicos: ser captada por receptores hepáticos ou converter-se a LDL (Nelson e Cox, 2002).

1.3.4 Lipoproteína de baixa densidade

A LDL surge do catabolismo da IDL no plasma após remoção de quase todos os TG (Guyton e Hall, 2002). São menores e apresentam densidade entre 1,019 g/mL a 1,063 g/mL. Estas lipoproteínas são muito ricas em colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos e contém apo B-100 como sua principal apolipoproteína (Lépori, 2003). A LDL tem a função de transportar o colesterol para os tecidos periféricos (outros tecidos que não fígado). Estes tecidos possuem proteínas receptoras de superfície específicas (receptores de LDL) que reconhecem a apo B-100 da LDL e intermedeiam a captação do colesterol e dos ésteres de colesterol a partir desta partícula. A ligação de LDL em um receptor de LDL inicia o processo de endocitose, o que leva a LDL e seu receptor associado para o interior da célula o qual contém enzimas que hidrolisam os ésteres de colesterol liberando o colesterol e ácidos graxos. A apo B-100 também é degradada em aminoácidos, porém o receptor da LDL escapa da degradação e retorna para a superfície celular onde pode funcionar novamente na captação de outra partícula (Nelson e Cox, 2002). O receptor de LDL no fígado, também se liga a apo E e desempenha um papel importante na captação hepática dos remanescentes dos quilomícrons e VLDL. Em altas concentrações séricas, a LDL também é responsável pelo acúmulo de lipídeos nos macrófagos endoteliais levando a formação das células espumosas com consequente aparecimento de lesões ateroscleróticas na parede das artérias (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Guyton e Hall, 2002).

Figura 3 - Estrutura e composição da LDL [Fonte: Lépori (2003)]

1.3.5 Lipoproteína de alta densidade

A HDL representa um amplo grupo de lipoproteínas plasmáticas, a maioria em formato esférico, que exibem diversidades em tamanho, apolipoproteínas e composição lipídica. Apresenta densidade média entre 1,063 g/mL a 1.21 g/mL e diâmetro que oscila entre 8 nm a 12 nm. É composta por 40% de éster de colesterol, 60% de fosfolípidos e escassos triglicerídeos (Lépori, 2003; Wu *et al.*, 2004). Por ser menor que as outras lipoproteínas pode prontamente penetrar entre as células endoteliais permitindo altas concentrações nos fluidos teciduais (Wu *et al.*, 2004).

A HDL de origem hepática é rica em apo E e a de origem intestinal é rica em apo A1, a maior apolipoproteína presente na HDL e que fornece estabilidade estrutural a molécula esférica (Lépori, 2003). Apolipoproteína A1

constitui aproximadamente 70% das proteínas da HDL e está presente em todas as suas partículas. É sintetizada tanto no intestino quanto no fígado e em associação com fosfolipídeos e colesterol envolve um centro de éster de colesterol formando a lipoproteína. Além da apo A1, o HDL também contém apo A2 e ambas são requeridas para sua biossíntese normal. Apolipoproteína A2 constitui aproximadamente 20% das proteínas da HDL, está presente em dois terços das partículas de HDL em humanos e é sintetizada apenas no fígado (Rader, 2006).

Figura 4 - Estrutura e composição da HDL [Fonte: Lépori (2003)]

A HDL apresenta também, em sua superfície, enzimas e proteínas transferidoras que são essenciais para o transporte reverso do colesterol (transporte do colesterol do tecido periférico para o fígado) como a: lecitina colesterol acetil transferase (LCAT), proteína transferidora de éster de

colesterol (CETP) e proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP). Além disso, a HDL carrega proteínas antioxidantes como a paraoxonase, fator ativador de plaquetas acetil hidrolase (FAP-AH), protectina, transferrina e clusterina que servem para proteger as membranas celulares de radicais livres e inibir o processo oxidativo (Wu *et al.*, 2004; Wendel *et al.*, 2007).

A HDL nascente, secretada pelo fígado ou intestino, não contém EC e apresenta formato discoide (Wu *et al.*, 2004). Origina-se de apolipoproteínas livres de lipídeos ou pobres em lipídeos secretadas pelos enterócitos ou hepatócitos e adquire a maioria de seus lipídeos nas células periféricas (Wu *et al.*, 2004; Murch *et al.*, 2007). Recebe os fosfolípidos e colesterol de tecidos periféricos em um processo de lipidação promovido pela *ATP binding cassette A1 transporter* (ABCA1), proteína transportadora presente nas células ricas em colesterol (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Murch *et al.*, 2007; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). A apo A1 é captada por estas células por endocitose e, então, secretada com uma carga de colesterol formando a pré β HDL discoide (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Nelson e Cox, 2002; Murch *et al.*, 2007). A pré β HDL recebe mais colesterol livre das células periféricas por mecanismo de difusão facilitada pelos receptores “*scavenger receptor class B*” *type 1* (SR-BI), presentes nas células ricas em colesterol, que acionam o movimento passivo do colesterol da superfície celular para a pré β HDL (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Nelson e Cox, 2002; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Este colesterol é esterificado pela LCAT mantendo o gradiente de difusão do colesterol livre da membrana plasmática para a HDL. Esta reação converte a pré β HDL discoide em α HDL esférica (Khovidhunkit *et al.*, 2000).

A α HDL é remodelada pela CETP que transfere o éster de colesterol da HDL para outras lipoproteínas; e pela lipoproteína lipase que hidrolisa o triglicerídeo da HDL em um processo que reduz o tamanho da partícula e que leva a dissociação da pré β HDL e apo A1 pobre em lipídeos (Khovidhunkit *et al.*, 2000). A pré β HDL e apo A1 pobre em lipídeos, também são geradas como produto do remodelamento da HDL pela PLTP que medeia à troca de fosfolípido e colesterol entre as lipoproteínas ricas em TG e HDL (Wu *et al.*, 2004).

O maior local de captação da HDL é o fígado e o melhor mecanismo entendido para a captação direta da HDL pelo fígado é mediado pelos receptores SR-BI que também estão presentes nos tecidos hepáticos e promovem a captação do colesterol e outros lipídeos da HDL sem mediar à degradação das apolipoproteínas, um processo conhecido como captação seletiva. A partícula de HDL sem esses lipídeos se dissocia para recircular na corrente sanguínea e extrair mais lipídeos dos remanescentes dos quilomícrons, das VLDL e dos tecidos extra-hepáticos (Rader, 2006). Os lipídeos transportados dos tecidos periféricos pela HDL são subsequentemente secretados pela bile (Wu *et al.*, 2004; Murch *et al.*, 2007).

As funções da HDL são mediadas por suas apolipoproteínas, enzimas e proteínas transferidoras associadas. Uma das principais funções da HDL é seu efeito antiaterogênico, pois protege a LDL contra as modificações oxidativas e medeia a remoção do colesterol das células espumosas por transportar este colesterol de volta para o fígado para metabolismo e/ou excreção através do transporte reverso de colesterol (Khovidhunkit *et al.*,

2000). Além disso, pesquisas recentes têm revelado que a HDL apresenta muitos mecanismos imunomodulatórios como: atenuação na expressão de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) prevenindo a adesão de neutrófilos, transmigração destas células e infiltrado inflamatório; aumento da expressão do óxido nítrico endotelial que leva a redução da adesão dos monócitos e plaquetas ao endotélio diminuindo a lesão tecidual e atividade antioxidante através das enzimas paraoxonase (PON) e FAP-AH que protegem as outras lipoproteínas contra oxidação (Wu *et al.*, 2004; Contretas-Duarte *et al.*, 2014).

1.4 Papel das Lipoproteínas e Resposta Inflamatória Sistêmica

Vários estudos recentes mostraram que todas as classes de lipoproteínas exercem ações anti-inflamatórias diretas por inibirem a expressão de moléculas de adesão e citocinas pro-inflamatórias, por estimularem a liberação de óxido nítrico endotelial e por aumentarem a atividade e expressão de proteínas e enzimas anti-inflamatórias, bem como são responsáveis pela ligação e neutralização dos componentes externos da parede das células bacterianas (Wu *et al.*, 2004; Berbée *et al.*, 2006; Murch *et al.*, 2007; Wendel *et al.*, 2007).

A capacidade das lipoproteínas em se ligarem e inativarem as endotoxinas é modulada por suas apolipoproteínas (Wu *et al.*, 2004). Tanto a apo A1 presente no HDL, apo B presente no LDL e apo E presente no VLDL, IDL e HDL são capazes de diretamente inativar a endotoxina diminuindo a liberação das citocinas (Fraunberger *et al.*, 1999; Wu *et al.*,

2004). Emancipator *et al.* (1992) mostraram que tanto apo B quando apo A1 são capazes de se ligarem e neutralizarem os lipopolissacarídeos (LPS). De Bont *et al.* (1999) mostraram em um estudo realizado em ratos deficientes de apo E que estes são mais susceptíveis a endotoxemia e infecção por *Klebsiella pneumoniae* em relação ao grupo controle. Em outro estudo realizado em ratos, Van Oosten *et al.* (2001) mostraram que a administração exógena de apo E em ratos deficientes desta apolipoproteína diminuiu a produção de citocinas inflamatórias induzidas pelo LPS havendo uma redução significativa da mortalidade.

O lipopolissacarídeo, componente da membrana externa das bactérias GRAM negativas, é o maior fator patogênico na sepse causado por este grupo de bactérias. As bactérias GRAM positivas também liberam moléculas citotóxicas, incluindo endotoxinas, peptideoglicanos e ácido lipoteicóico (ALT) (Zhang *et al.*, 2009). Estes fatores se ligam aos receptores das células alvo (macrófagos, monócitos e neutrófilos) e ativam a cascata inflamatória. Vários estudos experimentais mostraram que o LPS e ALT se ligam e são neutralizados pelas lipoproteínas e esta ligação é facilitada por proteínas específicas transferidoras de lipídeos que incluem a proteína ligadora do LPS (LBP), CEPT e PLTP (Wu *et al.*, 2004; Murch *et al.*, 2007; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). A LBP tem importância crucial na interação destas endotoxinas com vários sistemas imunes do hospedeiro. É uma glicoproteína reagente de fase aguda que forma complexo de alta afinidade com o LPS e seu nível sérico aumenta até cem vezes durante a resposta inflamatória sistêmica (Wu *et al.*, 2004). A LBP circula no plasma associado

às lipoproteínas, modula a ligação do LPS a estas lipoproteínas e age como cofator na neutralização do LPS e outras endotoxinas por redirecioná-las para as células parenquimatosas hepáticas que serão subsequentemente secretadas na bile onde são inativadas (Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Consequentemente, os macrófagos se tornam menos ativados o que resulta numa redução da produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios (de Bont *et al.*, 1999; Van Oosten *et al.*, 2001; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Wurfel *et al.* (1994) e Levels *et al.*, (2001) mostraram que a maioria da LBP é associada às lipoproteínas contendo apo A1 o que pode explicar a ligação preferencial entre a HDL e as endotoxinas. Estudo realizado por Vreugdenhil *et al.*, (2001) observou que LBP é associada principalmente a partículas contendo apo B (LDL e VLDL) em pacientes com inflamação sistêmica.

Entretanto a LBP apresenta também ações pró-inflamatórias, pois desempenham uma função primordial na ligação do LPS ao CD14, uma proteína componente do sistema imune que pode se apresentar de duas formas: solúvel no plasma ou ancorada a membrana plasmática de várias células de defesa (monócitos, macrófagos e neutrófilos). O LPS se liga à LBP e juntos formam um complexo de alta afinidade pelo CD14 e o receptor Toll-like 4, uma proteína transmembrana também presente nestas células que desempenha papel importante na detecção e reconhecimento de patógenos microbianos (Figura 2). Esta ligação (LBP+ LPS+ CD14+ receptor Toll-like) causa a ativação destas células de defesa através de uma via de sinalização que induz a liberação de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e outras interleucinas que são responsáveis

pelas mudanças metabólicas e fisiológicas que levam finalmente às condições patológicas na sepse (Van Oosten *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2004; Berbée *et al.*, 2006; Levels *et al.*, 2007). Também foi relatado que a ativação das células do sistema imune pela ALT, depende do CD14 e da via de sinalização do receptor Toll-like mostrando que a LBP também é necessária para a neutralização das bactérias GRAM positivas (Jiao e Wu, 2008). Assim, LBP, CD14, TLR e as lipoproteínas desempenham um papel crucial no balanço entre a neutralização das endotoxinas e a ativação do sistema imune (Wu *et al.*, 2004).

Figura 5 - Ativação da cascata inflamatória mediada pelo lipopolissacarídeo [Fonte: Nature Reviews/Microbiology¹]

¹ Disponível em: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v2/n6/fig_tab/nrmicro908_F1.html>. Acesso em 30 out 2014.

1.5 Alterações do metabolismo lipídico na criança e adolescente gravemente doentes

Grandes mudanças na composição corpórea e consequente alteração no perfil plasmático de lipídeos e lipoproteínas são descritas na SIRS/sepsse (Wu *et al.*, 2004; Murch *et al.*, 2007; Wendel *et al.*, 2007). As citocinas pró-inflamatórias como: TNF α , IL 6, e IL 1, que são importantes mediadores da resposta inflamatória, são conhecidas por afetar a síntese hepática das apolipoproteínas e os reagentes de fase aguda (Cabana *et al.*, 1989; Van Lenten *et al.*, 2001; van Leeuwen *et al.*, 2003; Wendel *et al.*, 2007). Cabana *et al.*, (1989), em um estudo feito em coelhos, mostraram as alterações marcantes no padrão plasmático das lipoproteínas e que estas coincidem com o aumento das concentrações de PCR.

A mudança mais característica no metabolismo lipídico durante infecção e inflamação é a hipertrigliceridemia (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2004). Tipicamente, esta resposta induzida por citocinas pró-inflamatórias rapidamente induz a lipólise do tecido adiposo e a síntese hepática de ácidos graxos, caracterizada pelo aumento dos TG e da produção de VLDL (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Carpentier e Scruel, 2002). Além disso, altas taxas de endotoxina deprimem a atividade da lipoproteína lipase, enzima responsável pelo clareamento das proteínas ricas em triglicerídeos, levando a uma redução no clareamento de VLDL, assim como do triglicerídeo plasmático (Khovidhunkit *et al.* 2000; Carpentier e Scruel, 2002; Wu *et al.*, 2004; Wendel *et al.*, 2007). Além das mudanças nos níveis de VLDL e TG, a composição da VLDL também é alterada durante infecção e inflamação tornando-a partícula rica em esfingolipídeos que pode aumentar sua capacidade aterogênica (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Carpentier e Scruel, 2002).

Durante a resposta inflamatória, além do aumento nas concentrações de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e hipertrigliceridemia, também ocorrem reduções nos níveis séricos de colesterol total (CT), LDL e HDL devido principalmente à redução no conteúdo de éster de colesterol nestas lipoproteínas (Cabana *et al.*, 1989; Fraunberger *et al.*, 1999; Gordon *et al.*, 2001; Carpentier e Scruel, 2002; van Leeuwen *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2004; Contreras-Duarte *et al.*, 2014) (Figura 6). Vários estudos clínicos demonstraram uma redução importante nos níveis de CT, HDL, LDL, apo A1 e apo B à admissão em UTI e estes níveis foram inversamente relacionados com as concentrações de procalcitonina e citocinas pró-inflamatórias, além disso, a hipocolesterolemia grave foi associada à maior gravidade da doença de base nestes pacientes (Gordon *et al.*, 2001; Vermont *et al.*, 2005; Yildiz *et al.*, 2009). Os mecanismos de redução dos níveis de HDL não foram totalmente esclarecidos. Um destes mecanismos seria a elevação dos níveis séricos de fosfolipase A2 secretória, uma proteína de fase aguda, que aumenta o catabolismo do éster de colesterol e das apolipoproteínas da HDL, resultando na redução dos níveis séricos da HDL (Wu *et al.*, 2004; Vyroubal *et al.*, 2008; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Além disso, as citocinas pró-inflamatórias diminuem a síntese ou secreção das apolipoproteínas pelas células hepáticas reduzindo a formação da HDL (Wu *et al.*, 2004; Vyroubal *et al.*, 2008). Mais ainda, a diminuição da HDL na inflamação tem sido atribuída principalmente à redução da atividade da LCAT, levando a um comprometimento na formação do éster de colesterol e maturação da partícula de HDL (Barlage *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2004; Levels *et al.*, 2007; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Durante a

resposta de fase aguda, muitos potenciais mecanismos para a redução da atividade da LCAT têm sido relatados como: efeito regulatório das citocinas (IL 2) que suprimem a atividade e expressão da LCAT ou devido à substituição da apo A1, principal ativador da LCAT, pela proteína de fase aguda amiloide sérica A (SAA) (Barlage *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2004; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Um estudo realizado por Barlage *et al.* (2001) em pacientes cirúrgicos com SIRS mostraram que as partículas de HDL ricas em apo A1 estavam reduzidas ou mesmo ausentes durante a inflamação e que a atividade da LCAT estava diminuída nos pacientes com SIRS quando comparadas ao grupo controle e esta diminuição foi maior nos pacientes com sepse e sepse grave.

A diminuição dos conteúdos do colesterol total, LDL e HDL ocorrem dentro de poucas horas após o início da resposta inflamatória e tem sido atribuída aos efeitos das endotoxinas e citocinas e associada à gravidade da doença (Carpentier e Scruel, 2002; Vermont *et al.*, 2005; Wendel *et al.*, 2007; Chiara *et al.*, 2010). Como observado no estudo realizado por Hudgins *et al.* (2003), em pacientes voluntários que receberam uma dose de endotoxina, os pacientes em questão, desenvolveram sintomas leves de gripe e apresentaram aumento dos marcadores inflamatórios associados à redução dos níveis de CT, LDL, TG e apo B que retornaram aos níveis basais em 48-72h após a injeção. Levels *et al.* (2007) mostraram em um estudo realizado em vinte pacientes adultos com sepse por GRAM negativo que os níveis circulantes de PCR, IL6, IL8, LBP e TNF α estavam elevados no primeiro dia de internação e apresentaram correlação inversa com os níveis de TG, VLDL, apo A1, apo B e HDL que estavam abaixo dos valores normais no primeiro dia e aumentaram na

evolução. A atividade de LCAT foi drasticamente reduzida nos pacientes sépticos em questão. Neste mesmo trabalho, os autores também mostraram em um estudo experimental realizado em voluntários humanos com sepse induzida por *Escherichia coli* que a endotoxemia reduziu os níveis séricos de CT, TG, LDL e apo A1 e que o tratamento com HDL reconstituída aumentou os níveis séricos de CT, HDL e apo A1.

As mudanças na composição e concentração das lipoproteínas que acontecem na inflamação podem alterar a função destas partículas tornando-as pró-inflamatórias (Cabana *et al.*, 1989; Wu *et al.*, 2004; Wendel *et al.*, 2007). Então, além das alterações quantitativas, acontecem também mudanças significantes na composição destas lipoproteínas, especialmente no caso da HDL que perde seu maior componente proteico, apo A1, que é substituída por uma proteína de fase aguda, a SAA que durante a inflamação representa 90% das apoproteínas presentes na HDL (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Carpentier e Scruel, 2002; Wendel *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2009). A substituição da apo A1 pela SAA é associada com a conversão da HDL em uma partícula pró-inflamatória, HDL de fase aguda (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2009). A SAA é uma das três maiores proteínas de fase aguda associada à HDL, é produzida predominantemente pelos hepatócitos em resposta às citocinas pró-inflamatórias. A HDL de fase aguda é menor em tamanho, contém menores quantidades de éster de colesterol, é enriquecida de colesterol livre, triglicerídeos e esfingolipídeos (Wu *et al.*, 2004). As enzimas como a paraoxonase e FAP-AH associadas à HDL estão reduzidas, diminuindo assim sua capacidade antioxidante (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Wendel *et al.*, 2007). A

mudança no padrão de apoproteína da HDL de fase aguda aumenta seu catabolismo levando ao declínio rápido de suas concentrações plasmáticas durante a resposta inflamatória reduzindo marcadamente a capacidade de neutralização das endotoxinas por esta lipoproteína (Murch *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2004; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Chenaud *et al.* (2004) mostraram em um estudo prospectivo observacional com 63 pacientes que baixas concentrações plasmáticas de HDL e apo A1 à admissão, foram relacionadas com exacerbação da resposta inflamatória.

A redução na LDL durante a resposta de fase aguda não é totalmente esclarecida, mas alguns estudos mostraram que citocinas pró-inflamatórias como TNF α , IL6 e IL1 podem aumentar a degradação intracelular de apo B, reduzir a atividade da lipoproteína lipase e aumentar a atividade do receptor de LDL. Todas estas alterações levam à redução na formação da LDL ou aumento de seu catabolismo (Fraunberger *et al.*; 1999). Além disso, durante a inflamação surgem partículas pequenas e densas de LDL que facilmente atravessam o endotélio vascular, ligam-se aos proteoglicanos do espaço subendotelial e são mais susceptíveis a lesões peroxidativas (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Carpentier e Scruel, 2002). Esta retenção na íntima vascular reduz os níveis circulantes de LDL durante a resposta inflamatória. Estudos mostraram que as apoproteínas quando comparadas com suas respectivas lipoproteínas, apresentam o mesmo padrão de redução o que sugere que durante a sepse grave não apenas o colesterol nas lipoproteínas diminui como também ocorre redução na quantidade das lipoproteínas (Carpentier e Scruel, 2002; van Leeuwen *et al.*, 2003).

Figura 6 - Alterações do perfil lipídico durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica

1.6 Mudanças Proaterogênicas dos Lipídeos e Lipoproteínas Durante Infecção e Inflamação

A lesão aterosclerótica na parede da artéria é caracterizada pelo acúmulo de lipídeos nos macrófagos, resultando na formação das células espumosas. O desenvolvimento destas células é primariamente regulado pela captação e remoção dos lipídeos. A hipercolesterolemia, especialmente níveis elevados de LDL, hipertrigliceridemia e níveis elevados de lipoproteínas ricas em TG são importantes fatores de risco para doença arterial coronariana. A LDL e possivelmente VLDL desempenham papel fundamental na captação de lipídeos pelas células periféricas e por outro

lado, níveis séricos elevados de HDL são inversamente correlacionados com risco para aterosclerose sendo a HDL lipoproteína chave na remoção dos lipídeos dos macrófagos da parede arterial (Khovidhunkit *et al.*, 2000).

Muitas mudanças no metabolismo da LDL durante infecção e inflamação podem promover aterogênese. Para que haja a formação das células espumosas, as partículas de LDL precisam sofrer oxidação. Embora os níveis de LDL diminuam durante a resposta inflamatória, ocorre o aparecimento de pequenas e densas partículas de LDL que acredita ser mais proaterogênicas, pois são particularmente mais susceptíveis à oxidação, e por serem de menor tamanho, podem penetrar a barreira endotelial ligando-se aos proteoglicanos da íntima resultando na retenção de lipídeos na parede arterial (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Carpentier e Scruel, 2002). Estas pequenas e densas partículas de LDL possuem menor afinidade de ligação pelo receptor de LDL, resultando no aumento da meia vida plasmática e redução no clareamento. Durante infecção e inflamação, as proteínas associadas à HDL que possuem efeitos antioxidantes como a paraoxonase, FAP-AH, ceruloplasmina e transferrina sofrem alterações e estas mudanças afetam a capacidade de proteção da HDL contra a oxidação da LDL (Carpentier e Scruel, 2002; Contreras-Duarte *et al.*, 2014).

Pela redução nas concentrações de HDL e apo A1 durante infecção e inflamação, pode ocorrer prejuízo na remoção do colesterol das células periféricas mediada pela apolipoproteína levando a uma redução no transporte reverso de colesterol durante a resposta inflamatória. A atividade da LCAT está reduzida durante infecção e inflamação o que pode

potencialmente prejudicar a remoção de colesterol pelo fato do gradiente de colesterol livre não ser eficientemente mantido para que ocorra difusão (Barlage *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2004; Levels *et al.*, 2007; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). As atividades plasmáticas de CETP e lipase hepática (LH) também estão reduzidas durante a resposta inflamatória, assim, a redução da atividade da CETP pode limitar a transferência do colesterol para a lipoproteína rica em TG para eliminação no fígado e a redução da atividade da LH pode potencialmente reduzir a geração da pré β HDL o que poderia prejudicar a transferência do colesterol celular para a HDL (Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Durante a infecção, a HDL de fase aguda é mais rapidamente clareada da circulação que a HDL normal (Wu *et al.*, 2004). Além disso, a HDL de fase aguda pode ser redirecionada para o macrófago ao invés de ser captada pelo hepatócito tornando o colesterol na HDL menos disponível para ser metabolizado e excretado na bile. Este colesterol redirecionado para o macrófago pode resultar na formação de células espumosas na parede arterial. A redução nas concentrações de HDL pode presumidamente diminuir a remoção do colesterol celular (Khovidhunkit *et al.*, 2000).

Uma vez que as alterações nas lipoproteínas durante infecção e inflamação são semelhantes às alterações propostas para promover aterogênese, estas mudanças podem iniciar ou agravar aterosclerose se o curso da resposta inflamatória for prolongado (Khovidhunkit *et al.*, 2000).

1.7 Lipoproteínas como Biomarcadores nos Pacientes Gravemente Doentes

A presença de um biomarcador capaz de diferenciar resposta inflamatória sistêmica causada por infecção de outros tipos de doenças inflamatórias e a possibilidade de identificar precocemente quadros sépticos possibilitando a introdução rápida de antibioticoterapia melhoraria o prognóstico destes doentes. Alguns biomarcadores como a PCR e a procalcitonina são usados para ajudar a identificar infecção nos pacientes gravemente doentes. Uma meta-análise realizada por Simon mostrou que a procalcitonina foi mais sensível e mais específica que a PCR para diferenciar infecção bacteriana de inflamações de causas não infecciosas (Simon *et al.*, 2004). Arkader *et al.* (2006), num estudo prospectivo realizado em crianças sépticas, demonstraram que a procalcitonina foi superior a PCR como marcador de sepse. Entretanto, Póvoa *et al.* (2005) revelaram que uma concentração de PCR > 8,7 mg/dL oferece uma sensibilidade de 93,4 % e uma especificidade de 86,1 % para a infecção e a combinação de PCR > 8,7 mg/dL e temperatura > 38,2°C aumentou a especificidade do diagnóstico de infecção para 100%. Um estudo realizado por Lüthold *et al.* (2007), para avaliar a acurácia diagnóstica das lipoproteínas na infecção, mostrou que houve diferenças significativas entre os pacientes sem infecção e pacientes com infecção em relação aos níveis séricos de CT, HDL, PCR, albumina, procalcitonina e IL6. Neste estudo, a maior acurácia diagnóstica foi vista com a procalcitonina, porém, a HDL mostrou uma capacidade diagnóstica que foi similar à albumina, IL6 e não significativamente menor do que a capacidade diagnóstica da PCR. Albumina e PCR são proteínas de fase aguda bem

conhecidas e a correlação com a HDL encontrada neste estudo, aponta para a HDL como um reagente de fase aguda.

Os níveis de lipoproteínas caem dramaticamente durante a resposta inflamatória e a magnitude desta redução pode estar associada com a gravidade e mortalidade na sepse. Um estudo realizado por Grion *et al.* (2010) mostrou que baixas concentrações de HDL colesterol podem ser fator de risco para sepse grave em pacientes hospitalizados. O estudo encontrou que concentrações mais baixas de HDL colesterol foram associadas com risco aumentado de desenvolver sepse grave durante a internação. Outro estudo realizado por Al-Zaidawi e Al-Hashimi (2014) em pacientes queimados, mostrou que todos os pacientes com níveis séricos de HDL colesterol <15 mg/dL desenvolveram sepse na evolução (SIRS + hemocultura positiva) mostrando, neste estudo, que a HDL pode ser usada como biomarcador na predição precoce de sepse.

1.8 Justificativa

Em vista das potenciais alterações existentes no metabolismo lipídico em pacientes gravemente doentes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, nos propusemos a realizar uma avaliação evolutiva das principais alterações dos marcadores que influenciam o metabolismo intermediário das gorduras nas crianças e adolescentes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de nível I.

1.9 Hipótese

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsé provoca marcantes alterações no metabolismo lipídico nas crianças e adolescentes gravemente doentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar se as alterações no metabolismo lipídico estão diretamente relacionadas à resposta inflamatória em crianças e adolescentes gravemente doentes com SIRS/seps e se estas alterações se modificam durante o período de internação na UTI.

2.2 Secundários

Analisar as modificações nas concentrações específicas de colesterol total, TG, LDL, VLDL, HDL, apo A1, apo B, apo A2 e apo E entre o primeiro (maior intensidade da SIRS/seps) e o sétimo dias de internação na UTI Pediátrica.

Analisar a evolução nutricional associada à resposta inflamatória e às alterações no metabolismo lipídico no primeiro e sétimo dias de internação de forma comparativa.

3 MÉTODOS

3.1 População

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Instituto da Criança, Professor Pedro de Alcantara, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-SP. A UTI é uma unidade fechada que contém quinze leitos clínicos e cirúrgicos rotativos e oferece atendimento nível I aos pacientes. A unidade é cuidada por especialistas em medicina intensiva pediátrica, estagiários, médicos residentes de pediatria geral e médicos residentes de medicina intensiva pediátrica. A UTI pediátrica do Instituto da Criança apresenta uma média de trinta internações mensais com aproximadamente 30% destas internações por quadros sépticos.

3.2 Critérios de Inclusão

Neste estudo foram incluídos crianças e adolescentes com idade entre dois meses e dezessete anos incompletos admitidos na UTI do Instituto da Criança (ICr) que preencheram os critérios de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico como descritos no International Pediatric Sepsis Consensus Conference pela Society of Critical Care Medicine/American College of Critical Care Medicine/American Academy of

Pediatrics (Goldstein *et al.*, 2005). De acordo com o consenso, para a definição de SIRS deve haver a presença de pelo menos dois dos quatro seguintes critérios avaliados, um destes deve ser obrigatoriamente alteração na temperatura ou alteração na contagem de leucócitos. Os critérios são: temperatura $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; taquicardia definida como dois desvios padrão acima do normal para idade na ausência de estímulo externo ou em crianças menores de um ano bradicardia menor que o percentil 10 para idade; frequência respiratória maior que dois desvios padrão para idade ou ventilação mecânica para processo agudo; leucocitose ou leucopenia para idade (não secundário a quimioterapia) ou mais do que 10 % de neutrófilos imaturos. A sepse é definida como SIRS associada à infecção suspeita ou confirmada. A sepse grave é a sepse associada à disfunção cardiovascular ou a síndrome do desconforto respiratório agudo ou pelo menos duas das seguintes disfunções orgânicas: renal, hematológica, neurológica ou hepática (Goldstein *et al.*, 2005). Para o diagnóstico de choque séptico deve haver sinais clínicos de redução da perfusão tecidual incluindo a diminuição dos pulsos periféricos comparados aos pulsos centrais (choque frio) ou pulsos oscilantes (choque quente), alteração do nível de consciência, tempo de enchimento capilar rápido (choque quente) ou tempo de enchimento capilar lento maior que dois segundos (choque frio), extremidades frias e débito urinário reduzido (menor que 1 mL/kg/h). Em pacientes pediátricos, a definição de choque séptico não requer hipotensão sistêmica para o diagnóstico (Brierley *et al.*, 2009).

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- a. Recém-nascidos.
- b. Que apresentaram idade maior que 18 anos.
- c. Em uso de terapia nutricional parenteral no momento da admissão.
- d. Com história prévia de dislipidemia.
- e. Com histórico e quadro clínico de disfunção hepática grave.
- f. Em investigação de morte encefálica.
- g. Em utilização crônica de corticosteroides (superior a 30 dias).
- h. Em estágio de doença terminal.
- i. Que receberam tratamento recente de quimioterapia (< 30 dias).
- j. Que os pais não concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

3.4 Cálculo e Seleção da Amostra

Com metodologia estatística, visando encontrar diferença de pelo menos 10mg/dL de HDL em crianças com SIRS/sepsis internadas na UTI em comparação às crianças que não apresentam sinais de infecção, considerando que a variabilidade da HDL é de aproximadamente 15 mg/dL, com intervalo de confiança de 95% e poder do teste de 80%, foi estabelecida uma amostra (n) de 36 pacientes. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3.5 Desenho do Estudo

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) na sessão datada de 28/09/2011 protocolo 0669/11 (Anexo B).

Este foi um estudo prospectivo, de seguimento com casos colhidos entre o período de setembro de 2012 a setembro de 2013, sendo realizadas avaliações nas primeiras 24 horas de internação e no sétimo dia de internação (Figura 7).

Para avaliar a gravidade da doença dos pacientes envolvidos no estudo, foi calculado nas primeiras vinte e quatro horas de internação na UTI o escore de gravidade Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) (Pollak *et al.*, 1988) (Apêndice A). Um estudo realizado na própria unidade por Costa *et al.* (2010) em 359 pacientes, mostraram que o escore de PRISM apresentou capacidade discriminatória adequada na avaliação do prognóstico de pacientes pediátricos internados em UTI de nível I.

Para a realização do estudo, foram coletadas amostras de sangue dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão e estas amostras foram colhidas em duas ocasiões:

- a. Nas primeiras 24 horas de internação na UTI do ICr foram colhidos exames para o cálculo do PRISM (gasometria arterial, coagulograma, cálcio total, bilirrubina total, potássio e glicemia) e exames para a avaliação dos níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, VLDL, apolipoproteínas (apo A1, apo A2, apo E, apo B), triglicerídeo, proteína C reativa (PCR), albumina e hemograma priorizando a contagem de linfócitos totais.

- b. No sétimo dia de internação foram colhidas amostras para avaliação dos mesmos exames, exceto os utilizados para o cálculo do PRISM (Anexo C).

As avaliações do CT, HDL, LDL, VLDL, TG e apolipoproteínas foram feitas no Laboratório Central Divisão de Bioquímica Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-SP. Os níveis séricos de CT, HDL, LDL, apo A1, apo B e TG foram quantificados através dos sistemas Roche/Hitachi cobas c com a utilização de reagentes específicos conforme demonstrado no Quadro 1. Estes sistemas calculam automaticamente as concentrações dos analitos de cada amostra. A VLDL foi calculada dividindo o valor do triglicerídeo por cinco (TG/5). As determinações quantitativas das apolipoproteínas A2 e E foram realizadas através de reação imunoquímica com a utilização dos reagentes Anti-soros N para apo A2 e apo E humanas e analisadas pelo sistema BN (Siemens Healthcare Diagnostics). Os demais exames foram realizados no laboratório do Instituto da Criança através dos métodos especificados no Quadro 2.

Quadro 1 - Métodos, reagentes e analisadores utilizados para o processamento do colesterol total, HDL, LDL, TG e apolipoproteínas

	Princípio do teste	Reagente	Analisador
Colesterol total	Enzimático colorimétrico	Cholesterol Gen.2 (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
HDL	Enzimático colorimétrico homogêneo	HDL-Cholesterol plus 3rd generation (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
LDL	Enzimático colorimétrico homogêneo	LDL-Cholesterol plus 2nd generation (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
Triglicerídeo	Enzimático colorimétrico	Triglycerides (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
apo A1	Imunoturbidimétrico	Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2 (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
apo B	Imunoturbidimétrico	Tina-quant Apolipoprotein B ver.2 (Roche)	Roche/Hitachi cobas c
apo A2	Reação imunoquímica	Anti-soro N para apo A-2 humana	Sistema B (Siemens Healthcare Diagnostics)
apo E	Reação imunoquímica	Anti-soro N para apo E humana	Sistema B (Siemens Healthcare Diagnostics)

Quadro 2 - Métodos utilizados no Instituto da Criança para processamento dos exames

Exames	Métodos
1 PRISM:	
1.1 Gasometria	Membrana de íon seletivo
1.2 Cálcio total	Colorimétrico
1.3 Potássio	Íon eletrodo seletivo
1.4 TTPa (coagulograma)	Método de Proctor Rapaport mod.
1.5 TP (coagulograma)	Método de Quick modificado
1.6 Glicemia	Enzimático colorimétrico
1.7 Bilirrubina total e frações	Colorimétrico
- PCR	Imunoturbidimetria
- Hemograma	Automatizado
- Albumina	Colorimétrico

Além dos exames laboratoriais, foi realizada avaliação nutricional antropométrica destes pacientes nas primeiras 24 horas de internação e repetida no sétimo dia de internação. Para minimizar a possibilidade de erros, todas as mensurações foram feitas pela mesma profissional nutricionista da UTI pediátrica com a utilização dos seguintes dados: peso, estatura, prega cutânea tricipital e circunferência muscular do braço. O peso foi medido por uma balança calibrada antes de cada utilização. Os pacientes com mais de 16 kg eram pesados em pé e os lactentes eram pesados sentados ou deitados numa balança com precisão de 5 g. As crianças que não puderam ser pesadas de forma independente ficavam no colo de um adulto para mensuração do peso. Nestes casos, o peso dos pacientes foi obtido subtraindo o peso do adulto do total de peso (criança mais adulto). O comprimento das crianças de até três anos foi feito com antropômetro com precisão de 0,1 cm e nos pacientes acima de três anos de idade, a estatura foi medida através de um estadiômetro de madeira com precisão de 0,1 cm. Em crianças cujas condições clínicas impediram a utilização de técnicas de medições convencionais, a estatura foi prevista por fórmulas a partir da medida entre o joelho e o tornozelo com a criança mantida em posição supina. A circunferência muscular do braço foi medida com uma fita métrica marcada em incremento de 0,5 cm. As medições foram realizadas no ponto médio da distância entre o acrômio e o olécrano com o braço estendido ao longo do corpo. A prega tricipital foi obtida usando um paquímetro de pregas cutâneas (Cambridge Scientific Industries®, Cambridge, MD) com uma pressão constante de 10 g/mm² sobre a superfície de contato. A medição foi

feita na parte de trás do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Foi usada a média de três medições consecutivas.

A classificação nutricional dos pacientes foi feita de acordo com as curvas de crescimento e desenvolvimento da Organização Mundial de Saúde 2006/2007. Para a realização da classificação, foi utilizado o cálculo de peso para estatura em crianças até dois anos e o índice de massa corpórea para idade em crianças acima de dois anos. Através destes cálculos foram obtidos valores de escore Z e feita a classificação nutricional conforme o Quadro 3. Para facilitar e dar maior precisão aos cálculos foi utilizado o software WHO Anthro[®] nas crianças até cinco anos de idade e do WHO Anthro Plus[®] nas crianças maiores de cinco anos de idade. Estes softwares são fornecidos através dos sites: <www.who.int/childgrowth/software/> e <who-anthroplus.software.informer.com>.

Quadro 3 - Classificação nutricional pelo cálculo do escore Z segundo curvas de crescimento e desenvolvimento da OMS (2006/2007)

Escore Z	Menores de 5 anos (incompletos)	Maiores de 5 anos e adolescentes
< -3	Magreza acentuada	Magreza acentuada
≥ -3 a -2	Magreza	Magreza
≥ -2 a ≤ +1	Eutrofia	Eutrofia
> +1 a ≤ +2	Risco para sobrepeso	Sobrepeso
> +2 a ≤ +3	Sobrepeso	Obesidade
> +3	Obesidade	Obesidade grave

Foi utilizado um grupo controle de pacientes pediátricos com idade entre três meses a quinze anos incompletos que não apresentavam sinais clínicos de SIRS/seps e que foram atendidos no pronto socorro pediátrico

(PS) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo-SP (HU-USP) no mesmo período de estudo. Durante atendimento no PS, foram colhidas amostras de sangue para avaliação dos níveis séricos de PCR, CT, TG, HDL, LDL, albumina e glicemia em fita. As análises foram feitas no laboratório do HU-USP, com a utilização das seguintes metodologias:

- Colesterol total - colesterol oxidase automatizado.
- HDL- direto automatizado.
- LDL - cálculo Friedewald.
- Triglicerídeos - glicerol peroxidase automatizado.
- Albumina - VBC (verde de bromocresol) automatizado.
- PCR - nefelometria (CardioPhase®hsCRP da Siemens Healthcare Diagnostics).
- Glicemia capilar - aferida pelo aparelho Accu-Chek®.

Para o estudo, foram excluídos do grupo controle os pacientes com história de doença hepática, dislipidemia, diabetes, uso de corticosteroides ou aqueles cujos pais não aceitaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Além dos exames laboratoriais, também foram realizadas as avaliações nutricionais destes pacientes de acordo com as medidas antropométricas (peso e estatura), índice de massa corpórea e cálculo do escore Z. A classificação nutricional destes pacientes também foi determinada de acordo com as curvas de crescimento e desenvolvimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) 2006/2007.

A interpretação dos resultados do perfil lipídico dos pacientes foi baseada na orientação da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção

da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicada em outubro de 2013 (Xavier *et al.*, 2013). Foram considerados normais os níveis desejáveis pela classificação, ou seja, valores de colesterol total menor do que 150 mg/dL, HDL maior ou igual a 45 mg/dL, LDL menor do que 100 mg/dL e TG menor do que 100 mg/dL. Os valores acima dos limites desejáveis para CT, LDL e TG e abaixo dos desejáveis para HDL foram considerados alterados. Estes números foram extrapolados para as crianças com idade inferior a dois anos, pois não há referência para esta faixa etária. Os valores estão expostos no Quadro 4.

Quadro 4 - Valores de referência da dosagem de lipídeos em crianças entre 2 a 19 anos de idade segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Lipídeos	Desejáveis (mg/dL)	Limítrofes (mg/dL)	Aumentados (mg/dL)
CT	< 150	150 - 169	≥ 170
LDL	< 100	100 - 129	≥ 130
HDL	≥ 45		
TG	< 100	100 - 129	≥ 130

Figura 7 - Fluxograma do estudo

3.6 Análise Estatística

Foram descritos os indicadores lipídicos e inflamatórios no primeiro dia de avaliação com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparados com os do grupo controle (pacientes atendidos no PS do HU-USP), com o uso de teste t-Student ou teste Mann-Whitney. Para comparação de gênero entre os grupos estudo e controle foi utilizado o teste qui-quadrado (Neter *et al.*, 1996; Kirkwood e Sterne, 2006).

Foram calculadas as correlações de Spearman do perfil lipídico em relação à PCR. As variáveis do estado nutricional e características pessoais nas crianças internadas na UTI foram ajustadas segundo os modelos de regressão linear de acordo com cada variável do perfil lipídico. Foram mantidas nos modelos finais apenas as variáveis com níveis descritivos inferiores a 5% ($p < 0,05$) e para cada modelo ajustado foi calculado o coeficiente de determinação (R^2) (Neter *et al.*, 1996; Kirkwood e Sterne, 2006).

Os indicadores determinados de forma pareada entre o primeiro e sétimo dias de internação, foram avaliados de forma paramétrica com uso de testes t-Student pareado ou de forma não paramétrica com o teste Wilcoxon pareado (Neter *et al.*, 1996; Kirkwood e Sterne, 2006).

Foram calculadas as correlações de Spearman para as alterações no perfil lipídico com relação às alterações na resposta inflamatória e antropometria entre o primeiro e sétimo dias de internação (Neter *et al.*, 1996; Kirkwood e Sterne, 2006).

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Durante o período de estudo (setembro de 2012 a setembro de 2013), ocorreram trezentos e oitenta e quatro (384) internações na UTI pediátrica do ICR, sendo trinta por cento (30%) destas internações por quadros sépticos ($n = 115$). Dos cento e quinze pacientes elegíveis para o estudo, setenta e cinco destes foram excluídos, pois apresentavam algum(s) dos critérios de exclusão descritos anteriormente. Sendo assim, foram analisados à admissão na UTI, quarenta ($n = 40$) pacientes que preencheram os critérios de inclusão (Figura 8).

Figura 8 - Seleção da amostra dos pacientes internados na UTI

Dos quarenta pacientes que entraram no estudo, vinte e um eram do sexo masculino (52,1%) e a mediana de idade foi de trinta meses. Destes, 92,5% (n = 37) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, 70% (n = 28) receberam droga vasoativa e 55% (n = 22) apresentaram cultura positiva. Nas primeiras setenta e duas horas de internação foi iniciada dieta enteral para 31 pacientes, nutrição parenteral para cinco e quatro pacientes permaneceram em jejum. Cinco pacientes evoluíram a óbito na primeira semana de internação (12,5%), sendo assim, foram colhidas amostras de sangue de 35 pacientes no sétimo dia do estudo para análise comparativa.

No estudo realizado no pronto socorro pediátrico, com pacientes que não apresentavam critérios diagnósticos de SIRS/seps, foram coletadas amostras de 42 pacientes, sendo vinte do sexo masculino (47,6%) e a mediana de idade sessenta e seis meses.

À admissão na UTI, 29 (72,5%) pacientes do estudo foram classificados como eutróficos, 7 (17,5%) como risco de sobrepeso/sobrepeso ou obeso e 4 (10%) foram classificados como magreza/magreza acentuada. No sétimo dia de internação, 54,3% dos pacientes mantiveram-se classificados como eutróficos, 25,7% como risco de sobrepeso/sobrepeso ou obeso e 20% tiveram classificação nutricional de magreza/magreza acentuada. Apesar da redução do percentual de pacientes eutróficos e aumento no percentual dos pacientes subnutridos entre o primeiro e sétimo dias de internação, estas alterações não foram estatisticamente significativas ($p = 0,655$) (Tabela 1). No grupo controle, 76,5% dos pacientes foram classificados como eutróficos, 17% como sobrepeso ou obesos e 6,5% como magreza ou magreza acentuada.

Tabela 1 - Classificação do estado nutricional e resultado do teste comparativo entre o primeiro e sétimo dias de internação na UTI

Classificação	1º dia		7º dia		p
	n	%	n	%	
Magreza acentuada/Magreza	4	10,0	7	20,0	0,655
Eutrófico	29	72,5	19	54,3	
Sobrepeso/Risco sobrepeso	5	12,5	7	20,0	
Obesidade	2	5,0	2	5,7	
Total	40	100	35	100	

Resultado do teste Wilcoxon pareado

Dentre as medidas antropométricas utilizadas para avaliação do estado nutricional, apenas a prega tricipital apresentou uma redução estatisticamente significativa entre o primeiro e sétimo dias de internação ($p \leq 0,05$). O escore de gravidade PRISM apresentou uma mediana de 15 (1-78,6).

Foi realizada comparação estatística entre o perfil lipídico e o grau de inflamação, quantificado pelo nível sérico de PCR, entre os 40 pacientes admitidos na UTI com os 42 pacientes avaliados no PS. Os pacientes do grupo controle (PS) foram selecionados por apresentarem níveis séricos de PCR inferior a 5 mg/L enquanto os pacientes do grupo em estudo (UTI) apresentaram mediana dos níveis séricos de PCR 77,81 mg/L. A PCR e o perfil lipídico diferiram estatisticamente entre os dois grupos de pacientes ($p \leq 0,05$). Os níveis séricos de PCR e triglicerídeos foram estatisticamente maiores nos pacientes internados em UTI em comparação aos pacientes avaliados no PS ($p \leq 0,05$). A mediana dos níveis de TG nos pacientes do grupo estudo foi 108 mg/dL (44-925) e a mediana de TG no grupo controle foi 76 mg/dL (28-263).

Em contra partida, os níveis séricos de CT, HDL, LDL e albumina foram estatisticamente maiores nos pacientes avaliados no PS em comparação aos pacientes internados na UTI pediátrica ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo em estudo apresentaram medianas dos níveis de CT 96 mg/dL (41-200), HDL 16,5 mg/dL (3-61), LDL 49,5 mg/dL (9-169) e albumina 2,75 g/dL (2-6) enquanto os pacientes do grupo controle apresentaram medianas de CT 148mg/dL (89-223), HDL 40mg/dL (18-83), LDL 86,5 mg/dL (26-129) e albumina 4,4 g/dL (4-5) (Tabela 2).

Os Gráficos de 1 a 5 ilustram separadamente os resultados apresentados na Tabela 2 comparando os níveis séricos de CT, triglicerídeos, HDL, LDL e albumina entre o grupo estudo (UTI) e o grupo controle (PS).

Tabela 2 - Comparação da idade, gênero, perfil lipídico e PCR segundo grupos de pacientes (UTI e PS) no primeiro dia de avaliação (primeiras 24h)

Variável	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (meses)	UTI	59,7	63,9	30	2	200	40	0,386
	PS	71,0	53,8	66,5	3	177	42	
Gênero (masculino)	UTI			21 (52,1)			40	0,659**
N (%)	PS			20 (47,6)			42	
CT (mg/dL)	UTI	100,9	41,6	96	41	200	40	< 0,001
1º dia	PS	142,4	32,6	148	89	223	42	
Triglicerídeos (mg/dL)	UTI	142,2	144,6	108	44	925	40	0,032*
1º dia	PS	100,5	59,8	76	28	263	42	
HDL (mg/dL)	UTI	18,2	13,1	16,5	3	61	40	< 0,001
1º dia	PS	41,2	15,1	40	18	83	42	
LDL (mg/dL)	UTI	54,6	34,1	49,5	9	169	40	< 0,001
1º dia	PS	82,2	25,0	86,5	26	129	42	
Albumina (g/dL)	UTI	2,7	0,8	2,75	2	6	40	< 0,001
1º dia	PS	4,4	0,3	4,4	4	5	42	

Resultado do teste t-Student; * Resultado do teste Mann-Whitney; ** Resultado do teste qui-quadrado

Gráfico 1 - Comparação dos valores de colesterol total no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS)

Gráfico 2 - Comparação dos valores de triglicerídeos no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS)

Gráfico 3 - Comparação dos valores de HDL no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS)

Gráfico 4 - Comparação dos valores de LDL no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS)

Gráfico 5 - Comparação dos valores de albumina no 1º dia de avaliação entre o grupo estudo (UTI) e grupo controle (PS)

Os níveis séricos de CT, HDL, LDL, albumina, linfócitos, apo A1, apo A2 e apo B estavam bastante reduzidos à admissão na UTI e apresentaram elevação estatisticamente significativa entre o primeiro e sétimo dias de estudo ($p \leq 0,05$). As concentrações de VLDL e apo E apresentaram-se normais à admissão hospitalar, porém também tiveram um aumento estatisticamente significativo na evolução. As medianas apresentadas à admissão e no sétimo dias de internação estão demonstradas na Tabela 3.

Apesar dos níveis séricos de TG terem sido mais elevados à admissão nos pacientes internados na UTI em comparação aos pacientes avaliados no PS (sem SIRS), houve um aumento estatisticamente significativo dos níveis de TG entre o primeiro e sétimo dias de internação ($p \leq 0,05$). Os níveis séricos de PCR encontraram-se bastante elevados à

admissão na UTI e diminuíram significativamente entre o primeiro (mediana 77,81 mg/L) e sétimo dias do estudo (mediana 11,69 mg/L) ($p < 0,001$). A análise mostrou uma relação inversa entre a redução nos níveis séricos de PCR e o aumento nos níveis de CT, frações lipídicas, apolipoproteínas, albumina e linfócitos (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise comparativa dos valores das medidas antropométricas, lipídeos, apolipoproteínas, PCR, albumina, leucócitos e linfócitos analisados no 1º e 7º dias de estudo nos pacientes internados na UTI

Variável	Momento	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Peso (kg)	1º dia	19,4	16,4	13	3	65	40	0,763
	7º dia	19,3	16,4	14	3,2	65	35	
P_TRICI	1º dia	10,5	6,4	8,5	3	32	39	0,015
	7º dia	9,6	6,1	8	3,8	31	35	
C_BRAQ	1º dia	16,1	5,2	15,05	9	30	40	0,178
	7º dia	15,7	4,9	14,8	8	30	35	
apo A1	1º dia	61,8	34,3	60,4	9,6	150,6	40	< 0,001
	7º dia	86,2	39,3	91	12,4	161,3	35	
apo A2	1º dia	17,0	9,4	16,8	2,1	41	36	0,014
	7º dia	22,1	12,0	23,9	3,4	40,1	33	
apo B	1º dia	65,1	28,7	59,2	15,3	141,8	40	< 0,001
	7º dia	94,1	36,4	90,1	37,1	179,2	35	
apo E	1º dia	4,8	2,4	4,6	2	14,6	36	0,009
	7º dia	6,6	3,6	5,4	1,6	19,3	33	
CT (mg/dL)	1º dia	100,9	41,6	96	41	200	40	< 0,001
	7º dia	142,0	51,4	135	57	255	35	
Triglicerídeos (mg/dL)	1º dia	142,2	144,6	108	44	925	40	0,001*
	7º dia	202,6	147,2	158	50	866	35	
HDL (mg/dL)	1º dia	18,2	13,1	16,5	3	61	40	0,001
	7º dia	24,3	13,5	21	5	57	35	
LDL (mg/dL)	1º dia	54,6	34,1	49,5	9	169	40	< 0,001
	7º dia	78,1	37,1	74	7	157	35	
VLDL (mg/dL)	1º dia	27,7	26,9	21,5	9	168	40	< 0,001
	7º dia	39,1	34,0	32	10	212	35	
PCR (mg/L)	1º dia	95,7	88,1	77,81	0,1	431,29	40	< 0,001*
	7º dia	44,8	63,0	11,69	0,91	215,24	35	
Albumina (g/dL)	1º dia	2,7	0,8	2,75	2	6	40	< 0,001
	7º dia	3,3	0,8	3,3	1,3	5,8	35	
Leucócitos	1º dia	10060,0	9015,7	7150	60	38900	40	0,220
	7º dia	11704,6	8266,7	10600	570	33100	35	
Linfócitos	1º dia	1994,9	1602,2	1645	0	5390	38	0,010
	7º dia	2762,7	2540,6	2176	0	12630	35	

Resultado do teste t-Student pareado; * Resultado do teste Wilcoxon pareado

A análise feita para avaliar presença de correlações estatísticas entre as concentrações de apolipoproteínas, lipoproteínas, albumina, leucócitos e linfócitos no 1º dia de estudo na UTI pediátrica com os níveis séricos de PCR, mostrou que a apo A1, apo A2, colesterol total, HDL, leucócitos e linfócitos apresentaram correlações inversas estatisticamente significativas com o aumento do PCR ($p \leq 0,05$). Em relação à idade dos pacientes, apenas apo A1, leucócitos e linfócitos apresentaram correlações inversas ($p \leq 0,05$). Não houve correlações estatísticas entre a classificação nutricional e as alterações no perfil lipídico e nível sérico de albumina nos pacientes admitidos na UTI. Além disso, foi analisado o escore de gravidade PRISM em relação ao perfil lipídico destes doentes que também não demonstrou correlação estatisticamente significativa (Tabela 4).

Uma análise de regressão linear mostrou que apesar de alguns parâmetros (apo A1, leucócitos e linfócitos) apresentarem correlações inversas estatisticamente significantes com a idade dos pacientes internados na UTI, apenas a PCR influenciou as alterações no perfil lipídico, leucócitos e linfócitos nesses pacientes ($p \leq 0,05$). O aumento de 1 mg/L nos níveis séricos de PCR reduziu os níveis séricos de apo A1 em 0,209mg/dL, apo A2 em 0,059 mg/dL, CT em 0,15 mg/dL e HDL em 0,071 mg/dL independente das demais características avaliadas. Estes parâmetros que sofreram influência da PCR apresentaram explicação em sua variabilidade de menos de 30% ($R^2 < 0,3$) (Tabela 5).

Tabela 4 - Resultado das correlações entre apolipoproteínas, lipoproteínas, albumina, leucócitos e linfócitos no 1º dia de estudo na UTI com a PCR, escore de gravidade PRISM, idade e classificação nutricional

Correlação		PCR (mg/L) 1º dia	PRISM	Idade (meses)	Classificação nutricional 1º dia
apo A1 1º dia	r	-0,588	-0,263	-0,364	-0,067
	p	< 0,001	0,115	0,021	0,681
apo A2 1º dia	r	-0,472	-0,130	-0,182	-0,094
	p	0,004	0,472	0,288	0,585
apo B 1º dia	r	-0,166	-0,050	0,109	0,027
	p	0,306	0,768	0,503	0,866
apo E 1º dia	r	-0,041	0,018	-0,041	0,143
	p	0,811	0,923	0,812	0,406
CT (mg/dL) 1º dia	r	-0,356	0,019	0,001	0,073
	p	0,024	0,909	0,993	0,653
Triglicerídeos (mg/dL) 1º dia	r	0,159	-0,177	0,200	-0,121
	p	0,326	0,296	0,216	0,457
HDL (mg/dL) 1º dia	r	-0,592	-0,182	-0,293	-0,040
	p	< 0,001	0,282	0,067	0,805
LDL (mg/dL) 1º dia	r	-0,247	-0,165	-0,012	0,110
	p	0,124	0,328	0,944	0,500
VLDL (mg/dL) 1º dia	r	0,183	-0,207	0,204	-0,127
	p	0,258	0,219	0,207	0,436
Albumina (g/dL) 1º dia	r	-0,262	-0,267	-0,106	-0,091
	p	0,103	0,110	0,516	0,576
Leucócitos 1º dia	r	-0,513	0,114	-0,318	-0,088
	p	0,001	0,503	0,046	0,591
Linfócitos 1º dia	r	-0,629	0,107	-0,508	-0,153
	p	< 0,001	0,541	0,001	0,359

Resultado da correlação de Spearman

Tabela 5 - Análise de regressão linear entre as variáveis do perfil lipídico, leucócitos e linfócitos em relação ao aumento da PCR

Variável	Fator	Coefficiente	Erro padrão	Valor t	p	R2
apo A1 1º dia	Constante	81,8	6,9	11,87	<0,001	0,287
	PCR (mg/L) 1º dia	-0,209	0,053	-3,91	<0,001	
apo A2 1º dia	Constante	22,3	2,3	9,76	<0,001	0,204
	PCR (mg/L) 1º dia	-0,059	0,020	-2,95	0,006	
CT (mg/dL) 1º dia	Constante	115,2	9,4	12,26	<0,001	0,101
	PCR (mg/L) 1º dia	-0,150	0,073	-2,07	0,046	
HDL (mg/dL) 1º dia	Constante	24,9	2,7	9,09	<0,001	0,226
	PCR (mg/L) 1º dia	-0,071	0,021	-3,33	0,002	
Leucócitos 1º dia	Constante	14170,1	1949,3	7,27	<0,001	0,176
	PCR (mg/L) 1º dia	-42,9	15,1	-2,85	0,007	
Linfócitos 1º dia	Constante	2873,4	336,8	8,53	<0,001	0,257
	PCR (mg/L) 1º dia	-9,7	2,8	-3,53	0,001	

Resultado da regressão linear

A redução do nível sérico de PCR entre o primeiro e sétimo dias de estudo não influenciou o aumento nas concentrações séricas de CT, HDL, LDL e apolipoproteínas ($p > 0,05$) durante este período. Apenas o aumento da albumina sérica entre o primeiro e sétimo dias de estudo mostrou correlação estatisticamente significativa em relação ao aumento das concentrações de apo A1 e HDL (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultado das correlações das alterações do perfil lipídico durante o primeiro e sétimo dias de estudo em relação às variáveis PCR, peso, albumina, leucócitos e linfócitos

Correlação		PCR (mg/L)	Peso (kg)	Albumina (g/dL)	Leucócitos	Linfócitos
apo A1	r	0,195	-0,024	0,425	0,254	0,092
	p	0,262	0,889	0,011	0,141	0,609
apo A2	r	-0,039	-0,163	0,274	0,109	-0,044
	p	0,834	0,380	0,136	0,558	0,819
apo B	r	-0,010	-0,024	0,184	0,104	0,244
	p	0,954	0,893	0,290	0,553	0,171
apo E	r	-0,277	-0,072	-0,073	0,071	-0,227
	p	0,132	0,702	0,696	0,704	0,237
Colesterol total (mg/dL)	r	0,128	-0,048	0,313	0,141	0,249
	p	0,464	0,785	0,067	0,419	0,162
Triglicerídeos (mg/dL)	r	0,079	-0,104	0,238	-0,006	0,089
	p	0,652	0,553	0,169	0,973	0,623
HDL (mg/dL)	r	0,243	-0,121	0,405	0,288	0,083
	p	0,159	0,488	0,016	0,093	0,647
LDL (mg/dL)	r	0,173	0,035	0,176	0,160	0,256
	p	0,321	0,844	0,313	0,360	0,150
VLDL (mg/dL)	r	-0,167	-0,215	0,120	-0,235	-0,123
	p	0,336	0,215	0,493	0,173	0,495

Resultado da correlação de Spearman

Dos quarenta pacientes avaliados na UTI, cinco evoluíram a óbito antes do sétimo dia de estudo. Destes pacientes, quatro permaneceram em jejum e um recebeu nutrição parenteral. Foi feita uma análise para avaliar correlações estatísticas entre escore de gravidade PRISM, medidas antropométricas, albumina, perfil lipídico, PCR, leucócitos e linfócitos em relação à mortalidade. Dentre as variáveis analisadas, apenas a contagem de leucócitos à admissão hospitalar apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que evoluíram a óbito comparado aos que apresentaram melhora clínica ($p \leq 0,05$) sendo os valores dos leucócitos maiores nos pacientes que morreram.

5 DISCUSSÃO

5.1 Subnutrição nas Crianças e Adolescentes Gravemente Doentes

O estudo em questão mostrou a classificação nutricional à admissão na UTI de crianças e adolescentes gravemente doentes com SIRS/seps e avaliou a progressão do estado nutricional destes pacientes na primeira semana de internação. À admissão, estes pacientes apresentaram uma prevalência de subnutrição de 10% e durante os sete primeiros dias de internação, esta taxa aumentou para 20%. Rocha *et al.* (2006), em um estudo observacional para avaliar a prevalência de subnutrição em crianças internadas em um hospital de nível de atendimento terciário, mostraram uma prevalência de 7% de subnutrição aguda [escore $Z < (-2)$ de peso/estatura]. Ao final da internação, o estado nutricional das crianças admitidas com subnutrição moderada e grave permaneceu inalterado, porém 9,2% dos pacientes classificados como eutróficos à admissão apresentaram deterioração nutricional. Estudo realizado na Romênia mostrou 17,7% de subnutrição aguda à admissão hospitalar [escore $Z < (-2)$ de peso/estatura] (Mărginean *et al.*, 2014) e outro estudo encontrou uma prevalência de 24,1% de subnutrição em crianças internadas na enfermaria de um hospital terciário na Alemanha (critérios de Waterlow de peso/estatura) (Pawellek *et al.*, 2008).

Estudo realizado por Delgado *et al.* (2008), na mesma UTI pediátrica onde foi realizado nosso trabalho, mostrou uma alta prevalência de

subnutrição hospitalar moderada ou grave de 53% diagnosticada nas primeiras 72h após admissão (escore Z peso/idade). Após este estudo o número de leitos cirúrgicos e de pacientes internados exclusivamente para monitorização aumentaram podendo justificar, em parte, a diferença entre os resultados deste estudo e o trabalho atual em análise. Menezes observou uma prevalência de 45,5% de subnutrição em crianças admitidas em uma UTI pediátrica de nível de atendimento terciário (nível 1 pela AMIB) no Brasil. Esta alta taxa de subnutrição pode ser parcialmente explicada pela alta prevalência de pacientes com doenças crônicas no estudo (84,7%) (de Souza-Menezes *et al.*, 2012).

Apesar da alta prevalência de pacientes crônicos que entraram no presente estudo (67,5%), foi enfatizada a relação peso/estatura ao invés de estatura/idade para melhor caracterização da perda aguda de massa corpórea nestes doentes ao contrário de parte dos estudos supracitados. Estudo realizado por Zamberlan *et al.* (2011) em crianças e adolescentes internados em uma UTI de nível de atendimento terciário (nível 1 pela AMIB) mostrou diferenças na classificação nutricional destes pacientes dependendo da metodologia utilizada. Estes pacientes apresentaram pelo escore Z de estatura/idade, peso/idade, peso/estatura e índice de massa corpórea/idade cerca de 50%, 27,7%, 8% e 13,3% de subnutrição respectivamente.

Pela alta variabilidade de prevalência de subnutrição vista em vários estudos anteriormente e com intuito de poder avaliar as crianças de forma mais homogênea, os trabalhos mais recentes utilizam as curvas da OMS publicadas a partir de 2006/2007. Estas curvas foram revisadas com a

intenção de poder avaliar o estado nutricional de crianças e adolescentes de qualquer país independente da etnia, condição sócio econômica e tipo de alimentação e servem como referência global para avaliação do estado nutricional padronizando o tipo de classificação.

Com a utilização das medidas antropométricas de peso, estatura, prega cutânea tricipital e circunferência muscular do braço, avaliamos o déficit proteico e calórico presente nos pacientes admitidos na UTI. No nosso estudo, apesar de 10% dos pacientes deteriorarem seu estado nutricional ao longo de uma semana de internação, apenas a prega cutânea tricipital apresentou redução estatisticamente significativa entre o primeiro e sétimo dias de estudo. A mensuração de prega cutânea é uma técnica relativamente fácil e barata para estudar a composição corpórea do tecido adiposo sendo útil para avaliação e acompanhamento do estado nutricional. Pawellek *et al.*, (2008) utilizaram a medida de prega cutânea tricipital para a definição de subnutrição e mostrou 17,2% de subnutridos e 9,7% de gravemente subnutridos. O estresse metabólico presente nas crianças gravemente doentes causa intensa proteólise e lipólise que leva a grandes perdas musculares e de gordura com redução dos valores destes indicadores durante a internação na UTI, porém uma semana de avaliação pode não ser tempo suficiente para que ocorram alterações significativas na composição corpórea (Delgado *et al.*, 2008; Zamberlan *et al.*, 2011).

Nas crianças e adolescentes gravemente doentes, a avaliação antropométrica pode ser de difícil interpretação, pois a mensuração das variáveis pode ser influenciada pelo edema e ou desidratação resultantes

dos distúrbios hidroeletrolíticos, falência renal, cardíaca e hepática frequentemente presentes nestes pacientes tornando o peso e as medidas de pregas cutâneas marcadores menos confiáveis, podendo superestimar ou subestimar a classificação nutricional. Apesar destas colocações, esta avaliação antropométrica é classicamente utilizada para a classificação, evolução e acompanhamento nutricional dos pacientes internados em UTI sendo indispensável uma vez que a subnutrição hospitalar é associada ao aumento da morbi/mortalidade (Briassoulis *et al.*, 2001; de Souza Menezes *et al.*, 2012; Leita *et al.*, 2013).

Independentemente da escolha metodológica adotada, fica clara a alta prevalência de subnutrição hospitalar, principalmente nas crianças gravemente doentes, tornando prioritária a introdução precoce de intervenções nutricionais monitoradas através das avaliações antropométricas e laboratoriais capazes de reduzir o déficit nutricional durante a internação na UTI. Uma revisão de literatura realizada em adultos por Zaloga (1999) mostrou que a maioria dos estudos controlados e prospectivos apoia a ideia de que a terapia nutricional enteral precoce melhora os resultados clínicos em pacientes gravemente doentes. Uma revisão sistemática realizada na mesma instituição onde foi feito nosso trabalho para avaliar o impacto da introdução precoce de terapia nutricional enteral na redução da morbimortalidade em unidades de terapia intensiva pediátrica mostrou que há escassez de pesquisas controladas e randomizadas nesta área sendo os achados extrapolados de estudos realizados em adultos (Silva, *et al.*, 2013).

5.2 Alterações do Perfil Lipídico à Admissão na UTI

No estudo em questão foi realizada uma comparação do perfil lipídico e o grau de inflamação, quantificado pelo nível sérico de PCR, entre os pacientes com SIRS/sepse admitidos na UTI pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, e os pacientes atendidos no PS do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, que não apresentaram sinais de inflamação ($\text{PCR} \leq 5\text{mg/L}$). Os pacientes com SIRS/sepse apresentaram níveis de PCR estatisticamente mais elevados em relação ao grupo controle mostrando a diferença entre o grau de inflamação presente nos dois grupos. A PCR é amplamente utilizada como um marcador não específico de inflamação, pois como proteína de fase aguda, seus níveis aumentam na maior parte das condições clínicas associadas à resposta inflamatória (Sierra *et al.*, 2004; Vicente e Beumier, 2013). No entanto, é um teste relativamente barato, amplamente disponível e auxilia no diagnóstico de infecção em pacientes com sinais sugestivos de sepse podendo atingir uma especificidade de quase 100% quando associada à variação da temperatura corpórea (Póvoa *et al.*, 2005).

À admissão na UTI os pacientes apresentaram reduções nas concentrações séricas de colesterol total, HDL, LDL, apolipoproteínas A1, A2 e B. O aumento dos níveis de PCR nos pacientes sépticos influenciou as modificações no metabolismo dos lipídeos, mostrando uma relação inversa estatisticamente significativa entre o grau de inflamação e o perfil lipídico. Nestes pacientes, os níveis de colesterol total e frações do colesterol (HDL e

LDL) se mostraram estatisticamente inferiores comparados aos dos pacientes do grupo controle. Em contrapartida, os níveis de triglicerídeos estavam aumentados nos pacientes admitidos em UTI, porém não sofreram influência com relação ao aumento da PCR. Baseado na orientação da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Xavier *et al.*, 2013), o grupo estudo apresentou mediana do TG (108 mg/dL) acima dos valores desejáveis mostrando uma hipertrigliceridemia à admissão hospitalar que diferiu estatisticamente em relação ao grupo controle que apresentou mediana de 76 mg/dL. Apesar da mediana do colesterol total (UTI 96mg/dL e PS 148 mg/dL) e da LDL (UTI 49,5 mg/dL e PS 86,5 mg/dL) estarem abaixo dos níveis desejáveis nos dois grupos, as concentrações séricas de CT e LDL foram estatisticamente mais baixas nos pacientes gravemente doentes. Em contrapartida, as medianas das concentrações de HDL apresentaram-se abaixo do valor desejável nos dois grupos, porém houve diferença estatística com uma redução importante da HDL nos pacientes internados na UTI. Neste grupo, 95% dos doentes (n = 38) apresentaram nível sérico de HDL inferior à 45 mg/dL. Estes achados evidenciaram a presença de hipocolesterolemia grave à admissão na UTI caracterizada principalmente pelas baixas concentrações séricas de HDL.

Alguns estudos clínicos corroboram nossos achados como o estudo prospectivo realizado por Yildiz *et al.* (2009) em 36 pacientes recém-nascidos com sepse tardia que mostrou que à admissão estes pacientes apresentaram níveis séricos de colesterol total e HDL significativamente

mais baixos em comparação a um grupo controle de recém-nascidos saudáveis. Os autores também encontraram uma relação negativa entre o grau de inflamação mensurada pela concentração sérica de procalcitonina e os níveis séricos de CT, HDL, apo A1 e apo B. Estudos realizados em pacientes adultos com sepse grave evidenciaram que à admissão na UTI estes pacientes apresentaram reduções significativas nas concentrações de CT, HDL e LDL em relação a um grupo controle de pacientes saudáveis. Estes estudos também mostraram um aumento significativo nos níveis de triglicerídeos entre os pacientes doentes (Barlage *et al.*, 2001; Levels *et al.*, 2003; Cappi *et al.*, 2012). Lekkou *et al.* (2014) constatou que à admissão na UTI os níveis de CT, HDL e LDL foram mais baixos nos pacientes com sepse grave comparados aos pacientes do grupo controle (32 adultos saudáveis), porém os níveis de TG foram similares nos dois grupos. Outros estudos também realizados em pacientes adultos com sepse grave mostraram reduções importantes das concentrações de colesterol total caracterizadas principalmente pela redução das frações de HDL e LDL bem como redução de suas apolipoproteínas A1 e B no momento da admissão hospitalar. Estas alterações foram inversamente relacionadas ao grau de inflamação mensurado pelos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL2, IL6, IL8, IL10) e pelos níveis circulantes de PCR e procalcitonina mostrando que quanto maior o grau de inflamação, maiores são as mudanças no metabolismo lipoproteico (Gordon *et al.*, 2001; van Leeuwen *et al.*, 2003; Chien *et al.*, 2005; Levels *et al.*, 2007; Lüthold *et al.*, 2007; Barlage *et al.*, 2009).

Infecção e inflamação podem perturbar o metabolismo lipídico e provocar mudanças nas concentrações séricas de lipídeos e lipoproteínas bem como alterações nas enzimas envolvidas no metabolismo lipoproteico. A mudança mais típica que pode ocorrer no metabolismo lipoproteico durante a infecção e inflamação é a hipertrigliceridemia (Khovidhunkit *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2004). O metabolismo dos TG é mediado pelas citocinas TNF α , IL1, IL6 e IFN γ que rapidamente estimulam a síntese de ácidos graxos hepáticos, resultando no aumento dos triglicerídeos e na produção das lipoproteínas ricas em TG, além disso, diminuem a atividade da lipoproteína lipase que leva a redução do clareamento destas lipoproteínas (Carpentier e Scruel, 2002; Wendel *et al.*, 2007). Uma redução concomitante na expressão tecidual de apo E durante infecção limita ainda mais o clareamento dos TG, pois a apo E facilita a captação das partículas de VLDL pelo receptor de LDL (Carpentier e Scruel, 2002). No nosso estudo observamos um aumento nos níveis séricos de triglicerídeos à admissão hospitalar, porém os níveis de VLDL e apo E encontraram-se normais. Alguns estudos mais recentes mostraram aumento nos níveis séricos de apo E tanto em sepse induzida quanto em pacientes gravemente doentes, sendo um destes estudos realizado em pacientes pediátricos com meningite (Li L *et al.*, 2008; Bagdade *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2012).

Além das mudanças vistas no nosso estudo em relação ao perfil lipídico nos pacientes gravemente doentes, também foi observada uma redução nas concentrações séricas da albumina à admissão destes pacientes na UTI com diferenças estatisticamente significativas em relação

ao grupo controle. A albumina é uma proteína de produção hepática e durante infecção sua síntese é desviada para produzir as proteínas de fase aguda. Existem poucos trabalhos que avaliaram a relação entre os níveis séricos de albumina e a morbidade em crianças gravemente doentes. Dois estudos realizados em pacientes pediátricos internados em UTI mostraram que a hipoalbuminemia à admissão hospitalar foi associada ao aumento estatisticamente significativo do escore de gravidade PRISM, do tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e da mortalidade (Horowitz e Tai, 2007; Tiwari *et al.*, 2014). Entretanto o nosso estudo não mostrou relação entre hipoalbuminemia à admissão na UTI com aumento no escore de gravidade ou mortalidade.

5.3 Avaliação do Perfil Lipídico Durante a Internação (1º e 7º dias de estudo) na UTI

No nosso estudo, os pacientes apresentaram níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL e apolipoproteínas bastante reduzidos à admissão na UTI e estes indicadores evoluíram com elevações estatisticamente significativas ao longo da internação. Em contrapartida, as concentrações séricas de PCR se encontravam bastante aumentadas à admissão e diminuíram entre o primeiro e sétimo dias de estudo mostrando que quanto maior o grau da inflamação, maiores são as alterações no perfil lipídico, e à medida que ocorre resolução do quadro inflamatório estas alterações se atenuam. Vermont observou, em um estudo retrospectivo envolvendo 57 crianças e adolescentes internados em UTI por doença meningocócica

grave, uma redução significativa nos níveis de colesterol total caracterizada por baixas concentrações séricas de HDL e principalmente LDL à admissão hospitalar. Os níveis de CT, HDL e LDL normalizaram-se em todos os pacientes dentro de três meses de seguimento indicando que estas crianças não sofriam de hipocolesterolemia primária, mas sim de adquirida (Vermont *et al.*, 2005).

Geralmente, a diminuição do conteúdo do colesterol total, LDL e HDL ocorre dentro de poucas horas após o início da resposta inflamatória. Van Leeuwen *et al.* (2003) mostraram que as concentrações de LDL alcançaram seu nadir no momento do diagnóstico de sepse grave e as concentrações de HDL alcançaram o nadir três dias após o diagnóstico realizado, ambas retornando aos seus valores normais em 28 dias de seguimento. Estudos realizados em pacientes voluntários com endotoxemia induzida mostraram aumento dos níveis circulantes de PCR, IL6 e TNF α seguidos por uma redução nas concentrações de CT, LDL, apo A1 e apo B nas primeiras horas após a injeção de LPS que retornaram aos valores basais entre 48 à 72h (Hudgins *et al.*, 2003; Levels *et al.*, 2007).

Alguns estudos realizados em adultos com sepse grave internados em UTI avaliaram o seguimento clínico e laboratorial dos doentes monitorando os mediadores inflamatórios e o perfil lipídico ao longo da internação. Estes estudos mostraram que após aproximadamente dez dias de seguimento (fase de recuperação clínica) os valores séricos das proteínas de fase aguda (PCR e procalcitonina) e das citocinas pró-inflamatórias diminuíram drasticamente e as concentrações de CT, LDL,

HDL, apo A1, apo B e TG aumentaram significativamente entre os pacientes sobreviventes. Estas observações sugerem que à medida que há resolução na reposta inflamatória sistêmica, as alterações no perfil lipídico atenuam-se. (van Leeuwen *et al.*, 2003; Levels *et al.*, 2007; Barlage *et al.*, 2009; Lekkou *et al.*, 2014).

As alterações presentes na composição lipídica durante a sepse afetam a resposta imune do hospedeiro, pois as lipoproteínas tem um papel importante na ligação e neutralização das endotoxinas com consequente redução da ativação dos macrófagos e da cascata inflamatória (Wu *et al.*, 2004; Murch *et al.*, 2007). A ligação das endotoxinas as lipoproteínas tem como consequência evitar o gatilho da resposta inflamatória mediada pela ativação dos receptores toll like presentes nas membranas celulares dos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas que iniciam a resposta imune inata do hospedeiro através da ativação da via de sinalização NF κ B (de Bont *et al.*, 1999; Contreras-Duarte *et al.*, 2014). Assim, a ligação das endotoxinas as lipoproteínas levam ao aumento do catabolismo e clareamento destas endotoxinas, redirecionando-as para as células parenquimatosas hepáticas, atenuando a síntese e liberação das citocinas pró-inflamatórias pelo sistema monócito-macrófago (Van Oosten *et al.*, 2001). Desta forma, a hipocolesterolemia, como parte das alterações metabólicas presentes na resposta de fase aguda, levaria ao aumento dos níveis circulantes das endotoxinas e dos mediadores inflamatórios o que provocaria uma exacerbação da reposta inflamatória sistêmica (Bonville *et al.*, 2004; Chien *et al.*, 2005; Barlage *et al.*, 2009).

Adicionalmente é importante enfatizar que estas alterações no perfil lipídico poderiam causar mudanças na programação metabólica destes pacientes que levariam a alterações epigenéticas e maior risco de aterogênese futura (Hanley *et al.*, 2010; Sookoian *et al.*, 2013).

Assim como a hipocolesterolemia está associada à disfunção na resposta imune inata do hospedeiro, a linfopenia presente nos pacientes gravemente doentes também pode sugerir uma disfunção grave do sistema imune. A linfopenia geralmente faz parte de um quadro imunológico denominado imunoparalisia que é a persistência da resposta imune inata anti-inflamatória compensatória por mais de cinco dias relacionada ao desenvolvimento de infecção hospitalar e aumento da mortalidade (Frazier e Hall, 2008; Hotchkiss *et al.*, 2013). No nosso estudo 47,5% dos pacientes (n = 19) evidenciaram linfopenia (contagem de linfócitos inferior a 1500) no momento da admissão hospitalar e destes 52% (n = 10) apresentavam linfopenia grave (contagem de linfócitos inferior a 500). O aumento da PCR no momento da admissão hospitalar influenciou a redução na contagem de linfócitos. Houve aumento significativo nas contagens de linfócitos entre o primeiro e sétimo dias de estudo mostrando relação direta entre a linfopenia e a resposta inflamatória. A presença de baixas contagens de linfócitos à admissão na UTI não foi associada ao aumento do escore de gravidade ou mortalidade.

5.4 Hipocolesterolemia e Baixas Concentrações de HDL como Marcadores Prognósticos na Sepse

Apesar de alguns estudos mostrarem que baixas concentrações de colesterol total e frações à admissão hospitalar estão associadas ao pior prognóstico clínico, nossos achados não demonstraram associação entre as alterações no perfil lipídico no primeiro dia de estudo com o aumento no escore de gravidade PRISM ou mortalidade. Um estudo pediátrico mostrou uma relação inversa entre o escore de gravidade PRISM e as concentrações de CT, HDL e LDL à admissão na UTI indicando que o grau de hipocolesterolemia foi associado à gravidade da doença (Vermont *et al.*, 2005). Outros estudos realizados em pacientes adultos com sepse grave mostraram que baixas concentrações de colesterol total, HDL e apo A1 à admissão na UTI foram relacionadas a maiores índices de escore de gravidade, risco prolongado de internação na UTI, maior taxa de infecção hospitalar, exacerbação da resposta inflamatória e aumento da taxa de mortalidade relacionada à sepse (Gordon *et al.*, 2001; Chenaud *et al.*, 2004; Chien *et al.*, 2005; Barlage *et al.*, 2009; Lekkou *et al.*, 2014). Estes estudos revelaram que baixas concentrações de colesterol total, HDL e apo A1 à admissão foram fatores preditivos independente de mortalidade (Bonville *et al.*, 2004; Chien *et al.*, 2005; Barlage *et al.*, 2009).

Avaliando criticamente a literatura, apesar de inúmeras evidências clínicas mostrarem relações diretas entre a hipocolesterolemia e mau prognóstico na sepse, existem dificuldades em determinar se a queda dos níveis séricos das lipoproteínas refletem meramente as alterações metabólicas presentes na resposta inflamatória sistêmica ou são potenciais

biomarcadores prognósticos ou até mesmo marcadores preditivos para o desenvolvimento da sepse. Estudo realizado por Lagrost *et al.* (2014) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mostrou que nível reduzido de colesterol total foi um fator de risco independente para o surgimento de sepse durante internação mais do que uma consequência da resposta de fase aguda nestes doentes. Neste estudo os autores observaram ainda que os níveis de CT foram inversamente proporcionais aos da procalcitonina e sugeriu que o CT poderia ser utilizado como complemento no diagnóstico da sepse. Outros estudos apontam a HDL como um biomarcador na predição precoce de sepse, pois mostraram que baixa concentração sérica de HDL à admissão hospitalar foi fator de risco independente para o desenvolvimento de sepse grave (Grion *et al.*, 2010; Al-Zaidawi, 2013; Al-Zaidawi *et al.*, 2014). A HDL parece ser um marcador inflamatório que, apesar da falta de especificidade, pode ser útil no diagnóstico da sepse, pois a redução de seus níveis reflete a presença e a intensidade do processo inflamatório (Lüthold *et al.*, 2007).

5.5 HDL e apo A1 - Novos Agentes Terapêuticos na Sepse?

Pela HDL apresentar importantes efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a suplementação tanto de HDL reconstituída quanto de apo A1 vem sendo amplamente avaliada em estudos experimentais com endotoxemia induzida na tentativa de caracterizar as relações diretas desta lipoproteína com a atenuação da resposta inflamatória visando encontrar novos agentes terapêuticos para o tratamento da sepse.

Alguns trabalhos experimentais *in vivo* realizados em ratos com superexpressão transgênica de apo A1 mostraram que estes animais apresentavam níveis aumentados de HDL em relação ao grupo controle e que durante a resposta inflamatória houve uma menor liberação de citocinas pró-inflamatórias e maior sobrevida comparada aos ratos com valores normais de apo A1 (Li Y *et al.*, 2008; Guo *et al.*, 2013). Outros trabalhos experimentais acharam resultados similares com o uso de HDL reconstituída mostrando um aumento nos níveis de colesterol total, apo A1 e HDL, supressão da resposta inflamatória com redução das concentrações de citocinas e diminuição da expressão de moléculas de adesão (Casas *et al.*, 1996; McDonald *et al.*, 2003). Assim como a HDL reconstituída, o peptídeo mimético de apo A1 também foi avaliado em estudos experimentais para redução da resposta inflamatória. Vários trabalhos demonstraram que a administração deste peptídeo, após indução de sepse, atenuou a resposta inflamatória, reduziu a liberação de citocinas, amenizou as alterações no perfil das lipoproteínas e diminuiu a mortalidade (Zhang *et al.*, 2009; Dai *et al.*, 2010; Kown *et al.*, 2012; Sharifov *et al.*, 2013).

Frente aos achados experimentais que mostraram resultados animadores em modelos animais com endotoxemia induzida em relação à redução dos marcadores inflamatórios e melhora na sobrevida, a administração tanto de HDL quanto de apo A1 pode ser uma nova estratégia promissora no tratamento de sepse e doenças inflamatórias, porém ainda necessita de ensaios clínicos em humanos para avaliar a factibilidade destes análogos de HDL.

6 CONCLUSÕES

a. As crianças e adolescentes gravemente doentes com SIRS/sepsis admitidos na UTI pediátrica apresentaram alterações no metabolismo lipídico no primeiro dia de internação com hipocolesterolemia grave caracterizada por baixas concentrações de HDL e LDL associadas ao aumento nas concentrações séricas de triglicerídeos. A redução nos níveis de colesterol total e lipoproteínas foi proporcional ao grau de inflamação quantificado pela concentração sérica de PCR.

b. Houve aumento significativo nos níveis séricos de CT, HDL e LDL entre o primeiro (pico da inflamação) e sétimo dias (fase de recuperação) de estudo associado à redução nas concentrações de PCR.

c. As apolipoproteínas A1, A2 e B apresentaram o mesmo padrão de redução na fase inicial da resposta inflamatória sistêmica, também influenciada pelo grau de inflamação, quando comparadas a suas respectivas lipoproteínas e também tiveram aumento de suas concentrações na fase de recuperação inflamatória.

d. A evolução nutricional analisada do ponto de vista antropométrico não se correlacionou de forma proporcional às alterações na resposta inflamatória e do perfil lipídico. Apenas a prega tricipital diminuiu significativamente podendo ser indicador nutricional de maior acurácia.

e. Os lipídeos e as lipoproteínas sofrem modificações durante a resposta inflamatória podendo funcionar, inclusive, como potenciais biomarcadores (HDL).

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

**TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Resposta inflamatória sistêmica e alterações
no metabolismo lipídico em crianças e adolescentes gravemente doentes**

PESQUISADOR : Ana Carolina Gouvêa Bermudes
CARGO/FUNÇÃO: Médica.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 126.989
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Objetivo do estudo: Grandes alterações no perfil plasmático de gorduras e lipoproteínas são descritas na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e estão relacionadas com a gravidade da doença. Este estudo pretende avaliar se as alterações no metabolismo lipídico estão diretamente relacionadas à resposta inflamatória em crianças e adolescentes gravemente doentes com SIRS/seps e se estas alterações se modificam durante o período de internação na UTI.

Para a realização do estudo serão coletadas amostras de sangue à admissão do paciente na UTI e no sétimo dia de internação para avaliação de colesterol total e frações e apolipoproteínas juntamente com os exames de rotina realizados à chegada do paciente na unidade.

A coleta dos exames será realizada por punção periférica em artéria ou veia e não ocasionará riscos ao paciente.

Somente no final do estudo, através método de análise estatística, poderemos avaliar todo impacto da metodologia utilizada.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Ana Carolina Gouvêa Bermudes que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647 São Paulo Telefone 30698500. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo 'Resposta inflamatória sistêmica e alterações no metabolismo lipídico em crianças e adolescentes gravemente doentes'

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do representante legal

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo B - Aprovação CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0669/11

Título: AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE LÍPIDES E LIPOPROTEÍNAS RELACIONADAS A INFUSÃO DE UMA SOLUÇÃO INTRAVENOSA DE TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA (TCM) E DE CADEIA LONGA (TCL) EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES GRAVEMENTE DOENTES.

Pesquisador Responsável: Artur Figueiredo Delgado

Pesquisador Executante: Ana Carolina Gouvêa Bermudes

Co-autores: Werther Brunow de Carvalho

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: PEDIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 28/09/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 30 de Setembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Dados clínicos e laboratoriais

	1	2	3	4	5
PACIENTE	LTO	ACSS	LPS	EBA	LFE
IDADE	135	16	13	162	3
SEXO	FEM	FEM	MASC	FEM	MASC
COR	PARDO	BRANCO	BRANCO	BRANCO	PARDO
Hipótese Diagnóstica	Abdome agudo obstrutivo, megacólon tóxico, choque séptico	Sd. Arnold Chiari, ventriculite, hipertensão intracraniana	Pneumonia, derrame pleural, SHU atípica, Peritonite fúngica, sepse	Miocardiopatia hipertrofica. Choque Cardiogenico. Choque Septico. Pneumonia.	Volvo de intestino médio, necrose maciça de delgado, Síndrome do intestino curto
DIETA	NPP	jejum	enteral	enteral	NPP
DVA	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ESTATURA	148,2	70	77	115	59
CULTURA	NEG	POS	POS	POS	NEG
PRISM	7	47,5	5,8	.	1
PESO.1	34	9	10	20	6.160
PESO.7	30,9	.	9.350	20	6.110
P.TRICL.1	12	7,5	5	8	9
P.TRICL.7	12,5	.	4	7	6,5
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	MAGREZA	EUTROFIC
CLASSIF.2	EUTROFIC		EUTROFIC	MAGREZA	EUTROFIC
ApoA1.1	10,3	66,6	76,4	74,3	19,7
ApoA1.7	53,3	.	101,6	59,9	66,8
ApoA2.1	.	.	.	16,9	3,9
ApoA2.7	.	.	28,5	9,2	9,4
ApoB.1	25,4	141,8	90,8	50,5	65,4
ApoB.7	84,6	.	112,7	62,6	94,2
ApoE.1	.	.	.	3,1	11,1
ApoE.7	.	.	8,4	1,6	15,4
CT.1	41	200	146	90	75
CT.7	115	.	221	77	140
TG.1	77	56	371	135	115
TG.7	151	.	369	59	206
HDL.1	4	20	24	19	4
HDL.7	11	.	30	16	10
LDL.1	22	169	73	44	48
LDL.7	74	.	122	49	89
VLDL.1	15	11	49	27	23
VLDL.7	30	.	69	12	41
PCR.1	431,29	35,25	34,11	172,72	108,83
PCR.7	73.58	.	9,95	215,24	74,69
Alb.1	3	3,5	6,3	3,1	2
Alb.2	3,7	.	5,8	2,1	3,1
Leuco.1	6400	31700	13200	7200	17700
Leuco.7	17500	.	7990	10600	27700
Linf.1	510	5390	4360	1010	1950
Linf.7	1530	.	4700	2968	2490
OBITO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

	6	7	8	9	10
PACIENTE	LAS	ALBA	EAGS	MEABR	MESPC
IDADE	26	6	5	13	10
SEXO	FEM	FEM	FEM	FEM	FEM
COR	BRANCO	BRANCO	PARDO	BRANCO	BRANCO
Hipótese Diagnóstica	Anóxia neonatal, Epilepsia, hidrocefalia com DVP, choque séptico, SARA	Sd. Alpers, Hidrocefalia, Hipertensão intracraniana, ablação de plexo coróide, sepse grave	CIA, CIV ampla, estenose pulmonar, ICC, bronquiolite, choque séptico	Sd Aicardi, Pneumonia, choque séptico	Agênese de pulmão D, hipertensão pulmonar, Pneumonia, crise de sibilância, IRpA, sepse grave
DIETA	enteral	enteral	enteral	enteral	enteral
DVA	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ESTATURA	87,2	58	58,5	74,8	73
CULTURA	NEG	POS	NEG	NEG	POS
PRISM	.	.	3,4	5,1	1,5
PESO.1	10	6	5.080	9	7,08
PESO.7	10.820	6.440	4.545	9.470	6.7
P.TRIC1.1	5	6	4,5	8	8,5
P.TRIC1.7	4,5	6,5	5	8,5	8,5
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC
CLASSIF.2	EUTROFIC	SOBREPES	MAGREZA	EUTROFIC	MAGREZA
ApoA1.1	62,6	150,6	41,2	53,9	129,2
ApoA1.7	125,7	149,7	115,2	107,2	121,9
ApoA2.1	20,9	41	15,3	.	31
ApoA2.7	39,5	.	30,6	33,9	34,6
ApoB.1	59,5	70,5	33,7	55,1	91,8
ApoB.7	91,2	159,3	68,4	109,1	68,6
ApoE.1	4,6	4,6	4,7	.	3,5
ApoE.7	4,5	.	4,1	7,2	8,5
CT.1	94	160	51	85	134
CT.7	147	255	108	191	135
TG.1	99	90	118	116	109
TG.7	140	441	179	311	100
HDL.1	23	48	10	17	44
HDL.7	44	37	34	28	54
LDL.1	51	94	17	45	68
LDL.7	75	157	38	129	61
VLDL.1	20	18	24	23	22
VLDL.7	28	61	36	34	20
PCR.1	81,74	5,89	23,39	127,9	26,74
PCR.7	9,11	6,04	6,13	1,72	170
Alb.1	2,5	3,1	3	1,6	3,4
Alb.2	3,6	3,1	3,8	3,8	4,1
Leuco.1	11700	38900	9800	6200	19800
Leuco.7	15900	18500	14500	10300	33100
Linf.1	3740	2720	3040	868	1780
Linf.7	6680	4810	3770	5150	4300
OBITO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

	11	12	13	14	15
PACIENTE	VTR	IA	VHCS	ESS	YFVC
IDADE	63	48	2	16	34
SEXO	MASC	FEM	MASC	MASC	MASC
COR	BRANCO	BRANCO	PARDO	PARDO	PARDO
Hipotese Diagnostica	Sd do intestino curto, choque séptico, infecção de cateter	Pneumonia com derrame pleural, miocardite, choque séptico e cardiogênico, H1N1 +	Pneumonia, bronquiolite, sepse grave	Prematuridade 35sem, HIC grau III, hidrocefalia com DVP, Pneumonia extensa, choque séptico, SARA	Retinoblastoma em olho E, nefropatia, pneumonia extensa, pneumotórax e choque séptico
DIETA	NPP	jejum	enteral	enteral	enteral
DVA	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ESTATURA	111,5	115,5	52	79,7	100
CULTURA	POS	POS	POS	POS	NEG
PRISM	3,8	9,1	3,4	12,3	11,4
PESO.1	20	21,76	4	14	14,7
PESO.7	20,6	.	3,585	14	15
P.TRICI.1	11	15	5,8	10	10
P.TRICI.7	9	.	5	8	9
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	OBESIDAD	EUTROFIC
CLASSIF.2	EUTROFIC		MAGREZA	OBESIDAD	EUTROFIC
ApoA1.1	16,6	53,8	81,3	102	40,4
ApoA1.7	47,9	.	123,1	161,3	114,1
ApoA2.1	5,4	6,3	14,9	16,6	10,1
ApoA2.7	9,4	.	30,6	40,1	21,,5
ApoB.1	85,1	67,7	39	67,1	99,5
ApoB.7	151,2	.	103,3	151	128,8
ApoE.1	5,3	5,2	4,7	3,8	7
ApoE.7	5,1	.	7	11	8
CT.1	60	87	72	102	109
CT.7	156	.	141	234	180
TG.1	132	80	44	85	191
TG.7	131	.	119	207	188
HDL.1	3	10	24	39	6
HDL.7	12	.	33	57	32
LDL.1	31	61	39	46	65
LDL.7	118	.	84	136	110
VLDL.1	26	16	9	17	38
VLDL.7	26	.	24	41	38
PCR.1	141	90,88	17,48	0,3	90,34
PCR.7	13,29	.	16,25	20,93	13,85
Alb.1	2,4	2,5	3,1	2,8	3,1
Alb.2	4,2	.	3,1	3,7	3,1
Leuco.1	12200	8600	7100	11000	810
Leuco.7	5700	.	6400	17000	20200
Linf.1	2074	430	2556	2640	.
Linf.7	1938	.	2176	1700	810
OBITO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

	16	17	18	19	20
PACIENTE	NLGR	LGM	GVSR	SHLC	AAC
IDADE	13	7	9	3	128
SEXO	MASC	FEM	MASC	FEM	FEM
COR	PARDO	BRANCO	NEGRO	PARDO	PARDO
Hipotese Diagnostica	Sd de Down, CIA, Sd gripal H1N1 +, IRpA, sepse grave	Acidose metilmalônica, choque hipovolêmico e hemorrágico, HAD por úlcera gástrica, acrodermatite enteropática por def Zn	Abdome agudo perfurativo, megacólon congênito, úlcera bulbar, pneumonia à D, sepse grave	Erro inato do metabolismo, Pneumonia aspirativa, choque séptico	Meduloblastoma, pneumonia a D, infecção de cateter, choque séptico
DIETA	enteral	jejum	NPP	enteral	enteral
DVA	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ESTATURA	81	67	72	45	142,5
CULTURA	NEG	NEG	NEG	POS	POS
PRISM	1,2	1,9	11	44	0,9
PESO.1	9	8.260	9	3	29.200
PESO.7	9.275	.	8.475	4.540	33,7
P.TRIC1.1	6	edema	9	3	20
P.TRIC1.7	5	.	10	4	17
CLASSIF.1	MAGREZA	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC
CLASSIF.2	MAGREZA		EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC
ApoA1.1	91,3	61,2	35,7	47,2	65,4
ApoA1.7	129,5	.	98,7	12,4	84,7
ApoA2.1	27,5	16,4	7,9	18,1	16,7
ApoA2.7	39,5	.	25,7	6,7	19,2
ApoB.1	97	42,5	47,9	55,5	98,5
ApoB.7	85,6	.	107,8	37,1	74,5
ApoE.1	6,2	4,5	6,1	4,7	3,1
ApoE.7	7,5	.	6,5	5,1	3,9
CT.1	118	67	67	98	125
CT.7	115	.	171	57	127
TG.1	224	123	69	81	119
TG.7	191	.	128	113	50
HDL.1	23	16	4	29	20
HDL.7	22	.	34	9	36
LDL.1	50	26	49	53	81
LDL.7	55	.	111	25	81
VLDL.1	45	25	14	12	24
VLDL.7	38	.	26	17	10
PCR.1	13,17	18,3	65,87	7,67	301,85
PCR.7	8,3	.	15,1	10,59	157,81
Alb.1	2,9	2,1	2,1	2,7	3,1
Alb.2	2,5	.	3,6	3,2	3,6
Leuco.1	3500	2600	7600	25000	60
Leuco.7	1800	.	15500	8400	2200
Linf.1	1330	1100	2432	3250	.
Linf.7	792	.	6820	2520	132
OBITO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

	21	22	23	24	25
PACIENTE	FSVM	PHS	LOZS	ACCA	JVQA
IDADE	3	47	25	8	77
SEXO	FEM	MASC	FEM	FEM	MASC
COR	BRANCO	PARDO	BRANCO	BRANCO	PARDO
Hipotese Diagnostica	Sd de Down, PCA, CIA, CIV, Bronquiolite, Pneumonina, choque séptico	Sd de Down, doença celíaca, LLA de alto risco, choque séptico	Mal convulsivo, ataxia a/e, rebaixamento do nível de consciência	Síndrome gripal H1N1neg, Pneumonia, IRpA, sepse	Aplasia de medula, pneumonia a D, neutropenia febril, sepse grave
DIETA	enteral	enteral	jejum	enteral	enteral
DVA	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
ESTATURA	57	96	94,4	62	120
CULTURA	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
PRISM	9	4,1	78,6	3,3	0,6
PESO.1	5.300	15	12	7	22.700
PESO.7	5.300	15,4	.	7.545	22.300
P.TRICI.1	5,3	8	6	7	8
P.TRICI.7	5	8	.	7	7
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	SOBREPES
CLASSIF.2	EUTROFIC	EUTROFIC		RISC SP	SOBREPES
ApoA1.1	59,6	79,2	142,4	91,7	100,3
ApoA1.7	67,2	125,5	.	137,9	91
ApoA2.1	12,4	23	34,6	25,7	19,9
ApoA2.7	12,2	32,9	.	37,3	29,5
ApoB.1	25,1	55,3	90,6	58,9	116,2
ApoB.7	54	116,8	.	85,2	92,8
ApoE.1	3,3	2,1	5,3	4,4	4
ApoE.7	4,5	4,7	.	3,4	4,4
CT.1	51	95	177	110	169
CT.7	78	182	.	150	175
TG.1	54	73	56	107	155
TG.7	127	133	.	251	338
HDL.1	16	27	61	29	28
HDL.7	13	39	.	32	21
LDL.1	24	53	105	60	110
LDL.7	40	116	.	68	105
VLDL.1	11	15	11	21	31
VLDL.7	13	27	.	50	49
PCR.1	85,41	132,16	0,1	14,86	65,4
PCR.7	21,07	9,28	.	7,96	11,69
Alb.1	2,2	3	2,5	2,9	3,5
Alb.2	3,3	3,8	.	3,8	4,1
Leuco.1	6700	4500	18900	11200	5200
Leuco.7	19000	1600	.	16000	1400
Linf.1	870	410	4160	2240	310
Linf.7	2660	288	.	3520	0
OBITO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO

	26	27	28	29	30
PACIENTE	CHSB	ENFF	CEGA	RSS	NGVS
IDADE	185	41	107	35	2
SEXO	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC
COR	NEGRO	PARDO	BRANCO	BRANCO	PARDO
Hipotese Diagnostica	Osteossarcoma, pneumonia extensa, mucosite, choque séptico, IRA dialítica	hemorragia digestiva alta, choque hipovolêmico, sepse grave	LMA, ICC, diarreia, choque séptico, infecção relacionado a cateter	Sd de West, Pneumonia, SARA, sepse grave	Bronquiolite, Pneumonia, Síndrome gripal H1N1 neg, sepse grave
DIETA	NPP	enteral	enteral	enteral	enteral
DVA	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
IOT	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
ESTATURA	171	105,7	133,5	91	58
CULTURA	POS	POS	POS	NEG	POS
PRISM	1,6	34,4	5,3	5,3	2,8
PESO.1	50.900	17	40,3	9	4.800
PESO.7	.	17	38,9	9	4.790
P.TRICI.1	14,5	9	25	4	5,5
P.TRICI.7	.	7	23	3,8	5
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	OBESIDAD	MAG ACE	EUTROFIC
CLASSIF.2		EUTROFIC	OBESIDAD	MAG ACE	EUTROFIC
ApoA1.1	12,7	52,1	75,8	67,8	95,9
ApoA1.7	.	49,3	90,4	75,1	94,6
ApoA2.1	2,1	9,7	25	26,7	18,6
ApoA2.7	.	8,7	28,6	23,9	20,3
ApoB.1	86,2	15,3	39,7	52,6	53,9
ApoB.7	.	66,2	44,2	130,6	90,1
ApoE.1	6,3	3,4	5,8	3,9	4,7
ApoE.7	.	3,9	4,9	4,5	5,4
CT.1	80	46	108	88	97
CT.7	.	81	102	150	128
TG.1	234	73	93	152	106
TG.7	.	158	254	276	122
HDL.1	4	11	16	20	17
HDL.7	.	7	22	20	20
LDL.1	29	20	73	38	59
LDL.7	.	42	29	75	84
VLDL.1	38	15	19	30	21
VLDL.7	.	32	51	55	24
PCR.1	155	124,69	135,64	73,88	38,45
PCR.7	.	59,69	1,97	7,67	1,11
Alb.1	2,7	2,5	3,2	3	3,2
Alb.2	.	3,1	4,3	2,7	3,7
Leuco.1	210	4400	200	13700	4700
Leuco.7	.	13400	570	16700	8800
Linf.1	0	1188	0	1370	3102
Linf.7	.	2144	0	3507	5192
OBITO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

	31	32	33	34	35
PACIENTE	DOV	GB0	NVS	SA	ELFO
IDADE	99	144	4	180	182
SEXO	MASC	MASC	FEM	FEM	MASC
COR	PARDO	BRANCO	PARDO	NEGRO	BRANCO
Hipótese Diagnóstica	Miossarcoma de olho E, choque séptico, celulite em face e ombro, Pneumonia, derrame pleural	Síndrome de ativação macrofágica, choque séptico, IRA dialítica	Microcefalia, rubéola congenita, pneumonia, IRpA, sepse grave	Anemia falciforme, Sd. Moya Moya, Herpes labial, infecção relacionada a cateter, choque séptico	Sd. Down, convulsão, ITU de repetição, BCP de repetição, Pneumonia, choque séptico
DIETA	enteral	enteral	enteral	enteral	enteral
DVA	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
IOT	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
ESTATURA	125,3	151	56	158	145
CULTURA	POS	NEG	NEG	POS	NEG
PRISM	12,1	22	15,5	1	7
PESO.1	31	47,5	3,28	65	53
PESO.7	31	47,5	3,2	65	53
P.TRICI.1	15	23	4	31,5	22
P.TRICI.7	14,5	19	5,5	31	22
CLASSIF.1	SOBREPES	SOBREPES	MAG ACE	SOBREPES	SOBREPES
CLASSIF.2	SOBREPES	SOBREPES	MAG ACE	SOBREPES	SOBREPES
ApoA1.1	29,2	36,5	50,7	34	47,2
ApoA1.7	51,9	36,4	94,3	86,4	107,6
ApoA2.1	10,1	30	20	5,8	17,2
ApoA2.7	7,5	5,4	23,9	23,6	30,7
ApoB.1	55,1	59,8	56,1	86,2	47,6
ApoB.7	62,6	157,6	179,2	54,3	61,3
ApoE.1	5,2	2,2	2,2	5,9	4,9
ApoE.7	4,8	19,3	5,8	7,2	2,6
CT.1	62	184	113	113	72
CT.7	91	230	238	117	122
TG.1	227	925	317	112	70
TG.7	102	866	302	287	132
HDL.1	4	7	7	9	16
HDL.7	18	11	21	17	36
LDL.1	13	9	17	82	42
LDL.7	53	7	146	43	60
VLDL.1	45	168	89	22	14
VLDL.7	20	212	71	57	26
PCR.1	229,85	55,55	100,94	46,6	124,9
PCR.7	136,77	159,54	0,91	2,94	5,91
Alb.1	2	1,8	2,3	2,6	2,1
Alb.2	3,5	2,8	3,1	3,7	2,5
Leuco.1	2600	7000	6900	29400	6300
Leuco.7	2400	1200	30800	12600	5900
Linf.1	676	560	4830	5290	1510
Linf.7	288	0	12630	3780	1650
OBITO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

	36	37	38	39	40
PACIENTE	HLSR	PLTS	JPSB	ACS	DCOF
IDADE	200	149	111	25	51
SEXO	MASC	MASC	MASC	MASC	MASC
COR	PARDO	PARDO	BRANCO	NEGRO	PARDO
Hipotese Diagnostica	Osteossarcoma de mandibula, mucosite, neutropenia febril, choque séptico.	Analgesia congênita, endocardite, estafilococcia, IRA dialítica, choque séptico.	Sd. Mieloproliferativa, linfoma não hodgkin, Varicela, pneumonia com derrame pleural, choque séptico	Sd. Wiskott Aldrich, pneumonia bilateral, choque séptico	Hepatoblastoma, hepatectomia, choque séptico
DIETA	enteral	enteral	enteral	enteral	enteral
DVA	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
IOT	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
ESTATURA	170	145	133,5	72	96
CULTURA	POS	POS	POS	NEG	POS
PRISM	1,3	5,5	23,2	8,1	10,8
PESO.1	49	40	30	8	14,8
PESO.7	49	40	30	7,55	14,8
P.TRICI.1	16,5	12,5	11,5	6	11
P.TRICI.7	9	11,5	12	9,7	6,5
CLASSIF.1	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC
CLASSIF.2	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC	EUTROFIC
ApoA1.1	71,6	15,7	9,6	81,9	39,8
ApoA1.7	55,2	15,5	22	117,9	25,1
ApoA2.1	21,2	5	2,3	21,9	13
ApoA2.7	10,1	3,4	6,1	36,5	9,2
ApoB.1	61,2	34,8	125,1	79,9	20,5
ApoB.7	67,1	55,5	127	96,5	61,6
ApoE.1	3,4	3,6	14,6	3,5	2
ApoE.7	8,1	7,4	12,4	4,4	7,5
CT.1	100	52	178	114	44
CT.7	101	71	164	133	88
TG.1	119	63	139	94	85
TG.7	164	79	184	131	101
HDL.1	24	7	8	22	7
HDL.7	15	6	9	38	5
LDL.1	52	32	142	73	20
LDL.7	53	49	118	69	63
VLDL.1	24	13	28	19	17
VLDL.7	33	16	37	26	20
PCR.1	158,84	195,28	184,53	45,74	65,83
PCR.7	30,34	184,54	93,49	2,04	9,19
Alb.1	2,8	1,6	2	2,1	3
Alb.2	2,6	1,3	2,2	2,3	3,2
Leuco.1	160	15100	420	7500	16240
Leuco.7	12600	10200	4000	8600	10600
Linf.1	0	760	0	2480	4870
Linf.7	1890	710	720	1890	2540
OBITO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

8 REFERÊNCIAS

Al-Zaidawi S, Al-Hashimi R. Pre-sepsis biomarker: HDL (High Density Lipoproteins). *World J Pharm Pharm Sci*. 2014; 3(3) 111-120.

Al-Zaidawi S. Novel septicemia biomarker: HDL (High Density Lipoproteins). *Am J Pharm Tech Res*; 2013; 3(6): 561-9

Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo J, Leoni C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006; 91(2):117-20.

Bagdade J, Pedersen BK, Schwenke D, Saremi A, Alaupovic P. Acute effects of interleukin-6 infusion on apo-B-containing lipoprotein subclasses in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011; 71(6):449-55.

Barlage S, Fröhlich D, Böttcher A, Jauhiainen M, Müller HP, Noetzel F, Rothe G, Schütt C, Linke RP, Lackner KJ, Ehnholm C, Schmitz G. ApoE-containing high density lipoproteins and phospholipid transfer protein activity increase in patients with a systemic inflammatory response. *J Lipid Res*. 2001; 42(2):281-90.

Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, Glück T, Fröhlich D, Krämer BK, Rothe G, Schmitz G. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med*. 2009; 35(11):1877-85.

Berbée JF, van der Hoogt CC, Kleemann R, Schippers EF, Kitchens RL, van Dissel JT, Bakker-Woudenberg IA, Havekes LM, Rensen PC. Apolipoprotein CI stimulates the response to lipopolysaccharide and reduces mortality in gram-negative sepsis. *FASEB J*. 2006; 20(12):2162-4.

Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR, Barie PS. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004; 5(1):39-49.

Botrán M, López-Herce J, Mencía S, Urbano J, Solana MJ, García A, Carrillo A. Relationship between energy expenditure, nutritional status and clinical severity before starting enteral nutrition in critically ill children. *Br J Nutr*. 2011; 105(5):731-7.

Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol*. 2010; 2010:354047.

Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition*. 2001; 17(7-8):548-57.

Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazuzta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Kache S, Skippen P, Torres A, von Dessauer B, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009; 37(2):666-88.

Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res*. 1989; 30(1):39-49.

Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJA. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med*. 2010; 36(5):735-49.

Cappi SB, Noritomi DT, Velasco IT, Curi R, Loureiro TC, Soriano FG. Dyslipidemia: a prospective controlled randomized trial of intensive glycemic control in sepsis. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4):634-41.

Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5(2):153-8.

Casas AT, Hubsch AP, Doran JE. Effects of reconstituted high-density lipoprotein in persistent gram-negative bacteremia. *Am Surg*. 1996; 62(5):350-5.

Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D, Harbarth S, Luyasu S, Graf JD, Dayer JM, Ricou B. Low apolipoprotein A-1 level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):632-7.

Chiara C, Giovannini I, Giuliente F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F, Clemente G, Murazio M, Nuzzo G. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *J Crit Care*. 2010; 25(2):361.

Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33(8):1688-93.

Contreras-Duarte S, Varas P, Awad F, Busso D, Rigotti A. Protective role of high density lipoproteins in sepsis: basic issues and clinical implications. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31(1):34-43.

Costa GA, Delgado AF, Ferraro A, Okay TS. Application of the Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65(11): 1087-92.

Dai L, Datta G, Zhang Z, Gupta H, Patel R, Honavar J, Modi S, Wyss JM, Palgunachari M, Anantharamaiah GM, White CR. The apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F prevents defects in vascular function in endotoxemic rats. *J Lipid Res*. 2010; 51(9):2695-705.

de Bont N, Netea MG, Demacker PN, Verschueren I, Kullberg BJ, van Dijk KW, van der Meer JW, Stalenhoef AF. Apolipoprotein E knock-out mice are highly susceptible to endotoxemia and *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Lipid Res.* 1999; 40(4):680-5.

de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition.* 2012; 28(3):267-70.

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 S Paulo.* 2000; 55:3-8

Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Costa Vaz FA. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics.* 2008; 63:357-62.

Emancipator K, Csako G, Elin RJ. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect Immun.* 1992; 60(2):596-601.

Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(3):357-62.

Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcome from critical illness. *Pediatric Clin North Am.* 2008; ;55(3):647-68.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2-8.

Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, Barie PS, Rubin AL. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2001; 29(9):1563-8.

Grion CM, Cardoso LT, Perazolo TF, Garcia AS, Barbosa DS, Morimoto HK, Matsuo T, Carrilho AJ. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(4):330-8.

Guo L, Ai J, Zheng Z, Howatt DA, Daugherty A, Huang B, Li XA. High density lipoprotein protects against polymicrobe-induced sepsis in mice. *J Biol Chem*. 2013; 288(25):17947-53.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 10ª ed. São Paulo: Sarvier, 2002. Cap. 68, p. 729-737.

Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, Grynberg A, Hummel S, Junien C, Koletzko B, Lewis S, Renz H, Symonds M, Gros M, Harthoorn L, Mace K, Samuels F, van Der Beek EM. Metabolic imprinting, programming and epigenetics - A review of present priorities and future opportunities. *Br J Nutr*. 2010; 104 Suppl 1:S1-25.

Hoofnagle AN, Heinecke JW. Lipoproteomics: using mass spectrometry based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J Lipid Res*. 2009; 50(10):1967-75.

Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(11):1048-52.

Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunossupression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new approach. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(3):260-8.

Hudgins LC, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Saal SD, Jiang XC, Seidman CE, Tremaroli JD, Lai J, Rubin AL. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res.* 2003; 44(8):1489-98.

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(2):223-32.

Jiao YL, Wu MP. Apolipoprotein A-I diminishes acute lung injury and sepsis in mice induced by lipoteichoic acid. *Cytokine.* 2008; 43(1):83-7.

Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20(5):590-6.

Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammatory induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000; 181 (Suppl3):S462-72

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2ª ed. Blackwell Science: Massachusetts, 2006. p. 502.

Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, Kwak YH, Kim K. 4F, apolipoprotein AI mimetic peptide, attenuates acute lung injury and improves survival in endotoxemic rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72(6):1576-83.

Lagrost L, Girard C, Grosjean S, Masson D, Deckert V, Gautier T, Debomy F, Vinault S, Jeannin A, Labbé J, Bonithon-Kopp C. Low preoperative cholesterol level is a risk factor of sepsis and poor clinical outcome in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2014; 42(5):1065-73.

Leite HP, de Lima LF, de Oliveira Iglesias SB, Pacheco JC, de Carvalho WB. Malnutrition may worsen the prognosis of critically ill children with hyperglycemia and hypoglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(3):335-41.

Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, Ravani I, Gogos CA. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care.* 2014; 29(5):723-7.

Lépori LR. *Miniatlas colesterol y aterosclerosis*. Buenos Aires: Soriak, 2003. p. 15-33.

Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun.* 2001; 69(5):2821-8.

Levels JH, Lemaire LC, van den Ende AE, van Deventer SJ, van Lanschot JJ. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2003; 31(6):1647-53.

Levels JH, Pajkrt D, Schultz M, Hoek FJ, van Tol A, Meijers JC, van Deventer SJ. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771(12):1429-38.

Li L, Thompson PA, Kitchens RL. Infection induces a positive acute phase apolipoprotein E response from a negative acute phase gene: role of hepatic LDL receptors. *J Lipid Res*. 2008a; 49(8):1782-93.

Li Y, Dong JB, Wu MP. Human ApoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice. *Eur J Pharmacol*. 2008b; 590(1-3):417-22.

Lüthold S, Berneis K, Bady P, Müller B. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(7):573-9.

Mărginean O, Pitea AM, Voidăzan S, Mărginean C. Prevalence and assessment of malnutrition risk among hospitalized children in Romania. *J Health Popul Nutr*. 2014; 32(1):97-102.

McDonald MC, Dhady P, Cockerill GW, Cuzzocrea S, Mota-Filipe H, Hinds CJ, Miller NE, Thiernemann C. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock. *Shock*. 2003; 20(6):551-7.

Mehta NM, Duggan CP. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(5):1143-60.

Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiernemann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med.* 2007; 33(1):13-24.

Nelson DL, Cox MM. *Lehninger princípios de bioquímica*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002a. Cap. 11, p. 280-330.

Nelson DL, Cox MM. *Lehninger princípios de bioquímica*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002b. Cap. 21, p. 599-637.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. 4ª ed. Illinois: Richard D. Irwing, 1996. 1408p.

Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr.* 2008; 27(1):72-6.

Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988; 16(11):1110-6.

Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(2), 101-8.

Prieto MB, Cid JL. Malnutrition in the critically ill child: the importance of enteral nutrition. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8(11):4353-66.

Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006; 116(12):3090-100.

Rocha GA, Rocha EJ, Martins CV. The effects of hospitalization on the nutritional status of children. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(1):70-4.

Sharifov OF, Xu X, Gaggar A, Grizzle WE, Mishra VK, Honavar J, Litovsky SH, Palgunachari MN, White CR, Anantharamaiah GM, Gupta H. Anti-inflammatory mechanisms of apolipoprotein A-I mimetic peptide in acute respiratory distress syndrome secondary to sepsis. *PLoS One*. 2013; 8(5):e64486.

Sierra R, Rello J, Bailén MA *et al*. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004; 30(11), 2038-45.

Silva FM, Bermudes AC, Maneschy IR, Zanatta Gde A, Feferbaum R, Carvalho WB, Tannuri U, Delgado AF. Impact of early enteral nutrition therapy on morbimortality reduction in a pediatric intensive care unit: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(6):563-70

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2):206-17.

Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatr Res*. 2013; 73(4 Pt 2):531-42.

Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(9):1219-37.

Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13(2):177-83.

Tiwari LK, Singhi S, Jayashree M, Baranwal AK, Bansal A. Hypoalbuminemia in critically sick children. *J Crit Care Med*. 2014; 18(9):565-9.

van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(5):1359-66.

Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation*. 2001; 103(18):2283-8.

Van Oosten M, Rensen PC, Van Amersfoort ES, Van Eck M, Van Dam AM, Breve JJ, Vogel T, Panet A, Van Berkel TJ, Kuiper J. Apolipoprotein E protects against bacterial lipopolysaccharide-induced lethality. A new therapeutic approach to treat gram-negative sepsis. *J Biol Chem*. 2001; 276(12):88200-4.

Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33(7):1610-5.

Vicent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11(3):265-275.

Vreugdenhil AC, Snoek AM, van 't Veer C, Greve JW, Buurman WA. LPS binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhance endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J Clin Invest*. 2001; 107(2):225-34.

- Vyroubal P, Chiarla C, Giovannini I, Hyspler R, Ticha A, Hrnčiarikova D, Zadák Z. Hypcholesterolemia in clinically serious conditions - Review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008; 152(2):181-9.
- Wang C, Wang Y, Wang A, Fu P, Yang Y. The diagnostic value of apolipoprotein E in pediatric patients with invasive bacterial infections. *Clin Biochem.* 2012; 45(3):215-8.
- Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med.* 2007; 33(1):25-35.
- Wu A, Hinds CJ, Thiernemann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock.* 2004; 21(3):210-21.
- Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med.* 1994; 180(3):1025-35.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013. 10(4 Supl. 1):1-22.

Yildiz B, Ucar B, Aksit A, Aydogdu SD, Colak O, Colak E. Diagnostic values of lipid and lipoprotein levels in late onset neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41(4):263-7.

Zaloga GP. Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit Care Med.* 1999; 27:259-61.

Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, Feferbaum R, Okay TS. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011; 35(4):523-9.

Zhang Z, Datta G, Zhang Y, Miller AP, Mochon P, Chen YF, Chatham J, Anantharamaiah GM, White CR. Apolipoprotein A-I mimetic peptide treatment inhibits inflammatory responses and improves survival in septic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(2):H866-73.

APÊNDICES

Apêndice A - Pediatric Risk of Mortality Score

TABELA 2 – PRISM (Pediatric Risk of Mortality) – Variáveis fisiológicas

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
Frequência cardíaca (bpm)	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
Frequência respiratória (rpm)	61-90	51-90	1
	> 90	> 90	5
	Apnéia	Apnéia	5
PaO ₂ / FiO ₂ *	Todas as idades		
	200-300		2
	< 200		3
PaCO ₂ (mmHg)**	Todas as idades		
	51-65		1
	> 65		5
Escala de Coma de Glasgow***	Todas as idades		
	< 8		6
Reações pupilares	Todas as idades		
	Anisocóricas ou dilatadas		4
	Fixas e dilatadas		10
TP/TPa	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		
	3-3,5		1
	6,5-7,5		1
	< 3,0		5
	> 7,5		5
Cálcio (mg/dl)	Todas as idades		
	7-8		2
	12-15		2
	< 7		6
	> 15		6
Glicemia (mg/dl)	Todas as idades		
	40-60		4
	250-400		4
	< 40		8
	> 400		8
Bicarbonato (mEq/l)****	Todas as idades		
	< 16		3
	> 32		3

Adaptada de Pollack et al.

* Não deve ser realizado em pacientes com *shunt* intracardíaco nem insuficiência respiratória crônica; é necessário amostra arterial.

** Pode ser realizado com amostra de sangue capilar.

*** Não pode ser realizado em pacientes com sedação, paralisia, anestesia nem disfunção neurológica crônica.

**** Podem ser utilizados os valores medidos.

Fonte: <http://wp.oktiva.com.br/comint/files/2009/03/prism.pdf>

Apêndice B - Artigo publicado

REV ASSOC MED BRAS. 2013;59(6):563-570

Revista da
ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br

Original article

Impact of early enteral nutrition therapy on morbimortality reduction in a Pediatric Intensive Care Unit: A systematic review[☆]

Fernanda Marchetto da Silva^{a,b,*}, Ana Carolina Gouvea Bermudes^{b,c}, Ivie Reis Maneschy^b, Graziela de Araújo Costa Zanatta^{b,c}, Rubens Feferbaum^d, Werther Brunow de Carvalho^d, Uenis Tannuri^e, Artur Figueiredo Delgado^f

^a Ambulatory of Specialties, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
^b Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
^c Pediatric Intensive Care Unit, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
^d Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
^e Discipline of Pediatric Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
^f Post-graduation Program in Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

<p>ARTICLE INFO</p> <p>Article history: Received 3 August 2012 Accepted 4 June 2013</p> <p>Keywords: Critical care Nutritional therapy Malnutrition Child mortality Palavras-chave: Cuidados críticos Terapia nutricional Desnutrição Mortalidade na infância</p>	<p>A B S T R A C T</p> <p>Objective: To assess the impact of early introduction of enteral nutrition therapy on morbidity and mortality reduction in a pediatric intensive care unit.</p> <p>Methods: A search was performed in the literature of the last 10 years in English, with the target population of individuals aged 1 month to 18 years admitted to pediatric intensive care units in the PubMed, Lilacs and Embase databases using the keywords: Critical Care, Nutritional Support and Nutrition Disorders or Malnutrition.</p> <p>Results: Despite advances in the quality of clinical care, the prevalence of malnutrition in hospitalized children remains unchanged in the last 20 years (15-30%) and has implications for the time of admission, course of illness and morbidity. Malnutrition is common and is often poorly recognized and therefore, untreated. Nutritional therapy is an essential part in the treatment of severely ill pediatric patients who have hypercatabolic protein state, which can be minimized with an effective nutritional treatment plan. In this study, we reviewed publications which have shown that there is still a paucity of randomized and controlled studies with good statistical treatment in relation to enteral nutritional therapy with outcomes related to morbidity and mortality. The current guidelines for nutritional therapy in these patients are largely based on expert opinion and data extrapolated from adult studies and studies in healthy children.</p>
--	--

[☆] Study conducted at Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
^{*} Corresponding author.
 E-mail: fernanda.marchetto@gmail.com (F.M. Silva).

2255-4823/\$ - see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Conclusion: The scientific evidence on the use of enteral nutrition therapy in improving the development of critically ill pediatric patients is still scarce and further studies are needed focusing on it, and better guidelines must be formulated.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

O impacto da introdução precoce de terapia nutricional enteral na redução da morbimortalidade na Terapia Intensiva Pediátrica: uma revisão sistemática

R E S U M O

Palavras chave:
Câncer de recto
Radioterapia
Estadificação preoperatoria

Objetivo: Avaliar o impacto da introdução precoce de terapia nutricional enteral na redução da morbimortalidade em unidades de terapia intensiva pediátrica.

Métodos: Pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Lilacs e Embase dos últimos 10 anos, em língua inglesa e população-alvo de indivíduos de 1 mês de idade a 18 anos, internados em unidades de terapia intensiva pediátrica, usando as palavras-chave: Critical Care, Nutritional Support e Nutrition Disorders or Malnutrition.

Resultados: Apesar dos avanços na qualidade dos cuidados clínicos, a prevalência de desnutrição em crianças hospitalizadas permanece imutável nos últimos 20 anos (15-30%) e tem implicações no tempo de internação, curso da doença e morbidade. A desnutrição é comum e é com frequência pouco reconhecida e então, não tratada. A terapia nutricional é parte essencial no tratamento dos pacientes pediátricos gravemente doentes que apresentam estado de hipermetabolismo proteico, que pode ser minimizado com um plano terapêutico nutricional efetivo. Neste estudo, foram revisadas publicações que mostraram que ainda há uma escassez de pesquisas controladas e randomizadas com bom tratamento estatístico em relação à terapia nutricional enteral com desfecho relacionado à morbimortalidade. As diretrizes atuais para terapia nutricional desses pacientes são amplamente baseadas na opinião de experts e em dados extrapolados de estudos em adultos, bem como de estudos realizados em crianças saudáveis.

Conclusão: A evidência científica na utilização de terapia nutricional enteral na melhora da evolução dos pacientes pediátricos gravemente doentes ainda é escassa e são necessários novos estudos focados nisso, além de diretrizes mais bem-formuladas.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introduction

Malnutrition is a continuous process that begins with inadequate nutrient intake followed by functional and metabolic changes that lead to loss of body composition, resulting in growth and muscle strength impairment, as well as increasing the risk of aspiration pneumonia with a negative impact on brain growth and development, which may increase the length of hospital stay and hospital costs.¹⁻⁷ It should be emphasized that malnutrition is a disease with adverse consequences on body composition and function and not just a change in the body appearance and shape.⁵

Approximately 15-55% of patients admitted to any hospital have malnutrition, especially those critically-ill admitted at pediatric intensive care units (ICUs), with a mortality rate of 9-38%. A part of them arrive at the hospital in an already malnourished state; however, most of them develop malnutrition during hospitalization due to hypercatabolism caused by sepsis, shock and inflammation, which rapidly leads to decreased lean body mass, impaired function of vital organs

and destruction of immune processes, consuming as much as 30-50% more energy from the individual.^{3,5,7-14}

Nutrition is an important part of the treatment of critically-ill children. The onset of early nutritional therapy and an appropriate therapeutic plan can reverse hypercatabolism. Adequate nutritional support focused on the patient's nutritional risk, especially when he or she cannot be fed orally, aims to improve resistance to infections, promote wound healing and reduce morbidity and mortality of critically-ill malnourished patients, preventing loss of muscle protein, as that survival of critically-ill patients is inversely proportional to the loss of lean mass.^{4,6-8,14-16}

Enteral nutrition is always the first option when there is no gastrointestinal involvement, as it inhibits the intestinal mucosa atrophy, reducing the incidence of bacterial translocation, in addition to being less expensive. However, if this is not a possibility, parenteral nutrition should be used as a source of macro and micronutrient uptake or as supplement to the enteral nutrition.^{4,10}

In order to treat these patients, it is desirable to design an appropriate treatment plan, considering the indication

of nutritional therapy, side effects and available feeding techniques. One should take into consideration the patient's clinical history, physical and laboratory assessment (especially micronutrient levels such as zinc, calcium and magnesium), use of drugs and alcohol, gastrointestinal function, including dentition, swallowing and absorption.^{3,14}

The follow-up of this treatment plan should emphasize aspects of the consequences of malnutrition, such as decreased lean body mass, fatigue and depression, food intake and vital functions.^{3,14} The results of this plan and its follow-up should be communicated to all professionals involved, including those who treat the patient in future consultations after discharge or those who will treat the patient after hospital transference.⁴

Methods

A research was performed by two independent reviewers, in the PubMed, Embase and Lilacs databases, using the following key words: Critical Care, Nutritional Support and Nutrition Disorders or Malnutrition. The filters were articles published in the last 10 years, in the English language and the target population aged from 1 month of to 18 years. Letters, editorials and commentary articles were excluded. A total of 261 articles were found.

At a later phase, the two reviewers independently selected the articles based on titles and abstracts, excluding those that were reviews and of which populations were not related to the theme and thus, five articles were included. At another moment, the two reviewers met with a third researcher (expert), who suggested the inclusion of another article that was considered relevant to the study.

Article selection was directed to meet the questions structured in the PICO methodology (Population, Intervention, Comparison and Outcome). The population consisted of critically-ill pediatric patients admitted to tertiary intensive care units, excluding the neonatal period; the intervention included morbimortality, evaluating the nutritional therapeutic plan defined during hospitalization in the ICU; the comparison was made with other studies in which there was no therapeutic plan for enteral nutritional therapy for critically-ill patients; and finally, the outcome sought to minimize morbimortality with enteral nutritional therapy. The degree of recommendation and level of evidence used in this study results are based on the model proposed by the BMA¹⁷ (2008).

Results

Article selection was performed as shown in Figure 1. Of the six selected articles, two were carried out in Burn Units and four in General Pediatric ICUs. The data are shown in Table 1.

Gottschlich et al.¹⁸ studied 77 children admitted to a Burn Unit with a mean of 52.5 ± 2.3 of burned body surface area (BSA), mean age 9.3 ± 0.5 years, who were randomized to receive enteral nutrition within 24 hours or after 48 hours of hospitalization. The groups were homogenous in terms of percentage of burned BSA, age, sex, presence of inhalation

Fig. 1 – Flowchart of article selection.

injury, need for mechanical ventilation and weight at admission and there was no statistically significant difference regarding mortality (11% vs. 8%, $p = 0.9999$) between them. Regarding morbidity, nutritional assessment was performed, which showed no significant weight loss in both groups and no patient had gastric aspiration.

Khorasani et al.¹⁹ studied 688 children with a mean burned BSA $> 20\%$ who were randomized to receive early-onset enteral nutrition in the first 3-6 hours post-injury or after 48 hours. The groups were homogenous according to age, weight, percentage of burned BSA, cause of burn, time of debridement start, antibiotic therapy and number of grafts. In the group of early-onset enteral feeding, lower mortality (8.5% vs. 12%) was observed, as well as shorter hospital stay ($12.6 \pm 1.3 \times 16.4 \pm 3.7$ days) and less weight loss in relation to admission ($3\% \times 9\%$) ($p < 0.05$ for all variables).

Briassoulis et al.²⁰ randomized 25 patients to receive intervention (I) formula, which consisted of enteral nutrition supplemented with glutamine, arginine, antioxidants, omega 3 fatty acids, and another 25 patients to receive the control (C) formula, which consisted of enteral nutrition for critically-ill children modified for age. The groups were similar regarding demographic and clinical characteristics, as well as nutritional indices on the first day. There was no difference in mortality (12% Group I vs. 4% Group C, $p > 0.05$) and length of hospital stay (13×11.5 days, $p > 0.05$).

Van Waadendurg et al.²¹ randomized 10 children with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation to receive a standard formula and other 10 children to receive formula enriched with calories and protein. The duration of mechanical ventilation and length of ICU stay did not change significantly between groups ($5.5 \pm 0.7 \times 7.1 \pm 2.2$ days and 9.0 ± 2.7 vs. 6.7 ± 0.7 days, respectively, $p > 0.05$). The intake of calories and protein was higher in the intervention group (112×82 kcal/kg/day and 2.8×1.5 g/kg/day; $p < 0.01$), as well as nitrogen balance (297×123 mg/kg/day, $p < 0.05$).

Table 1 – Research data.

Author	Year	Population	Intervention	Study design	Results	Level of evidence	Degree of recommendation
Gottschlich et al. ¹⁹	2002	72 children > 3 years old admitted in a Pediatric Intensive Care Unit in the first 24 hours after the burn, with > 25% burned body surface area (BSA)	After admission, patients were randomized to receive enteral feeding within the first 24 hours of hospitalization or conventional treatment with enteral feeding after 48 hours of hospital admission	Prospective cohort study randomized to evaluate the effect of the enteral nutritional and clinical as well as the adverse effects of early enteral nutrition in pediatric patients with body surface area > 25% of burned patients were randomized in each group	There was no difference in nitrogen balance in both groups, but the group receiving diet after 48 hrs showed caloric deficit in the first and second weeks post-injury ($p < 0.001$ and $p = 0.022$, respectively). There was no difference in the level of inflammation, infection, diarrhea, time of hospitalization and mortality	1B	A
Brassoulis et al. ²⁰	2005	50 patients admitted to a pediatric ICU aged 7 months to 18 years, on mechanical ventilation for at least 5 days and enteral feeding started within the first 12 hours of admission	During the first 12 hours, patients were randomized to receive the intervention formula (I) which consisted of enteral nutrition supplemented with glutamine, arginine, antioxidants, omega 3 fatty acids or the conventional formula (C) consisting of enteral nutrition for critically-ill children modified to age	Controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate nitrogen balance, nutritional and clinical indices, and antioxidant catalysts in two groups of pediatric patients receiving immunologically enhanced diet and conventional early-onset enteral nutrition. 25 patients received the intervention formula (I) and 25 patients received the control (C) formula	The intake of protein, calories and nitrogen was equal between groups. Nutritional indices and antioxidant catalysts improved during nutritional support. All patients had negative nitrogen balance (NB) during the first 24 hours of admission; 24 hours after admission, NB became positive in 40% of patients in group C and in group I it was positive on day 5 in 64% of patients. These differences are significant for both groups, although the mean of NB became positive on day 5 in group I ($p < 0.001$), the mean remained negative in group C ($p < 0.001$). There was no difference in mortality and length of stay	1B	B

(Continues)

Table 1 – Research data. (Continuation)

Author	Year	Population	Intervention	Study design	Results	Level of evidence	Degree of recommendation
Waardendurg et al. ¹⁵	2009	20 infants between 4 weeks and 12 months of age with acute respiratory failure secondary to RSV. Bronchiolitis + need for mechanical ventilation	Infants were randomized within 24 hours of admission to receive standard formula or formula enriched with calories and protein for 5 days	Double-blind controlled study comparing the nutritional effects between formula enriched with calories and protein (2.6 g prot. and 100 kcal/100 mL) and standard infant formula (1.4 g prot., and 67 kcal/100 mL). 10 patients were randomized in each group	There was no difference in duration of mechanical ventilation and length of ICU stay. The intake of calories and protein was higher in the intervention group (112 ± 82 kcal/kg/day and 2.8 ± 1.5 g/kg/day - $p < 0.01$) as well as nitrogen balance (297 ± 122 mg/kg/day - $p < 0.05$)	1B	A
Khorasani et al. ²¹	2010	688 children aged 1 month to 12 years old with more than 10% of burned body surface area without concomitant chronic diseases, admitted in a Pediatric Burn Unit	The children were randomized on the day of admission to receive conventional intravenous resuscitation and introduction of enteral nutrition after 48 hours or enteral resuscitation and early-onset enteral nutrition through a nasogastric tube within 3 to 6 hours after injury	Prospective cohort study randomized to evaluate the efficacy and safety of early enteral nutrition in pediatric burn victims. 366 patients were randomized to receive early-onset enteral feeding and 322 patients to receive enteral nutrition within 48 hours of admission	The mortality in the group receiving early enteral diet was lower (8.5% vs. 12%, $p < 0.05$), length of hospital stay was shorter (12.6 ± 1.3 vs. 16.4 ± 3.7 days, $p < 0.05$) and there was less weight loss at the discharge when compared to the admission (3%, 9%, $p < 0.05$)	1B	A
Zamberlan et al. ⁷	2011	90 patients admitted to a tertiary pediatric ICU, aged 1-18 years, with a hospital stay longer than 7 days in the period of 1 year	Description of the restrictions, monitoring and complications associated with Nutritional Therapy in tertiary pediatric ICU	Descriptive, prospective study. Anthropometric measurements were performed (weight, height / estimated length or height, arm circumference and triceps skinfold thickness. Calculation of daily macronutrient and micronutrient intake	After 1 week of hospitalization, the mean amount of calories offered was 82 kcal/kg/day (± 47 kcal/kg/day) and protein intake was 2.7 g/kg/day (± 1.9 g/kg/day). Parenteral nutrition was used in 10% of patients. There was a significant difference in z-score of arm circumference for age ($p < 0.001$) and mean triceps skinfold thickness ($p < 0.001$) between the first day and the seventh day of hospitalization	2C	B

(Continues)

Table 1 – Research data. (Continuation)

Author	Year	Population	Intervention	Study design	Results	Level of evidence	Degree of recommendation
Medha et al. ¹⁴	2010	117 patients from newborns to 36 years admitted during the 4 weeks of the study in a tertiary intensive care unit with a minimum stay of 24 hours	After admission, data were collected from patients who had received at least 24 hours EN on: time of start of the diet, route of administration, EN intolerance and any interruption of the administration of EN	Prospective cohort observational study to identify risk factors associated with preventable EN interruption in critically-ill patients admitted to a multidisciplinary tertiary ICU	68% of patients received EN for at least 24 hours during hospitalization. Among these patients, 75% started EN until the third day of hospitalization. EN was interrupted in 30% of patients with a mean of 3.7 times per patient. Avoidable interruptions were more frequent in patients < 1 year ($p < 0.006$). Patients with longer hospital stay and greater delay starting EN showed more interruptions ($p < 0.01$). Patients with preventable interruptions were 3x more likely to use PN and needed significantly more time to reach their caloric goals	2B	B

EN, enteral nutrition.

Zamberlam et al.¹⁰ demonstrated that 80% of patients received enteral nutrition (complete polymeric diet according to the age, when the administration route was gastric and oligomeric diet when the administration route was post-pyloric) and 35% received oral feeding. After a week of hospitalization, the mean amount of calories offered was 82 kcal/kg/day ($\pm$ 47 kcal/kg/day) and the amount of protein offered was 2.7 g/kg/day ($\pm$ 1.9 g/kg/day). Parenteral nutrition was used in 10% of patients. There was a significant difference in z-score of arm circumference for age ($p < 0.001$) and mean triceps skinfold thickness ($p < 0.001$) between the first day and the seventh day of hospitalization.

Metha et al.²² demonstrated that 68% of the patients received enteral nutrition (EN) for at least 24 hours during hospitalization. Among these patients, 75% started EN until the third day of hospitalization. EN was interrupted in 24 patients (30%) with a mean of 3.7 times per patient (1483 hours without receiving EN). The interruption was considered avoidable in 58% of the episodes in 15 patients. Avoidable interruptions were more frequent in patients younger than 1 year ($p < 0.006$). Patients with longer hospital stays and greater delay starting EN showed more interruptions ($p < 0.01$). Patients with avoidable interruptions were three times more likely to use parenteral nutrition and needed significantly more time to reach their caloric goals.

Discussion

Despite advances in the quality of clinical care, the prevalence of malnutrition in hospitalized children has remained unchanged over the past 20 years and has implications for the time of hospitalization, course of disease and morbidity. Malnutrition is common among those children, and is often poorly recognized and therefore, goes untreated. The reported prevalence of malnutrition in pediatric hospitals is around 15-30% of patients. Children admitted to the ICU are at risk of change in the nutritional status and anthropometric measures over time.^{1,22} The energy deficit accumulated in the first days of hospitalization in critically-ill patients may have an important role in clinical outcomes and length of ICU stay.²³

Nutritional therapy is an essential part in the treatment of critically-ill pediatric patients and inadequate nutrition therapy is associated with increased morbidity and mortality. This is particularly true in patients with prolonged ICU length of stay. The majority of patients with a defined therapeutic plan can achieve the established calorie-protein and micronutrient goals within the first 5 days of hospitalization with early-onset enteral nutritional therapy (within 72 hours).

Critically-ill patients may have reduced energy demand for several reasons, such as the use of sedation and analgesic agents that decrease the basal metabolic rate, the energy required for activity is minimal, especially if the patient is on mechanical ventilation and patients during severe metabolic stress are in a catabolic state and are not growing.^{7,24,25} However, most critically-ill children show a protein hypercatabolic state, with high consumption of endogenous reserves, which can be minimized with an effective therapeutic plan.

Enteral nutritional therapy is supported as it reduces intestinal mucosa atrophy and decrease intestinal permeability, with consequent reduction in the incidence of bacterial translocation and septic complications, as well as being of lower cost and more physiological.¹¹ There are three major obstacles to providing nutritional supply to critically-ill pediatric patients: fluid restriction, gastrointestinal intolerance and diet interruptions caused by procedures or after the performance of tests.⁷

In the study by Mehta et al.²² carried out in a tertiary pediatric ICU to identify risk factors associated with avoidable interruptions of enteral nutrition, it was shown that despite the early onset of diet infusion, it was interrupted numerous times, some in avoidable situations, which led to a three-fold increase in the use of parenteral nutrition and significant delay in achieving the caloric goals. The study had no statistical power to detect results such as infectious complications, long-term morbidity and mortality.²²

In patients with gastrointestinal intolerance, trophic feeding may be instituted, which is also called minimal enteral nutrition, that is, to supply small volumes of diet (10-15 mL/kg/day) with no intention of providing adequate calories for growth, but enough to exert trophic effects on the intestinal mucosa improving milk tolerance, reducing sepsis and length of hospital stay.^{26,27}

In this study, literature articles published in the past 10 years were systematically reviewed, totaling six original articles, showing that studies in children are still less than expected when compared with the number of publications in adults. There is a paucity of randomized controlled studies performed in children, mainly regarding enteral nutritional therapy with morbimortality-related outcomes. Current guidelines for nutrition therapy in critically-ill pediatric patients are largely based on the opinion of experts and data extrapolated from studies carried out in adults, as well as studies in healthy children.⁷

According to a literature review carried out on adults by Zaloga et al.,²⁸ the majority of prospective controlled studies support the idea that early-onset enteral nutritional therapy improves clinical outcomes in critically-ill patients. Using an evidence-based approach, the recommendation for the use of early enteral nutrition in these patients is a grade A recommendation.¹⁷

Evidence-based studies for enteral nutritional therapy in pediatrics that were reviewed in this study mention the level of evidence 1B, which are randomized controlled trials with narrow confidence interval, the level of evidence 2B, which are cohort studies including randomized clinical trials of lower quality, and 2C, which is the observation of therapeutic results. This result shows that further randomized studies with best scientific treatment in pediatric patients are lacking.¹⁷

However, the selected studies may suggest a higher degree of recommendation for early-onset enteral nutrition therapy in reducing morbidity and mortality, helping to construct guidelines, flowcharts and standards for pediatric intensive care with secondary and mainly tertiary care level.

Thus, studies that prioritize results from established therapeutic plans, such as the studies by Mehta et al.,²⁹ Briassoulis et al.²⁴ and Taylor et al.³⁰ or that identify

well-defined effects regarding the progression of nutritional assessment, such as that by Zamberlam et al.¹⁰ can improve the content of guidelines and flowcharts. After establishing a treatment plan, it is very important to follow strict guidelines provided to the entire multidisciplinary team of intensive care, so there is no inadvertent interruption and worsening in morbimortality (Mehta et al.²³).

Conclusion

The scientific evidence for the use of enteral nutritional therapy in improving the evolution of critically-ill pediatric patients is still scarce. Further studies with better design and statistical analysis are needed, according to the evaluation of the systematic review. In addition, guidelines for prioritizing pre-established therapeutic plans may be better formulated.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Agostoni C, ESPGHAN committee in Nutrition. The Need for Nutrition Support Teams in Pediatric Units A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:8-11.
- Malnutrition Advisory Group (MAG). Guidelines for detection and management of malnutrition. Redditch: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; 2000.
- Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr.* 2002; 21:461-8.
- Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition.* 2001;17:548-57.
- Hartman C, Shamir R, Hecht C, Koletzko B. Malnutrition screening tools for hospitalized children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:303-9.
- Soylu OB, Unalp A, Uran N, Dizdärer G, Ozgonul FO, Conku A, Ataman H, Ozturk AA. Effect of nutritional support in children with spastic quadriplegia. *J Pediatr Neurol.* 2008;39:330-4.
- Flaring U, Finkel Y. Review article. Nutritional support to patients within the pediatric intensive setting. *Paediatr Anaesth.* 2009;19:300-12.
- Fox JV, Miller J, McClung M. Nutritional support in the critically injured. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16:559-69.
- Gur AS, Atahan K, Aladag I, Durak E, Cokmez A, Tarcan E, Tavusbay C. The efficacy of nutrition risk screening-2002 (NRS-2002) to decide on the nutritional support in general surgery patients. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110:290-2.
- Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, Feferbaum R, Okay TS. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:523-9.
- Peter JV, Moran JL, Phillips Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients [Review article]. *Crit Care Med.* 2005;33:213-20.
- Mehta NM, Bechard LJ, Dolan M, Ariagno K, Jiang H, Duggan C. Energy imbalance and the risk of overfeeding in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:398-405.
- Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, van Buuren S, Büller H, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr.* 2004;23:223-32.
- Mehta NM, Bechard JL, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children – an international multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2012;40:1-8.
- Jie B, Jiang Z, Nolan MT, Efron DT, Zhu S, Yu K, Kondrup J. Impact of nutritional support on critical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition.* 2006;26:1088-93.
- Allison SP. What is the goal of nutrition in the intensive care unit? Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program. 2003;8:119-32.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Projeto Diretrizes. São Paulo; 2008 [accessed 20 Apr 2012]. Available at: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf
- Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, Khoury J, Kagan RJ, Warden GD. An evaluation of the safety of early vs delayed enteral support and effects on clinical, nutritional and endocrine outcomes after severe burns. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:401-15.
- Khorasani EN, Mansouri F. Effect of early enteral nutrition on morbidity and mortality in children with burns. *Burns.* 2010;36:1067-71.
- Briassoulis G, Filippou O, Hatzis E, Papassotiropoulos I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2005; 21:799-807.
- Van Waardenburg DA, Betue CT, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, Joosten KE. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2009;28:249-55.
- Mehta N, McAleer D, Hamilton S, Naple E, Leavitt K, Mitchell P, et al. Challenges to Optimal Enteral Nutrition in a Multidisciplinary Pediatric Intensive Care Unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:38-45.
- Singer P, Pichard C, Heidegger CP, Wernerman J. Considering energy deficit in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:170-6.
- Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson AE. Energy expenditure in critically ill children. *Crit Care Med.* 2000;28:1166-72.
- Agus MS, Jakšić T. Nutritional support of the critically ill child. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:470-81.
- Mishra S, Agarwal R, Deorari MJA, Paul VK. Minimal enteral nutrition. *Indian J Pediatr.* 2008;27:567-9.
- Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeds for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
- Zaloga GP. Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit Care Med.* 1999;27:259-61.
- Metha NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guideline: nutrition support of critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:260-76.
- Taylor RCP, Preedy V et al. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:176-80.