



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PAULA BRIGATTO SIMÕES GOLUCCI

*PERFIL LIPÍDICO E HEPÁTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS E A TERAPIA DE
NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL*

CAMPINAS

2017

ANA PAULA BRIGATTO SIMÕES GOLUCCI

*PERFIL LIPÍDICO E HEPÁTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS E A TERAPIA DE
NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PROF^º DR. ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA

COORIENTADOR: PROF^º DR. ANTONIO FERNANDO RIBEIRO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA ANA PAULA BRIGATTO SIMÕES GOLUCCI, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA E COORIENTADA PELO PROF DR. ANTONIO FERNANDO RIBEIRO.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

G584p Golucci, Ana Paula Brigatto Simões, 1984-
Perfil lipídico e hepático de pacientes pediátricos e a terapia de nutrição
parenteral total / Ana Paula Brigatto Simões Golucci. – Campinas, SP : [s.n.],
2017.

Orientador: Roberto José Negrão Nogueira.

Coorientador: Antônio Fernando Ribeiro.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Nutrição parenteral. 2. Hipercolesterolemia. 3. Hipertrigliceridemia. I.
Nogueira, Roberto José Negrão. II. Ribeiro, Antônio Fernando. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Lipid and hepatic profile of pediatric patients and total parenteral nutrition therapy

Palavras-chave em inglês:

Parenteral nutrition

Hypercholesterolemia

Hypertriglyceridemia

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Roberto José Negrão Nogueira [Orientador]

Maria Angela Bellomo Brandão

Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

Rose Vega Patin

Valdete Regina Guandalini

Data de defesa: 31-07-2017

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ANA PAULA BRIGATTO SIMÕES GOLUCCI

Orientador (a) PROF(A) DR(A) ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA

Coorientador (a) PROF(A). DR(A) ANTONIO FERNANDO RIBEIRO

MEMBROS:

- 1. PROF(A). DR(A). ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA**
- 2. PROF(A). DR(A). MARIA ANGELA BELLOMO BRANDÃO**
- 3. PROF(A). DR(A). ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO**
- 4. PROF(A).DR(A). VALDETE REGINA GUANDALINI**
- 5. PROF(A).DR(A). ROSE VEGA PATIN**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 31 de julho de 2017

DEDICATÓRIA

A Deus,

Por me conceder a benevolência da fé, me permitindo assim experimentar a paz que há em Sua presença e a graça que me orienta e me conduz.

Ao meu marido Anderson

Pelo amor incondicional, carinho, respeito, apoio, companheirismo e paciência desprendida em todos os momentos. Agradeço por participar tão ativamente no decorrer desta tese, abdicando inúmeras vezes de seus afazeres para levar-me a Unicamp, poupando-me do desgaste da viagem e sendo sempre minha melhor companhia. Serei eternamente grata a você, o amor e a admiração que sinto aumentam a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Eliete e Eduardo

Por tanto amor, carinho, dedicação e por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, ensinando, incentivando e sempre me oferecendo todo suporte necessário para que os meus sonhos se concretizassem.

À minha tia Elisete,

Que foi minha inspiração para que eu trilhasse esse caminho. Seu incentivo, credibilidade e apoio durante todos esses anos foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira,

Por sua competência, inteligência, empenho, organização e por todo conhecimento compartilhado durante esses anos de trabalho. Agradeço muito pelas excelentes orientações, e por me disponibilizar reuniões tão pertinentes e enriquecedoras. Seus ensinamentos foram fundamentais e valiosos.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

Que sempre foi muito solícito e permitiu a realização desta tese, apoiando-me durante a pesquisa.

Ao responsável pela estatística do trabalho Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Pela dedicação, atenção, compreensão e paciência durante a realização da estatística desse trabalho. Agradeço por todas as sugestões e por ser tão competente com a parte estatística.

À minha querida amiga Tais Russo Hortencio

Pela participação e colaboração no desenvolvimento desse trabalho. Agradeço pela amizade, carinho e parceria de sempre.

RESUMO

A nutrição parenteral total (NPT) consiste na administração intravenosa dos ingredientes necessários para a sobrevivência e manutenção da homeostase do paciente. Ao longo dos anos essa técnica tem sido incrementada e contribui no tratamento de vários tipos de pacientes incluindo os gravemente enfermos. Entretanto, a NPT pode estar relacionada a alterações no perfil lipídico e hepático. As complicações hepáticas e biliares mais comuns na NP são: colestase e a esteatose hepática. As alterações no perfil lipídico estão mais relacionadas com a hipertrigliceridemia e diminuição do HDL, principalmente nos pacientes em resposta inflamatória. O objetivo geral deste trabalho foi avaliar as alterações no perfil lipídico e hepático de pacientes pediátricos submetidos à terapia de NPT hospitalizados no HC da Unicamp. Trata-se de um estudo descritivo e de coorte histórica, onde foram avaliadas 195 pacientes pediátricos (janeiro de 2012 a fevereiro de 2016 de 0 a 19 anos) que receberam NPT. O perfil hepático foi avaliado a partir da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina total. Albumina e pré-albumina também foram avaliadas. O perfil lipídico foi avaliado a partir de valores de colesterol (CT), HDL e triglicérides (TG). O estado nutricional bioquímico e clínico, evolução e desfecho também foram aferidos. De acordo com o perfil hepático, a maioria dos pacientes apresentaram valores normais de AST (79,2%), ALT (74,9%), GGT (56,4%) e de fosfatase alcalina (68,1%). A bilirrubina total esteve alterada em 68,5% e a pré albumina (87,3%) e a albumina (65,1%) estavam baixas na maioria dos pacientes. Dados referentes ao perfil lipídico mostraram CT normal em 84,6%, HDL baixa em 94,5%, TG elevado em 81,5% e PCR alta em 92,7% dos pacientes. Com a regressão logística multivariada foi possível identificar que as chances dos pacientes sob uso de NPT apresentarem valores elevados de GGT é 2,46 vezes maior se o paciente tiver mais que dois anos de idade, 2,26 vezes maior se não for um paciente cirúrgico, 3 vezes maior se tiver um CT alto e 2,39 vezes maior se tiver triglicérides alto. A chance de ALT elevada é 4,57 vezes maior em pacientes que apresentam CT alto. Conclui-se que a prevalência de ALT, AST, GGT e fosfatase alcalina elevadas estavam dentro das porcentagens descritas na literatura. A partir da associação das alterações do perfil hepático e lipídico foi possível averiguar que pacientes com

hipercolesterolemia tem mais chances de fazer alterações de ALT, e GGT. Já os pacientes com hipertrigliceridemia têm mais chances de fazer alterações de GGT. Ao conhecer melhor as alterações clínicas e laboratoriais associadas aos distúrbios metabólicos da NP, pode-se melhorar a prescrição e as condutas da NP e minimizar as complicações e a mortalidade.

Palavras chave: nutrição parenteral, hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia.

ABSTRACT

Total parenteral nutrition (TPN) consists of the intravenous administration of the necessary ingredients for the survival and maintenance of the patient's homeostasis. Over the years this technique has been increased and contributes to the treatment of several types of patients including the seriously ill. However, TPN may be related to alterations in the lipid and hepatic profile. The most common hepatic and biliary complications in PN are: cholestasis and hepatic steatosis. Changes in the lipid profile are more related to hypertriglyceridemia and low HDL values, mainly in patients in inflammatory response. The aim of this study was to evaluate the changes in the lipid and hepatic profile of pediatric patients submitted to TPN therapy hospitalized in the Clinical Hospital of the State University of Campinas - Unicamp. It is a descriptive and historical cohort study, in which 195 pediatric patients (January 2012 to February 2016, from 0 up to 19 years old) who received TPN were evaluated. The hepatic profile was assessed from alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, gamma glutamyl tranpeptidase (GGT), total bilirubin. The albumin and transthyretin were also evaluated. The lipid profile was evaluated from values of cholesterol, HDL and triglycerides (TG). Laboratory and clinical nutritional status, evaluation and outcome were also measured. According to the hepatic profile, the majority of patients presented normal values of AST (79.2%), ALT (74.9%), GGT (56.4%) and alkaline phosphatase (68.1%). Total bilirubin was altered in 68.5% and transthyretin (87.3%) and albumin (65.1%) were low in most patients. The data regarding the lipid profile showed normal cholesterol in 84.6%, low HDL in 94.5%, high TG in 81.5% and high C-reactive protein in 92.7% of patients. With multivariate logistic regression it was possible to identify that the chances of patients under NPT with high GGT values are 2.46 times higher if the patient is older than two years of age, 2.26 times higher if not a surgical patient, 3 times higher if you have a high cholesterol and 2.39 times higher if you have high triglycerides. The chance of elevated ALT is 4.57 times higher in patients who present high cholesterol. It was concluded that the prevalence of elevated ALT, AST, GGT and alkaline phosphatase were within the percentages described in the literature. From the association of alterations of the hepatic and lipid

profile it was possible to verify that patients with hypercholesterolemia are more likely to make alterations of ALT, and GGT. Patients with hypertriglyceridemia are more likely to have GGT changes. By knowing better the clinical and laboratory alterations associated with PN metabolic disorders, it is possible to optimize the PN prescription and ducts and to minimize complications and mortality.

Key words: parenteral nutrition, hypocholesterolemia, hypertriglyceridemia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina Aminotransferase

apo – Apolipoproteína

ASPEN – Sociedade Norte Americana para Nutrição Parenteral e Enteral

AST – Aspartato Aminotransferase

CETP – Proteína Transferidora de Éster de Colesterol

CT – Colesterol Total

DHA – ácido graxo docosaexaenóico

EMTN – Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional

ESPEN – Sociedade Européia para Nutrição Parenteral e Enteral

FA₂S – Fosfolipase A₂ Secretória

GGT – Gama Glutamil Transpeptidase

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

IFALD – Doenças Hepáticas Associadas à Falência Intestinal

IL – Interleucina

LBP – Proteína Ligadora de Lipopolissacarídeo

LCAT – Lecitina Colesterol Acetiltransferase

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

LPS – Lipopolissacarídeo

NP – Nutrição Parenteral

NPC – Nutrição Parenteral Central

NPP – Nutrição Parenteral Periférica

NPT – Nutrição Parenteral Total

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C Reativa

PICC – Cateter Central por Punção Periférica

SAA – Proteína Amiloide Sérico

PNALD – Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral

PNAC – Colestase Associada à Nutrição Parenteral

TCL – Triglicérides de Cadeia Longa

TCM – Triglicérides de Cadeia Média

TG – Triglicérides

TGI – Trato Gastrointestinal

TNF α – Fator de Necrose Tumoral α

TNP – Terapia de Nutrição Parenteral

OBS: quando texto em inglês: (Abstract)

PN – Parenteral Nutrition

TPN – Total Parenteral Nutrition

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 - Quantidade de energia recomendada para pacientes com NP.....	31
QUADRO 2 - Quantidade de aminoácidos recomendada para pacientes com NP.....	32
TABELA 1 - Caracterização clínica e nutricional dos pacientes pediátricos com uso de nutrição parenteral total hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (n= 195) no período de 2012 a 2016.....	37
TABELA 2 - Indicação, duração (em dias) tipo e evolução de nutrição parenteral total dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP (n= 195) no período de 2012 a 2016.....	39
TABELA 3 - Perfil hepático a partir de valores bioquímicos (AST, ALT, bilirrubina, GGT e fosfatase alcalina) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total no período de 2012 a 2016.....	40
TABELA 4 - Perfil lipídico e inflamação a partir de valores bioquímicos (colesterol total, HDL, triglicérides e PCR) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total 2012 a 2016.....	41
TABELA 5 - Prevalência de Aminotransferase de alanina (ALT) elevada em relação ao sexo, idade, estado nutricional, condição cirúrgica, perfil lipídico e inflamação dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.....	43

TABELA 6 - Prevalência Gama glutamil transaminases (Gama-GT) elevada em relação ao sexo, idade, estado nutricional, condição cirúrgica, perfil lipídico e inflamação dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.....45

TABELA 7 - Regressão logística Multivariada de Gama glutamil transaminases (GGT) elevada em relação à idade (≤ 2 anos e > 2 anos), cirúrgico (sim e não), colesterol (alto e normal)e triglicérides (alto e normal) e dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.....46

TABELA 8 - Prevalência de inflamação em relação ao sexo, idade, desnutrição laboratorial, desnutrição por antropometria, cirúrgico, tipo de nutrição parenteral nos dias 1, 2 e 3, colesterol e triglicérides dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.....48

TABELA 9 - Prevalência de inflamação em relação ao Gama glutamil transaminases (GGT), Aminotransferase de alanina (ALT), Aminotransferase de aspartato (AST) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.....49

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	15
2.0 OBJETIVOS.....	18
3.0 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1. Definição, classificação, tipos, indicações e complicações da TNP.....	19
3.2. Alterações hepáticas relacionadas à Nutrição Parenteral (NP).....	21
3.3. Alterações no perfil lipídico e a Nutrição Parenteral (NP).....	23
4.0 MÉTODO.....	27
5.0 RESULTADOS.....	36
6.0 DISCUSSÃO	50
7.0 CONCLUSÕES	59
7.1 Perspectivas de pesquisa e intervenção.....	59
8.0 REFERÊNCIAS.....	61
9.0 ANEXOS.....	73
9.1 ANEXO 1. Ficha de avaliação e seguimento de NP	73
9.2 ANEXO 2. Composições das NP Moduladas	76
9.3 ANEXO 3. Referências dos dados Laboratoriais	77
9.4 ANEXO 4. Artigo submetido à revista	81

1.0 INTRODUÇÃO

A Nutrição Parenteral (NP) é uma combinação de nutrientes composta por aminoácidos cristalinos, glicose, emulsão de lipídios, eletrólitos, minerais, vitaminas e água estéril, que são administrados intravenosamente (1). Avanços na área de nutrição e na terapia de nutrição parenteral (TNP) estão sendo observados nos últimos 50 anos (2).

Embora a NP tenha contribuído, desde a sua introdução, para recuperação e melhoria no tratamento de muitos pacientes, a sua utilização não é isenta de riscos (3). Esse suporte nutricional pode ser complexo devido às características e quantidade de nutrientes administrados, além do tipo de pacientes que são candidatos a esse tratamento, sendo normalmente utilizada por pacientes gravemente enfermos e com diagnóstico de processos agudos (4). Como decorrência, ao se instituir a NP faz-se necessário um cuidadoso acompanhamento clínico e laboratorial, que permita identificar, monitorizar, prevenir e intervir nos distúrbios nutricionais que podem acometer os pacientes com NP (1-3). Além disso, complicações metabólicas como alterações no perfil hepático e lipídico de pacientes com NP são comumente observados na prática clínica (2).

Especialmente em crianças, as alterações hepáticas ou PNALD (Parenteral Nutrition Associated Liver Disease – Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral) são consideradas uma das mais graves complicações associadas à NP, podendo ocorrer em até 50% dos pacientes (5). Clinicamente, a disfunção hepática inclui aumentos nos níveis séricos das aminotransferases, da atividade da fosfatase alcalina, bem como nos valores de bilirrubina (6). Muitos fatores estão relacionados ao aparecimento da PNALD, como prematuridade, jejum prolongado, sepse, complicações intestinais (7).

Outra complicação relacionada é a falência intestinal associada a alterações hepáticas ou IFALD (Intestinal Failure Associated Liver Disease – Falência Intestinal Associada à Nutrição Parenteral). Esta ocorre com mais frequência em prematuros e ou em neonatos baixo peso, que apresentaram perdas extensas do intestino por enterocolite necrosante (NEC) e ou atresia

intestinal (8,9). A PNALD e a IFALD são complicações geralmente descritas após a segunda semana de NPT (6).

A SIRS (Síndrome da Resposta inflamatória Sistêmica) e ou sepse também são fatores de risco para o desenvolvimento de alterações hepáticas, sendo o fígado o segundo órgão mais afetado nessas condições clínicas (10). As hipóteses para explicar tal condição são: diminuição do fluxo hepático, congestão venosa e lesão inflamatória dos hepatócitos, acarretando numa alteração funcional nos mesmos (11). O aparecimento de icterícia é um sinal de pior prognóstico na SIRS e ou Sepse (12, 13).

Complicações hepatobiliares também podem aparecer precocemente durante a administração de NPT. A esteatose hepática pode surgir no começo da terapia, enquanto que a colestase ou PNAC (Colestase Associada à Nutrição Parenteral) ocorre mais tardiamente, no decorrer do tratamento (5,6). A esteatose hepática costuma ser reversível com descontinuação da NPT, modificação da fórmula, associação com nutrição enteral (NE), ou ocorre normalização espontânea a despeito da continuidade da NPT, porém esses estudos foram realizados em adultos (3). Por sua vez a doença hepática colestática crônica tanto em crianças quanto em adultos é irreversível e com a TNP de longo prazo pode levar à insuficiência hepática e óbito (1). Embora seja multifatorial em qualquer idade no neonato prematuro a imaturidade do sistema secretor biliar associada à NPT, acentua a colestase fisiológica. A diminuição do sal biliar e a função mitocondrial pouco desenvolvida podem expor o neonato prematuro ao desenvolvimento de colestase (5,6).

Em relação às alterações do perfil lipídico, estas são comumente caracterizadas por hipertrigliceridemia e a diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), estando associadas ao grau de inflamação do paciente e a administração incorreta de emulsões lipídicas e ou de carboidratos intravenoso (13). Embora esta seja uma forte possibilidade não há uma direta associação entre alterações no perfil lipídico e a infusão correta de lipídios e ou carboidratos. De qualquer modo deve-se monitorizar com mais rigor a NPT e os níveis de triglicérides para atenuar este efeito (1). Em última instância, pode-se reduzir ou suspender temporariamente (24 a 48 horas) a infusão e observar se há melhora do quadro (14,15).

É comum as alterações do perfil lipídico estarem mais relacionadas à inflamação. De fato, citocinas pró-inflamatórias promovem a lipólise do tecido adiposo e a síntese hepática de ácidos graxos, caracterizadas pelo aumento dos triglicérides e da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (14). Na inflamação, o HDL sofre interferência da fosfolipase A₂ secretória (FA₂S), da lecitina colesterol acetil transferase (LCAT), da proteína amiloide sérica A (SAA) e da apolipoproteína A₁ que promovem a redução dos níveis plasmáticos (13).

A ocorrência de alterações no perfil lipídico e hepático pode agravar o quadro clínico, diminuir a velocidade de cicatrização de feridas, aumentar o tempo de hospitalização bem como a incidência aumentada de infecções e outras morbidades. Por fim pode trazer repercussões que acarretarão em aumento da mortalidade (1,15). Conhecer melhor as alterações clínicas e laboratoriais associadas aos distúrbios metabólicos da NP objetiva melhorar a prescrição e as condutas da TNP e minimizar as complicações e a mortalidade.

Nesse contexto, considerando a gravidade destes distúrbios, uma coorte, que caracterize a frequência destas alterações é muito importante para que novas estratégias possam ser avaliadas. Os estudos sobre lesões hepáticas e alterações do perfil lipídico concentram-se em períodos acima de 14 dias de uso de NPT. Avaliar se essas alterações são mais precoces e sofrem influência de determinados marcadores laboratoriais pode ser fundamental para estratégias preventivas mais eficazes.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Contribuir na caracterização das alterações laboratoriais no perfil lipídico e hepático de pacientes pediátricos submetidos à terapia de Nutrição Parenteral Total (NPT).

2.2 Objetivos específicos

Determinar em pacientes pediátricos que utilizam NPT:

- A prevalência de alterações no perfil lipídico e hepático;
- O estado nutricional baseado em antropometria;
- O estado nutricional a partir de marcadores bioquímicos;
- As possíveis diferenças nas alterações do perfil lipídico e hepático em relação à faixa etária;
- A existência ou não de inflamação;
- A existência ou não de alterações no perfil lipídico e hepático em pacientes inflamados;
- A associação entre marcadores lipídicos e nutricionais e as possíveis alterações hepáticas nos primeiros 8 dias de NPT;

3.0 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição, classificação, tipos, indicações e complicações da TNP

A TNP consiste em solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios isotônicos, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar ou domiciliar, visando à síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos e sistemas (15,16). Desde a introdução desta técnica de suporte nutricional, proposta por Dudrick e colaboradores (1968) a NP vem sendo utilizada para suprir as necessidades nutricionais de pacientes que apresentam comprometimento do trato gastrointestinal por doença ou tratamento, no qual a via enteral é insuficiente, quer por digestão ou absorção inadequadas, intolerância ou impossibilidade de acesso (17). As principais indicações para NP são:

- período peri-operatório: doentes desnutridos e ou uma perda corpórea de 15%, com doenças obstrutivas no TGI alto e complicações cirúrgicas pós-operatórias tais como: fístulas intestinais, íleo prolongado.

- condições clínicas: vômitos crônicos, doença intestinal infecciosa, moléstia inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn) e insuficiências orgânicas como a síndrome do intestino curto.

Em pediatria os prematuros com ou sem moléstias intestinais congênitas constituem um grupo peculiar de indicação (18,19).

A NPT pode ser classificada de acordo com os componentes presentes em sua preparação. Quando é constituída por aminoácidos, glicose, vitaminas e sais minerais é denominada de mistura 2 em 1 ou sistema glicídico (1,15). E sendo acrescida de emulsões lipídicas, em um mesmo recipiente, são conhecidas como misturas 3 em 1, ou sistema lipídico (1,15).

A utilização de lipídios na NP teve início na década de 1970, com uma emulsão à base de óleo de soja. Inicialmente com a função primordial fornecer energia não glicídica sendo considerado um marco na história da NP (18,19). No entanto, apesar de segura, com o tempo surgiram vários estudos confirmando que o óleo de soja tinha funções imunossupressoras, pró-

inflamatórias e grande facilidade de peroxidação (20-22). Esses achados foram relacionados ao excesso de ácidos graxos de cadeia longa do tipo ômega 6 e baixa quantidade de ômega 3, pois as emulsões a base de óleo de soja possuem uma razão de ômega 6 / ômega 3 de 5:1 (20-22).

Estudos posteriores mostraram que o óleo de peixe, por conter ômega 3 desacelera a formação de substâncias pró-inflamatórias, além de aumentar o aporte de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa principalmente o ácido graxo docosaexaenóico (DHA) que, potencialmente, pode contribuir para recuperação do paciente grave. Essas características são também observadas em emulsões contendo uma mistura de óleo de oliva (ômega 9) e de peixe (ômega 3) (18-22).

A administração da NP pode ser central (NPC) ou periférica (NPP) (19,20). Na NPC, a infusão ocorre em uma veia de grande calibre, geralmente na subclávia ou jugular interna, utilizando cateteres inseridos por via percutânea, que atingem a veia cava superior, sendo este o local de escolha para a extremidade do cateter. Recentemente a utilização de cateteres introduzidos periféricamente (PICC) atingindo a veia cava superior tem sido mais utilizados para a NPC. Por sua vez os cateteres inseridos pelas veias femorais estão associados com maior risco de trombose venosa e sepse relacionada ao cateter e só são recomendados excepcionalmente quando não há possibilidade de locação de cateter em território da veia cava superior (1,19).

A NPC apresenta uma elevada osmolaridade. Por ter uma osmolaridade de até 900 mOsm/L a NPP pode ser administrada em uma veia de menor calibre, geralmente no antebraço (2, 18).

Para a adequada prescrição da NP, deve-se considerar: a relação risco/benefício, o reconhecimento do estado metabólico do paciente, o impacto da doença sobre o metabolismo, a avaliação e monitoramento das necessidades nutricionais e metabólicas, e a determinação dos objetivos nutricionais, da via de acesso e da formulação (23, 24).

As principais complicações associadas à NP são: mecânicas relacionadas à punção ou inserção do cateter; infecciosas; hidroeletrólíticas e as complicações metabólicas, incluindo as alterações no perfil hepático e lipídico (25,26). As alterações hepáticas são mais graves e frequentes em

pacientes com o TGI não funcionando. As alterações no perfil lipídico estão mais relacionadas com a hipertrigliceridemia e HDL baixo principalmente em pacientes com SIRS e ou sepse, devido ao estresse metabólico e ou em pacientes com administrações excessivas de carboidratos e ou lipídios advindas da NP (27,28).

3.2 Alterações hepáticas relacionadas à NP

As alterações hepáticas relacionadas à NP ou PNALD são comumente observadas em pacientes sob TNP (5,6). A etiologia é multifatorial, podendo ser decorrente principalmente de alguns fatores de risco como, tipo de doença de base (síndrome do intestino curto, gastrosquise, atresia jejunal, enterocolite necrosante), alteração da função intestinal secundária à ausência de estímulos enterais; componentes da NP que atuam como substâncias tóxicas para o fígado; ausência de nutrientes necessários, prematuridade, baixo peso ao nascer, duração da NP e sepse de repetição (29, 30).

A PNALD engloba um espectro de distúrbios hepatobiliares como a esteatose, esteato hepatite, barro biliar, colestase, colecistite acalculosa, fibrose e cirrose (31). A frequência descrita é muito variável entre 8% e 90% devido às diferenças nas populações estudadas (prematturos versus neonatos a termo ou crianças mais velhas), definição de disfunção hepática (baseada em valores bioquímicos ou histológicos), composição de soluções de NP, modo de administração da NP e condições médicas ou cirúrgicas (32). Algumas condições médicas favorecem o aparecimento das alterações hepáticas dentre elas complicações intestinais como a NEC e atresia intestinal e a SIRS e ou sepse (33). Para caracterizar as alterações hepáticas secundárias as complicações intestinais na NP utiliza-se o termo IFALD (34). Alguns fatores também estão associados ao aparecimento da IFALD como: extensão do intestino funcionando, estase intestinal com supercrescimento bacteriano, prematuridade, baixo peso ao nascer, duração da NP, falta de alimentação enteral, componentes tóxicos da NP, deficiência de ácidos graxos essenciais, deficiência de cloro, excesso de dextrose, excesso de emulsão lipídica na NP e sepse (35,36). A PNALD e a IFALD são complicações comumente descritas mais tardiamente (na segunda semana de NPT) (6).

No entanto, uma parte dos pacientes que estão em uso de NP, apresentam SIRS e ou sepse, e nestas condições clínicas muitas alterações hepáticas podem ser evidenciadas mais precocemente como: elevação das aminotransferases (por infecção, isquemia, trauma); elevação da fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase (GGT) (colestase) e hiperbilirrubinemia. A etiologia das alterações hepáticas pode ser multifatorial incluindo hemólise após transfusão, toxicidade a agentes farmacológicos, colangite e obstrução da via biliar (37). De fato, a disfunção hepática pode ocorrer em consequência à lesão hepática isquêmica ou após reperfusão, a partir de toxicidade medicamentosa, de inflamação sistêmica ou de ação patogênica direta do agente infeccioso (38). Com ambos prejudicados (sistema excretor e de metabolização hepática), ocorre piora da resposta inflamatória por diminuir a depuração de endotoxinas e/ou citocinas (39).

Estudos afirmam que a PNALD é mais comum em crianças, do que em adultos manifestando-se, inicialmente, na forma de colestase (PNAC), sendo esta a principal indicação de transplante combinado de fígado e intestino em neonatos e crianças (5,6,37). A colestase está tipicamente associada a concentrações elevadas de bilirrubina sérica na presença ou ausência de icterícia, dependendo da gravidade da doença (36). Além disso, o uso prolongado da NP associa-se com distensão da vesícula biliar, colelitíase e colecistite acalculosa. A formação de microcálculos desenvolve-se em até 50% dos pacientes a partir de 4ª semana após o início da NPT, e em quase todos os pacientes ao redor da 6ª semana (5,6,21,37). Essas alterações são mais intensas e frequentes quando não se utiliza o trato gastrointestinal. A estase de bile tende a aparecer do mesmo modo, a partir da ausência de estimulação da vesícula biliar. Estas alterações podem agravar-se e o reconhecimento precoce é importante (40).

A elevação progressiva das concentrações séricas de bilirrubina em associação com icterícia persistente pode indicar risco de alta mortalidade (41). Os fatores de risco para colestase são: jejum prolongado, o uso de NP, sepse, drogas hepatotóxicas e doença de base (42). Para o tratamento e/ou prevenção da colestase é fundamental a utilização precoce da via enteral para estimular a função digestória e a liberação de hormônios entéricos que

melhoram o fluxo biliar. Esse é o melhor tratamento e deve ser associado a um tratamento agressivo das infecções quando estas ocorrerem.

Há várias estratégias relacionadas à prescrição de NP para controle e melhora da colestase, mas não há uma padronização definida para tal objetivo. Em relação aos macronutrientes preconiza-se a limitação da oferta de lipídios, evitar-se o excesso de calorias advindas da glicose e administrar soluções de aminoácidos adequadas à faixa etária e, eventualmente, com acréscimo de taurina. No que tange aos oligoelementos deve-se evitar a utilização de doses elevadas de minerais potencialmente hepatotóxicos como o manganês e cobre. Caso seja possível uma estratégia comumente eficaz é a mudança de regime de NP contínua para nutrição parenteral cíclica (43, 44, 45, 46).

3.3 Alterações no perfil lipídico e a NP

A hipertrigliceridemia e valores de HDL baixo são frequentemente observados em pacientes com NP, podendo estar relacionados ao estado inflamatório exacerbado e aos surtos de infecção (47). Pacientes recebendo NP são diferenciados pela gravidade das doenças de base, que na maioria das vezes apresentam aumento da resposta inflamatória mediada por neutrófilos, linfócitos e citocinas pró-inflamatórias (48). Embora alguns autores tenham sugerido que essas alterações metabólicas podem estar associadas com a taxa de infusão de lipídios e ou carboidratos da NP, esses achados ainda não foram muito bem estabelecidos, permanecendo também à hipótese de que as alterações no perfil lipídico possam também ser decorrentes da inflamação (49).

A resposta induzida por citocinas pró-inflamatórias rapidamente promove a lipólise do tecido adiposo e a síntese hepática de ácidos graxos, caracterizadas pelo aumento dos triglicérides e da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (50,51).

Em relação à hipertrigliceridemia, alguns fatores reconhecidamente podem aumentar os riscos desta complicação na NP, como: SIRS e ou sepse, falência renal, pancreatite, hiperglicemia, fístulas enterocutâneas de alto débito, falência de múltiplos órgãos, diabetes, obesidade e a administração de certos fármacos, tais como corticosteróides, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus,

propofol, ou glicose (52, 53). A incidência de hipertrigliceridemia na NP varia de 6%- 38%, porém ainda não há um consenso sobre a condução ideal dessa situação o que mostra a complexidade de manuseio da NP (53,54).

A elevação nos níveis de triglicerídeos pode ser ocasionada pelo aumento da produção hepática de triglicérides (TG) e VLDL em virtude do aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL) liberados pela lipólise que ocorre nos tecidos adiposo, periférico e visceral sob o estímulo de catecolaminas, endotoxina e citocinas (TNF- α , IL-1, interferons: IFN- α , IFN- β e IFN- γ), e ainda pela nova síntese de ácidos graxos (AG) no fígado, também sob o estímulo de citocinas inflamatórias (TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6 e IFN- α) (53,55,56). A partir da produção hepática elevada de TG, ocorre uma redução da depuração que contribui para elevação do TG plasmático. A depuração plasmática de TG é mediado pela ação da lipase proteica (LP) (53,55, 56). Na SIRS e na sepse ocorre depressão da atividade dessa enzima ,ou seja altos níveis de lipossacarídeos (LPS) inibem a atividade da LP, dificultando a disponibilização de TG para os tecidos, reduzindo a oxidação de AGL, contribuindo para elevação dos níveis séricos de VLDL e TG (54, 56). Autores afirmam ainda que além das mudanças nos níveis de VLDL e TG, a composição da VLDL também é alterada durante a inflamação e infecção, tornando-a rica em esfingolipídeos, podendo aumentar sua capacidade aterogênica (53).

Níveis elevados de TG saturam o sistema da lipase lipoproteica endotelial, podendo também prejudicar o funcionamento do sistema retículo endotelial e consequente depressão da função imunológica e, portanto, aumento da possibilidade de infecção (53,54). A hipertrigliceridemia em médio e longo prazo pode acarretar em síndrome da sobrecarga lipídica que caracteriza-se pelo aparecimento de coagulopatias, hepatomegalia, aumento das enzimas hepáticas, aumento das bilirrubinas insuficiência respiratória trombocitopenia (1).

Diferentes estudos sugerem a retirada total de gordura da NP com distintos valores de TG (>400 mg / dL, > 440 mg / dL, > 500 mg / dL e > 1000 mg / dl) e com níveis plasmáticos abaixo de 400 mg/dL de TG, recomenda-se a redução da quantidade total de gordura da emulsão sem a retirada (1,53,57). Porém ambas providências ocasionam diminuição significativa na quantidade de energia fornecida podendo tornar a NP insuficiente (58, 59). Seguindo

recomendações da literatura a EMTN do HC da Unicamp avalia valores de TG. A conduta estabelecida rotineiramente é: TG até 250mg/dL, não se faz alterações no lipídio da NP, valores de TG entre 250-400mg/dL, faz-se diminuição da quantidade de lipídio da NP, e valores de TG > 400mg/dL retira-se o lipídio da NP.

As emulsões lipídicas devem ser administradas e monitoradas cuidadosamente nos pacientes sob TNP (56, 58, 59). Grandes avanços aconteceram nos últimos anos em relação à composição das emulsões lipídicas para NP. Atualmente, há no mercado emulsões com ácidos graxos de cadeia longa e média, somente de cadeia longa (óleo de soja), emulsões com óleo de oliva, óleo de peixe e lipídios estruturados (óleo de soja, oliva, peixe e triglicérides de cadeia média - SMOF). Entretanto, poucos hospitais dispõem de todas soluções. Não há no HC da Unicamp e em vários hospitais do mundo a disponibilidade de soluções SMOF. (60,61)

É possível utilizar emulsões contendo somente triglicérides de cadeia longa ou com triglicérides de cadeia média e longa em quantidade de 50% de cada um (62). Os últimos, apesar de terem menor conteúdo de ácidos graxos essenciais, são metabolizados mais rapidamente por ser o triglicéride de cadeia média independente da carnitina na metabolização mitocondrial e, consequente, oxidação (59,60). No HC da Unicamp, a solução disponível é a do TCL/TCM 20%. As emulsões lipídicas a 20% apresentam menor relação entre fosfolipídios e colesterol promovendo um melhor clareamento e, consequentemente, menor risco de hipertrigliceridemia, em comparação às emulsões a 10% (1,61).

Em relação ao HDL os mecanismos responsáveis por sua queda durante a infecção e a inflamação ainda não estão bem estabelecidos (63). As proteínas de fase aguda, como fosfolipase A₂ secretória (FA₂S), promovem aumento no catabolismo de apolipoproteínas e ésteres de colesterol, resultando em redução dos níveis de HDL (63,64). Na inflamação a atividade da lecitina colesterol acetil transferase (LCAT) é reduzida, acarretando em menor formação de ésteres de colesterol e comprometendo a maturação da partícula HDL (54). A proteína amiloide sérica A (SAA), desloca a apo A-I das HDL, formando assim as HDL de fase aguda, que são catabolizadas mais rapidamente. As HDL de fase aguda são depletadas em ésteres de colesterol e

enriquecidas com colesterol livre, TG e esfingolípides. O nível de apoproteínas e enzimas associadas a HDL normais diminuem e aumentam o nível de proteínas de fase aguda (SAA e proteína ligadora de lipopolissacarídeos) (54,55).

Nesse contexto, alterações no perfil lipídico e hepático dos pacientes submetidos à TNP são observadas com frequência na prática clínica, podendo gerar várias e graves complicações (63). A literatura já caracteriza e estabelece alguns pontos importantes relacionados a essas alterações como prematuridade e baixo peso ao nascer, alterações intestinais (principalmente NEC e atresia intestinal), jejum prolongado SIRS e ou sepse (1,2,16,40).

Pesquisas também sugerem algumas mudanças na TNP como a descontinuação da mesma, estimular a via enteral diminuindo o jejum prolongado, utilizar formulação de NP de ômega 3 nas emulsões no intuito de diminuir o perfil inflamatório e melhorar a resposta clínica (1,66,67). No entanto, as providências a serem tomadas só são lembradas quando já existem estas alterações (PNALD/PNAC) e também não estão padronizadas. Sobretudo a maioria dos serviços não dispõe de um protocolo para vigilância e controle destas alterações, o que dificulta a prescrição e conduta preventiva na NP. Assim, o presente estudo pretende estabelecer alguns pontos relevantes que estão precocemente relacionados a essas alterações. O intuito é melhorar o prognóstico do paciente, podendo contribuir para um aperfeiçoamento nas estratégias terapêuticas futuras.

4.0 MÉTODO

4.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado e está em concordância às normas estabelecidas pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) - sob o parecer número: 1304/2011 da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP.

4.2 Tipo de estudo

Estudo descritivo com análise de uma coorte histórica.

4.3 Caracterização da amostra

A coleta de dados foi realizada a partir de 195 fichas de pacientes pediátricos em acompanhamento de NPT da EMTN (Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional) do HC UNICAMP (ANEXO 1). Estas fichas foram elaboradas pela coordenação da EMTN do HC UNICAMP com objetivo de monitorar os pacientes em NP e foram preenchidas no decorrer do tratamento e arquivadas depois da alta hospitalar. Deste instrumento foram extraídas e analisadas as variáveis deste estudo. Os pacientes estudados foram os internados de janeiro de 2012 a fevereiro de 2016

4.4 Tamanho amostral

Como o estudo foi descritivo, não houve necessidade de cálculo do tamanho da amostra. Todos os pacientes com 0 a 19 anos e preencheram os critérios de inclusão fizeram parte do estudo.

4.4 Critérios de inclusão

Foram analisadas todas as fichas de pacientes pediátricos em NP no período estudado. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que

receberam, ao menos inicialmente, NPT. As fichas incluídas foram aquelas em que o paciente recebeu NPT por até oito dias.

4.5 Critérios de exclusão

Da análise global foram excluídas as fichas de pacientes com diagnóstico de doença hepática ou dislipidemia prévia, também, aquelas que apresentavam dificuldade de compreensão exata dos dados a serem pesquisados.

Para a avaliação nutricional antropométrica foram excluídas aquelas fichas que apresentaram z-score de altura e ou IMC menores que $-6,00$ ou maiores que $+6,00$ (68).

4.6 Avaliação nutricional

4.6.1 Antropometria

- A técnica adotada para a coleta das medidas baseou-se nas recomendações propostas pelo *Anthropometric Standardization Reference Manual* (69).

- Peso mensurado: obtido por meio de uma balança eletrônica digital (marca Filizola®), de capacidade para 150kg e precisão de 100g. Para crianças menores de 24 meses: obtido através de balança pediátrica mecânica horizontal da marca Filizola® com capacidade máxima de 16 Kg e com precisão de leitura de 100 g.

- Peso referido em quilos: para casos com total impossibilidade de pesar, sendo informado pelo paciente ou acompanhante.

- Estatura aferida em estadiômetro de madeira com precisão de 0,1cm, afixado em uma superfície plana e vertical, de 200 cm de extensão. Para as crianças menores de 24 meses: obtida a medida de comprimento através do antropômetro infantil horizontal.

- Estatura referida em centímetros: para casos com total impossibilidade de aferir, sendo informado pelo paciente ou acompanhante.

4.6.2 Classificação do estado nutricional pelos dados antropométricos

O cálculo do z-score de IMC e do z-score de altura foi realizado pelo *software* AnthroPlus (69). Para classificação do estado nutricional considerou-se: desnutrição crônica (z-score de IMC $< -2,00$ e z-score de altura $< -2,00$), desnutrição aguda (z-score de IMC $< -2,00$ e z-score de altura $\geq -2,00$), desnutrição pregressa (z-score de IMC entre $-2,00$ e $2,00$ e z-score de altura $< -2,00$), eutrofia (z-score de IMC entre $-2,00$ e $2,00$ e z-score de altura $\geq -2,00$) e obesidade (z-score de IMC entre $>2,00$ e z-score de altura $< -2,00$ e $\geq -2,00$).

Quando o z-score de altura e ou IMC foram menores que $-6,00$ ou maiores $+ 6,00$ os casos foram excluídos da avaliação antropométrica, pois a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) recomenda que estes valores não sejam utilizados (68).

4.6.3 Classificação do estado nutricional a partir da avaliação bioquímica

Considerou-se como desnutridos bioquímicos os pacientes que apresentaram valores de albumina $< 3,5$ g/dL e ou valores de colesterol total < 100 mg/dL (27, 70, 71).

4.7 Indicação e composição da NP

No HC UNICAMP, a equipe médica responsável pelo paciente solicita a avaliação da EMTN. Esta indica o tipo de NP a ser utilizada e acompanha diariamente a evolução do paciente. Todos os dados são anotados em fichas previamente estabelecidas (ANEXO 1). A composição da NP é calculada de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia para Nutrição Parenteral e Enteral e da Sociedade Norte Americana para Nutrição Parenteral e Enteral (ESPEN/ASPEN) (18,19,72, 73).

4.7.1 Tipo de NP: Individualizada ou Modulada

As NP foram prescritas na rotina de atividades da EMTN. Estas são calculadas de acordo com as necessidades de macronutrientes e de

micronutrientes preconizadas pelo ESPEN/ASPEN e normatizações farmacotécnicas (18,19,73). São chamadas de NP individualizadas.

Para pacientes com idade acima de 15 anos e também peso acima de 45 kg, utilizam-se fórmulas pré elaboradas pela EMTN (ANEXO 2). Para fins de elaboração da NP, o paciente com idade acima de 15 anos e 45 kg é considerado adulto. Assim estes receberam inicialmente NP moduladas (18,19,73).

A NP modulada pode ser central ou periférica. Caracteriza-se NP modulada central quando se utiliza cateter com extremidade distal na cava superior (mais frequente) ou cava inferior e NP modulada periférica quando o cateter está fora deste eixo central. Em ambos os casos, havendo necessidade de mudanças na quantidade de macro e (ou) micronutrientes, estas eram efetuadas pelo médico da EMTN, respeitando mais uma vez as normatizações do ESPEN/ASPEN e compatibilidade farmacotécnica, sendo caracterizadas como individualizadas (18,19,73).

4.7.2 Indicação de NP

A indicação clínica de NP foi dividida em 6 grupos:

- disfunção gastrointestinal: distensão abdominal, vômitos incoercíveis, alto débito da sonda nasogástrica, íleo metabólico ou séptico, enterocolite necrotizante;
- fístula;
- hemorragia digestiva;
- mucosite grave;
- pancreatite
- outros.

Embora os pacientes com pancreatite ou fístulas tenham disfunção gastrointestinal, a conduta nutricional pode ser bastante distinta com necessidades específicas de nutrientes sendo avaliados separadamente. Considerou-se indicação cirúrgica se a indicação de NP ocorreu em período peri-operatório (até 7 dias depois ou antes de uma cirurgia).

4.7.3 Período do estudo

Estabeleceu-se neste trabalho a avaliação da NPT por oito dias. Considerou-se este período em vista de resultados obtidos em outro estudo deste grupo de pesquisa sobre distúrbio de minerais realizado em pacientes pediátricos sob NPT no mesmo serviço. Neste foi possível identificar que a maioria dos pacientes utilizava NPT entre três e cinco dias (74). Outro motivo para o período escolhido foi que um dos objetivos do estudo foi avaliar o impacto do estado inflamatório inicial.

A partir da primeira utilização do TGI (introdução NE e ou oral) a análise dos dados foi interrompida.

O motivo da interrupção do estudo quando do início da utilização do TGI foi devido ao fato de que esta utilização poderia influenciar nos resultados relacionados à agressão hepática (74).

4.7.4 Cálculo energético da solução infundida na NPT

O cálculo energético foi realizado a partir dos valores em gramas de cada macronutriente, multiplicando a quantia em grama de aminoácido por 4, de glicose monoidratada por 3,4 e lipídio (TCL/TCM a 20%) por 10. A quantidade de energia e proteína utilizada pode ser observada nos quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Quantidade de energia recomendada para pacientes com NP	
Idade	Energia:kcal/kg/dia
Pré-termo	90-120
Inferior a 6 meses	85-105
6-12 meses	80-100
1-7 anos	75-90
7-12 anos	50-75
12-19 anos	30-50

Modificado de Canada et al, 2009.

Quadro 2 - Quantidade de aminoácidos recomendada para pacientes com NP	
Idade	*Quantidade de aminoácidos (g/kg/dia)
Prematuro	1,5 a 4
Recém-nascido a termo	1,5 a 3
2 meses a 3 anos	1 a 2,5
3 a 19 anos	1 a 2

Modificado de Koletzko et al, 2005.

Em ambos os quadros acima, para tratamento inicial de crianças gravemente enfermas considerou-se os valores mínimos para energia e máximos para proteína.

4.8 Parâmetros bioquímicos

A monitorização laboratorial da NP no Hospital de Clínicas da UNICAMP é realizada em três períodos: até 24 horas antes do cálculo e início da infusão de NP; 1º a 4º dia de infusão de NP; 5º-7º dia de infusão de NP. Estes três períodos correspondem a uma coleta mínima de exames, porém dados obtidos em períodos intermediários também foram considerados.

4.8.1 Dados bioquímicos utilizados

Foram utilizados dados referentes à avaliação do perfil lipídico (triglicérides, colesterol total e HDL), perfil hepático (ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina), albumina, pré-albumina e a proteína C-reativa. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC UNICAMP com procedimentos padronizados pelo mesmo, assim como seus valores de referência (ANEXO 3).

Para determinação dos níveis de albumina, proteína C reativa (PCR), pré-albumina, colesterol total, HDL, triglicérides (TG), o sangue foi coletado em

frasco sem anticoagulante e os métodos utilizados foram respectivamente: colorimétrico (verde de bromocresol), nefelometria, nefelometria, enzimático – colorimétrico, enzimático – colorimétrico direto, enzimático – colorimétrico.

Para determinação dos níveis de ALT e AST utilizou-se o método UV-cinético IFCC (com piridoxal fosfato), para o GGT utilizou-se o método enzimático colorimétrico cinético, para fosfatase alcalina utilizou-se o cinético colorimétrico e para bilirrubina utilizou-se o método colorimétrico Diazo (DPD).

Os valores acima dos limites desejáveis para CT, e TG e abaixo dos desejáveis para HDL foram considerados alterados. Consideraram-se valores alterados de ALT e GGT, os resultados que estavam duas vezes maiores aos estabelecidos pela referência utilizada (5,42).

4.8.2 Caracterização de inflamação a partir dos dados bioquímicos

Considerou-se inflamados os pacientes que apresentaram valores de PCR maior ou igual a 3,0 mg/L e ou HDL menor que 45 mg/dL (13,14).

4.8.3 Informações complementares referentes aos exames

Utilizou-se no estudo um instrumento de coleta de dados concebida para condução terapêutica e visando pesquisa no futuro (ANEXO 1). Assim, na avaliação sequencial laboratorial priorizava-se ALT (mais hepato específico) que AST, GGT à fosfatase alcalina (que pode ter resultado também relacionada ao metabolismo ósseo) e a bilirrubina (que pode ser influenciada pela hemólise). Portanto, haverá mais resultados de ALT que AST e GGT que fosfatase alcalina e ou bilirrubina.

Como marcador inflamatório utilizou-se HDL baixo e ou PCR elevada, pois ambos são marcadores inflamatórios aceitos na literatura atual (13,14). Houve momentos em que o PCR não foi coletado por dificuldades inerentes à estrutura hospitalar. Isso explica a quantidade menor de dosagens de PCR que HDL.

4.9 Caracterização por idade

Para avaliação de dados referentes às alterações do perfil hepático optou-se por dividir os pacientes em 2 grupos: maiores de 2 anos e menores de 2 anos. Esta estratégia foi baseada para fins de comparação com estudos prévios de avaliação do perfil hepático. Nestes os menores 2 anos apresentam mais colestase que os maiores de 2 anos. Estes últimos apresentaram, comumente, mais alterações nas transaminases (5,34).

4.10 Análise estatística

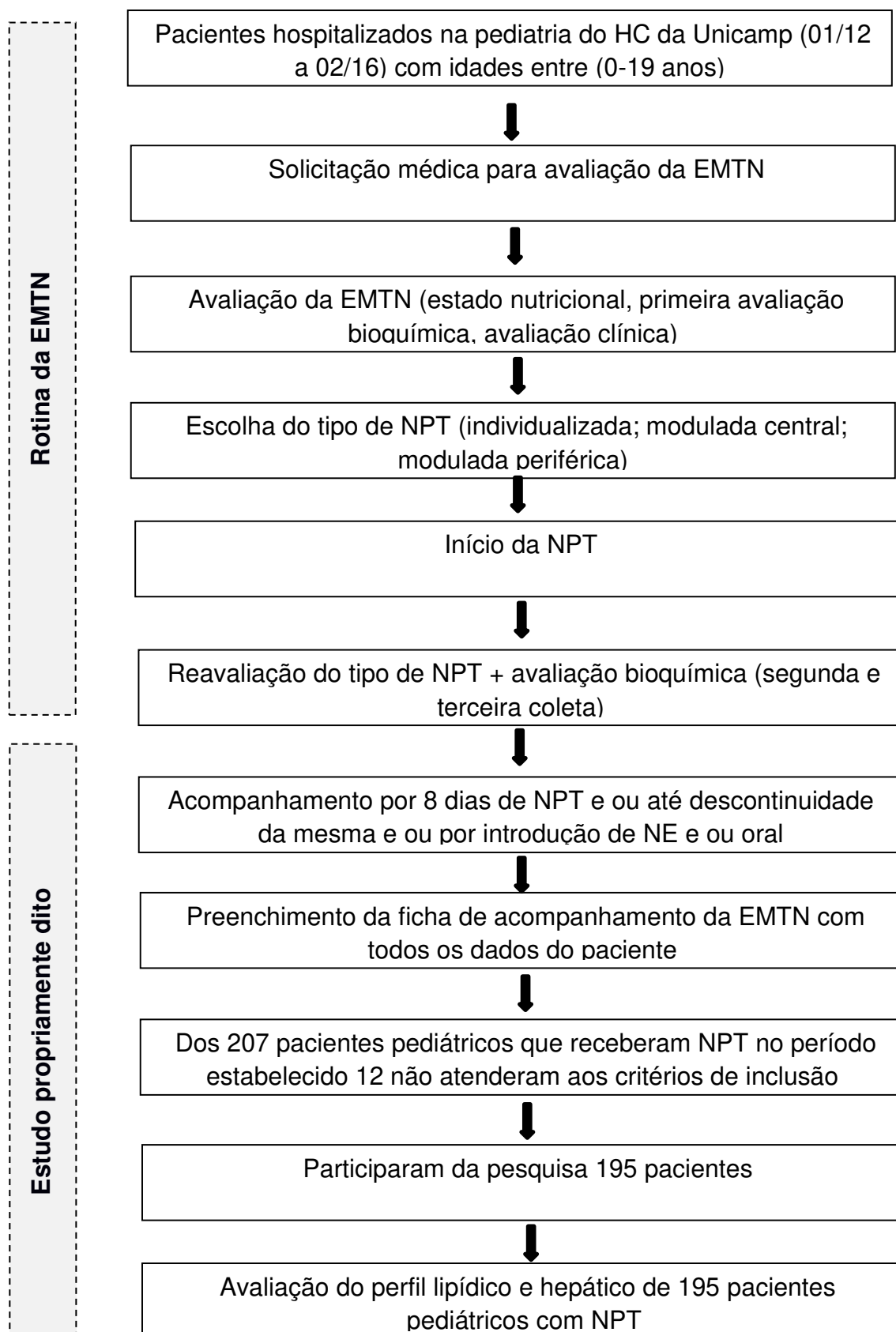
Os dados foram processados com o software SPSS versão 16.0. Determinou-se a prevalência da ALT elevada e da GGT elevada em relação às variáveis preditoras: sexo, idade, desnutrição bioquímica, desnutrição antropométrica, tipo de caso (cirúrgico ou clínico), tipo de NP nos dias 1, 2 e 3, colesterol total, triglicérides, HDL e presença de processo inflamatório.

Os resultados estão apresentados em tabelas contendo as frequências absolutas e relativas. Para avaliação da associação entre as variáveis qualitativas empregou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando indicado. Determinou-se os valores de Odds Ratio ajustados por regressão logística multivariada, método forward stepwise (Wald), com p-valor de inclusão de 0,05 e de exclusão de 0,10.

Foram selecionadas para compor o modelo as variáveis preditoras que apresentavam na análise bivariada p-valor menor que 0,200. Determinou-se, também, a prevalência da inflamação em relação às variáveis preditoras: sexo, idade, desnutrição laboratorial, desnutrição antropométrica, tipo de caso (cirúrgico), tipo de dieta nos tempos 1, 2 e 3 de coletas, colesterol total, triglicérides, ALT, AST e GGT. Os resultados também foram dispostos em tabelas contendo as frequências absolutas e relativas.

Para avaliação da associação entre as variáveis qualitativas empregou-se o teste exato de Fisher para as tabelas 2x2 e o teste exato de Fisher-Freeman-Halton para as tabelas maiores.

4.11 Delineamento do estudo



5.0 RESULTADOS

Foram avaliados todos os pacientes pediátricos que receberam NPT no Hospital de Clínicas da Unicamp, durante o período de janeiro de 2012 a fevereiro de 2016. Das 207 fichas disponíveis 12 foram excluídas do estudo, pois apresentavam alguns dos critérios de exclusão descritos anteriormente. Sendo assim, foram utilizadas neste estudo 195 fichas que preencheram os critérios de inclusão.

Dos 195 pacientes estudados, 112 eram do sexo masculino (57,4%), sendo que o grupo etário que mais prevaleceu foi entre 15 e 19 anos totalizando 48 pacientes (24,6%). Em relação à classificação do estado nutricional a partir dos dados antropométricos, 45% (n= 75) eram eutróficos. Nos dados antropométricos foram excluídos 29 casos devido ao z-score de altura e ou IMC serem menores que -6,00 ou maiores + 6,00.

Quanto à desnutrição bioquímica 71,8% (n= 140) eram desnutridos. Dentre os diagnósticos, 49,2 % (n= 96) dos pacientes haviam sido submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico e a evolução clínica da maioria dos pacientes que participaram do estudo 93,3% (n=182) foi alta hospitalar (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização clínica e nutricional dos pacientes pediátricos com uso de nutrição parenteral total hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (n= 195) no período de 2012 a 2016.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	112	57,4
Feminino	83	42,6
Grupos etários		
≤ 6 meses	42	21,5
6 – 12 meses	22	11,3
1 – 2 anos	7	3,6
2 – 5 anos	21	10,8
5 – 10 anos	25	12,8
10 – 15 anos	30	15,4
> 15 anos	48	24,6
Classificação do Estado Nutricional		
Desnutrição Crônica	15	9
Desnutrição Aguda	40	24,1
Desnutrição Pgressa	26	15,7
Eutrofia	75	45,2
Obesidade	10	6
Desnutrição Bioquímica	140	71,8
Diagnóstico do Paciente		
Desnutrição Grave	5	2,6
Enteropatia Perdedora de Proteína	3	1,5
íleo	57	29,2
Pancreatite	13	6,7
Politrauma	12	6,2
Pós-operatório	96	49,2
Pré-operatório	2	1
Quilotórax	1	0,5
Síndrome do Intestino Curto	3	1,5
Transplante de medula óssea	3	1,5
Evolução		
Alta	182	93,3
Óbito	13	6,7

N: frequência absoluta %: frequência relativa

A maioria dos pacientes recebeu indicação de NP por disfunção gastrointestinal 85,1% (n=166), seguido de pancreatite 5,1% (n=10) e fístula gastrointestinal 4,6% (n=9). Em relação ao uso de NP, 22,6% (n=44) utilizaram pelo menos três dias de NPT, 22,1% (n=43) quatro dias e 16,4% (n=32) fizeram uso por até cinco dias. Quanto ao tipo de NP utilizada no primeiro dia 75,4% (n=147) dos pacientes receberam NP individualizada permanecendo assim no segundo dia, também sendo mais utilizado no terceiro dia 74,7% (n=139), quarto dia 73,9 (n=105), quinto dia 66,7 (n=66), sexto dia 61,2% (n=41), sétimo dia 61,7% (n=29) e oitavo dia 65,8 (n=25) (Tabela 2).

Tabela 2. Indicação, duração (em dias) tipo e evolução de nutrição parenteral total dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP (n= 195) no período de 2012 a 2016.

Variáveis	N	%
Indicação clínica de NP		
Disfunção Gastrointestinal	166	85,1
Fístula	9	4,6
Hemorragia Digestiva	5	2,6
Mucosite	2	1
Pancreatite	10	5,1
Outros	3	1,5
Duração da NP		
Um dia	1	0,5
Dois dias	8	4,1
Três dias	44	22,6
Quatro dias	43	22,1
Cinco dias	32	16,4
Seis dias	20	10,3
Sete dias	9	4,6
Oito dias	38	19,5
Tipo de NP do primeiro ao oitavo dia		
Modulada central	37	19
Individualizada	147	75,4
Modulada Periférica	11	5,6
Modulada central	36	18,6
Individualizada	147	75,8
Modulada Periférica	11	5,7
Modulada central	37	19,9
Individualizada	139	74,7
Modulada Periférica	10	5,4
Modulada central	30	21,1
Individualizada	105	73,9
Modulada Periférica	7	4,9
Modulada central	28	28,3
Individualizada	66	66,7
Modulada Periférica	5	5,1
Modulada central	22	32,8
Individualizada	41	61,2
Modulada Periférica	4	6
Modulada central	16	34
Individualizada	29	61,7
Modulada Periférica	2	4,3
Modulada central	12	31,6
Individualizada	25	65,8
Modulada Periférica	1	2,6

N: frequência absoluta %: frequência relativa

Durante o período estudado, em relação ao perfil hepático, 79,2% (n=95) dos pacientes, apresentaram valores normais de AST. Em relação ao ALT, 74,9% (n=146) dos pacientes estavam com valores normais. A bilirrubina total esteve alterada em 68,5% (n=37) dos pacientes. O GGT estava dentro dos valores de normalidade em 56,4% (n=106) e a fosfatase alcalina em 68,1% (n=49) dos pacientes também estava normal. Estavam baixas a pré-albumina em 87,3% (n=117) dos pacientes e a albumina em 65,1% (n=97) dos pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil hepático a partir de valores bioquímicos (AST, ALT, bilirrubina, GGT e fosfatase alcalina) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total no período de 2012 a 2016.

Variáveis	N	%
Aspartato Aminotransferase (AST)		
Alta	25	20,8
Normal	95	79,2
Alanina Aminotransferase (ALT)		
Alta	49	25,1
Normal	146	74,9
Bilirrubina total		
Alta	37	68,5
Normal	17	31,5
Gama glutamil transaminases (GGT)		
Alta	82	43,6
Normal	106	56,4
Fosfatase Alcalina		
Alta	23	31,9
Normal	49	68,1
Albumina		
Baixa	97	65,1
Normal	52	34,9
Pré- albumina		
Baixa	117	87,3
Normal	17	12,7

N: frequência absoluta %: frequência relativa

Os dados referentes ao perfil lipídico mostraram que a maioria dos pacientes 84,6% (n= 165) apresentou valores de colesterol total normal. A lipoproteína HDL estava baixa em 94,4% (n=184) o triglicérides estava elevado em 81,5 % (n=159) dos pacientes e a PCR estava alta em 92,7% (n=101) destes (Tabela 4). A mediana da relação de HDL/ Colesterol total foi de 0,17, este dado não foi apresentado em tabela para que não ficasse isolado, porém nos foi útil para discussão.

Tabela 4. Perfil lipídico e inflamação a partir de valores bioquímicos (colesterol total, HDL, triglicérides e PCR) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total 2012 a 2016.

Variáveis	N	%
Colesterol total		
Alta (≥ 170)	30	15,4
Normal (≤ 170)	165	84,6
HDL		
Baixo	184	94,4
Normal (≥ 45)	11	5,6
Triglicérides		
Alta	159	81,5
Normal (< 130)	36	18,5
PCR		
Alta	101	92,7
Normal	8	7,3

N: frequência absoluta %: frequência relativa

A prevalência de ALT ao menos duas vezes maior que a normalidade foi identificada em 30,1% (n=25) do sexo feminino e em 33,8% (n= 24) dos menores de 2 anos. Em relação ao grupo etário foi possível identificar tendência a uma associação estatisticamente significativa ($p=0,035$) entre idade e alterações de ALT. Entre os pacientes que foram classificados com desnutrição bioquímica, 24,3% (n=34) destes apresentaram alterações de ALT e os pacientes com classificação de desnutrição crônica a partir da antropometria foram os que mais apresentaram alterações de ALT 40% (n=6), seguido dos pacientes obesos 30% (n=3).

Dos 143 pacientes que passaram por algum tipo de cirurgia 25,9% (n=37) apresentaram alterações de ALT. De acordo com o tipo de NP utilizada no primeiro e segundo dia, os pacientes que fizeram uso de modulada periférica 27,3% (n=3) foram os que mais apresentaram valores elevados de ALT. No terceiro dia os pacientes que fizeram uso de modulada central 29,7% (n=11), foram os que mais apresentaram alterações de ALT.

Não houve NP individualizada periférica durante o período do estudo.

Em relação ao perfil lipídico, os pacientes que apresentam valores elevados de colesterol total 53,3% (n=16), HDL baixo 26,1% (n=48) e TG elevado 27,7% (n=44) foram os que mais fizeram alterações de ALT. O colesterol mostrou-se estatisticamente significativo ($p < 0,001$) em relação aos valores de ALT alterados. Dos 192 pacientes inflamados, 25,5% (n=49) apresentaram valores elevados de ALT (Tabela 5).

Tabela 5. Prevalência de Alanina Aminotransferase (ALT) elevada em relação ao sexo, idade, estado nutricional, condição cirúrgica, perfil lipídico e inflamação dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.

		ALT Alta ¶		Total	p
		N	%		
Sexo	Feminino	25	30,1	83	0,166 §
	Masculino	24	21,4	112	
Idade	≤ 2 anos	24	33,8	71	0,035 §
	>2 anos	25	20,2	124	
Desnutrição Bioquímica	Sim	34	24,3	140	0,665 §
	Não	15	27,3	55	
Desnutrição por Antropometria	Crônica	6	40,0	15	0,722 §
	Aguda	9	22,5	40	
	Obesidade	3	30,0	10	
	Pregressa	6	23,1	26	
	Eutrofia	22	29,3	75	
Cirúrgico	Sim	37	25,9	143	0,690 §
	Não	12	23,1	52	
Tipo dia 1	Individualizada	36	24,5	147	0,937 §
	*Mod. Central	10	27,0	37	
	*Mod.Periférica	3	27,3	11	
Tipo dia 2	Individualizada	37	25,2	147	0,987 §
	*Mod. Central	9	25,0	36	
	*Mod.Periférica	3	27,3	11	
Tipo dia 3	Individualizada	35	25,2	139	0,778 §
	*Mod. Central	11	29,7	37	
	*Mod.Periférica	2	20,0	10	
Colesterol	Alto	16	53,3	30	< 0,001 §
	Normal	33	20,0	165	
Triglicérides	Alto	44	27,7	159	0,085 §
	Normal	5	13,9	36	
HDL	Baixo	48	26,1	184	0,297 &
	Normal	1	9,1	11	
Inflamação	Sim	49	25,5	192	0,574 &
	Não	0	0	3	

¶ – maior que 2 vezes ao limite superior da normalidade; & - probabilidade do teste Exato de Fisher; § - probabilidade do teste do qui-quadrado *Mod= Modulada

Os valores de GGT duas vezes maior que a normalidade foram identificados em 53,21% (n=42) do sexo feminino e em 50,8% (n= 60) dos pacientes menores de 2 anos. O sexo ($p=0,025$) e a idade ($p=0,009$) mostraram uma tendência estatisticamente significativa em relação aos valores de GGT elevados. Dos pacientes que foram classificados com desnutrição bioquímica, 41,2% (n=56) e 66,7% (n=6) dos pacientes classificados com obesidade a partir da antropometria estavam com valores de GGT alterados. Os pacientes que não fizeram nenhum tipo de cirurgia, 58% (n=29) apresentaram mais alterações de GGT do que os pacientes cirúrgicos. Entretanto, os pacientes cirúrgicos apresentaram uma tendência estatisticamente significativa ($p=0,017$) em relação aos valores de GGT alterados.

De acordo com o tipo de NP utilizada, os pacientes que fizeram uso de modulada periférica (no primeiro, segundo e terceiro dia), foram os que mais apresentaram valores mais elevados de GGT. As porcentagens foram respectivamente 50% (n=5), 50% (n=5) 55,6% (n=5). Em relação ao perfil lipídico, 65,5% (n=19) dos pacientes que apresentam valores elevados de colesterol total, 47,1% (n=72) pacientes que apresentaram TG elevado e 44,6% (n=79) dos pacientes com HDL baixo apresentaram valores mais elevados de GGT. O colesterol ($p=0,10$) e o TG ($p=0,047$) mostraram uma tendência estatisticamente significativa em relação aos valores de GGT elevados. Em relação aos pacientes que estavam inflamados 44,3% (n=82) apresentaram valores elevados de GGT (Tabela 6).

Tabela 6. Prevalência Gama glutamil transaminases (GGT) elevada em relação ao sexo, idade, estado nutricional, condição cirúrgica, perfil lipídico e inflamação dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016

		Gama-GT Alta [¶]		Total	p
		N	%		
Sexo	Feminino	42	53,2	79	0,025 §
	Masculino	40	36,7	109	
Idade	>2 anos	60	50,8	118	0,009 §
	≤ 2 anos	22	31,4	70	
Desnutrição Bioquímica	Sim	56	41,2	136	0,275 §
	Não	26	50,0	52	
Desnutrição por Antropometria	Crônica	4	26,7	15	0,306 §
	Aguda	19	47,5	40	
	Obesidade	6	66,7	9	
	Pregressa	10	40,0	25	
	Eutrofia	31	43,7	71	
Cirúrgico	Não	29	58,0	50	0,017 §
	Sim	53	38,4	138	
Tipo dia 1	Individualizada	61	42,4	144	0,810 §
	*Mod. Central	16	47,1	34	
	*Mod.Periférica	5	50,0	10	
Tipo dia 2	Individualizada	62	43,1	144	0,894 §
	*Mod. Central	15	45,5	33	
	*Mod.Periférica	5	50,0	10	
Tipo dia 3	Individualizada	57	41,9	136	0,655 §
	*Mod. Central	16	47,1	34	
	*Mod.Periférica	5	55,6	9	
Colesterol	Alto	19	65,5	29	0,010 §
	Normal	63	39,6	159	
Triglicérides	Alto	72	47,1	153	0,047 §
	Normal	10	28,6	35	
HDL	Baixo	79	44,6	177	0,353 &
	Normal	3	27,3	11	
Inflamação	Sim	82	44,3	185	0,258 &
	Não	0	0	3	

¶ – maior que 2 vezes ao limite superior da normalidade; & - probabilidade do teste Exato de Fisher; § - probabilidade do teste do qui-quadrado *Mod= Modulada

A partir da regressão logística multivariada foi possível identificar que as chances dos pacientes sob uso de NPT apresentarem valores elevados de GGT é 2,46 vezes maior se o paciente tiver mais que dois anos de idade, 2,26 vezes maior se não for um paciente cirúrgico, 3 vezes maior se apresentar um colesterol total alto e 2,39 vezes maior se apresentar triglicérides alto (Tabela 7). A mesma regressão logística foi realizada para avaliação do ALT. Foram introduzidas no modelo as variáveis sexo, idade, triglicérides e colesterol. As variáveis sexo ($p=0,339$), idade ($p=0,051$) e triglicérides ($p=0,148$), foram eliminadas, permanecendo no modelo final somente a variável colesterol, sendo que para o grupo com colesterol alto o *ODDS RATIO* foi muito significativo 4,57 (IC95%:2,03 a 10,30) e com o resultado $p\text{-valor} < 0,001$. Portanto, a chance de ALT elevada é 4,57 vezes maior em pacientes que apresentam colesterol total alto. Esse dado foi apenas descrito para que não ficasse isolado em uma tabela.

Tabela 7. Regressão logística Multivariada de Gama glutamil transaminases (GGT) elevada em relação à idade (≤ 2 anos e > 2 anos), cirúrgico (sim e não), colesterol (alto e normal) e triglicérides (alto e normal) e dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.

		p	OR	IC95%
Idade	> 2 anos	0,007	2,46	1,28 a 4,76
	≤ 2 anos		1,00	
Cirúrgico	Não	0,023	2,26	1,12 a 4,56
	Sim		1,00	
Colesterol	Alto	0,015	3,00	1,24 a 7,25
	Normal		1,00	
Triglicérides	Alto	0,046	2,39	1,02 a 5,60
	Normal		1,00	

p= p valor < 0,001; OR: ODDS RATIO; IC95%: intervalo de confiança de 95%

Em relação aos marcadores inflamatórios, a maioria dos pacientes desse estudo estavam inflamados. Dos pacientes que foram classificados com desnutrição bioquímica 100% (n=140) destes estavam inflamados e houve uma tendência estatisticamente significativa ($p=0,022$) em relação a esses dados. A partir da classificação antropométrica, os desnutridos crônicos 100% (n=15) e obesos 100% (n=10) foram os que mais apresentaram inflamação. Dos pacientes cirúrgicos 98,6% (n=141) apresentaram valores relevantes de inflamação. Em relação ao tipo de NP utilizada, os pacientes que fizeram uso de modulada periférica, no primeiro 100% (n=11), segundo 100% (n=11) e terceiro dia 100% (n=10) estes estavam mais inflamados que os demais. Em relação ao perfil lipídico, a maioria dos pacientes com valores de colesterol normal 99,4% (n=164) triglicérides alto 99,4% (n=158) estavam inflamados. Porém, como a maioria dos pacientes eram inflamados a única variável preditora que apresentou um resultado estatisticamente significativo foi a desnutrição laboratorial ($p=0,0022$) (Tabela 8).

Tabela 8. Prevalência de inflamação em relação ao sexo, idade, desnutrição bioquímica, desnutrição por antropometria, cirúrgico, tipo de nutrição parenteral nos dias 1, 2 e 3, colesterol e triglicérides dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.

		Inflamação		Total	p
		N	%		
Sexo	Feminino	81	97,6	83	0,576 §
	Masculino	111	99,1	112	
Idade	≤ 2 anos	71	100,0	71	0,555 §
	>2 anos	121	97,6	124	
Desnutrição Bioquímica	Sim	140	100,0	140	0,022 §
	Não	52	94,5	55	
Desnutrição por Antropometria	Crônica	15	100,0	15	0,854 &
	Aguda	39	97,5	40	
	Obesidade	10	100,0	10	
	Pregressa	25	96,2	26	
	Eutrofia	74	98,7	75	
Cirúrgico	Sim	141	98,6	143	1,000 §
	Não	51	98,1	52	
Tipo dia 1	Individualizada	145	98,6	147	0,569 &
	*Mod. Central	36	97,3	37	
	*Mod.Periférica	11	100,0	11	
Tipo dia 2	Individualizada	145	98,6	147	0,562 &
	*Mod. Central	35	97,2	36	
	*Mod.Periférica	11	100,0	11	
Tipo dia 3	Individualizada	138	99,3	139	0,444 &
	*Mod. Central	36	97,3	37	
	*Mod.Periférica	10	100,0	10	
Colesterol	Alto	28	93,3	30	0,062 §
	Normal	164	99,4	165	
Triglicérides	Alto	158	99,4	159	0,088 §
	Normal	34	94,4	36	

§ - probabilidade do teste Exato de Fisher; & - probabilidade do teste exato de Fisher-Freeman-Halton. *Mod= Modulada

De acordo com o perfil hepático, 100% (n=82) dos pacientes que apresentaram GGT elevado e 97,2% (n=103) dos que apresentaram valores normais estavam inflamados. O mesmo ocorreu com valores de ALT 100% (n=49) com valores elevados e 97,9% (n=143) dos pacientes com valores normais estavam inflamados. Dos 25 pacientes com AST elevados 100% (n=25) e 97,9% (n=93) que apresentavam valores de AST normal estavam inflamados. Assim como foi descrito anteriormente não encontramos nesses casos valores estatisticamente significantes, pois a maioria dos pacientes estavam inflamados.

Tabela 9. Prevalência de inflamação em relação ao Gama glutamil transpeptidase (GGT), Aminotransferase de alanina (ALT), Aminotransferase de aspartato (AST) dos pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP em uso de nutrição parenteral total de 2012 a 2016.

		Inflamação		Total	p
		N	%		
GAMA-GT	Alta	82	100,0	82	0,258 [§]
	Normal	103	97,2	106	
ALT	Alta	49	100,0	49	0,574 [§]
	Normal	143	97,9	146	
AST	Alta	25	100,0	25	1,000 [§]
	Normal	93	97,9	95	

[§] - probabilidade do teste Exato de Fisher

6.0 DISCUSSÃO

Os dados referentes ao estado nutricional indicaram que a maioria dos pacientes avaliados eram eutróficos (45%) segundo a avaliação antropométrica, porém, a partir dos dados bioquímicos a maioria (71,8%) estava desnutrida.

Em 29 pacientes não foi possível realizar a avaliação antropométrica porque apresentaram z escore de altura e ou IMC menores que -6,00 ou maiores + 6,00. Estes casos foram excluídos da avaliação antropométrica por estarem muito alterados. Nestes casos a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) recomenda que estes valores não sejam utilizados (68). Esses valores superestimados e (ou) subestimados podem ter ocorrido pela gravidade dos pacientes avaliados e, também, pela dificuldade de aferição das medidas antropométricas, pois em alguns casos, foi necessário utilizar o peso e altura referidos.

Embora sua utilização não substitua a antropometria a desnutrição a partir de dados de hipocolesterolemia e ou hipoalbuminemia, o qual chamamos aqui de desnutrição bioquímica, é uma ferramenta utilizada como coadjuvante na caracterização da desnutrição hospitalar (75,76).

Sabe-se que a antropometria é uma ferramenta poderosa para a caracterização de desnutrição populacional. Também é útil para caracterizar desnutrição de um indivíduo no ambulatório. Porém, em pacientes internados e sob inflamação esta medida isolada pode não ser precisa (77).

A inflamação pode ter contribuído para diminuição do número de pacientes com a desnutrição antropométrica. No paciente inflamado há alteração na relação dos vários compartimentos corpóreos devido à retenção de fluídos extravasculares. Isso acarreta, frequentemente, em peso acima do real. Assim, os dados de peso são superestimados trazendo o paciente para uma normalidade irreal de peso (78). Ocorrendo isso explica-se a menor quantidade de desnutridos na avaliação antropométrica. Recomenda-se então que a avaliação nutricional seja complementada por uma avaliação laboratorial (79).

Porém, como a avaliação de desnutrição bioquímica utiliza albumina entre os marcadores esta poderia estar falsamente mais baixa devido a este

mesmo edema supracitado. De fato, esta é uma possibilidade. Sabe-se que quando há edema há hemodiluição acarretando em hipoalbuminemia (80).

De todo modo à diminuição de marcadores de incorporação proteica também ocorre pelo fato do processo inflamatório diminuir a produção de proteínas de incorporação como a pré-albumina e albumina acarretando em desnutrição aguda (81). Na inflamação o organismo dará prioridade para o aumento da produção de proteínas de fase aguda como é o caso da PCR (79). A PCR esteve elevada em quase todos os pacientes em que foi possível pesquisá-la neste estudo. Assim, a baixa concentração de albumina também pode estar relacionada à inflamação. Pacientes inflamados apresentam alterações em seu estado nutricional e bioquímico em consequência da resposta metabólica ao estresse, o que poderia justificar a desnutrição a partir dos exames laboratoriais, mas sem a correspondente desnutrição antropométrica, como foi identificado neste trabalho (82,83).

Os níveis de pré-albumina e albumina, estavam baixos na maioria dos pacientes. A albumina é um conhecido marcador de prognóstico. Ademais a queda da mesma dificulta as reações bioquímicas normais do organismo e a farmacocinética dos medicamentos agravando o quadro clínico e, potencialmente, piorando a inflamação já instalada (84).

Além da albumina baixa, outro componente da desnutrição bioquímica observado foi o HDL colesterol baixo. O HDL esteve baixo em 94,4% dos pacientes e isso, naturalmente, suscita a questão se a queda do mesmo era devido à hipocolesterolemia total ou à inflamação. E ainda se o valor baixo era devido à desnutrição ou a inflamação. A dúvida suscitada é se o HDL baixo é reflexo predominante da hipocolesterolemia ou da inflamação (79,81).

Para tentar dizimar esta dúvida calculamos e observamos que a mediana da relação HDL colesterol sobre o colesterol total foi de 0,17. A literatura mostra que a relação é de, aproximadamente, 0,32 a 0,36 nas faixas de idade aqui estudadas (85). Assim, no que concerne à desnutrição bioquímica, o processo inflamatório parece ter sido determinante para a obtenção dos dados aqui apresentados.

Nossos dados apresentaram consistência com essa hipótese, pois 92,7% dos pacientes apresentaram PCR elevada e 94,4% dos pacientes

apresentaram HDL baixo, sendo estes considerados marcadores de inflamação (14).

Um outro dado a ser destacado é que só foram avaliados pacientes que estavam sob uso de NPT, e esta não ocorreu por muitos dias (média de três a cinco dias), o que também justificaria uma alteração bioquímica e metabólica, mas não uma perda ponderal que levasse à desnutrição pela antropometria. Estudo realizado por Visschers e colaboradores com 40 pacientes adultos com hipertrigliceridemia em uso de NP encontraram valores baixos de albumina (65). Grau e colaboradores em um trabalho realizado com 370 pacientes adultos com NP encontraram 32,4% de desnutrição (86).

Sabendo que pacientes desnutridos e inflamados têm maior risco de lesão hepática, este dado é de grande importância na análise das alterações no perfil lipídico e hepático (86).

Alterações no perfil lipídico e hepático dos pacientes submetidos à NPT são observadas com frequência na prática clínica, podendo gerar aumento de complicações no pós-operatório, prolongamento no tempo de hospitalização, aumento do custo hospitalar e diminuição da sobrevida (27,70,71).

Neste trabalho, em relação ao perfil hepático, 20,8% das crianças estavam com valores elevados de AST, 25,1% com valores alterados ALT, 43,6% com valores elevados de GGT e 31,9% com valores elevados de fosfatase alcalina. Trabalho multicêntrico realizado com neonatos mostrou alterações no perfil hepático em 43% a 85% destes, porém avaliados em um período (14 a 100 dias) diferente do nosso (87). Outros dois estudos realizados por Grau e colaboradores e Bonet e colaboradores também identificaram alterações no perfil hepático dos pacientes 30% e 31% respectivamente, porém esses estudos eram com pacientes adultos (86,88). Vilares e colaboradores mostraram que 54% dos 61 pacientes pediátricos sob uso de NP por cinco dias ou mais, apresentaram algum tipo de alteração hepatobiliar, porém a coorte era menor que a aqui descrita e os pacientes não estavam inflamados (89).

A partir dos dados descritos, ressalta-se que o presente estudo identificou as alterações no perfil hepático de pacientes pediátricos com poucos dias de NPT, reforçando a importância de monitorizar esses pacientes desde o início da infusão. Os pacientes estavam em sua maioria inflamados. No trabalho de Vilares e colaboradores, a inflamação não foi avaliada

separadamente. Assim, acreditamos que a inflamação pode ter contribuído para que as alterações hepáticas ocorressem mais precocemente.

Pesquisas anteriores apontam que o GGT é o marcador de alteração hepatobiliar que se altera com maior frequência seguido da fosfatase alcalina e em menor proporção, mas não menos importante as transaminases, confirmando o que foi observado em nosso estudo (89, 90, 91). Vilarés e colaboradores mostraram que a bilirrubina e o GGT eram os marcadores bioquímicos que mais se alteravam, coincidindo com nossos achados (89). A bilirrubina total esteve alterada em 68,5% dos pacientes. A colestase é a complicação mais frequente observada em crianças com NPT (92,93). Autores afirmam que a colestase pode ocorrer em 20% a 90% dos pacientes sob uso de NPT, assim como foi observado neste trabalho (89,94,95).

As justificativas frequentes para a ocorrência de colestase nestes pacientes relacionam-se à toxicidade direta da NPT no fígado, deficiência nutricional hepática resultante da oferta inadequada de NPT e complicações relacionadas à falta de nutriente enteral e, conseqüente, estímulo inadequado da circulação êntero-hepática e função intestinal (96,97). Dentro da realidade brasileira a NPT utilizada foi a melhor possível estando de acordo com as normatizações das sociedades internacionais para NPT e, portanto, não havia erros nas formulações (15,18,19). Porém, as outras possibilidades não podem ser descartadas (15,18,19).

Sabendo que a utilização do TGI é um fator de atenuação da lesão hepática, optou-se por estudar somente pacientes enquanto estavam em jejum. Isso deveu-se a um dos objetivos do estudo que foi enfatizar o que ocorre na NPT. Ao longo da pesquisa observou-se também que era uma fase crítica de grande inflamação com acentuada possibilidade de lesão hepatobiliar (37,39).

A falta de nutrientes no lúmen intestinal é responsável por várias mudanças, tais como: diminuição dos hormônios gastrintestinais e fatores de crescimento (relacionados à proliferação e maturação de enterócitos), diminuição da colecistoquinina com conseqüente diminuição da contração da vesícula biliar, acarretando em estase biliar e depleção da circulação hepática (33, 98).

A estase intestinal e a hipoplasia dos enterócitos, favorecem a translocação bacteriana e ativam as vias inflamatórias através do aumento das

endotoxinas, que por sua vez estimulam os macrófagos a produzirem citocinas (interferon B, interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral e fator de crescimento). Sabe-se que o fator de crescimento α é desencadeador de fibrose hepática e contribui para colestase (36,37,99).

A partir dessas evidências entre intestino e fígado, um trabalho de revisão com vinte e três artigos mostrou uma incidência de 49,8% de IFALD em pacientes pediátricos (34). Sigalet e colaboradores também apontam a NEC como fator de risco para desenvolver colestase em pacientes com NPT reforçando a associação entre alterações intestinais, alterações hepáticas e inflamação (39). Outro estudo prospectivo, multicêntrico, mostrou que a incidência de PNALD foi estatisticamente relacionada com a gravidade da NEC (37). Duro e colaboradores identificaram preditores independentes de PNALD como: pré e pós-operatório, ressecção do intestino delgado por NEC e jejunostomia (38).

Em nosso trabalho, muitos pacientes apresentavam algum tipo de comprometimento intestinal e obtiveram indicação de NPT por esse motivo, o que pode ter favorecido o aparecimento das alterações hepáticas. Yang e colaboradores afirmam que 15% a 50% dos pacientes que apresentam PNALD, PNAC e ou IFALD progridem com falência hepática, podendo evoluir a óbito, principalmente se houver associação de sepse (100).

Embora esses efeitos consolidados ocorram mais tardiamente os males que estes trazem já estão presentes na primeira semana de NPT (101). Assim, explica-se um objetivo do estudo que foi avaliar se, numa fase precoce, já haveria indícios que apontassem para aumento do risco dessas complicações e, também, se determinados exames poderiam nos dar ferramentas que indicassem maior probabilidade de alterações laboratoriais ocorrerem mesmo utilizando-se a NPT dentro das normas preconizadas.

Encontramos resultados relevantes neste trabalho ao correlacionarmos os pacientes que apresentaram valores elevados de ALT com algumas variáveis (sexo, idade, estado nutricional, condição cirúrgica, perfil lipídico e inflamação). As variáveis que se mostraram mais estatisticamente significativas foram sexo, idade, triglicérides elevado e colesterol total elevado. Estas foram então introduzidas no modelo de regressão logística, no intuito de avaliar nossos resultados. Somente a variável colesterol permaneceu no modelo final

sendo que para o grupo com colesterol alto a chance foi muito significativa 4,57 (IC95%:2,03 a 10,30) e o p-valor <0,001. Portanto a chance de ALT elevada foi 4,57 vezes maior em pacientes com hipercolesterolemia.

Não encontramos na literatura, nenhum trabalho que demonstre resultados semelhantes aos nossos em pacientes em uso de NPT. Possíveis mecanismos causadores dessa alteração podem estar associados à inflamação, resistência insulínica e ao estresse oxidativo. As citocinas pró-inflamatórias, como TNF α e espécies reativas de oxigênio, tais como radicais hidroxila e ânions superóxido, induzem ao estado de resistência insulínica local e sistêmica (11). Desenvolvida a resistência insulínica, observa-se um acúmulo de triglicérides, no qual a concentração tende a aumentar devido à neolipogênese hepática (12). Esse aumento gera lipotoxicidade celular e precipita os mecanismos que determinarão o aparecimento da esteatose hepática.

As alterações dos mecanismos de lipólise e lipogênese observadas, principalmente em pacientes hiperlipêmicos, levam ao aumento da secreção pancreática da insulina. O desequilíbrio resultante da resistência à insulina no metabolismo de lipídios acarreta deposição de gordura no fígado por redução da oxidação de triglicérides e/ou aumentada lipogênese hepática (67). Outra questão refere-se ao incremento da oxidação, que causa peroxidação de lipídes na membrana do hepatócito, produção de citocinas que são, em parte, responsáveis pela progressão de esteatose para esteatoepatite e cirrose (94,97). De acordo com um estudo de revisão a esteatose hepática, apresenta-se como uma importante complicação ocasionada pelo uso da NPT, podendo estar presente em 25% a 100% dos pacientes submetidos à NPT, já ocorrendo entre as primeiras quatro semanas de administração desse suporte nutricional (101).

No entanto, não fica claro na literatura se a esteatose hepática é consequência ou causa das alterações metabólicas do perfil lipídico, mas é evidente que alterações hepáticas representam uma preocupação maior em crianças e adolescentes hipercolesterolêmicas com NPT e deve ser pesquisada sistematicamente, para que se possam instituir medidas terapêuticas antes que lesões irreversíveis se estabeleçam no fígado (67,101).

Em nosso trabalho as alterações de ALT foram identificadas na primeira semana de NPT, talvez isso tenha ocorrido pela gravidade e perfil inflamatório dos pacientes estudados. Outros dois trabalhos também identificaram associação positiva entre valores aumentados de ALT e dislipidemia, porém esses não foram realizados em crianças, e nem com pacientes sob NPT. Assim este tipo de associação, nas condições especificadas no estudo é inédita (102,103).

Ao realizarmos a mesma correlação com a prevalência de GGT elevado, foi possível identificar que as variáveis que se mostraram mais estatisticamente significantes foram: idade, presença de procedimento cirúrgico, colesterol total elevado e triglicerídeos elevado. Com a regressão logística multivariada foi possível identificar que as chances dos pacientes em uso de NPT apresentarem valores elevados de GGT é 2,46 vezes maior se o paciente tiver mais que dois anos de idade, 2,26 vezes maior se não for um paciente cirúrgico, 3 vezes maior se tiver hipercolesterolemia e 2,39 vezes maior se tiver hipertrigliceridemia.

A explicação para a associação entre hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e colestase está na síntese de VLDL que contribui para o acúmulo de gordura no fígado (85). O fluxo de bile prejudicado durante a colestase aumenta a concentração plasmática de lipídios. Autores sugerem que, em pacientes gravemente inflamados, pode haver o aumento do transporte de gordura para o fígado e, conseqüentemente, uma alteração na oxidação promovendo estresse oxidativo, aumento do processo inflamatório, favorecendo a elevação das enzimas hepáticas e do perfil lipídico (13,14). Jameil e colaboradores, em um trabalho realizado com 157 pacientes adultos também identificaram correlação positiva entre valores aumentados de GGT e ALT com alterações no perfil lipídico, mas este trabalho também não foi realizado com pacientes em NPT (104).

No que diz respeito à questão cirúrgica, nossos dados são diferentes em relação aos estabelecidos pelas pesquisas vigentes, pois a colestase foi mais evidenciada nos pacientes classificados como clínicos. Porém, como avaliamos o período peri-operatório alguns pacientes realizaram NPT antes da cirurgia o que pode ter sido um fator para esta discrepância dos dados. Em relação à idade dos pacientes no presente trabalho, as crianças maiores de 2 anos

apresentaram mais alterações no GGT enquanto a literatura ressalta uma prevalência maior dessa alteração nos menores de 2 anos de idade (5,34). Isso foi diferente do encontrado em outros estudos o que nos leva a uma reflexão sobre o que pode ter ocorrido. Sabe-se que os níveis de GGT circulantes estão relacionados com os marcadores de inflamação e, portanto, sua atividade elevada pode significar um estado inflamatório aumentado. Os radicais livres gerados pelo estresse oxidativo de pacientes inflamados, consomem mais glutathione que induz a expressão de GGT no fígado, acarretando em aumento das concentrações desta enzima (105-109).

Assim, acreditamos que esses achados podem estar muito relacionados à inflamação. De fato, na nossa amostra a maioria dos pacientes estavam inflamados o que provavelmente influenciou como fator preponderante para as alterações do GGT. De fato, como a inflamação ocorreu em quase todos os pacientes esta pode ter obscurecido a diferença entre as faixas de idade.

Porém, considerando que o efeito causador é multifatorial, é importante destacar que tanto ALT quanto GGT apresentaram valores estatisticamente significativos com o perfil lipídico, ou seja, devemos ter uma atenção maior com pacientes pediátricos em uso de NPT com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, pois estes têm mais chances de ter alterações de ALT e GGT. Sabe-se que na inflamação, o fígado pode ser gravemente afetado. O sistema porta drena, diretamente dentro do órgão, um terço do fluxo sanguíneo advindo da circulação sistêmica, fazendo com que haja alterações nas enzimas hepáticas com a presença de infecção e ou inflamação (11). Sobretudo, o fígado também está envolvido na produção de proteínas de fase aguda. Estudos mostram que em pacientes graves os achados clínicos de disfunção hepática costumam ocorrer na SIRS e na sepse e, quando presentes são indicativos de mau prognóstico (10,11).

Em relação aos valores de perfil lipídico e PCR, a maioria dos pacientes estudados tinham HDL baixo, triglicerídeos alto e PCR elevada. Alterações no perfil lipídico estão bem descritas em pacientes com NPT pela associação com SIRS e ou sepse relacionando-se principalmente com altos níveis de TG, diminuição nos níveis séricos de HDL. Estudo realizado por Fitrolaki e colaboradores com 60 crianças, identificou hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia (HDL) em pacientes inflamados (110). Outro trabalho

realizado por Bermudes e colaboradores com 42 pacientes pediátricos graves, identificou valores baixos HDL bem como concentrações elevadas de TG e PCR. Esses dados são muito semelhantes aos que encontramos em nosso trabalho, porém esses pacientes não estavam utilizando NPT(111).

De fato no presente estudo a NPT pode ter sido fator importante para esses achados. Os triglicérides e outros componentes das emulsões da NP formam quilomícrons artificiais, que são hidrolisados no organismo em AGL e em pequenas partículas remanescentes que são absorvidas pelo fígado. A presença de fosfolipídios em excesso também pode formar lipossomas, que interferem com o metabolismo lipídico e pode resultar em hipertrigliceridemia e ou hipercolesterolemia (57,59).

Estudos sugerem que tanto as alterações no perfil hepático quanto do perfil lipídico são potencialmente reversíveis com a suspensão da NPT e a retomada da NE e ou oral (5,16). Assim, em nosso trabalho, a partir do momento em que o paciente iniciou alguma alimentação pelo TGI (NE ou oral) este foi excluído para evitar esse possível viés.

A diversidade de achados em vários estudos pode estar associada a diferença de monitoramento, já que nem todos os pacientes submetidos à NPT não são igualmente acompanhados, pois cada hospital segue sua própria rotina. A introdução de protocolos com avaliações bioquímicas mais detalhadas poderia, potencialmente, melhorar o acompanhamento de pacientes que recebem NPT (112,113).

Os dados aqui apresentados demonstram a necessidade de ter-se um protocolo de conduta bem estabelecido e uma monitorização contínua destes pacientes a fim de prevenir e minimizar as complicações relacionadas ao perfil lipídico e hepático. No entanto, apesar dos protocolos serem úteis em todas as situações deve-se considerar as condições fisiopatológicas de cada paciente.

Os dados obtidos no presente estudo mostraram uma evidente necessidade de monitorização do perfil lipídico e hepático de pacientes inflamados em NPT. Esta monitorização deve ser precoce mais específica e frequente nos pacientes com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

7.0 CONCLUSÕES

Os pacientes eram, na sua quase totalidade, inflamados e isso foi decisivo na obtenção dos dados aqui apresentados como pode ser constatado na evolução da discussão apresentada. Essa característica está em consonância com o perfil de pacientes atendidos no HC Unicamp, Hospital terciário de alta complexidade.

Em crianças inflamadas sob NPT a monitorização antropométrica pode ser insuficiente e nos remeter a uma falsa normalidade nutricional. A monitorização da desnutrição bioquímica pode ajudar, porém é muitas vezes insuficiente. A caracterização do estado nutricional deve ser a mais ampla possível para que as conclusões sobre este aspecto sejam mais precisas.

A prevalência de ALT, AST, GGT e fosfatase alcalina elevadas estavam dentro das porcentagens descritas na literatura. Dados referentes ao perfil lipídico e inflamação nos permitiu identificar valores baixos de HDL e valores elevados de triglicérides e PCR.

A partir da associação das alterações do perfil hepático e lipídico foi possível averiguar que pacientes com hipercolesterolemia têm significativamente mais chances de fazer alterações de ALT e GGT. Já os pacientes com hipertrigliceridemia têm significativamente mais chances de fazer alterações de GGT. Assim, pacientes com valores elevados de triglicérides e colesterol devem ter monitorização de variáveis hepatobiliares rigorosa.

Acreditamos que este trabalho possa servir de alerta para aprimorar protocolos de coleta de exames e cuidados na progressão de NPT.

7.1 PERSPECTIVAS DE PESQUISA E INTERVENÇÃO: o que este trabalho pode contribuir?

A utilização de emulsões lipídicas contendo ômega 3 e ômega 9 em sua composição podem ser benéficas para minimizar as complicações hepatobiliares e as dislipidemias. O ácido graxo ômega 3 possui propriedades anti-inflamatórias bem estabelecidas interferindo na cascata inflamatória do ácido araquidônico e modulando a resposta dos macrófagos e das endotoxinas

através da inibição da produção de TNF- alfa. Por sua vez o ômega 9 é conhecido por aumentar o HDL colesterol (114).

Assim, potencialmente formulações tais como a SMOF podem prevenir e ou reverter alterações hepáticas e no perfil lipídico de pacientes sob NPT. Estudos que utilizaram esse tipo de formulações mostraram reduções significativas nos níveis de TG e manutenção da integridade dos hepatócitos, com diminuição da colestase e também da esteatose (114,115). Tomsits e colaboradores demonstraram níveis menores de GGT com uso de SMOF quando comparado à fórmula comum a base de óleo de soja (116). Rayyan e colaboradores encontraram níveis diminuídos de bilirrubina total no grupo de pacientes que utilizou SMOF (115). Uma coorte retrospectiva avaliou os níveis de bilirrubina durante seis meses em crianças com icterícia que mudaram a formulação da NP para SMOF, constatando que após esse período os níveis de bilirrubina diminuíram sugerindo que essa emulsão possa ter uma ação hepática protetora importante (117).

Outro estudo realizado com 38 pacientes adultos com hipertrigliceridemia moderada (≥ 250 -400 mg / dL) em uso de NP, ao substituir a emulsão com maior proporção de ômega 6 pela emulsão com ômega 3 e ômega 9, os valores de triglicérides diminuíram em 36 pacientes (94,7%) (114).

No entanto, estas formulações não estão amplamente disponíveis no Brasil e nem em vários países. São de custo mais elevado e, ainda, há necessidade de maiores estudos em crianças.

Ademais os estudos com utilização de SMOF são direcionados para uma fase mais tardia de utilização de NPT quando a PNALD e a PNAC já estão desencadeadas e com efeito nocivo ao paciente (87).

Atualmente além do SMOF discutem-se a utilização de substâncias antioxidantes como o selênio fundamental para a ativação da Glutathione Peroxidase (118, 119).

Assim, com base nos achados aqui apresentados acreditamos que, nos pacientes inflamados em NPT, estratégias utilizando nutrientes com menor poder inflamatório ou que, por conter propriedades antioxidantes, colaboram para a diminuição da inflamação deveriam ser adotadas já numa fase inicial da utilização da NPT. De fato, como demonstramos as alterações potencialmente lesivas ao fígado e as dislipidemias ocorrem precocemente.

8.0 REFERÊNCIAS

1. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26(1):1-138.
2. Koretz RL, Lipman T, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterol 2001; 121(4):970-1001.
3. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009; 28(4):387-400.
4. Nogueira RJN, Lima AES, Prado CC, Ribeiro AF. Nutrição em pediatria – oral, enteral e parenteral. 1º Ed. São Paulo: Savier 2010.
5. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002;21:337–43.
6. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2001;25:260–8.
7. Nucci A, Burns RC, Armah T, et al. Interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 10-year review of rehabilitation and transplantation. J Gastrointest Surg. 2008;12(3):429-436.
8. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. J Pediatr Surg. 2005;40(5):755-762.
9. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(5):506-523.
10. Sales Jr JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: 11. estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva. 2006;18:9-17.

11. Vincent JL, Ferreira FL - Multiple Organ Failure: Clinical Syndrome, In: Evans TW, Fink MP - Mechanisms of Organ Dysfunction in Critical Illness. Update in Intensive Care Medicine Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2002;394-403.
12. Goldstein B, Gorrir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatric. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6 (1):2-8.
13. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med*. 2007; 33(1):25-35.
14. 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.
15. Mehta NM, Compher C ,ASPEN Board of Directors.A.S.P.E.N.ClinicalGuidelines: nutrition support of the critically ill child. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3): 260–276.
16. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1 and part 2. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61:1938–1949, 2050–2059.
17. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*.1968 Jul;64(1):134–142.
18. Canada T, Crill C, Guenter P. ASPEN (American society Parenteral for Parenteral and Enteral Nutrition). Parenteral nutrition handbook. 2009. Pp. 163-183.
19. Corskins MR, Rayback P. ASPEN (American society Parenteral for Parenteral and Enteral Nutrition). Parenteral nutrition in your pocket. 2002. Pp.284 – 290.
20. Schlotzer E, Kannin U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) – a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab*. 2004; 48:263-8.

21. Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 161-7.
22. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition: state of the art and future perspectives. *Clin Nutr.* 2001; 20 (4); 11-14.
23. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(3): 683-706.
24. WAITZBERG, D. L. Nutrição oral enteral e parenteral na prática clínica. 3 ed. Editora: Atheneu. São Paulo, 2006.
25. HARTL WH Complications and monitoring – guidelines on parenteral nutrition, Chapter 11. German Medical Science, Munique, 2009, v. 7 ISSN 1612- 3174.
26. Ramos MJG, Valverde FMG, Álvarez CS. Quality evaluation of parenteral nutrition in an acute care setting. 2007;13:61-7.
27. Valverde FMG, Ramos MJG, Martínéz MM, et al. Evaluación y mejora de la calidad em la indicación y el manejo de la nutrición parenteral en un servicio de cirugía general. *Cir Esp.* 2008;83(6):313-9.
28. Nardo P, Dupertuis YM, Jetzer J, Kossovsky MP, Darmon P, Pichard C. Clinical relevance of parenteral nutrition prescription and administration in 200 hospitalized patients: a quality control study. 2008;27:858-64.
29. Thomson A. The enteral VS Parenteral Nutrition Debate Revisited. *JPEN.* 2008;32:474-81.
30. Bolder U, Ebener C, Haunter H, Jauch KW et al. Working group for developing the guidelines for parenteral Nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Carbohydrates–Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 5.GMS Ger Med Sci., v. 7, 2009.

31. Jain AK, Teckman JH. Newly identified mechanisms of total parenteral nutrition related liver injury. *Advances in Hepatology* 2014. Article ID 621380, 7.
32. Peyret B, Collardeau S, Touzet S, et al. Prevalence of liver complications in children receiving long-term parenteral nutrition. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011;65:743–9.
33. Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathology study with clinical correlation. *Human Pathology* 2012;43:826–33.
34. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2012;11:586–93.
35. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery* 2010;45:95–8.
36. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapo N. Incidence and risk factor of PN-associated liver disease in newborn infants. *Pediatrics International* 2012;54:434–6.
37. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014;38:70–85.
38. Duro D, Mitchell PD, Kalish LA, et al. Risk factor for parenteral nutrition-associated liver disease following surgical therapy for necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011;52:595–600.
39. Sigalet D, Bocktor D, Robertson M, et al. Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. *European Journal of Pediatric Surgery* 2009;19:348–53.[13] Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition – epidemiology. *Nutrition* 1998;14:153–7.

40. Pichler J, Horn V, Macdonald S, et al. Intestinal failure-associated liver disease in hospitalized children. *Archives of Disease in Childhood* 2012;97:211–4.
41. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutrition in Clinical Practice* 2006;21:279–90.
42. Gabe SM. Lipids and liver dysfunction in patients receiving parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:150–5.
43. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Digestive and Liver Disease* 48; 2016: 215–222.
44. Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009;50: 202–7.
45. Teng J, Arnell H, Bohlin K, et al. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in pre-term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:703–7.
46. Sudan D, DiBaise J, Torres C, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg* 2005;9:165–76.
47. Espen/ESPGHAN Guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Lipids. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;41:S19-27.
48. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in pediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:319-23.
49. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):77-80.
50. Rollins MD, Scaife ER, Jackson WD, Meyers RL, Mulroy CW, Book LS. Elimination of soybean lipid emulsion in parenteral nutrition and supplementation with enteral fish oil improve cholestasis in infants with shortbowel syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(2):199-204.

51. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized doubleblind study in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):81S-94S.
52. Hortencio TDR Arendt BA ; Teterina, A ; JEEJEEBHOY, K. N. ; Gramlich, LM ; WHITTAKER, J. S. ; Armstrong, D ; Raman, M ; Nogueira, RJN ; Allard, JP. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 40, p. 1-7, 2015.
53. Visschers RG, Olde Damink SW, Schreurs M, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Development of hypertriglyceridemia in patients with enterocutaneous fistulas. *Clin Nutr.* 2009;28: 313-317.
54. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256.
55. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA. Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1988;16:587-590.
56. Waitzberg DL, Lotierzo PH, Logullo AF, Torrinhas RS, Pereira CC, Meier R. Parenteral lipid emulsions and phagocytic systems. *Br J Nutr.* 2002;87 (1):49-57.
57. Calder PC, Waitzberg D, Koletzko B, editors. Intravenous lipid emulsions. World review of nutrition and dietetics. 2015., vol. 12. Basel: Karger;
58. Olthof E, Roelofs H, Fisk HL, Calder PC, Wanten G. No clinical or biochemical evidence for essential fatty acid deficiency in home patients who depend on long-term mixed olive oil and soybean oil-based parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40:982-8.
59. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *J Parenter Enter Nutr* 2015;39(1.):18-32.
60. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84.

61. Chambrier C, Bannier E, Lauverjat M, Draï J, Bryssine S, Boul_etreau P. Replacement of long chain triglyceride with medium chain triglyceride/long chain triglyceride lipid emulsion in patients receiving long term parenteral nutrition: effects on essential fatty acid status and plasma vitamin K1 levels. *J Parenter Enter Nutr* 2004;28:7-12.
62. Goulet O, de Potter S, Ant_ebi H, Driss F, Colomb V, B_er_eziat G, et al. Long term efficacy and safety of a new olive-oil based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 338-45.
63. Llop J, Sabin P, Garau M, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition—associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr.* 2003;22(6):577-583.
64. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176:1113-1120.
65. Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):610-615.
66. Sacks GS, Mayhew S, Johnson D. Parenteral nutrition implementation and management. In: Merritt R, ed. *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual*. 2nd ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2005:108-117.
67. Adolph M, Heller AR, Koch T, et al. Lipid emulsions—guidelines on parenteral nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc22.
68. World Health Organization. *Antro plus for personal computers: software for assessing growth and development of the world's children*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.
69. Lohman, TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, Ill. Human Kinetics Books, 1988.
70. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *J Clin Nutr.* 2009; 110-116.

71. Ramos MJG, Valverde FMG, Álvarez CS. Quality evaluation of parenteral nutrition in an acute care setting. 2007;13:61-7.
72. Manning EM, Shenkin A. Nutritional assessment in the critically ill. Crit Care Clin. 1995;11(3):603-34.
73. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group *et al.* Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41 (2):1-87.
74. Hortencio TD, Nogueira RJ, de Lima Marson FA, Ribeiro AF. Hypophosphatemia, Hypomagnesemia, and Hypokalemia in Pediatric Patients Before and During Exclusive Individualized Parenteral Nutrition. 2016 Apr;31(2):223-8.
75. Montejo Gonzalez JC, Culebras-Fernandez JM, Garcia de Lorenzo y Mateos A. Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients. Rev Med Chile. 2006;134(8):1049-56.
76. Sampaio AR, Mannarino IC. Medidas bioquímicas de avaliação do estado nutricional. In: Duarte AC. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu; 2007. p.69-76.
77. Santos CT, Castanho IA, Naegeli MS. Calorimetria indireta no paciente crítico. In: Duarte AC. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu; 2007. p.289-93.
78. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, Van den Berghe G, Wernerman J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Harti W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr. 2006;25(2):210-23.
79. Acosta Escribano J, Gomez-Tello V, Ruiz Santana S. [Nutritional assessment of the severely ill patient]. Nutr Hosp. 2005;20 Suppl 2:5-8. Spanish.

80. 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):181-189.
81. Delgado-Rodriguez M, Gomez-Ortega A, Martinez-Gonzalez MA. Cholesterol and serum albumin levels as a predictors of cross infection, death, and length of hospital stay. *Arch Surg.* 2002;137:805-811. 3.
82. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Nutrition.* 2000;16(7-8):585-90.
83. Ravasco P, Camilo ME, Gouveia-Oliveira A et al - A critical approach to nutritional assessment in critically ill patients. *Clin Nutr,* 2002;21:73-77.
84. Bottoni A, Oliveira GPC, Ferrini MT, Waitzberg DL. Avaliação nutricional: exames laboratoriais. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3a. ed. São Paulo: Atheneu, 2000; 279-294.
85. Nelson. *Tratado de Pediatría* - Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 19ª Edição. Elsevier. 2014; p. 479.
86. Grau T, Bonet A, Rubio M y cols. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R10.
87. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol.* 2007;27: 284-290.
88. Bonet A.; Grau, T.; Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio multicêntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición parenteral total en el paciente grave. Estudio ICOMEP 1ª parte - Nutrición Hospitalaria, v. 20, p. 268-277, 2005.
89. Vilares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008;23(2):25-33.
90. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36:23-46.
91. Pallarés R, Sitges-Serra A, Fuentes J, Jaurrieta E, Guardia J, Fernández-Nogués F, Sitges-Creus A. Factores etiopatogénicos posiblemente implicados

en la disfunción hepática asociada a la nutrición parenteral: estudio prospectivo en 104 pacientes adultos. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:832-6.

92. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2008;152:59-62.

93. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Brown M, Shulman RJ, Hirschl RB, Derusso PA, Cox J, Dahlgren J, Strouse PJ, Groner JI, Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: Multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29: 337-343.

94. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition* 1998; 14:153-7.

95. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y, Steiger E. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 2006; 30:202-8.

96. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol*. 2003;23:444-450.

97. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006;130:70–7.

98. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, et al. 2011 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *Journal of Pediatric Surgery* 2011;47:225–40.

99. Salvador A, Janeczko M, Porat R, et al. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 2012;161:229–33.

100. Yang CJ, Lee M, Valim C, Hull MA, Zhou J et al. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *Journal of Pediatric Surgery* 2009 44, 1084–1088.

101. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D *et al.* Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:588-94.
102. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'AE, Dalle GR, Morpurgo PS, Tomasi F, Vitacolonna E. Aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 333-339.
103. Cho NH, Lee HK, Jang HC, Choi SE, Kim HR. Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2566-2568.
104. Jameil NA, Khan FA, Arjumand S, Khan MF, Tabassum H. Liver enzymes with hyperlipidemic profile. *Biomedical Res* 2014; 25.
105. Lee DH, Silventonein K, Jacobs DR, Jousilhati P, Tuomileto J. Gamma-glutamyltransferase, obesity and the risk of type 2 diabetes observational cohort study among 20,158 middle aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 89: 5410-5414.
106. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR. Gamma-glutamyltransferase and diabetes-a four year follow up study. *Diabetologia* 2003; 46: 359-364.
107. Odewabi AO, Akinola EG, Ogundahunsi OA, Oyegunle VA, Amballi AA, Raimi TH, Adeniyi FA. Liver Enzymes and its Correlates in Treated and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Osogbo, South West, Nigeria. *Asian J Med Sci* 2013; 5: 108-112.
108. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1427-1432.
109. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Ito T. Gamma-glutamyltransferase and airflow obstruction in middle-aged men. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 348-351.
110. Fitrolaki DM, Dimitriou H, Kalmanti M, Briassoulis G. CD64-Neutrophil expression and stress metabolic patterns in early sepsis and severe traumatic brain injury in children. *BMC Pediatrics* 2013, 13:31.

111. 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.
112. Huckleberry Y. Nutritional support and the surgical patient. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2004; (61); 671-82.
113. Leite HP, Carvalho W B. de C, Meneses JFS. Atuação da equipe multidisciplinar na terapia nutricional de pacientes sob cuidados intensivos. *Revista de Nutrição, Campinas*. 2005 (18) 6-12.
114. Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New Strategy to Reduce Hypertriglyceridemia During Parenteral Nutrition While Maintaining Energy Intake. *JPEN*. 2016;40:705-12.
115. Rayyan M, Allegaert K, Devlienger H. Effect of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil, and fish oil (SMOF20%) in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8;A318.
116. Tomits E, Pataki M, Tolgyesi A et al. Evaluation of the safety and tolerability of SMOFlipid 20% compared with Intralipid 20% in parenteral nutrition of premature babies. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;3;A247.
117. Muhamed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C et al. Resolution of parenteral nutrition associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54 (6); 797-802.
118. Freitas RG, Nogueira RJ, Antonio MA, Barros-Filho Ade A, Hessel G. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants *Rev Paul Pediatr*. 2014 Mar;32(1):126-35.
119. Freitas RGBON, Nogueira RJN, Cozzolino SMF, Vasques ACJ, Ferreira MT, Hessel G. Is plasma selenium correlated to transthyretin levels in critically ill patients? *Nutr Hosp*. 2017 Jun 5;34(3):540-547.

ANEXO 1. Ficha de avaliação e seguimento de NP do HC da Unicamp - Brasil

Nome: _____ HC: _____ PM: _____

Enfermaria: _____ Especialidade: _____ Leito 1 (data): _____ Leito 2 (data/enfermaria): _____

Leito 3 (data/enfermaria): _____ Idade: ____ Sexo: (M) (F)

Diagnósticos: _____ Data de internação ____/____/____

Data de nascimento ____/____/____

Antecedentes: _____

Diagnóstico Nutricional: _____

Necessidades Nutricionais: (GEB: _____ FA: _____ FI: _____) _____ Kcal Protéicas: _____ g Hídricas : _____ ml

Indicação NP (prescritor): _____

Indicação NP (EMTN): _____

Início da TN: ____/____/____ Término da TN: ____/____/____ (Alta) (Óbito) (Transf. P/) _____ em ____/____/____

Avaliação nutricional inicial:

Estatura (cm):	PA/aferido (kg):	PA/referido/estimado(kg):	Peso ajustado (kg):	PI (kg):	PU (kg):	Compleição:	% perda de peso
IMC (kg/m ²):	CB (cm):	PCT (mm):	CMB (cm):	PCB (mm)	Punho (cm):	Altura do Joelho:	

ANEXO 2. Composições das NP Moduladas

	Vol. final	Kcal	AA 6% (mL)	AA 10% (mL)	PTN	G 10% (mL)	G 50% (mL)	CHO (g)	TCL/TCM 20% (mL)	LIP (g)	Kcal ñ prot/g N2	NaCl 20%	KCl 19,1%	GlucCa 10%	KPO (2mEq/L)	MgSO4 10%	Polivit A	Polivit B	Oligo	Água destilada
Periférica 1	2000	1008	0	1200	120	1200	0	120	200	40	101	18	14	20	8	20	5	5	2	8
Básica 1	1650	1370	0	590	59	0	420	210	210	42	120	25	20	20	12	20	5	5	2	326
Básica 2	1900	1650	0	750	75	0	500	250	250	50	112	30	20	20	15	22	5	5	2	281
Básica 3	2250	1950	0	825	82,5	0	600	300	300	60	123	30	20	20	18	25	5	5	2	400
Hipercalórica	2000	1725	0	1000	100	0	540	270	280	56	83	30	24	24	16	25	5	5	2	139

Vol. Final = Volume final / **Kcal** = quilocalorias/ **AA 6% (mL)** = aminoácido 6%/ **AA 10% (mL)**= aminoácido 10%/ **PTN** = proteína/ **G 10% (mL)** = glicose 10%/ **G 50% (mL)** = glicose 50%/ **CHO** = carboidrato / **TCL/TCM 20% (mL)** = triglicérides de cadeia longa/ triglicérides de cadeia média 20% (mL)/ **LIP**= lipídio/ **Kcal ñ prot/g N2** = quilocalorias não protéica/ grama de nitrogênio/ **NaCl 20%** = cloreto de sódio/ **KCl 19,1%**= cloreto de potássio/ **GlucCa 10%**= gluconato de cálcio/ **KPO (2mEq/L)** = fosfato de potássio / **MgSO4 10%**= sulfato de magnésio / **Polivit A**= polivitamínico pediátrico A / **Polivit B** = polivitamínico pediátrico B/ **Oligo** = oligoelementos pediátrico.

ANEXO 3. Valores de referência dos dados laboratoriais

Tabela 1 – Valores de referência de dosagem de lipídios segundo os valores de referência utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

<u>Lipídios</u>	<u>(mg/dL)</u>
<u>Colesterol Total</u>	>240 mg/dL Criança: <150mg/dL Desejável 150-169 mg/dL Limítrofe ≥170 mg/dL Alto *Valor de referência alterado em 5/8/2015
<u>HDL</u>	2 a 19 anos: maior ou igual a 45 mg/dL Abaixo de 40mg/dL- risco aumentado para doença cardiovascular Acima de 60mg/dL- valor desejável, risco negativo para doença cardiovascular *Valor de referência alterado em 5/8/2015
<u>TG</u>	De 2 – 19 anos Desejável: menor que 100 mg/dL Limítrofe: 100 – 129 mg/dL Elevado: maior ou igual a 130

Tabela 2 – Valores de referencia de dosagens de enzimas hepáticas segundo os valores de referência utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

<u>Perfil hepático</u>	U/L
<u>GGT</u>	Crianças Sexo masculino: 1 dia – 6 meses: 12-122 U/L 6 dias – 12 meses: 1 – 39 U/L 1 – 12 anos: 3-22 U/L 13- 18 anos: 2-24 U/L Sexo feminino: 1 dia – 6 meses: 15-132 U/L 6 dias – 12 meses: 1 – 39 U/L 1 – 12 anos: 4-22 U/L 13- 18 anos: 4-24 U/L Adulto Sexo masculino: abaixo de 55 U/L Sexo feminino: abaixo de 38 U/L *Valor de referência alterado em 5/8/2015
<u>TGO ou ALT</u>	Recém Nascido: 25 – 75 U/L Criança: 15 – 60 U/L Adulto: Homem: < 50 U/L Mulher: < 35 U/L *Valor de referência alterado em 5/8/2015
<u>TGP ou AST</u>	Recém Nascido /Criança: 13 – 45U/L Adulto: Sexo masculino: < 50 U/L Sexo feminino: < 35 U/L *Valor de referência alterado em 5/8/2015

<u>Fosfatase Alcalina</u>	Criança Sexo masculino: 1-30 dias: 75 – 316 U/L 30 dias a 1 ano: 82 – 383 U/L 1 – 3 anos: 104 – 345 U/L 4 – 6 anos: 93 – 309 U/L 7 – 9 anos: 86-315 U/L 10 – 12 anos: 42 – 362 U/L 13 – 15 anos: 74 – 390 U/L Sexo feminino: 1-30 dias: 48 – 406 U/L 30 dias a 1 ano: 124 – 341 U/L 1 – 3 anos: 108 – 317 U/L 4 – 6 anos: 96 – 297 U/L 7 – 9 anos: 69-325 U/L 10 – 12 anos: 51 – 332 U/L 13 – 15 anos: 50 – 162 U/L Adulto > 17 anos: 30 – 120 U/L
<u>Bilirrubina Total</u>	Crianças: 0 – 1 dia: 1,4 -8,7 mg/dL 1-2 dias: 3,4 – 11,5 mg/dL 3-5 dias: 1,5 -12 mg/dL Adultos: 0,3 – 1,2 mg/dL

Tabela 3 – Valores de referência de dosagens de PCR segundo os valores de referência utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Proteína C reativa	< ou igual a 3,0 mg/L: quando utilizado para avaliar processos inflamatórios/ infecciosos. *Unidade de medida do valor de referência alterado em 15/10/2015
---------------------------	--

Tabela 4 – Valores de referência de dosagens de Albumina e Pré- albumina segundo os valores de referência utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Albumina (soro)	Adulto: 3,5 a 5,2 g/dL Recém Nascido: 3,5 a 5,2 g/dL *Valor de referência alterado em 5/8/2015
Pré-albumina (soro)	Adulto : 20 a 40 mg/dL Criança: 20 a 40 mg/ dL

ANEXO 4. Artigo submetido à revista

Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia as risk factors of liver dysfunction in children with inflammation receiving total parenteral nutrition¹

Ana Paula Brigatto Simões Golucci¹; André Moreno Morcillo²; Taís Daiene Russo Hortencio³; Antônio Fernando Ribeiro²; Roberto José Negrão Nogueira⁴

¹Nutritionist, Master in Sciences. Medical School of the University of Campinas. (UNICAMP), São Paulo, Brazil.

²Physician, PhD. Professor of the Pediatrics Department (Medical School, University of Campinas - UNICAMP), São Paulo, Brazil.

³Nutritionist, PhD. Professor of the São Leopoldo Mandic Faculty, Campinas, São Paulo, Brazil

⁴Physician, PhD. Professor of the São Leopoldo Mandic Faculty and attending physician of the Pediatrics Department (Medical School, University of Campinas - UNICAMP), São Paulo, Brazil

Corresponding Author:

Roberto José Negrão Nogueira

Email: nutrigene@uol.com.br

Vital Brasil Street, 251

Phone: + 55 19 3521-7669 Cidade Cidade

Universitária Zeferino Vaz Campinas – São Paulo – Brazil

CEP-13083-888 C.P 6142- 3º floor

¹ ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; GGT, gamma-glutamyl transferase; HDL, high-density lipoprotein; OR, odds ratio; PN, parenteral nutrition; PNALD, parenteral nutrition-associated liver disease; TG, triglyceride; TPN, total parenteral nutrition.

Abstract

Background and Aims: Hepatic dysfunction due to parenteral nutrition may become severe and lead to cirrhosis and hepatic failure, especially in newborns and infants. This study aimed to evaluate the associations between the exclusive use of total parenteral nutrition (TPN) and changes in the hepatic profile, and to investigate the relationship between age, hypertriglyceridemia, and hypercholesterolemia and the occurrence of laboratory liver dysfunction. **Methods:** A descriptive and historical cohort study was conducted, evaluating 195 pediatric patients (from 1 month up to 19 years old) who received TPN. The following hepatic and lipid profiles were assessed: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin, triglycerides (TG), cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), albumin, and transthyretin. High C-reactive protein and/or low HDL were considered as indicative of inflammatory process. **Results:** The majority of patients presented normal values of AST (79.2%), ALT (74.9%), GGT (56.4%), and alkaline phosphatase (68.1%). Total bilirubin changed in 68.5% of patients, and transthyretin and albumin were low in 87.3% and 65.1%, respectively. The incidences of high GGT values were related to age (odds ratio (OR), 2.46; confidence interval (CI) 1.28–4.76; $p = 0.007$), hypercholesterolemia (OR, 3.00; CI 1.24–7.25; $p = 0.015$), hypertriglyceridemia (OR, 2.39; CI, 1.02–5.60; $p = 0.046$). Elevated ALT incidences were associated with hypercholesterolemia (OR, 4.57; CI, 2.03–10.30; $p < 0.001$). **Conclusion:** Monitoring the hepatic profile since the early stage of TPN is necessary. Changes in the plasma lipid and hepatic profile were frequent during the infusion of TPN in patients with inflammation. Patients >2 years old and those with TG and HDL were more likely to have elevated GGT. Hypercholesterolemia was associated with ALT alterations.

Keywords: parenteral nutrition-associated liver disease, parenteral nutrition, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia

Introduction

Hepatic changes related to parenteral nutrition (PN) are complications commonly observed in patients undergoing total PN (TPN).¹ Although frequent, its etiology is multifactorial and may be mainly due to some risk factors, such as altered intestinal function, absence of enteral stimulation, PN components acting as toxic substances, absence of essential nutrients in PN solution, type of underlying disease (short bowel syndrome, gastroschisis, jejunal atresia, necrotizing enterocolitis), prematurity, low birth weight, duration of PN, and sepsis.²

The parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) encompasses a spectrum of hepatobiliary disorders, such as steatosis, steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, biliary clay, cholestasis, and acalculous cholecystitis.^{2,3} Its prevalence varies between 8% and 90%, and this variation is due to differences in the populations studied, definition of liver dysfunction (based on biochemical or histological values), composition of PN solutions, and medical or surgical conditions.⁴ The PNALD is generally related to prolonged use of PN. However, elevated hepatic enzyme concentrations may be observed at the onset of PN therapy.³ Early intervention is one way to attenuate the hepatic damage and minimize the liver dysfunction.³ In this context, this article aimed to study the associations between the use of TPN and changes in the plasma lipid and hepatic profile, and to investigate the relationship between age, hypertriglyceridemia, and hypercholesterolemia and the occurrence of laboratory liver dysfunction.

Materials and Methods

A historical cohort study was conducted in pediatric patients who received TPN during their hospitalization at the University of Campinas (UNICAMP) Hospital, from 2012 to 2016. All patients administered with TPN were selected. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital (#1304/2011).

All patients without complete laboratory evaluations and previous liver disease or dyslipidemia were excluded. Those who were fed oral and enteral nutrition concomitantly with PN were also excluded. Patient search records were completed during the 8 days of treatment and filed after discharge.

The patient's age studied was from 0 up to 19 years old. For the analysis, patients were divided into two age groups (>2 and ≤ 2 years) because of major possibility of rapid development of liver disease in neonates and infants.⁵

Nutritional Assessment: All patients' nutritional status were assessed at the time of PN prescription, comprising of anthropometric data and evaluation of plasma levels of albumin, transthyretin, and cholesterol. Patients with albumin and cholesterol levels of <3.5 g/dL and <100 mg/dL, respectively, were considered malnourished.⁶

Inflammatory Assessment: High C-reactive protein (CRP) and/or low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were considered to be indicative of inflammation.⁷

PN Prescription Routine: Before the prescription, all patients' nutritional status were assessed. The amount of energy incorporated in the PN was computed based on the grams of each macronutrient, multiplying the amount of amino acid (in gram) by 4, carbohydrate by 3.4, and lipid by 10. The PN composition was individually modified according to weight, clinical conditions, and laboratory parameters. The multidisciplinary nutritional therapy team is composed of a nutritionist, physician, nurse, and pharmacist who calculated the PN daily. The PN prescriptions are based on the norms recommended in the literature.⁸

Laboratory Monitoring: A complete laboratory test was performed to each patient before the first PN and during the entire period of using PN. For this study, levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin, triglycerides (TG), cholesterol, and HDL cholesterol were considered. The laboratory monitoring was performed in three periods: up to 48 hours before the beginning of the infusion of PN, from the 1st to the 4th day, and from the 5th to the 8th day of PN infusion.

Laboratory results obtained in intermediate periods were also considered. Values of laboratory tests of ALT and GGT that were at least twice as high as those established as reference were considered altered. To determine the levels of albumin, CRP, transthyretin, cholesterol, HDL, and triglycerides (TG), the blood was collected in a vial without anticoagulant and the methods used were colorimetric (bromocresol green), nephelometry, enzymatic colorimetric, enzymatic direct colorimetric, and enzymatic colorimetric, respectively. To determine ALT and AST levels, the IFCC-UV-kinetic method (with pyridoxal phosphate) was used; for the GGT, the kinetic colorimetric enzymatic method; for alkaline phosphatase, the colorimetric kinetic; and for bilirubin, the Diazo colorimetric method. These dosages and procedures were performed and standardized, respectively, in the Laboratory of Clinical Pathology of Hospital of Clinics at the UNICAMP.

Statistical Analysis: The SPSS software version 16.0 was used for statistical analysis.

The prevalence of high ALT and GGT was determined based on the following predictive variables: sex, age, malnutrition, total and HDL cholesterol, triglycerides, and presence of inflammatory process. To evaluate the association between the qualitative variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used when indicated. The odds ratio (OR) values adjusted using the multivariate logistic regression and the forward stepwise method (Wald) (with inclusion and exclusion p-values of 0.05 and 0.10, respectively) were determined. The p-values of < 0.200 of the predictor variables that presented in the bivariate analysis were selected to compose the model.

Results

A total of 207 patients were selected for the study, 12 of whom were excluded based on the criteria. Of the 195 patients admitted to the study, 112 were male (57.4%), and the most prevalent age group were >15 years (24.6%).

Regarding the laboratory profile, transthyretin and albumin levels in 87.3% and 65.1% of patients were, respectively, below the reference values.

The HDL cholesterol level was low in 94.4% of patients, and the CRP levels were high in 92.7%.

The prevalence of ALT that was twice as high as normal was observed in 30.1% of women and 33.8% of those <2 years old.

Among the patients who were classified as malnourished based on the laboratory tests, 24.3% had ALT alterations, and the patients with chronic malnutrition classification from

anthropometric data presented the most ALT alterations (40%), followed by obese patients (30%). Of the 143 patients who underwent surgery, 25.9% had ALT alterations.

Regarding the lipid profile, patients who presented with high total cholesterol level (53.3%), low HDL (26.1%), and high TG (27.7%) had the most ALT alterations. Of the 192 patients with inflammation, 25.5% had elevated ALT levels.

The GGT values that were twice as high as the normal were identified in 53.2.1% of women and 50.8% of patients aged <2 years. Of the patients who were classified as malnourished based on the laboratory tests, 41.2% and 66.7% classified as obese from anthropometric data had altered GGT values. Approximately 58% of patients with no surgical history had more GGT changes than surgical patients. In relation to the lipid profile, 65.5% of patients with high total cholesterol levels, 47.1% with high TG, and 44.6% with low HDL presented higher GGT values. Regarding patients with inflammation, 44.3% had elevated GGT levels.

The logistic regression was performed to determine the presence of predictive correlation between the laboratory tests. In patients undergoing TPN, the GGT values were 2.46 times higher in those aged >2 years, 3 times higher in those who had high total cholesterol level, and 2.39 times higher in those who had high TG level. The same logistic regression was performed to evaluate ALT levels. The variables sex, age, triglycerides, and cholesterol were introduced into the model. The variables sex ($p = 0,339$), age ($p = 0.051$), and TG ($p = 0,148$) were excluded, with only the cholesterol variable remaining in the final model (OR = 4.57; 95% CI, 2.03–10.30, and p -value <0.001). Therefore, the probability of high ALT is 4.57 times in patients with high serum cholesterol level.

Discussion

The changes in the lipid and liver profile of patients admitted for TPN are frequently monitored in clinical practice, which may increase postoperative complications, extend time of hospitalization, increase hospital costs, and reduce survival^{9,10}. In this study, 20.8% of the children had high AST values; 25.1%, altered ALT values; 43.6%, high GGT levels; and 31.9%, elevated levels of phosphatase alkaline. A multicenter study performed in neonates showed alterations in the liver profile in 43% to 85%, evaluated in a 14–100-day period, which is different from our findings.² Villares and colleagues showed that 54% of the 61 pediatric patients undergoing PN for ≥ 5 days presented some type of hepatobiliary alteration.⁴

Based on these data, this study revealed changes in the hepatic profile of pediatric patients within a few days of TPN administration. Villares and colleagues showed that inflammation may have contributed to earlier liver changes.⁴ A large number of patients in our study had inflammation, because 92.7% and 94.4% of them presented high CRP and had low HDL levels, respectively, which are considered as biomarkers of inflammation.⁷

Some previous studies pointed out that frequent changes of GGT is the biomarker of hepatic alteration, followed by alkaline phosphatase, and to lesser extent, but not less important, transaminases, which were similar to that of our study.^{4,11} The total bilirubin was altered in 68.5% of patients. Villares and colleagues showed that bilirubin and GGT were the most altered biochemical markers, corroborating once more with our findings.⁴

The cholestasis is the most frequent complication observed in children with TPN.^{12,13} This is because of the direct liver toxicity of TPN, hepatic nutritional deficiency resulting from inadequate supply of TPN, and complications related to lack of enteral nutrient, and consequently, inappropriate stimulation of the enterohepatic circulation and intestinal function.^{14,15} Knowing that the use of gastrointestinal tract is an attenuation factor of liver injury, the study only considered the fasted patients.

In our study, many patients had various types of intestinal involvement that are the main indications for TPN administration, which may lead to the presence of hepatic alterations. Yang and colleagues reported that 15–50% of patients with cholestasis and liver injury associated to PN result to hepatic failure and death.¹⁶

Previous studies also demonstrated that despite the strong association between TPN administration and intestinal lesion and hepatic alteration, there is a lack of effective strategies to minimize this occurrence in patients who require TPN, because of the multifactorial mechanisms involved in this type of injury, which remained to have no standard protocol to be followed.^{17,18}

Although these consolidated effects occur later, the damage that they bring is already present in the first week of TPN administration.¹⁹ Thus, this study's objective was to determine these early complications and identify laboratory tests that can be used as indicators in the occurrence of a greater probability of other laboratory alterations even using the recommended and standard TPN administration.

We found relevant results when correlating patients with altered ALT values with some variables (sex, age, nutritional status, surgical condition, lipid profile, and inflammation). The

variables that were more statistically significant were sex, age, and high triglyceride and total cholesterol levels. These were then introduced into the logistic regression model to evaluate our results. Only the cholesterol variable remained in the final model, and in the high cholesterol group, the chance of elevated ALT is 4.57 times higher in patients with hypercholesterolemia.

Changes in the mechanisms of lipolysis and lipogenesis observed mainly in hyperlipemic patients lead to increased pancreatic secretion of insulin. The imbalance resulting from insulin resistance in lipid metabolism leads to increased fat deposits in the liver by reducing the TG oxidation and/or increased hepatic lipogenesis.²⁰ Another issue concerns oxidative stress, which causes peroxidation of lipids in the hepatocyte membrane, production of cytokines that are partly responsible for the progression of steatosis to steatohepatitis, and cirrhosis.¹⁴ According to a review study, hepatic steatosis is a significant complication caused by the use of TPN and may be present in 25–100% of patients receiving TPN, which occurs within the first 4 weeks of administration.¹⁹

In our study, ALT alterations were observed in the first week of TPN administration, which may be due to the severity and inflammatory profile of the patients studied. However, whether hepatic steatosis is a consequence or cause of metabolic changes in the lipid profile remains unclear; however, hepatic abnormalities remain a major concern in hypercholesterolemic children and adolescents with TPN and should be systematically investigated, so that standard therapeutic measures can be instituted before the occurrence of irreversible lesions in the liver.^{19,21} Two other studies also identified a positive association between increased ALT and dyslipidemia, but these studies were not performed with children, nor with patients receiving TPN.^{22,23}

Upon performing the same correlation with the prevalence of high GGT, we identified that the more statistically significant variables were age, presence of surgical procedure, and elevated total cholesterol and triglyceride levels. The multivariate logistic regression revealed that the chances of patients receiving TPN to have high GGT values are 2.46 times higher in patients aged >2 years, 2.26 times higher in non-surgical patients, and 3 and 2.39 times higher in patients who have hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, respectively.

The main explanation for the association between hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and cholestasis is the synthesis of very low-density cholesterol that contributes to the accumulation of fat in the liver.²⁴ The impaired bile flow during cholestasis increases plasma lipid concentration. Jameil and colleagues in a study carried out in 157 adult patients also

identified a positive correlation between increased values of GGT and ALT with alterations in the lipid profile, but this study was also not performed in patients receiving TPN.²⁵

In this study, children aged >2 years presented more GGT alterations, while the literature highlights this change in children aged <2 years. The circulating GGT levels are correlated with markers of inflammation, and therefore, their elevated activity may signify an increased inflammatory state. The free radicals generated by the oxidative stress of patients with inflammation consume more glutathione that induces the excretion of GGT in the liver, leading to its high concentrations.

We believe that these findings may be related to inflammation. In fact, in our study sample, most patients had inflammation (high CRP = 92.7% and low HDL = 94.4%), which probably influenced as a preponderant factor for GGT alterations. Thus, the presence of inflammation in almost all patients may have obscured the difference between the age ranges.

However, considering that the causative effect is multifactorial, it is important to emphasize that both ALT and GGT presented statistically significant values with the lipid profile, that is, before using TPN in pediatric patients, we should carefully consider hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, because these indicates the presence of ALT and GGT changes.

These data demonstrate the need for continuous monitoring of the lipid and hepatic profile in patients receiving TPN to prevent and minimize complications related to the lipid and liver profile. These also point to the practical necessity of individualized TPN protocols, considering the pathophysiological conditions of the patient, as well as the standardization of ducts. This monitoring should be earlier and more frequent in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Based on the findings presented, we believe that, in patients with inflammation, nutritional anti-inflammatory strategies such as omega-3 oil should be considered from the first day of TPN administration. In fact, as we have shown, potential hepatic injury and dyslipidemia may occur early.

The high frequency of these alterations may be associated with a monitoring bias, because proper follow-up was not performed in all patients receiving TPN, as each hospital follows its own routine. Therefore, introduction of protocols with more detailed biochemical evaluations could reduce and reverse changes in the lipid and liver profile of patients receiving TPN.^{26,27}

Conclusion

Changes in hepatic enzymes were frequent during the infusion of TPN. Patients with hypercholesterolemia are more likely to have ALT and GGT changes. Patients with hypertriglyceridemia and those older than 2 years of age were more likely to have GGT changes. Even without clearly knowing the causes, since these are usually multifactorial, we should have attention with pediatric patients using TPN. Considering the importance this attention should be done since the beginning of TPN, mainly if hypercholesterolemia and or hypertriglyceridemia occur.

1. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
2. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol.* 2007;27(5):284-290.
3. Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol.* 2012;43(6):826-833.
4. Villares JMM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl. 2):25-33.
5. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):215-222.
6. Montejo González JC, Culebras-Fernández JM, García de Lorenzo y Mateos A. [Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients]. *Rev Med Chil.* 2006;134(8):1049-1056.
7. 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):723-727.
8. Canada T, Crill C, P. G. A.S.P.E.N. *Parenteral Nutrition Handbook.* Silver Spring; 2009.
9. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr.* 2009;28(4):378-386.
10. Gómez Ramos MJ, González Valverde FM, Sánchez Alvarez C. Quality evaluation of total parenteral nutrition in an acute care setting. *J Eval Clin Pract.* 2007;13(1):61-67.
11. Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, Alberda C, Beattie C, Gramlich L. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients.* 2017;9(4).
12. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2008;152(1):59-62.

13. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(5):337-343; discussion 343-334.
14. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006;130(2 Suppl 1):S70-77.
15. Montejo González JC, Mesejo A, Bonet Saris A, (SEMICYUC-SENPE) SSoICMaCU-SSoPaEN. [Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): liver failure and transplantation]. *Med Intensiva.* 2011;35 Suppl 1:28-32.
16. Yang CF, Lee M, Valim C, et al. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1084-1087; discussion 1087-1088.
17. Houissa F, Mouelhi L, Amouri N, et al. [Factors predicting mortality in infected hospitalized cirrhotics patients: about 97 cases]. *Tunis Med.* 2012;90(11):807-811.
18. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):70-85.
19. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(5):588-594.
20. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother.* 2010;44(4):688-700.
21. Peyret B, Collardeau S, Touzet S, et al. Prevalence of liver complications in children receiving long-term parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(6):743-749.
22. Cho NH, Jang HC, Choi SH, et al. Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes: a community-based prospective study. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2566-2568.
23. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):333-339.
24. Gabe SM. Lipids and liver dysfunction in patients receiving parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(2):150-155.
25. Al-Jameil N, Khan FA, Arjumand S, Khan MF, Tabassum H. Associated liver enzymes with hyperlipidemic profile in type 2 diabetes patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4345-4349.
26. Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New Strategy to Reduce Hypertriglyceridemia During Parenteral Nutrition While Maintaining Energy Intake. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(5):705-712.
27. Llop J, Sabin P, Garau M, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr.* 2003;22(6):577-583.

Table 1. Clinical and nutritional characterization of patients with total parenteral nutrition.

Variables	N	%
Male	112	57.4
Female	83	42.6
Age		
<6 months	42	21.5
6–12 months	22	11.3
12 years	7	3.6
25 years	21	10.8
5–10 years	25	12.8
10–15 years	30	15.4
> 15 years	48	24.6
Nutritional status		
Chronic malnutrition	15	9.0
Acute malnutrition	40	24.1
Previous malnutrition	26	15.7
Eutrophy	75	45.2
Obesity	10	6.0
Metabolic malnutrition		
Low albumin and/or cholesterol <100 mg/dL	140	71.8
Clinical diagnosis		
Severe malnutrition	5	2.6
Protein-defeating enteropathy	3	1.5
Paralytic ileus	57	29.2
Pancreatitis	13	6.7
Politrauma	12	6.2
Postoperative	96	49.2
Preoperative	2	1.0
Chylothorax	1	0.5
Short intestine syndrome	3	1.5
Bone marrow transplant	3	1.5
Evolution		
High	182	93.3
Death	13	6.7

N: absolute frequency %: relative frequenc

Table 2. Liver profile from biochemical values (AST, ALT, bilirubin, GGT, and alkaline phosphatase) of patients using total parenteral nutrition.

Variables	N	%
Aspartate aminotransferase (AST)		
High	25	20.8
Normal	95	79.2
Alanine aminotransferase (ALT)		
High	49	25.1
Normal	146	74.9
Total bilirubin		
High	37	68.5
Normal	17	31.5
Gamma glutamyl transaminases (GGT)		
High	82	43.6
Normal	106	56.4
Alkaline phosphatase		
High	23	31.9
Normal	49	68.1
Albumin		
Low	97	65.1
Normal	52	34.9
Pre-albumin		
Low	117	87.3
Normal	17	12.7

N: absolute frequency %: relative frequency

Table 3. Prevalence of high alanine aminotransferase (ALT) in relation to sex, age, nutritional status, surgical condition, lipid profile, and inflammation of patients using total parenteral nutrition.

		ALT high [¶]		Total	p-values
		N	%		
	Female	25	30.1	83	0.166 [§]
	Male	24	21.4	112	
Age	≤ 2 years	24	33.8	71	0.035 [§]
	> 2 years	25	20.2	124	
Laboratory Malnutrition	Yes	34	24.3	140	0.665 [§]
	No	15	27.3	55	
Anthropometry malnutrition	Chronic	6	40.0	15	0.722 [§]
	Acute	9	22.5	40	
	Obesity	3	30.0	10	
	Previous	6	23.1	26	
	Eutrophy	22	29.3	75	
Type 1 day	PN Individual	36	24.5	147	0.937 [§]
	Central PN	10	27.0	37	
	PNP	3	27.3	11	
Type 2 day	PN Individual	37	25.2	147	0.987 [§]
	Central PN	9	25.0	36	
	PNP	3	27.3	11	
Type day 3	PN Individual	35	25.2	139	0.778 [§]
	Central PN	11	29.7	37	
	PNP	2	20.0	10	
Cholesterol	High	16	53.3	30	< 0.001 [§]

	Normal	33	20.0	165	
Triglycerides	High	44	27.7	159	0.085 §
	Normal	5	13.9	36	
HDL	Low	48	26.1	184	0.297 ¶
	Normal	1	9.1	11	
Inflammation	Yes	49	25.5	192	0.574 ¶
	No	0	0	3	

¶ – greater than 2 times the upper limit of normality; ¶ - Fisher's exact test probability; § - probability of the chi-square test

Table 4. Prevalence of elevated glutamyl transaminases (GGT) range in relation to sex, age, nutritional status, surgical condition, lipid profile, and inflammation of patients using total parenteral nutrition.

		GGT alta [¶]		Total	p-values
		N	%		
	Female	42	53.2	79	0.025 [§]
	Male	40	36.7	109	
Age	> 2 years	60	50.8	118	0.009 [§]
	≤ 2 years	22	31.4	70	
Laboratory Malnutrition	Yes	56	41.2	136	0.275 [§]
	No	26	50.0	52	
Anthropometry malnutrition	Chronic	4	26.7	15	0.306 [§]
	Acute	19	47.5	40	
	Obesity	6	66.7	9	
	Previous	10	40.0	25	
	Eutrophy	31	43.7	71	
Type 1 day	PN	61	42.4	144	0.810 [§]
	Individual				
	Central PN	16	47.1	34	
	PNP	5	50.0	10	
Type 2 day	PN	62	43.1	144	0.894 [§]
	Individual				
	Central PN	15	45.5	33	

	PNP	5	50.0	10	
Type day 3	PN				
	Individual	57	41.9	136	
	Central PN	16	47.1	34	0.655 [§]
	PNP	5	55.6	9	
Cholesterol	High	19	65.5	29	0.010 [§]
	Normal	63	39.6	159	
Triglycerides	High	72	47.1	153	0.047 [§]
	Normal	10	28.6	35	
HDL	Low	79	44.6	177	0.353 [¶]
	Normal	3	27.3	11	
Inflammation	Yes	82	44.3	185	0.258 [¶]
	No	0	0	3	

¶ - Greater than 2 times the upper limit of normality; ¶ - Fisher's exact test probability; § - probability of the chi-square test

Table 5. Multivariate logistic regression of glutamyl transaminases (GGT) elevated in relation to age, cholesterol, and triglycerides in patients using total parenteral nutrition.

		p	OR	CI 95%
Age	> 2 years	0.007	2.46	1.28 – 4.76
	≤ 2 years		1.00	
Cholesterol	High	0.015	3.00	1.24 – 7.25
	Normal		1.00	
Triglycerides	High	0.046	2.39	1.02 – 5.60
	Normal		1.00	

P. p-value <0.001; OR. odds ratio; 95% CI. 95% confidence interval