

Laura Jácome de Melo

Proposta de
avaliação e acompanhamento
nutricional da criança com colestase

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2007

Laura Jácome de Melo

Proposta de
avaliação e acompanhamento
nutricional da criança com colestase

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista.

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2007

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor:

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora:

Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:

João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria:

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Pediatria:

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Ivani Novato Silva

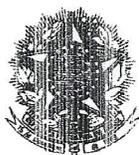
Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotêa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO de LAURA JÁCOME DE MELO, nº de registro 2007201130. Às quatorze horas do dia vinte e oito do mês de novembro de dois mil e sete, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de monografia indicada pela Coordenação do Curso, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"PROPOSTA DE AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DA CRIANÇA COM COLESTASE"**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Gastroenterologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira/Orientador
Prof. Ênio Leão
Profa. Eleonora Druve Fagundes

Instituição: UFMG
Instituição: UFMG
Instituição: UFMG

Indicação: Apta
Indicação: Apta
Indicação: Apta

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de novembro de 2007.

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira/Orientador

Prof. Ênio Leão

Profa. Eleonora Druve Fagundes

Profa. Elizabet Vilar Guimarães (Coordenadora)

PROFª ELIZABET VILAR GUIMARÃES
Coordenadora do Curso de Especialização
em Gastroenterologia Pediátrica
Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e o carimbo do Coordenador

marques
Curso de Pós Graduação
Faculdade de Medicina-UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190- 5º Andar
CEP 30.130-100-Funcionários -BH/MG

Melo, Laura Jácome de.
M528p Proposta de avaliação e acompanhamento nutricional da criança com
colestase [manuscrito]. / Laura Jácome de Melo. - - Belo Horizonte: 2007.
54f.: il.

Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em
Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais,
para obtenção do título de Especialista.

1. Colestase. 2. Avaliação Nutricional. 3. Suplementação Alimentar. 4.
Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WS 310

AGRADECIMENTOS

- Aos professores do Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica, pelos valiosos conhecimentos transmitidos e pela amizade e consideração que demonstraram ao longo desse ano;
- Ao professor Alexandre e professora Mariza por serem meus exemplos, minha inspiração. Obrigada por cada palavra, pela paciência, pelos inúmeros ensinamentos durante esta caminhada;
- Às minhas queridas amigas Jú e Paula pelo convívio especial, por todos os bons momentos que passamos e pelos infinitos que estão por vir;
- À mamãe, papai e Rafa por entenderem, mais uma vez, as várias tristezas e alegrias que permeiam este mundo médico;
- Ao meu amorzinho, pelo incentivo sem fim, pela presença acolhedora, pelo cuidado e carinho de sempre ...

LISTA DE ABREVIATURAS

DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry (densitometria)

GH: Hormônio de crescimento

HC/UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IGF-1: Fator de crescimento *insulina like*

IMC: Índice de massa corporal

NCHS: *Nacional Center for Health Statistics*

NHANES: *Nacional Health and Nutrition Examination Survey*

PCR: Proteína C reativa

RDR: Dose resposta relativa

RBD: Proteína carreadora de retinol

TPGS: D-alfatocoferol polietilenoglicol 1000 succinato

VLDL: Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1. Introdução -----	10
2. Colestase e nutrição -----	12
2.1. Fisiopatologia do acometimento nutricional na colestase -----	12
2.2. Importância da abordagem nutricional -----	12
3. Avaliação nutricional -----	16
3.1. Antropometria -----	16
3.1.1. Peso -----	16
3.1.2. Estatura -----	16
3.1.3. Índice de massa corporal (IMC) -----	17
3.1.4. Perímetro cefálico -----	17
3.1.5. Circunferências e pregas -----	18
3.2. Métodos laboratoriais -----	20
3.2.1. Proteínas séricas -----	20
3.2.2. Fator de crescimento insulina <i>like</i> -----	21
3.2.3. Resposta imune -----	22
3.2.4. Colesterol sérico -----	22
3.2.5. Avaliação urinária -----	22
3.3. Avaliação global subjetiva -----	23
3.4. Bioimpedância -----	23

3.5.	Densitometria óssea (DEXA) -----	24
4.	Suporte nutricional na colestase -----	25
4.1.	Proteínas -----	25
4.2.	Carboidratos -----	26
4.3.	Lípides -----	26
4.4.	Vitaminas lipossolúveis, hidrossolúveis e minerais -----	27
4.4.1.	Vitaminas lipossolúveis -----	27
4.4.2.	Vitaminas hidrossolúveis -----	34
4.4.3.	Vitaminas e oligoelementos -----	35
5.	Proposta de acompanhamento das crianças com colestase -----	40
5.1.	Antropometria -----	40
5.2.	Avaliação clínica e laboratorial -----	41
5.3.	Suplementação dietética -----	41
5.4.	Vitaminas lipossolúveis -----	42
5.4.1.	Vitamina K -----	42
5.4.2.	Vitamina D -----	43
5.4.3.	Vitamina E -----	43
5.4.4.	Vitamina A -----	44
5.5.	Vitaminas hidrossolúveis -----	45
5.6.	Minerais e oligoelementos -----	45

5.6.1. Cálcio e fósforo -----	45
5.6.2. Magnésio -----	45
5.6.3. Zinco -----	46
5.6.4. Ferro -----	46
5.6.5. Selênio -----	47
5.6.6. Manganês, alumínio e cobre -----	47
6. Conclusão -----	48
7. Referências bibliográficas -----	49
8. Anexos -----	51

1 Introdução

Colestase é um termo inespecífico utilizado para designar o bloqueio, transitório ou permanente, do fluxo biliar, com conseqüente acúmulo no sangue das substâncias normalmente excretadas pela bile. A colestase pode ocorrer por uma anormalidade na formação da bile pelo hepatócito ou por uma obstrução do fluxo biliar nos ductos intrahepáticos e extrahepáticos^{1,2}.

De acordo com a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas, a colestase é caracterizada pelo aumento de bilirrubina direta superior a 20% da bilirrubina total, quando os níveis desta forem superiores a 5mg/dl, ou pela bilirrubina direta acima de 1mg/dl quando a total for inferior a 5mg/dl¹.

A colestase é uma manifestação comum de doença hepática em crianças, sendo observada em aproximadamente 65% dos pacientes pediátricos com hepatopatia. A incidência de hepatopatias no período neonatal é estimada em 1 a cada 2.500 nascidos vivos¹.

De forma geral, podemos dividir as condições que causam colestase na infância em dois grupos, aquelas que acometem os recém-nascidos e lactentes e as que ocorrem em crianças e adolescentes. No primeiro grupo, as principais causas são atresia de vias biliares, hepatite neonatal, deficiência de α 1-antitripsina e síndrome de Alagille. Já nas crianças e adolescentes, as mais freqüentes são as doenças auto-imunes (hepatite auto-imune e colangite esclerosante primária) e as hepatites virais¹.

A colestase é responsável por várias complicações clínicas secundárias à retenção pelo fígado das substâncias normalmente excretadas pela bile, levando à

lesão hepática progressiva e como consequência, cirrose biliar, hipertensão porta e insuficiência hepática.

Com a obstrução ao fluxo biliar ocorre acúmulo, no soro, de substâncias normalmente excretadas na bile, a qual é composta por substâncias orgânicas (ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e pigmentos, principalmente bilirrubina) e inorgânicas (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , HCO_3^-). A bile desempenha importante papel na digestão e absorção das gorduras através dos ácidos biliares, além de ser um meio de excreção de vários produtos de degradação, incluindo a bilirrubina, produto final da destruição da hemoglobina e o excesso de colesterol sintetizado pelas células hepáticas^{3,4}.

Os ácidos biliares constituem o maior componente da bile e são os principais produtos de degradação do colesterol. Sua incorporação em micelas permite a solubilização e absorção intestinais de compostos lipofílicos³. Eles são excretados continuamente, porém, entre as refeições, ficam estocados na vesícula biliar. Durante a refeição, a vesícula biliar esvazia seu conteúdo no duodeno, onde os ácidos biliares irão participar da digestão. No jejuno e íleo, boa parte dos ácidos biliares é reabsorvida e transportada, via circulação porta, até os hepatócitos, sendo secretada novamente^{3,4}.

Portanto, em decorrência das alterações no fluxo biliar encontrada na colestase, ocorre diminuição na absorção de lípidos, oligoelementos e vitaminas lipossolúveis, tornando o suporte nutricional das crianças com doenças colestática um desafio. Diante desta realidade, torna-se necessário o cuidado sistemático na nutrição dessas crianças, com o estabelecimento de uma rotina de avaliação e de acompanhamento nutricional, o que justifica a realização deste trabalho^{5,6,7}.

2 Colestase e Nutrição

2.1. Fisiopatologia do acometimento nutricional na colestase

O metabolismo hepático de gorduras, carboidratos e proteínas já está comprometido em estágios moderados da doença hepática. Ocorre diminuição nos estoques de glicogênio, tanto hepático quanto muscular, levando ao uso de gorduras e aminoácidos como novos substratos, resultando em perda muscular, hiperamoniemia, hipoproteinemia, hipoglicemia, hiperlipidemia e menor quantidade de triglicérides circulantes⁸. A redução dos aminoácidos de cadeia ramificada e o aumento dos aminoácidos aromáticos e da metionina refletem a utilização anormal das proteínas^{8,9,10}.

Além disso, a doença hepática crônica colestática transcorre com alterações no hormônio de crescimento (GH) e no fator de crescimento *insulina like* (IGF-1), ambos sintetizados no fígado^{6,8,11}. Em crianças com doença hepática grave, o IGF-1 está abaixo do nível de detecção e o nível sérico de GH está aumentado, sugerindo uma resistência ao GH. Estudo recente relata que o uso do GH humano recombinante não parece auxiliar no crescimento⁶.

Cerca de dois terços dos pacientes apresentam intolerância à glicose, atribuída à diminuição dos receptores de insulina, já que os níveis séricos de insulina estão normais ou até aumentados⁷.

Pela presença do fluxo biliar diminuído ou ausente ocorre redução de sais biliares na luz intestinal, com prejuízo da lipólise dos triglicérides de cadeia longa, sendo apenas absorvidos os de cadeia média, que não precisam da ação micelar. A má absorção dos triglicérides de cadeia longa provoca esteatorréia que, por sua vez,

pode resultar em diarreia com perda energética importante. A absorção de gorduras pode ser de apenas 40% do total ingerido^{8,10,12}.

A anormalidade na absorção dos triglicérides de cadeia longa leva à deficiência nos ácidos graxos essenciais, como o ácido araquidônico e o ácido docosahexaenóico, os quais são essenciais na infância e importantes para o desenvolvimento mental e da acuidade visual no primeiro ano de vida. O ácido docosahexaenóico tem um importante papel no desenvolvimento do sistema nervoso, particularmente da retina. No período gestacional, sua produção é suprida pela placenta, mas após o nascimento, a maior fonte deste ácido é fornecida pela alimentação⁸. Crianças com colestase estão em risco de desenvolver deficiência do ácido docosahexaenóico secundária à má absorção de triglicérides de cadeia longa, à prescrição de dietas ricas em triglicérides de cadeia média (TCM) e à atividade irregular das enzimas hepáticas. Esta deficiência costuma aparecer entre 3 a 12 meses de vida, quando a produção materna é exaurida, sugerindo que crianças com colestase podem se beneficiar com a suplementação deste ácido¹⁰. O ácido araquidônico, derivado do ácido linoléico, é importante no crescimento linear, até mesmo em crianças prematuras^{8,10}.

As gorduras hidrossolúveis como os TCM não dependem da presença dos ácidos biliares para otimizar sua solubilidade e 95% ou mais podem ser bem absorvidos até em crianças com quadro grave de colestase^{8,10}.

O uso da colestiramina, para tratamento do prurido, comumente encontrado na colestase, também contribui para a má absorção, ao quelar estes ácidos biliares. A presença da hipertensão porta leva à congestão da mucosa gástrica e intestinal, que associada à presença de portoenterostomia (comum nos pacientes com atresia de vias biliares), acarreta supercrescimento bacteriano, exacerbando a má absorção^{8,10}.

A função pancreática desses pacientes costuma estar preservada, com exceção dos portadores da síndrome de Alagille, os quais podem apresentar lipase em níveis inferiores ao considerado normal^{8,10}.

A anorexia e os vômitos são comuns nessas crianças em decorrência da ascite, hepatoesplenomegalia e infecções recorrentes como colangites. Também podem ser exacerbadas por manipulações da dieta, como restrições hídricas ou prescrição de dietas pouco palatáveis^{8,10}.

Além de todos estes fatores, estudo recente mostra aumento do gasto energético nas crianças com colestase. Através da calorimetria indireta, foi verificado que o requerimento energético está acima de 140% do esperado, provavelmente devido aos *shunts* portosistêmicos, ascite, anormalidades no metabolismo, demanda energética por complicações como sepse e hemorragia por varizes⁸.

Portanto, a colestase é responsável por uma série de conseqüências nutricionais envolvendo lípidos, proteínas e carboidratos. Estão também envolvidas as deficiências das vitaminas lipossolúveis, minerais e oligoelementos, além do acúmulo de cobre, manganês e alumínio, por serem de excreção biliar.

2.2. Importância da abordagem nutricional

Crianças com doença hepática estão em risco de desnutrição, principalmente aquelas menores de 2 anos, com colestase grave (bilirrubina sérica >4mg/dl ou >50% de bilirrubina conjugada), doença hepática avançada ou em espera para o transplante hepático⁸.

A desnutrição na colestase é um processo multifatorial, sendo a principal responsável pela grande morbidade e mortalidade. Cerca de 60% dessas crianças, apresentam-se abaixo do peso e estatura esperados para a idade^{7,8}. O suporte nutricional adequado poderia prevenir a progressão rápida da doença de base, com a melhora da função imunológica e facilidade no processo de cicatrização^{7,13,14}.

Com o advento do transplante hepático pediátrico, ficou ainda mais evidente a importância da otimização do estado nutricional nas crianças com doença hepática crônica, pois a nutrição adequada no período pré transplante maximiza o resultado no pós-operatório^{7,8}. Estudo recente, em pacientes adultos com significativa desnutrição e submetidos ao transplante hepático, mostra uma maior taxa de sangramento no período per-operatório, maior tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e maior mortalidade no pós-transplante⁵. Em relação às crianças, ainda existem poucos estudos relacionando a desnutrição no pré-transplante e suas conseqüências. Barshes *et al* demonstraram que a desnutrição no período pré-transplante está associada com maior tempo de hospitalização e maior gasto hospitalar⁵. Além disso, Moukarzel *et al* demonstraram uma estreita correlação entre o estado nutricional e os resultados do transplante hepático em crianças. No seu estudo, crianças com z score menor que -2 desvios padrão apresentavam maior incidência de infecção no período pós-transplante, mais complicações cirúrgicas e maior mortalidade. Os autores concluíram que a desnutrição é um dos mais importantes fatores que podem levar a complicações no pós-transplante⁹.

3 Avaliação nutricional

A desnutrição grave, com diminuição do tecido gorduroso subcutâneo, é fácil e simples de ser diagnosticada, mas a desnutrição leve a moderada pode passar despercebida. A parada de crescimento pode preceder os sinais de doença hepática e a perda de massa muscular pode ser um indicador subjetivo do estado nutricional. O exame físico minucioso e sistemático pode identificar precocemente sinais específicos de deficiência nutricional^{10,15}.

3.1. Antropometria:

3.1.1. Peso:

O peso é a medida mais fácil de ser obtida na avaliação nutricional. Na ausência de retenção hídrica, o peso pode ser realmente uma medida válida. Aumentos súbitos no peso costumam ser consequência da piora da função hepática, com aparecimento de ascite. Melhor que a medida de peso isolada é a associação peso/estatura¹⁵.

3.1.2. Estatura:

As medidas seriadas de estatura são capazes de mostrar a velocidade de crescimento. Na criança é um marcador sensível do estado nutricional e da presença de doença crônica. É sempre interessante avaliar a estatura dos pais e levar em consideração a média dos mesmos na avaliação da criança¹⁵.

No adolescente com colestase, além do crescimento estatural, deve-se avaliar a maturação sexual, utilizando o sistema de Tanner. O atraso na maturação sexual não é

resultado somente da desnutrição, mas também da condição clínica e social de cada paciente¹⁵.

Deve-se ficar atento aos índices que utilizam o peso (índice peso/estatura e peso/idade), pois eles podem estar subestimando a desnutrição por levar em consideração a ascite e a hepatoesplenomegalia volumosa. Por isso, não é um índice confiável nas crianças com hepatopatia, podendo indicar falsa melhora nutricional nos estágios de descompensação hepática².

As curvas que envolvem o índice estatura/idade podem estar limitadas, já que algumas doenças colestáticas transcorrem com atraso do crescimento isolado, como a síndrome de Alagille e as colestases familiares. Porém, apesar dessa limitação, ainda é o indicador mais fidedigno da desnutrição crônica destes pacientes².

3.1.3. Índice de massa corporal (IMC):

O IMC é calculado pela divisão do peso pela estatura ao quadrado. Nos pacientes com doença hepática crônica, o uso do IMC é limitado devido à influência que a presença de ascite pode ter no peso. Deve ser utilizado com cautela, já que também pode ser influenciado pelo estágio puberal e não leva em consideração a estrutura física de cada paciente¹⁵.

3.1.4. Perímetro cefálico:

O crescimento cerebral se faz em maior velocidade até os primeiros 3 anos de vida e é dependente do estado nutricional. Por isso, torna-se um parâmetro essencial

na avaliação do crescimento¹⁵. A medida desse índice é importante até os 2 anos de idade, período em que apresenta um rápido crescimento. Alterações importantes podem significar eventos de gravidade, que exigem intervenção precoce.

3.1.5. Circunferências e pregas:

A circunferência dos membros é uma medida de crescimento, refletindo também o estado nutricional e a reserva protéica. A medida mais utilizada é a circunferência braquial, normalmente medida no ponto médio do antebraço¹⁵.

As pregas cutâneas refletem a gordura corporal, já que o tecido subcutâneo representa aproximadamente 50% da gordura corporal. Para avaliação do estado nutricional, quatro sítios subcutâneos são usados: tríceps, bíceps, região subescapular e região supra-ílica. As pregas tricípital e subescapular são as mais sensíveis para avaliação nutricional. A prega tricípital é a mais utilizada, pois é a de mais fácil realização e se correlaciona bem com a gordura corporal total. A prega subescapular é uma medida da gordura troncular, mas é menos sensível para avaliação nutricional em curto tempo¹⁵.

Através das medidas de prega tricípital e circunferência braquial podemos ter a medida da circunferência muscular do braço e área muscular do braço; com isto, obtemos, respectivamente, a reserva de tecido muscular sem correção da área óssea e a reserva de tecido muscular com correção da área óssea. A área muscular do braço reflete mais adequadamente a verdadeira magnitude das mudanças do tecido muscular, sendo mais sensível às mudanças no estado nutricional¹⁵.

Apesar das medidas de prega e circunferência serem de simples realização e minimamente invasivas, a sua realização é dependente do operador. O profissional responsável pelas medidas deve ser bem treinado na realização das mesmas, a fim de garantir precisão, acurácia, validade e reprodutibilidade das medidas^{15,16,17}.

Estas medidas não são totalmente confiáveis em crianças menores de 3 anos devido à variação dos fluidos corporais nesta idade. Na doença hepática progressiva, a parte superior do corpo é menos propensa a descompensações da doença hepática e por isso, a avaliação da gordura total pode ser realizada usando a prega tricípital e a avaliação dos estoques protéicos pode ser realizado pela circunferência braquial¹⁵.

Sokol *et al*, em estudo avaliando 56 crianças portadoras de doença hepática crônica, com idade entre 1 mês e 10 anos, evidenciaram acometimento mais acentuado da prega tricípital do que do índice peso/estatura. Este se mostrou normal, provavelmente devido à presença de visceromegalias e ascite, subestimando o grau de desnutrição¹⁸. Tanto a prega tricípital quanto a circunferência do braço, encontram-se reduzidos nas 27 crianças com doença hepática crônica, em espera para transplante hepático, avaliadas por Chin *et al*¹⁹.

No estudo de Cardoso *et al*, foram avaliados 11 pacientes com idade entre 5 a 105 meses. A definição do estado nutricional foi feita através da determinação dos escores z de peso para a idade e estatura para a idade. A estimativa dos depósitos de gordura foi feita através da medida da prega tricípital e o teor protéico do organismo através da circunferência muscular do braço. O estudo concluiu que o escore z médio da prega tricípital, seguido de circunferência do braço, foram os parâmetros que melhor refletiram o comprometimento nutricional dos pacientes²⁰.

3.2. Métodos laboratoriais:

A avaliação nutricional através de métodos laboratoriais é limitada, mas pode ser importante na identificação de deficiências específicas, como o ferro, vitaminas lipossolúveis e oligoelementos. Isto é especialmente importante quando necessitamos de avaliar a efetividade do suporte nutricional¹⁵.

3.2.1. Proteínas séricas:

As proteínas séricas não podem ser utilizadas como método único na avaliação nutricional, devem ser utilizadas em associação com outros métodos, pois sofrem alterações diante de doenças hepáticas, renais, processos inflamatórios, sepse e desidratação¹⁵.

A presença de doença hepática diminui a síntese das proteínas plasmáticas, portanto, podemos superestimar o grau de desnutrição. Já nos pacientes que recebem hemoderivados, para o tratamento das doenças hepáticas, podemos subestimar o seu estado nutricional¹⁵.

A albumina é de síntese hepática, tem como função manter a pressão coloidosmótica do plasma, carreando pequenas moléculas. O organismo tem um grande *pool* de albumina, sendo que aproximadamente 60% está no espaço extravascular, o qual pode aumentar ou diminuir dependendo da quantidade de proteína ingerida. Apresenta meia vida de 18 a 20 dias, não refletindo mudanças agudas no estado nutricional. Nos portadores de doença hepática pode refletir apenas a gravidade da doença¹⁵.

A transferrina é a maior transportadora de ferro no organismo, concentrada principalmente no espaço intravascular. Apresenta uma meia vida entre 8 e 9 dias, sendo menor que a da albumina, refletindo melhor o estado nutricional. Porém, também é influenciada pela função hepática, já que é produzida pelo fígado¹⁵.

A pré-albumina carrega a tiroxina e auxilia no transporte da vitamina A. Possui meia vida de 24 a 48 horas, portanto apresenta rápida resposta às modificações no estado nutricional. Também não parece ser o método de avaliação nutricional mais adequado, já que sofre influência de processos infecciosos e inflamatórios. A realização da proteína C reativa (PCR) concomitante pode auxiliar se a pré-albumina está diminuída por processo inflamatório ou infeccioso¹⁵.

A proteína ligadora do retinol é metabolizada pelo fígado, com tempo de meia vida de 12 horas, o que faz dela o melhor indicador dos processos agudos de desnutrição. Pode estar diminuída na presença de deficiências de vitamina A e zinco¹⁵.

3.2.2. Fator de crescimento insulina *like*:

Os fatores de crescimento são peptídeos produzidos pelo fígado, marcadores do *turnover* protéico, com meia vida de algumas horas, sendo o marcador mais confiável de desnutrição. A doença hepática crônica, porém, altera a produção destes peptídeos, superestimando a desnutrição nestas crianças¹⁵.

3.2.3. Resposta imune:

A imunidade humoral pode ser preservada até que ocorra a desnutrição grave, mas a imunidade celular é afetada ainda no início deste processo. A avaliação nutricional pode ser realizada através da linfopenia, retardo na sensibilidade cutânea e alteração na relação CD4/CD8¹⁵.

3.2.4. Colesterol sérico:

Nos pacientes desnutridos encontramos baixos níveis de colesterol. Nas crianças com doença hepática, renal ou com má absorção, podemos encontrar níveis ainda menores¹⁵. Pode não ser um bom padrão de avaliação nutricional na colestase, uma vez que está diminuído em algumas doenças (atresia de vias biliares, outras doença obstrutivas) e aumentado em outras (Síndrome de Alagille), sem relação direta com o estado nutricional.

3.2.5. Avaliação urinária:

O balanço nitrogenado (quantidade perdida de proteínas musculares), a creatinina urinária e a 3-metil histidina podem refletir a massa muscular, mas requerem uma amostra de urina de 24 horas, dificultando a sua realização. Nos pacientes com doença hepática grave, estas análises podem ser pouco fidedignas, pela presença da síndrome hepatorenal e pela hiperamoniemia. Além disso, os níveis de nitrogênio também podem ser afetados pela síntese anormal de creatinina nesses pacientes¹⁵.

3.3. Avaliação global subjetiva

A avaliação global subjetiva incorpora medidas objetivas e subjetivas de avaliação nutricional. Tem sido utilizada em adultos com ou sem doença hepática terminal. Esta avaliação abrange parâmetros físicos, sintomáticos e históricos, abrangendo seis áreas: mudanças de peso nos últimos 6 meses, alterações na dieta consumida, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e anorexia) nas últimas 2 semanas, capacidade funcional relacionada ao estado nutricional, estresse e sinais físicos. Estes incluem a perda de gordura subcutânea (na região abaixo dos olhos, tríceps e bíceps) e perda muscular (na região da têmporas, ombros, clavículas, escápulas, costelas, músculos interósseos do dorso da mão, joelho, panturrilha e quadríceps) e a presença de edema resultante da desnutrição ou edema. Após a avaliação destes itens, o paciente é classificado como bem nutrido ou como leve, moderado ou gravemente desnutrido¹⁶. Esta avaliação ainda não foi estudada em crianças saudáveis nem nas portadoras de doença hepática^{15,16}.

3.4. Bioimpedância

A análise por bioimpedância se baseia no princípio da condutividade elétrica para a estimativa dos compartimentos corporais. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica pela grande quantidade de água e eletrólitos; por outro lado, a gordura e o osso são pobres condutores. A quantidade de resistência medida é inversamente proporcional ao volume do fluido elétrico mensurado no organismo. Eletrodos são colocados nas mãos e pés e a diferença de potencial entre esses dois eletrodos calcula a resistência de todo o organismo em questão^{15,16}.

Apesar de ser um método cujas medidas são fáceis e rápidas, em crianças ele pode ser afetado pelas mudanças no conteúdo de água total. Em doenças hepáticas a bioimpedância também é prejudicada pela flutuação na composição de água corpórea, representada pela ascite e edemas periféricos¹⁵.

3.5. Densitometria óssea – DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry)

Com o avanço das técnicas para medir a composição corporal, surgiu recentemente a DEXA para avaliação integral, assim como regional, da massa óssea, massa magra e massa gorda. O método é uma avaliação indireta da composição do tecido subjacente ao osso. Suas vantagens são o tempo relativamente curto para avaliação (menos de 20 minutos para escanear todo o corpo) e a dose de radiação mínima (menos de 1 centésimo da radiação que é usada para uma radiografia de tórax)¹⁵.

A fácil utilização, a baixa exposição à radiação e a capacidade de se obter a densidade mineral óssea, torna esse método o padrão ouro na avaliação nutricional¹⁵.

4 Suporte nutricional na colestase

O maior objetivo no paciente com colestase é oferecer aporte calórico suficiente para compensar a má absorção e a desnutrição subsequente, devendo ser mantido um aporte calórico entre 140 a 200% do recomendado para a idade. Sempre que possível, deve-se dar preferência à via oral e diante da anorexia, a suplementação noturna por sonda nasogástrica deve ser analisada, a fim de se obter um ganho calórico suficiente e prevenir a desnutrição, principalmente nas crianças que estão aguardando o transplante hepático^{8,10,21,22}.

Na presença de déficit de peso, o acréscimo de calorias pode ser necessário para promover o crescimento destes pacientes. Isto pode ser realizado pela concentração das fórmulas ou pela adição de carboidratos complexos (maltodextrina, polímeros de glicose). Quando possível, o aleitamento materno deve ser continuado, mas pode ser suplementado pelas fórmulas com TCM, se a criança evoluir com perda de peso, a fim de manter um crescimento adequado^{21,22}.

4.1. Proteínas

Torna-se também essencial garantir uma ingestão protéica adequada, com oferta de 2,0 a 3,0g/kg/dia, porém algumas crianças toleram até 4,0g/kg/dia, sem apresentar sinais adversos. O objetivo é fornecer a quantidade suficiente de proteínas sem induzir hiperamoniemia com conseqüente encefalopatia. Na presença desta, a ingestão protéica deve ser diminuída para 0,5 a 1,0g/kg/dia, dando-se preferência para as dietas com maior teor de aminoácidos de cadeia ramificada e baixas concentrações de aminoácidos aromáticos e metionina. A quantidade protéica fornecida pelas

fórmulas ricas em TCM costuma ser bem tolerada sem causar hiperamoniemia ou sinais de encefalopatia, exceto em crianças com doença hepática avançada²¹.

4.2. Carboidratos

Os carboidratos serão a fonte principal de calorías nos pacientes com colestase. A suplementação deve ser superior a 15 a 20g/kg/dia. A necessidade de restrição hídrica nos pacientes com doença hepática faz com que carboidratos complexos sejam úteis para restringir a osmolaridade dos alimentos, enquanto mantêm uma alta densidade energética²³.

4.3. Lípidos

A combinação da má absorção dos triglicérides de cadeia longa e a ingestão inadequada de energia podem levar à deficiência de ácidos graxos essenciais, sendo os ácidos linoléicos e linolênico os principais. Lactentes com colestase muitas vezes necessitam de fórmulas especiais para obterem todas as suas necessidades nutricionais. Para aumentarmos a absorção de ácidos graxos é recomendado que a fórmula contenha 40 a 60% de TCM, já que estes são absorvidos independentemente da concentração de ácidos biliares no intestino. Estas fórmulas têm efeito importante na diminuição da esteatorréia, no balanço energético e na promoção do crescimento destas crianças²¹.

Geralmente, as crianças necessitam de uma quantidade mínima (3 a 4% das calorías da dieta) de ácido linoléico para um bom desenvolvimento. As fórmulas ricas em TCM apresentam 7 a 14% de calorías representadas por este ácido²⁰. Pelo fato de

mais de 40% da gordura total da dieta não ser absorvida, a quantidade necessária de ácido linoléico pode ser ajustada usando as fórmulas ricas em TCM⁸.

As fórmulas com menos de 3% de TCM podem causar deficiência de ácidos graxos essenciais e por isso, não devem ser utilizadas por longo tempo pelas crianças com colestase²⁰. O leite materno maduro contém 11% de ácidos graxos essenciais, por isso, torna-se evidente a indicação de manter o aleitamento materno exclusivo inicialmente⁸.

4.4. Vitaminas lipossolúveis, hidrossolúveis, minerais e oligoelementos

As vitaminas lipossolúveis merecem uma atenção especial no suporte nutricional das crianças com colestase, já que as deficiências são freqüentes e podem ser prevenidas. A absorção intestinal de vitaminas A, D, E e K é extremamente dependente da secreção de ácidos biliares na luz intestinal, por essa razão, a má absorção das vitaminas lipossolúveis é muito comum e pode ser ainda mais prejudicada com o uso de colestiramina²¹.

4.4.1. Vitaminas lipossolúveis

Vitamina K: a vitamina K é oriunda da dieta (vitamina K1) e também é sintetizada pela flora intestinal (vitamina K2). É absorvida primariamente no jejuno e no íleo e transportada via linfa em quilomícrons que são captados pelo fígado e distribuídos aos outros tecidos. A quantidade total no corpo é pequena, havendo evidências de que as necessidades corporais podem não ser supridas pela síntese

intestinal. O uso de antibióticos pode alterar a flora intestinal e diminuir a síntese dessa vitamina²⁴.

A hipoprotrombinemia causada pela deficiência de vitamina K é um risco constante nas crianças com colestase, as quais possuem vários outros motivos de sangramentos, como a presença de varizes esofágicas, gastropatia da hipertensão porta, disfunção plaquetária, trombocitopenia e diminuição dos outros fatores de coagulação dependentes do fígado^{2,21}.

Esta deficiência pode ser prevenida pela administração de vitamina K oral, hidrossolúvel, em doses que podem variar de 2,5mg, duas vezes por semana, a 5mg ao dia. Nos casos que não respondem à terapêutica oral ou que apresentam hemorragia significativa, a via oral deverá ser substituída por vitamina K intramuscular na dose de 5mg, repetida a cada 15 dias se a icterícia persistir^{7,12,21}.

Vitamina D: a deficiência de vitamina D pode tornar-se aparente, precocemente, nas crianças com colestase. A necessidade dessa vitamina está ainda mais aumentada nas crianças com pele escura, nas que fazem uso de drogas indutoras enzimáticas (fenobarbital) e nas que não são expostas ao sol^{14,21}.

Ocorre naturalmente em alimentos de origem animal, na forma de colecalciferol, sendo encontrada em quantidades pequenas e altamente variáveis na manteiga, na nata, na gema de ovo e fígado. Alimentos enriquecidos com vitamina D, como o leite, também são fontes importantes. O óleo de fígado de peixe é considerado a melhor fonte de vitamina D²⁵.

Os pacientes com colestase crônica apresentam má absorção dessa vitamina através da dieta e pela menor exposição solar, decorrente do estado avançado da

doença de base. As manifestações são hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalácia e raquitismo^{2,25}.

A habilidade de medir com precisão os metabólitos da vitamina D no soro ou plasma humano tem sido aperfeiçoada nas últimas décadas, mas, apesar deste progresso, somente as medidas de 25-hidroxivitamina D e 1,25-diidroxivitamina D têm sido clinicamente úteis. As formas descritas na literatura para dosar a 25-hidroxivitamina D são pela *competitive protein binding assay*, pela *high-pressure liquid chromatography* e radioimunoensaio, que são técnicas trabalhosas e de alto custo. A verificação dos níveis de vitamina D, apesar de preconizada, não é utilizada de rotina²⁵.

Antes do desenvolvimento do análogo de vitamina D, aproximadamente 29% das crianças com colestase apresentavam sinais radiológicos de raquitismo. A deficiência isolada da vitamina não parece ser a causa principal da osteopenia na colestase, admite-se que a combinação de alterações mineral e de vitamina D associada a alterações na matriz protéica, deve contribuir para a doença metabólica. Esta teoria explica a evidência de doença óssea metabólica nestes pacientes, após normalização dos níveis de vitamina D^{2,25}.

Estudo realizado em Porto Alegre, por Bastos e Silveira *et al* mostrou que a média dos níveis plasmáticos de vitamina D nas crianças e adolescentes com colestase foi significativamente menor do que em crianças e adolescentes normais. Nesse estudo foi encontrada prevalência de hipovitaminose de 36% entre os pacientes colestáticos estudados. Não foi observado relação entre os níveis plasmáticos de vitamina D e o estado nutricional, o tempo de colestase ou o uso regular de suplementação vitamínica²⁵.

A prevalência de osteopenia está relacionada com a deficiência de vitamina D. Em estudo brasileiro, Vieira realizou densitometria óssea em 20 pacientes com colestase crônica, com idade entre 3 e 18 anos e observou que todos apresentavam diminuição da massa óssea total. Alguns autores não conseguem relacionar os níveis plasmáticos de vitamina D com a densidade óssea, mas outros autores já correlacionam a presença de osteoporose com baixos níveis plasmáticos de 25-hidroxitamina D. Portanto, a deficiência de vitamina D não é a única determinante da doença metabólica óssea em crianças e adultos com colestase, mas sua deficiência pode ser corrigida e, assim, prevenir um dos fatores que contribuem para a morbidade²⁵.

Na criança com colestase, a literatura recomenda a monitorização periódica dos níveis de 25-hidroxitamina D, exposição solar adequada e ingestão normal de cálcio e fósforo. Se a deficiência de vitamina D for comprovada, reposição oral de vitamina D3 (Drisdol®, apresentação ainda não disponível no Brasil) na dose de 3 a 10 vezes a necessidade diária para as crianças (1.200 a 5.000UI) está indicada. Se não ocorre resposta e o paciente mantém alterações ósseas ou colestase grave, a suplementação com 1,25-diidroxitamina D (Rocaltrol®), na dose de 0,05 a 0,2µg/kg/dia pode ser administrada. O Rocaltrol® é caro e somente está disponível em cápsulas. O nível de 25-hidroxitamina D deve ser checado de 1 a 2 meses e a cada 3 a 6 meses após a normalização. Também pode ser utilizada a reposição de 25-hidroxitamina D (Calderol®), na dose de 3 a 5µg/kg/dia. Durante o uso destas vitaminas, deve haver monitorização cuidadosa dos seus níveis plasmáticos^{2,25}.

Recentemente, os bifosfonados têm sido utilizados na prevenção e tratamento da osteoporose associada à cirrose biliar primária em adultos, mas o uso desses agentes em crianças ainda requer muitos estudos².

As principais manifestações de intoxicação por vitamina D são hipercalcemia com conseqüente depressão do sistema nervoso central, calcificação ectópica e hipercalciúria levando à nefrocalcinose e nefrolitíse. A monitorização deve ser realizada através da relação cálcio:creatinina na urina, cálcio sérico, fósforo sérico e nível plasmático de 25-hidroxivitamina D².

Vitamina E: em crianças com colestase, a deficiência de vitamina E é uma anormalidade possível de ocorrer, resultando em anemia hemolítica, alterações na síntese de prostaglandinas e síndrome neurológica^{2,21,24}. A deficiência de vitamina E raramente se manifesta antes dos 18 meses de vida e as anormalidades neurológicas que podem ocorrer são encontradas em paciente com níveis séricos <0,4mg/g²¹.

A primeira manifestação pode ser a ausência de reflexos tendinosos profundos e ocorre em torno dos 18 a 24 meses de vida^{2,21,24}. Progressivamente, instalam-se o distúrbio de marcha (ataxia de tronco e membros), a diminuição das sensações vibratórias e proprioceptiva, além da oftalmoplegia. Entre os 6 e os 10 anos de idade, a maioria dos sinais neurológicos já está presente¹².

A vitamina E requer concentrações intraluminais de ácidos biliares e função pancreática adequada para sua absorção. É transportada pela linfa na forma de quilomícrons e captada pelo fígado. Em seguida, é secretada no sangue na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Quando as VLDL são metabolizadas, a vitamina E é estocada em tecidos com alto teor de gordura e, em maior extensão, no fígado. A má absorção em crianças pequenas rapidamente diminui as reservas de vitamina E. Os níveis séricos de vitamina E devem ser interpretados de acordo com as concentrações de lípidos, porque a deficiência pode ocorrer mesmo com níveis de vitamina normais, em pacientes com colestase e hiperlipidemia. Neste caso, a razão

normal de vitamina E sérica/concentração total de lípidos deve ser $> 0,6\text{mg/g}$ em lactentes e $> 0,8\text{ mg/g}$ em crianças maiores de 12 anos^{2,24}.

A vitamina E está presente no óleo proveniente dos grãos e sementes, plantas e vegetais². Para prevenir a deficiência de vitamina E, a suplementação de rotina é indicada para todos os lactentes e crianças portadoras de doença hepática crônica colestática. Nas crianças maiores e adultos, os estoques de vitamina E se mantêm adequados por até 6 a 12 meses. Lactentes com colestase são tratados com 25 a 50 UI/kg/dia de vitamina E ou 15 a 25UI/kg/dia da preparação hidrossolúvel de vitamina E (D-alfatocoferol polietilenoglicol 1000 succinato: TPGS). A vitamina E deve ser dada pela manhã com o desjejum, quando o fluxo biliar é máximo ou pelo menos, 2 horas após administração de medicamentos que alteram a absorção, como a colestiramina e o sulfato ferroso².

Se durante o seguimento com uso de doses de até 100 a 200 UI/kg/dia não ocorrer normalização da relação vitamina E sérica/concentração total de lípidos, é necessária a administração parenteral da vitamina E, na dose de 0,5 a 1,0UI/kg/dia a cada 3 a 10 dias⁵. O tratamento tem bons resultados quando a deficiência é diagnosticada e tratada precocemente¹².

Vitamina A: a vitamina A é normalmente absorvida a partir do trato gastrointestinal na presença de sais biliares, incorporada a quilomícrons e transportada ao fígado, onde é armazenada. Antes de ser liberada do fígado, liga-se à pré-albumina e à proteína ligada ao retinol. Este processo requer a presença de zinco. Pelo fato de a síntese hepática dessas proteínas estar diminuída nas doenças crônicas do fígado, ocorre diminuição da liberação da vitamina A na circulação. A deficiência de vitamina A

costuma ser observada em 35 a 69% das crianças com doença hepática crônica colestática^{2,24}.

A vitamina A está presente na dieta através dos ésteres de retinol quase que exclusivamente de origem animal (fígado e óleo de peixe, produtos derivados do leite, rim e ovos) e da provitamina A (β carotenos) que está distribuída extensivamente nos vegetais verdes e amarelos. As funções da vitamina são manter a visão apropriada, através da integridade das células epiteliais, a regulação da síntese glicoprotéica e a diferenciação celular².

Cegueira noturna e ceratomalácia podem ser observadas em crianças menores de 8 anos, mas a degeneração retiniana já foi documentada naqueles com deficiência de vitamina A e E concomitante²¹.

O melhor teste não invasivo para avaliar o nível de vitamina A é o teste de dose resposta relativa (RDR), baseado na observação de que quando os níveis de armazenamento hepático de vitamina A estão normais, a concentração dos ésteres de retinol no plasma não se altera significativamente após a administração de pequena quantidade oral de vitamina A exógena. Essa resposta dos ésteres de retinol na deficiência de vitamina A é a consequência da rápida mobilização da proteína carreadora de retinol (RBP) com a rápida redistribuição da vitamina A absorvida para tecidos periféricos. Após 5 horas de administração da vitamina A já se observa o aumento da resposta¹⁷.

O uso do teste RDR em portadores de colestase apresenta um problema potencial: a má absorção de vitamina A oral nestes pacientes, devido à menor ou ausente quantidade de ácidos biliares. A fim de solucionar esse inconveniente, pode-se administrar a vitamina A endovenosa em crianças e intramuscular em prematuros. Também se pode utilizar o TPGS que é a apresentação hidrossolúvel da vitamina E, a

qual forma micelas na ausência de ácidos biliares, auxiliando na absorção das vitaminas lipossolúveis, inclusive a vitamina A. Com isto, pode-se usar uma dose de TPGS ao invés de vitamina A endovenosa ou intramuscular para avaliar a RDR¹⁷.

Estudo de Feranchak *et al* mostrou que a deficiência de vitamina A é relativamente comum em crianças com colestase e sugere que os níveis séricos de ésteres de retinol sejam realizados como diagnóstico inicial da deficiência. Se esses níveis estiverem <20µg/dl, deve ser realizado o teste RDR modificado, a fim de identificar os deficientes em vitamina A que necessitam de suplementação. O teste ocular não mostrou ser útil na determinação dos portadores de deficiência¹⁷.

É orientada a suplementação oral em todas as crianças na dose de 5.000 a 25.000UI ao dia, nas apresentações hidrossolúveis². Apesar da hepatotoxicidade da vitamina A ser rara entre lactentes e crianças com colestase, uma monitorização da suplementação é necessária, através das dosagens do nível sérico de ésteres de retinol. A toxicidade da vitamina A pode também se manifestar por aumento da pressão intracraniana em crianças (pseudotumor cerebral), lesões ósseas dolorosas, hiperostose cortical e dermatite descamativa. Quando é necessário uma dose de vitamina A superior a 15.000 UI ao dia para se obter o nível sérico normal de ésteres de retinol, deve-se pensar na possibilidade de deficiência de zinco².

4.4.2. Vitaminas hidrossolúveis

Pouco ainda se sabe sobre o comportamento das vitaminas hidrossolúveis na criança com colestase. Nos adultos, já se conhece a presença de deficiência das vitaminas B1, B6 e C, além do ácido fólico. Por isso, quando a criança já faz uso de fórmulas enriquecidas com vitaminas, recomenda-se a suplementação polivitamínica

em dose padrão. Se não, está indicado o dobro da dose padrão das vitaminas hidrossolúveis^{2,12}.

4.4.3. Minerais e oligoelementos

Cálcio e fósforo: a má absorção que ocorre durante a colestase diminui também a absorção de cálcio e fósforo. As deficiências desses minerais ocorrem e podem contribuir potencialmente para a doença óssea com níveis normais de vitamina D^{2,12}.

A suplementação de cálcio está indicada somente quando há redução da concentração de cálcio iônico no sangue, a despeito dos níveis normais de 25-hidroxivitamina D. Recomenda-se a dose de 25 a 100 mg/kg/dia de cálcio elemento e 25 a 50mg/kg/dia de fósforo^{2,12}.

O acompanhamento deve ser monitorado pela relação cálcio:creatinina na urina, cálcio e fósforo séricos⁷. A calciúria deve ser mantida em controle, sendo <4 a 6mg/kg/dia²³.

Magnésio: a hipomagnesemia tem sido descrita em adultos e crianças com cirrose hepática. Os mecanismos de sua depleção estão relacionados à má absorção, ao hiperaldosteronismo que leva à maior excreção renal de magnésio, à fibrose hepática, à hipoalbuminemia e à desnutrição crônica. Quando presente, a hipomagnesemia costuma ser acompanhada de hipocalcemia como resultado da diminuição da síntese e secreção de paratormônio, contribuindo para a progressão da doença óssea metabólica destes pacientes².

Estudo realizado com pequena amostra de crianças com colestase verificou que todas apresentavam hipomagnesemia, com significativa depleção de paratormônio e

reduzida densidade de massa óssea. A suplementação com óxido de magnésio por pelo menos 12 meses, nessas crianças, levou ao aumento da densidade mineral óssea².

A deficiência de magnésio deve ser tratada com 1 a 2mEq/kg/dia de óxido de magnésio oral. A hipomagnesemia aguda deve ser tratada com 0,3 a 0,5mEq/kg/dose (máximo de 3 a 6mEq) na solução de sulfato de magnésio 50%, intravenoso, em tempo maior de 3 horas e repetida em 24 horas após manutenção do nível sérico^{2,12}.

Zinco: a deficiência de zinco leva à deficiência de crescimento, anorexia diminuição da função imune, aparecimento de vesículas eritematosas na face e extremidades distais. Baixas concentrações séricas de zinco são vistas em crianças portadoras de colestase. Numa série de 27 crianças com colestase aguardando transplante hepático, 42% apresentavam deficiência de zinco².

A redução de zinco nestes pacientes pode ser devido a pouca ingestão de alimentos que o contenham, à má absorção, à hipoalbuminemia, ao aumento da excreção urinária e à compartimentação hepática do zinco como parte da resposta de fase aguda. A excreção urinária aumentada deste elemento é revertida após transplante hepático².

Infelizmente, a concentração sérica de zinco não reflete o zinco total do organismo. Como exemplo, há relato na literatura de que crianças com cirrose hepática apresentam nível sérico adequado de zinco apesar de estoques hepáticos diminuídos. Portanto, torna-se difícil identificar as crianças que estão com esta deficiência².

Se a criança inicia com crescimento inadequado acompanhado de baixa ingestão oral ou concentração de zinco baixa (< 60µg/dl), é recomendado suplementação com

1mg/kg/dia de zinco elemento, através da solução de sulfato de zinco (10mg/ml) por 2 a 3 meses².

Selênio: a deficiência de selênio pode causar cardiomegalia e miopatias, manifestadas clinicamente por fraqueza e dores musculares. A deficiência moderada de selênio é associada à macrocitose dos eritrócitos e perda do pigmento capilar. Nível sérico de selênio < 40µg/L (0,5mmol/L) indica uma deficiência moderada e < 10µg/L (0,12mmol/L) indica deficiência grave².

Enquanto não se definem as recomendações quanto à suplementação de selênio, é prudente que se faça, periodicamente, a monitorização do nível sérico nas crianças com colestase, particularmente naquelas com crescimento insuficiente. Deve ser encorajado o consumo de alimentos rico neste mineral, como cereais, carnes e ovos. Se o nível sérico de selênio estiver abaixo do valor de referência, está indicada a suplementação com 1 a 2µg/kg/dia de selênio, oral. Para lactentes e crianças que estão em nutrição parenteral, infusão venosa de 2µg/kg/dia é recomendado, seguido de 1µg/kg/dia de manutenção. Os níveis séricos de selênio devem ser monitorados durante e após suplementação, com o objetivo de se alcançar um nível de 50 a 150µg/L².

Ferro: a deficiência de ferro resulta de vários processos, entre eles: menor ingestão de alimentos que contenham ferro, menor absorção, sangramento crônico por varizes esofágicas, gastropatia da hipertensão porta, sangramento prolongado por coagulopatias e trombocitopenia^{2,26}.

A deficiência de ferro é encontrada em 32% das crianças com doença hepática crônica. O diagnóstico de deficiência costuma ser realizado com nível sérico de ferro

abaixo do valor de referência, saturação de ferro menor que 16% e aumento da capacidade total de ligação do ferro².

O tratamento deve ser realizado com ferro elemento na dose de 5 a 6mg/kg/dia durante a deficiência e na dose de 1 a 2mg/kg/dia para manutenção².

Cobre: o acúmulo de cobre no fígado ocorre em todas as formas de colestase, já que a maior excreção deste elemento é pelo fluxo biliar. Para compensar esta diminuição na excreção de cobre, ocorre aumento na síntese e excreção de ceruloplasmina, sintetizada pelo fígado, levando a maior concentração de ceruloplasmina e cobre durante a colestase².

Apesar deste aumento de cobre, não é necessário quelar este mineral nas crianças que possuem doenças colestáticas e não possuem alterações no metabolismo do cobre. O recomendado é evitar alimentos com alto teor desse elemento e remover da nutrição parenteral os derivados deste mineral².

Manganês: outro mineral que é essencialmente excretado pela bile e por isso, acumula-se no fígado de crianças com atresia biliar. A maior toxicidade do manganês está relacionada ao sistema nervoso central, onde ele costuma se acumular no globo pálido e núcleos subtalâmicos durante a colestase, causando doença dos gânglios da base. Essas alterações podem ser visualizadas na ressonância nuclear magnética encefálica. Após o transplante hepático, a função neurológica pode ser recuperada, o nível sérico de manganês retorna ao normal e a ressonância nuclear magnética não mostra alterações².

É recomendado que se suspenda os produtos que contenham manganês, os quais costumam estar presentes nas nutrições parenterais, e que se acompanhe o nível sérico do mesmo nos pacientes com colestase e que estejam em uso de nutrição

parenteral. Além disso, sabe-se que a absorção intestinal de ferro e manganês está aumentada na presença de deficiência de ferro, logo, crianças com anemia apresentam maior propensão à toxicidade por manganês².

Alumínio: elemento muito encontrado na formulação de medicamentos muito utilizados, como hidróxido de alumínio e sucralfato de alumínio, além de alguns constituintes da nutrição parenteral. Este metal parece ser hepatotóxico em altas doses².

Pelo fato da excreção ser principalmente biliar, é possível que a presença de colestase possa levar ao acúmulo de alumínio no fígado. Conseqüentemente, o uso das medicações que contêm alumínio em sua composição deve ser desencorajado nos pacientes com colestase, exceto se absolutamente necessário².

5 Proposta de acompanhamento das crianças com colestase

Diante da importância da avaliação e do acompanhamento nutricional das crianças com colestase, surge a necessidade de criar uma rotina no atendimento destes pacientes. Para isto, consideramos importante estabelecer protocolo específico para que as avaliações e intervenções sejam padronizadas no ambulatório de hepatologia do Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

5.1. Antropometria

Todas as crianças atendidas no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG deverão ser avaliadas quanto ao peso, estatura, perímetro cefálico nos menores de 24 meses, prega tricípital, circunferência braquial.

As crianças devem ser medidas e pesadas sem ou com o mínimo de roupa possível. Naquelas com idade inferior a 24 meses, a estatura deve ser medida em decúbito dorsal, com a utilização de uma régua antropométrica com cursor móvel. As crianças com idade superior a 24 meses devem ser medidas utilizando um antropômetro vertical²⁶. O perímetro cefálico será medido nos menores de 24 meses, com fita métrica inextensível. Devem ser utilizadas como referência as curvas do *National Center Health Statistics (NCHS) 2004*²⁰ (ANEXOS A,B,C).

A circunferência média do braço deve ser medida nos maiores de 3 meses, com fita métrica inextensível, circundando a porção média do braço não dominante, no ponto médio da linha imaginária que une o acrômio ao olécrano, estando o braço relaxado^{16,17}. O resultado obtido é comparado aos valores de referência do *National*

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) demonstrado em tabelas de percentis por Frisancho²⁰ (ANEXOS D,E).

A prega cutânea tricípital também será medida nos maiores de 3 meses, para isto deve ser utilizado um plicômetro. A medida deve ser na região pósterio-superior do braço não dominante, relaxado, no ponto médio da linha imaginária que une o acrômio ao olécrano^{16,17}. A medida isolada desta prega deve ser comparada ao padrão de referência de Frisancho.

5.2. Avaliação clínica e laboratorial

Para a detecção de deficiências das vitaminas lipossolúveis existem vários exames complementares, os quais são impraticáveis em nosso meio, pelo alto custo. Na prática, está indicada a realização de exame oftalmológico (teste lacrimal) para detecção de deficiência de vitamina A. A radiografia de ossos, as dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina para verificar déficit de vitamina D e a relação cálcio:creatinina na urina para acompanhar a reposição da mesma. Estudos já mostram a possibilidade de realizar densitometria óssea, mas não determinam a melhor época de realização^{13,14}. Deve-se também realizar exame neurológico adequado, para determinar deficiência de vitamina E e realizar o coagulograma (atividade de protrombina) para determinar necessidade de reposição de vitamina K.

5.3. Suplementação dietética

O aporte calórico é individualizado, mas deve ser sempre elevado, variando entre 100 a 150cal/kg/dia ou até 140 a 200% da quota calórica diária recomendada. A

fonte energética principal da dieta será os carboidratos, acima de 15 a 20g/kg/dia, para evitar o desvio de outras fontes na produção de glicose. Os lipídeos devem ser fornecidos acima de 8g/kg/dia, dos quais 50 a 70% devem ser sob a forma de triglicérides de cadeia média e 5% de ácidos graxos essenciais. A quantidade de proteínas não precisa ser aumentada, podendo permanecer em torno de 3 a 4g/kg/dia, já que as crianças com colestase não são hipermetabólicas, só ocorrendo desvio de aminoácidos para a gliconeogênese se a ingestão calórica é reduzida.

A administração da dieta será realizada, preferencialmente, pela via oral, exceto se a aceitação é precária ou o ganho de peso é insatisfatório, quando recomenda-se a via nasogástrica para alimentação noturna ou contínua.

5.4. Vitaminas lipossolúveis

5.4.1. Vitamina K:

Indicação: em todos os pacientes que persistem com icterícia e nos que apresentam baixa atividade de protrombina.

Monitorização: através da atividade de protrombina.

Dose: vitamina K oral, forma hidrossolúvel, em doses que podem variar de 2,5mg, duas vezes por semana, a 5mg ao dia. Se não respondem à terapêutica oral ou apresentam hemorragia significativa, a via oral deverá ser substituída por vitamina K intramuscular na dose de 5mg a 10mg, repetida a cada 15 dias^{10,14,20}.

Forma de apresentação: Kanakion® oral: 2mg/0,2ml (ampola), Kanakion® ou Kavvit® intramuscular ou endovenosa: 10mg/ml (ampola).

5.4.2. Vitamina D:

Indicação: quando comprovada a hipovitaminose D através de exames laboratoriais ou clinicamente pelo raquitismo.

Monitorização: o acompanhamento periódico dos níveis de 25-hidroxivitamina é importante, bem como relação cálcio:creatinina na urina, cálcio e fósforo séricos.

Dose: se a deficiência de vitamina D for comprovada, deve-se fazer reposição oral com ergocalciferol (Drisdol®, apresentação ainda não disponível no Brasil) na dose de 3 a 10 vezes a necessidade diária de criança (1.200 a 5.000UI). Se não ocorre resposta e a criança mantém alterações ósseas ou colestase grave, está indicado o uso do calcitriol (1,25-diidroxivitamina D - Rocaltrol®) na dose de 0,05 a 0,2µg/kg/dia (1µg de calcitriol ou ergocalciferol = 40UI de vitamina D), sendo esta melhor forma absorvida. Devido ao alto custo destas medicações, a apresentação comercial de Aderogyl D3® pode ser utilizada. Com a mesma importância da reposição medicamentosa, está o estímulo a exposição à luz do sol e ingestão adequada de alimentos que contenham cálcio e fósforo^{14,24}.

Forma de apresentação: Aderogyl D3® - 24 gotas ao dia (26.000UI/dia de colecalciferol e 66.000UI/dia de acetato de retinol), Protovit® - 24 gotas (900UI de colecalciferol), Rocaltrol® cápsulas (0,25µg/cápsula), Drisdol® cápsula (1,25mg/cápsula)

5.4.3. Vitamina E:

Indicação: indicada para todos os lactentes e crianças portadoras de doença hepática crônica colestática.

Monitorização: relação vitamina E sérica/concentração total de lípidos deve ser mantida >0,6mg/g em lactentes e crianças e >0,8mg/g em crianças maiores de 12 anos^{14,23}.

Dose: 25 a 50 UI/kg/dia de vitamina E ou 15 a 25UI/kg/dia da preparação hidrossolúvel de vitamina E (TPGS). Se durante o seguimento com uso de doses de até 100 a 200UI/kg/dia não ocorrer normalização da relação vitamina E sérica/concentração total de lípidos, é necessária a administração parenteral (intramuscular) da vitamina E, na dose de 0,5 a 1,0UI/kg/dia a cada 3 a 10 dias¹⁴. A vitamina E deve ser dada pela manhã com o desjejum, quando o fluxo biliar é máximo ou pelo menos, 2 horas após administração de medicamentos que alteram a absorção, como a colestiramina e o sulfato ferroso¹⁴.

Forma de apresentação: Protovit® - 24 gotas (15UI de vitamina E), Ephyнал® - cápsula (400UI), Cetiva® - 1ml (30UI), Frutovitam® parenteral (7UI/ml).

5.4.4. Vitamina A:

Indicação: em todas as crianças com colestase.

Monitorização: teste oftalmológico (teste lacrimal). O acompanhamento dos níveis séricos de ésteres de retinol se faz necessário pela hepatotoxicidade da vitamina A¹⁴.

Dose: 5.000 a 25.000UI ao dia, nas apresentações hidrossolúveis, via oral¹⁴.

Forma de apresentações: Protovit® - 24 gotas (3.000UI) e Cetiva AE® - 1ml (5.000UI).

5.5. Vitaminas hidrossolúveis

Se a criança já faz uso de fórmulas enriquecidas com vitaminas, recomenda-se a suplementação polivitamínica em dose padrão (Protovit® - 12 gotas). Se não, está indicado o dobro da dose padrão das vitaminas hidrossolúveis (Protovit® - 24 gotas)^{2,12}.

5.6. Minerais e oligoelementos

5.6.1. Cálcio e fósforo:

Indicação: a suplementação de cálcio está indicada somente quando há redução da concentração de cálcio iônico no sangue, a despeito dos níveis normais de vitamina D^{2,12}.

Monitorização: níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina.

Dose: 25 a 100mg/kg/dia de cálcio elemento e 25 a 50mg/kg/dia de fósforo, após normalização da vitamina D^{2,12}.

Forma de apresentação: Calcium sandoz® - carbonato de cálcio (suspensão de 108mg/5ml ou comprimidos de 200mg e 500mg).

5.6.2. Magnésio:

Indicação: nas crianças com colestase que apresentam hipomagnesemia.

Monitorização: nível sérico de magnésio.

Dose: deve ser tratada com 1 a 2mEq/kg/dia de óxido de magnésio oral¹⁴.

Forma de apresentação: óxido de magnésio comprimido (250mg/cp).

5.6.3. Zinco:

Indicação: deve ser realizada a reposição se a criança inicia com crescimento inadequado acompanhada de baixa ingestão oral ou concentração de zinco baixa ($<60\mu\text{g/dl}$).

Monitorização: avaliação do zinco plasmático. Porém, esta fica prejudicada em virtude da hipoalbuminemia, que reduz a concentração do zinco, independentemente do seu estoque corporal.

Dose: é recomendado suplementação com 1mg/kg/dia de zinco elemento por 2 a 3 meses, via oral².

Forma de apresentação: solução de sulfato de zinco (10mg/ml).

5.6.4. Ferro:

Indicação: se anemia ferropriva.

Monitorização: concentração sérica de ferro e saturação de transferrina. A concentração de ferritina não é utilizada na avaliação da anemia dos hepatopatas crônicos, porque está habitualmente aumentada nos estados cirróticos, independentemente dos estoques de ferro.

Dose: ferro elemento na dose de 5 a 6mg/kg/dia e mantido na dose de 1 a 2mg/kg/dia².

Forma de apresentação: sulfato ferroso (25mg/ml).

5.6.5. Selênio:

Ainda não há definido na literatura as recomendações quanto à suplementação de selênio e por isso, é prudente que se faça, periodicamente, a monitorização do nível sérico nas crianças com colestase, particularmente nas que apresentam crescimento insuficiente².

5.6.6. Manganês, alumínio e cobre:

Pelo fato da excreção destes elementos serem principalmente biliar, é comum que a colestase leve à acumulação dos mesmos. Conseqüentemente, é importante que se evitem produtos e medicações com estes componentes.

6 Conclusão

A desnutrição crônica ocorre com grande freqüência nas crianças portadoras de colestase e por isso, se torna de extrema importância a orientação dietética adequada desde o início do acompanhamento. A assistência integral à criança é importante e pode evitar complicações, otimizando o crescimento, o desenvolvimento, melhorando sua qualidade de vida.

A deficiência nutricional na colestase pode ocorrer por diversas causas, entre elas a baixa ingesta calórica, a absorção diminuída de triglicérides de cadeia longa e das vitaminas lipossolúveis e o metabolismo hepático insuficiente. Ocorre uma interação importante entre estes fatores, promovendo as alterações nutricionais.

Diante deste contexto, a avaliação nutricional se faz extremamente importante, porém com sérios inconvenientes, gerados pelo difícil controle da doença hepática crônica, com o desenvolvimento de visceromegalias, ascite e edema periférico. Apesar disso, a avaliação deve ser realizada de maneira meticulosa e periódica para detectar deficiências precoces e monitorizar a suplementação que está sendo realizada. Para a definição do estado nutricional, é necessário exame físico minucioso, medidas antropométricas e exames complementares individualizados. As medidas de prega cutânea e circunferência braquial são as mais fidedignas e sempre devem ser aferidas, mesmo nos menores de 3 anos.

Pela importância de uma avaliação e seguimento nutricional adequado, surge a necessidade de se estabelecer uma norma de acompanhamento dos pacientes com colestase. A revisão bibliográfica do tema mostra a necessidade de novos estudos, envolvendo casuísticas locais para a definição do uso adequado das suplementações alimentares e apresentações vitamínicas disponíveis em nosso meio.

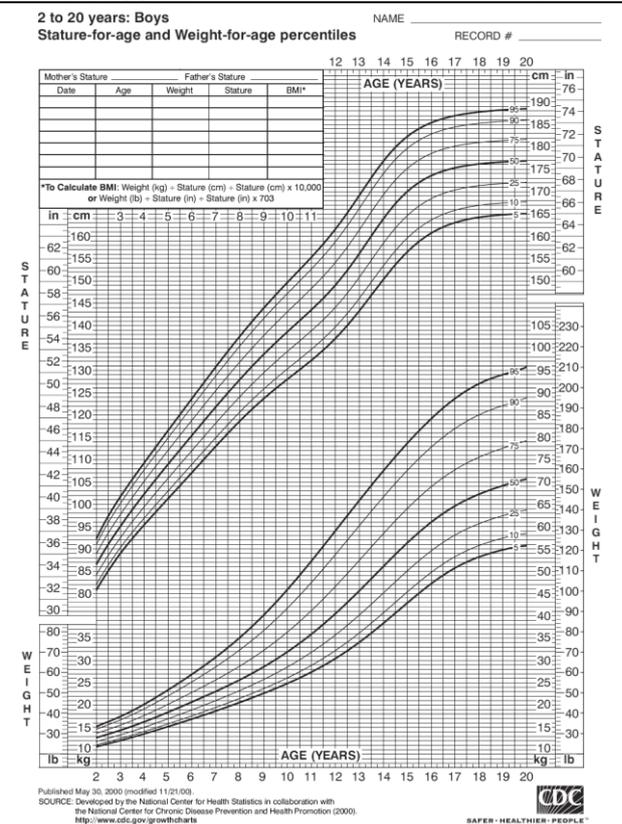
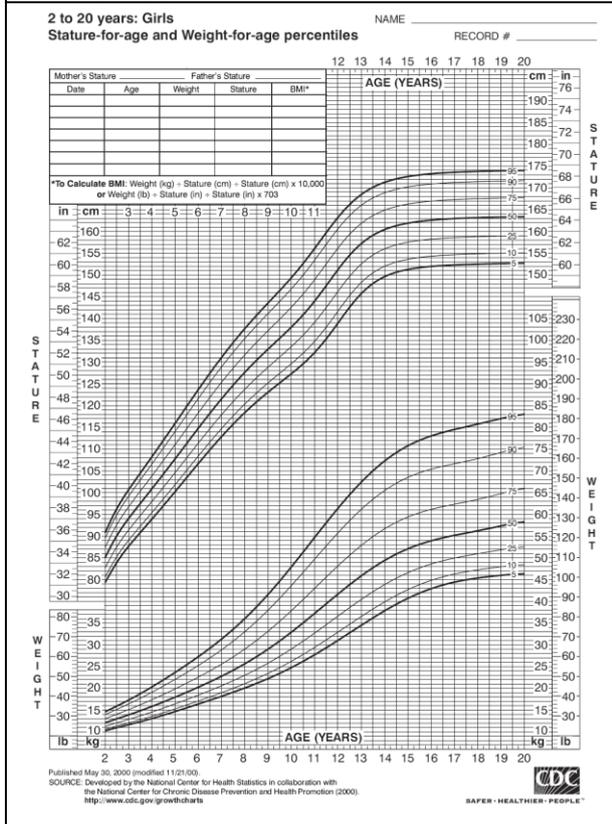
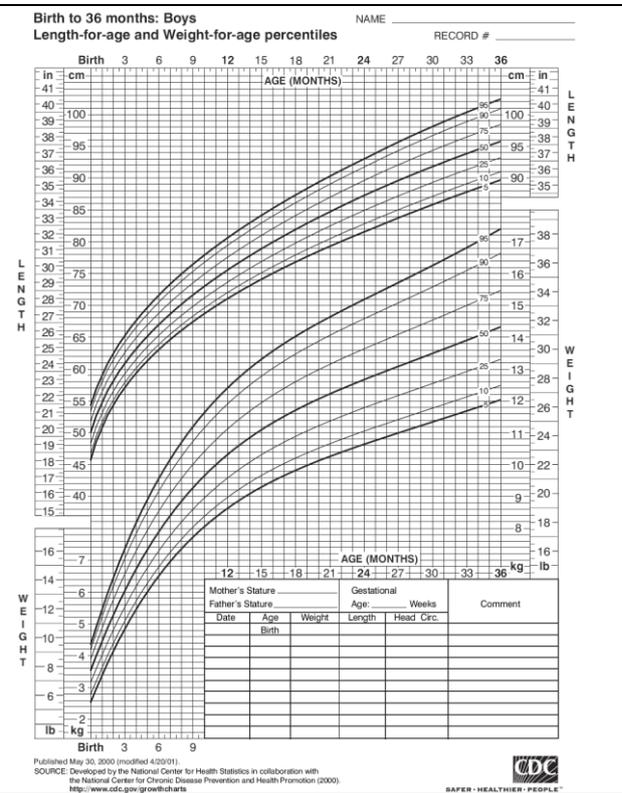
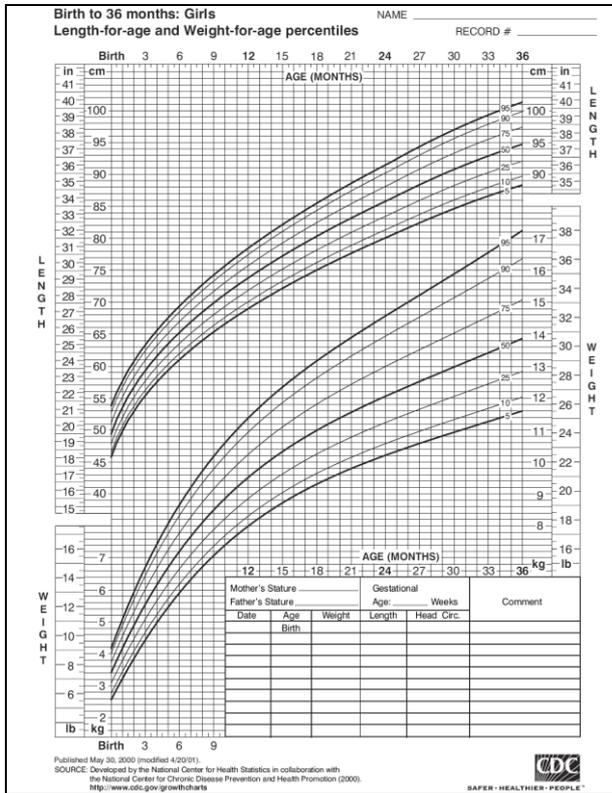
7 Referências bibliográficas

1. Pinto RB, Silveira TR. Colestase em crianças. In: Lopez FA, Júnior DC. Tratado de Pediatria. Barueri. Editora Manole 2007: 919-33.
2. Feranchak AP, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy FG, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children. New York. Cambridge University Press 2007: 190-218.
3. Ng VL, Balistreri W. Manifestações de doença do fígado. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson- Tratado de Pediatria. São Paulo. Elsevier Editora 2005: 1393-9.
4. Guyton AC, Hall JE. Funções secretoras do tubo alimentar. In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A. 1997: 735-50.
5. Barches NR, Chang I, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Impact of pretransplant growth retardation in pediatric liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 89-94.
6. Heubi JE, Heyman MB, Shulman RJ. The impact of liver disease on growth and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 55-9.
7. Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 361-7.
8. Protheroe SM. Feeding the child with chronic liver disease. Nutrition 1998; 14: 796-800.
9. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effects of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. Transplant Proc 1990; 22:1560-3.
10. Protheroe SM, Kelly DA. Cholestasis and end-stage liver disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12: 823-41.
11. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. Pediatr Transplant 2004; 8: 255-9.
12. Roquete MLV, Ferreira AR. Colestase crônica. In: Filho LAP. Terapia nutricional nas doenças do aparelho digestivo na infância. Rio de Janeiro. MEDSI. 2003: 249-62.
13. Pawlowska J, Matusik H, Socha P, Ismail H, Ryxko J, Karczmarewicz E et al. Beneficial effect of liver transplantation on bone mineral density in small infants with cholestasis. Transplant Proc 2004; 36: 1479-80.
14. Ulivieri FM, Lisciandrano D, Gridelli B, Lucianetti A, Roggero P, Nebbia G et al. Bone mass and body composition in children with chronic cholestasis before and after liver transplantation. Transplant Proc 1999; 31: 2131-4.

15. Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1817-24.
16. Kamimura MA, Baxmann A, Sampaio LR, Cuppari L. Avaliação nutricional. In: Cuppari L. *Nutrição clínica no adulto*. Barueri. Editora Manole 2002: 71-98.
17. Feranchak AP, Gralla J, King R, Ramirez RO, Corkill M, Narkewicz MR et al. Comparasion of índices of vitamina A status in children with chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 782-92.
18. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203-8.
19. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA et al. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 164-8.
20. Cardoso AL, Porta G, Vieira MA, Carrazza FR. Caracterização nutricional de crianças com colestase crônica. *J Pediatr* 1997; 73: 43-50.
21. Francavilla R, Miniello VL, Brunetti L, Lionetti ME, Armenio L. Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects. *Acta Paediatr* 2003; 441: 101-4.
22. Roquete MLV. Atresia de vias biliares extra-hepáticas. In: Filho LAP. *Suporte nutricional em gastroenterologia pediátrica*. Rio de Janeiro. MEDSI. 1994: 177-88.
23. Hessel G, Sawamura R. Colestase do lactente. In: Barbieri D, Palma D. *Gastroenterologia e nutrição*. São Paulo. Atheneu. 2005: 143-57.
24. Moreira LAC. Nutrição enteral em gastroenterologia e hepatologia pediátrica. In: Silva LR. *Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas*. Rio de Janeiro. MEDSI. 2004: 979-1006.
25. Bastos MD, Silveira TR. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. *J Pediatr* 2003; 79: 245-52.
26. Mattar RHGM, Azevedo RA, Speridião PGL, Neto UF, Morais MB. Nutritional status and intestinal iron absorption in children with hepatic disease with and without cholestasis. *J Pediatr* 2005; 81: 317-24.

8 Anexos

ANEXO A – Curvas NCHS de estatura/idade e peso/idade:



ANEXO D – Tabelas NHANES de circunferência braquial:

Table 20 Upper-arm length in centimeters for persons 3 months-19 years- number of examined persons, mean, standard error of the mean, and select percentiles, by sex and age : United States, 1988-1994

Sex and age	Number of examined persons	Mean	Standard error of the mean	Selected percentile								
				5th	10th	15th	25th	50th	75th	85th	90th	95th
Male												
3-5 months	282	12.3	0.11	*	11.0	11.1	11.5	12.1	13.0	13.2	13.5	*
6-8 months	314	13.5	0.11	*	12.0	12.3	12.8	13.5	14.2	14.6	15.0	*
9-11 months	269	14.3	0.11	*	12.8	13.0	13.6	14.3	15.0	15.5	16.0	*
1 year	651	16.0	0.09	14.0	14.4	14.8	15.0	16.0	16.8	17.2	17.6	18.0
2 years	571	17.9	0.08	16.0	16.4	16.7	17.0	17.8	18.6	19.2	19.5	20.0
3 years	484	19.4	0.10	17.2	17.9	18.0	18.5	19.5	20.2	20.7	21.0	21.3
4 years	541	20.9	0.10	19.0	19.3	19.5	20.0	20.8	21.7	22.1	22.5	23.0
5 years	494	22.4	0.11	20.0	20.4	20.6	21.5	22.2	23.5	24.0	24.3	24.6
6 years	279	23.8	0.18	*	21.6	22.0	22.7	23.8	24.7	25.5	26.0	*
7 years	268	25.4	0.18	*	23.2	23.6	24.0	25.2	26.5	27.2	27.6	*
8 years	263	26.6	0.18	*	24.5	25.0	25.5	26.2	27.7	28.9	29.2	*
9 years	276	28.3	0.20	*	26.0	26.2	26.8	28.0	29.6	30.5	30.7	*
10 years	294	29.1	0.25	*	26.5	27.0	27.8	29.2	30.7	31.4	31.8	*
11 years	282	30.3	0.20	*	28.0	28.5	29.1	30.2	31.5	32.4	33.0	*
12 years	202	32.3	0.28	*	*	30.1	30.9	32.2	33.6	34.3	*	*
13 years	181	33.6	0.31	*	*	31.0	32.0	33.5	35.4	36.6	*	*
14 years	185	35.3	0.31	*	*	33.0	34.0	35.2	36.4	37.1	*	*
15 years	183	36.2	0.31	*	*	33.4	34.6	36.0	38.1	39.0	*	*
16 years	192	36.8	0.28	*	*	34.4	35.3	36.8	38.4	39.0	*	*
17 years	193	37.1	0.24	*	*	35.1	36.0	37.0	38.7	39.3	*	*
18 years	169	37.2	0.27	*	*	34.6	35.6	37.1	38.8	39.4	*	*
19 years	162	37.1	0.27	*	*	35.1	36.0	37.4	38.6	39.3	*	*
Female												
3-5 months	306	11.8	0.11	*	10.5	11.0	11.2	12.0	12.5	13.0	13.0	*
6-8 months	257	13.0	0.11	*	*	12.0	12.2	13.0	13.7	14.0	*	*
9-11 months	309	13.8	0.11	*	12.5	13.0	13.0	13.8	14.5	15.0	15.2	*
1 year	629	15.6	0.09	13.6	14.0	14.2	14.6	15.5	16.5	17.0	17.4	18.0
2 years	556	17.5	0.10	*	15.9	16.0	16.8	17.5	18.4	18.9	19.0	*
3 years	562	19.2	0.09	17.1	17.6	18.0	18.5	19.2	20.0	20.5	21.0	21.4
4 years	527	20.8	0.11	*	19.0	19.4	19.9	20.8	22.0	22.5	23.0	*
5 years	556	22.4	0.11	*	20.5	20.7	21.2	22.3	23.4	24.0	24.2	*
6 years	274	23.7	0.18	*	*	21.5	22.4	23.8	24.8	25.5	*	*
7 years	270	24.9	0.20	*	*	22.5	23.8	24.8	26.0	27.0	*	*
8 years	245	26.5	0.19	*	*	24.7	25.4	26.5	27.6	28.2	*	*
9 years	271	28.1	0.22	*	*	26.0	26.5	28.0	29.5	30.2	*	*
10 years	255	29.1	0.21	*	*	27.0	27.8	29.0	30.5	31.3	*	*
11 years	268	31.0	0.23	*	*	28.8	29.7	31.0	32.5	33.0	*	*
12 years	233	32.1	0.25	*	*	29.4	30.4	32.5	34.0	34.2	*	*
13 years	218	33.1	0.27	*	*	30.9	31.4	33.0	34.7	35.3	*	*
14 years	220	33.8	0.24	*	*	32.0	32.5	33.6	34.9	36.0	*	*
15 years	195	33.9	0.26	*	*	31.8	32.7	34.0	35.2	35.7	*	*
16 years	211	34.1	0.26	*	*	32.3	32.8	34.1	35.2	35.8	*	*
17 years	210	34.2	0.23	*	*	32.0	33.0	34.2	35.7	36.0	*	*
18 years	186	34.0	0.29	*	*	*	32.4	33.9	35.5	*	*	*
19 years	185	34.0	0.26	*	*	*	32.8	34.0	35.2	*	*	*

* Figure does not meet standard of reliability or precision.

ANEXO E – Tabelas NHANES de prega tricípital:

Table 28 Triceps skinfold in millimeters for persons 3 months-19 years-number of examined persons, mean, standard error of the mean, and selected percentiles, by sex and age : United States, 1988-1994

Sex and age	Number of examined persons	Mean	Standard error of the mean	Selected percentile								
				5th	10th	15th	25th	50th	75th	85th	90th	95th
Male												
3-5 months	290	10.5	0.21	*	7.9	8.4	9.2	10.7	11.7	12.5	13.2	*
6-8 months	320	10.2	0.23	*	7.3	7.9	8.5	9.9	11.6	12.5	13.3	*
9-11 months	275	9.5	0.20	*	7.1	7.4	8.1	9.2	10.7	11.1	11.8	*
1 year	647	9.4	0.15	6.4	6.9	7.2	7.9	9.1	10.7	11.7	12.1	13.1
2 years	555	9.1	0.13	6.4	6.7	7.3	7.9	8.9	10.4	11.1	11.5	12.4
3 years	479	8.9	0.20	*	6.4	6.8	7.3	8.6	10.0	10.8	11.6	*
4 years	538	9.0	0.18	6.0	6.6	6.8	7.3	8.6	10.0	11.4	12.0	12.9
5 years	493	8.7	0.20	6.0	6.3	6.8	7.2	8.1	9.5	10.3	11.3	13.0
6 years	278	9.8	0.46	*	6.0	6.4	7.1	8.5	10.8	12.9	14.9	*
7 years	268	9.7	0.45	*	6.1	6.4	7.1	8.7	10.7	13.3	16.8	*
8 years	262	10.8	0.59	*	6.3	6.4	7.3	8.8	12.3	15.7	20.1	*
9 years	276	12.4	0.69	*	6.6	6.8	7.4	9.7	15.4	21.3	23.9	*
10 years	293	12.5	0.63	*	6.0	6.9	8.2	10.4	15.5	20.8	22.3	*
11 years	282	13.6	0.70	*	6.7	7.2	8.6	11.3	18.2	19.5	22.3	*
12 years	200	13.5	0.77	*	*	7.6	8.6	12.9	17.4	19.2	*	*
13 years	182	12.4	0.89	*	*	6.4	7.1	10.5	15.7	19.7	*	*
14 years	183	11.0	0.82	*	*	6.2	6.7	8.3	13.4	17.0	*	*
15 years	182	12.1	1.00	*	*	6.0	6.7	9.5	13.8	19.2	*	*
16 years	191	11.1	0.86	*	*	6.6	7.1	8.6	13.6	17.0	*	*
17 years	191	11.3	0.82	*	*	5.8	7.2	8.9	12.8	19.2	*	*
18 years	168	10.9	0.90	*	*	5.7	6.3	8.3	12.6	16.8	*	*
19 years	160	12.1	1.05	*	*	6.3	7.5	9.5	12.2	21.9	*	*
Female												
3-5 months	309	10.4	0.21	*	7.9	8.2	8.7	10.3	11.8	12.3	12.6	*
6-8 months	261	9.9	0.28	*	*	7.6	8.2	9.4	11.3	12.2	*	*
9-11 months	316	9.6	0.24	*	7.1	7.4	8.0	9.2	10.9	11.9	12.7	*
1 year	626	9.7	0.16	6.5	7.1	7.4	8.1	9.6	11.0	11.9	12.4	13.5
2 years	545	9.5	0.17	*	7.1	7.4	7.9	9.2	10.9	11.6	12.3	*
3 years	554	9.7	0.21	*	7.1	7.4	8.1	9.1	10.9	11.6	12.4	*
4 years	529	10.3	0.29	*	7.3	7.7	8.4	9.6	11.6	12.8	13.4	*
5 years	554	10.3	0.27	*	7.3	7.6	8.2	9.6	11.4	12.8	14.4	*
6 years	273	10.3	0.48	*	*	7.1	7.5	9.3	11.1	13.6	*	*
7 years	269	11.9	0.59	*	*	7.4	7.9	10.6	14.5	18.0	*	*
8 years	244	12.4	0.64	*	*	7.8	8.5	10.7	14.2	17.6	*	*
9 years	270	14.4	0.84	*	*	8.2	8.9	12.1	16.5	23.9	*	*
10 years	255	15.0	0.81	*	*	8.7	10.1	12.9	18.1	21.7	*	*
11 years	268	15.1	0.78	*	*	8.9	9.9	12.9	19.8	21.2	*	*
12 years	233	15.2	0.90	*	*	8.2	9.6	13.2	19.4	23.4	*	*
13 years	218	17.5	0.89	*	*	10.4	11.7	15.9	22.3	24.4	*	*
14 years	216	18.7	0.90	*	*	11.6	12.4	17.5	22.5	25.4	*	*
15 years	188	17.8	0.98	*	*	11.1	12.4	16.7	20.7	25.7	*	*
16 years	202	18.6	0.89	*	*	12.0	14.0	16.8	21.8	25.4	*	*
17 years	191	20.0	0.98	*	*	12.4	14.2	19.6	24.8	27.3	*	*
18 years	165	19.4	1.07	*	*	*	13.8	17.9	24.2	*	*	*
19 years	167	19.6	1.18	*	*	*	14.0	18.5	24.1	*	*	*

* Figure does not meet standard of reliability or precision.
NOTE: Pregnant women are excluded.