

Cristina Paula Barbosa Arteiro Romero Antelo

**RELAÇÃO ENTRE ÍNDICES NUTRICIONAIS E A PROTEÍNA - C -
REACTIVA EM DOENTES DUMA UNIDADE DE CUIDADOS
INTENSIVOS**

Porto 2008

Cristina Paula Barbosa Arteiro Romero Antelo

**RELAÇÃO ENTRE ÍNDICES NUTRICIONAIS E A PROTEÍNA - C -
REACTIVA EM DOENTES DUMA UNIDADE DE CUIDADOS
INTENSIVOS**

Tese de Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre
apresentada à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do
Porto

Porto 2008

Estudo realizado no Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

A orientação esteve a cargo da Prof.^a Doutora Conceição Calhau, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

A co-orientação foi da responsabilidade do Dr. Aníbal Marinho, do Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Índice

Lista de Abreviaturas	i
Lista de quadros	iii
Lista de gráficos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Introdução	1
Objectivos	13
Metodologia.....	17
Resultados	23
Discussão.....	41
Conclusões	53
Bibliografia	57
Índice de Anexos.....	65

Lista de abreviaturas

FiO₂ - fracção de oxigénio inspirado

IL - interleucina

MAP - pressão arterial média

PA - pré-albumina

PaO₂ - pressão parcial de oxigénio

PCR - proteína-C-reativa

RBP - *retinol-binding protein* (proteína transportadora do retinol)

SAPS II - *Simplified Acute Physiologic Score II*

SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica)

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

TNF- α - *tumor necrosis factor- α* (factor de necrose tumoral- α)

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

Lista de quadros

Quadro 1 - Caracterização da amostra	26
Quadro 2 - Tipo de suporte nutricional	26
Quadro 3 - Comparação do <i>follow-up</i> entre os dois géneros	27
Quadro 4 - Comparação da idade por género e <i>follow-up</i>	27
Quadro 5 - Comparação do tempo de internamento por género e <i>follow-up</i>	28
Quadro 6 - Comparação do tipo de admissão com os valores do SOFA, SAPS II	
e mortalidade.....	28
Quadro 7 - Comparação dos parâmetros avaliados entre o momento inicial e momento final	29
Quadro 8 - Comparação dos valores iniciais e finais de todos os parâmetros com o <i>follow-up</i>	30
Quadro 9 - Descrição das variações dos parâmetros avaliados.....	31
Quadro 10 - Comparação do <i>follow-up</i> com o suporte nutricional	34
Quadro 11 - Frequência do tipo de suporte nutricional por tipo de admissão	35
Quadro 12 - Regressão linear múltipla para a variação da Proteína-C-Reactiva	38
Quadro 13 - Modelo de regressão logística para a mortalidade.....	39

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Comparação da variação da pré-albumina, por <i>follow-up</i>	32
Gráfico 2 - Comparação da variação da transferrina, por <i>follow-up</i>	32
Gráfico 3 - Comparação da variação do colesterol total, por <i>follow-up</i>	33
Gráfico 4 - Comparação da variação da PCR, por <i>follow-up</i>	33
Gráfico 5 - Comparação da variação do lactato, por <i>follow-up</i>	33
Gráfico 6 - Comparação da variação das proteínas totais, por motivo de admissão	36
Gráfico 7 - Comparação da variação da pré-albumina, por motivo de admissão.....	36
Gráfico 8 - Comparação da variação do colesterol total, por motivo de admissão.....	36
Gráfico 9 - Comparação da variação dos triacilglicerídeos, por motivo de admissão	37
Gráfico 10 - Comparação da variação do lactato, por motivo de admissão.....	37
Gráfico 11 - Gráfico de dispersão para a variação da PCR em função do valor da PCR inicial e do <i>follow-up</i>	38
Gráfico 12 - Curva ROC do modelo de regressão logística.....	39

Resumo

São múltiplas as condições que originam a doença crítica e a complexidade das suas manifestações constitui um desafio para estabelecer os planos de cuidados clínicos e nutricionais. O suporte nutricional é importante para assegurar a vida, preservar e incrementar a função celular e acelerar a recuperação dos doentes, em particular dos que têm internamento longo. Na prática clínica são utilizados vários indicadores ou sistemas de avaliação que podem traduzir a resposta hipermetabólica sistémica e relacioná-la com a sobrevivência dos doentes. A complexidade clínica dos doentes críticos pressupõe frequentemente dificuldade na interpretação dos indicadores nutricionais convencionais e dos indicadores clínicos.

O presente trabalho tem por objectivo principal estudar a relevância clínica e nutricional da proteína-C-reativa, com outros parâmetros clínicos e bioquímicos, como biomarcador do prognóstico em doentes críticos.

Desenvolveu-se um estudo retrospectivo no Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital de Santo António do Porto, baseado na recolha de parâmetros da avaliação clínica diária de doentes internados: albumina, pré-albumina, transferrina, linfócitos totais, colesterol total, triacilglicerídeos, lactato e PCR. Foram ainda calculados para cada doente os sistemas SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Consideraram-se dois períodos de avaliação correspondentes, respectivamente, a um dos três primeiros dias após a admissão e entre o sexto a oitavo dias.

Foram avaliados 100 indivíduos do sexo masculino e 49 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 88 anos (mediana = 59) e com uma mediana de internamento de 15 dias. 36% dos doentes faleceram no Serviço de Cuidados Intensivos. Os valores das medianas do SOFA e SAPS II no momento inicial são 7,0 e 35,0 respectivamente, e no momento final 6,0 e 32,0. O tipo de suporte nutricional preferencial nos dois momentos de avaliação foi o entérico. A PCR entre os dois momentos de avaliação não variou com significado estatístico, mas nos doentes falecidos é significativamente mais elevada na fase final de avaliação ($p < 0,001$). O mesmo se verifica com o valor do SOFA e do

lactato final ($p < 0,001$) e os do SAPS II. Os linfócitos totais nos dois períodos são inferiores nos doentes que faleceram. Os valores finais da pré-albumina e da transferrina foram significativamente menores nestes doentes. O modelo de regressão logística estabelecido indica que os valores de lactato na avaliação final foram os que se associam a maior risco de mortalidade.

A generalidade dos doentes avaliados são considerados de longo internamento e beneficiam de sobremaneira de suporte nutricional adequado. Os índices SAPS II e SOFA revelaram-se fiáveis na caracterização da evolução clínica dos doentes. Na fase final, o lactato e a PCR evidenciaram a sustentação do estado inflamatório nestes doentes. A pré-albumina, isoladamente, comporta-se de uma forma distinta relativamente ao suporte nutricional utilizado, varia positivamente nos doentes com suporte entérico e parentérico. Na evolução destes doentes, observa-se uma concordância entre as variações dos indicadores inflamatórios e de gravidade clínica e os indicadores bioquímicos: nos doentes que melhoram, a evolução positiva dos primeiros corresponde a evolução positiva ou menos negativa dos últimos.

A determinação do risco de mortalidade relativamente a alguns marcadores, referenciados com frequência na literatura, contribui para a validade deste estudo.

Palavras-chave: doente crítico, suporte nutricional, proteína-C-reativa, lactato, SAPS II, SOFA, indicadores nutricionais

Abstract

Critical illness has multiple causes and its complexity is a challenge to define clinical and nutritional care plans. Nutritional support is important to ensure life, preserve and improve cellular function and to improve patient's critical recovery, mainly when they have long stay hospital.

The clinical practice uses a range of markers or assessment systems to evaluate the systemic hypermetabolic response and to associate it with patient's outcome. Their complexity influences the nutritional and other biochemicals and clinical markers so the interpretation becomes difficult.

The aim of this work was study: (i) the association between C-reactive protein (CRP) and other clinic and biochemical markers in intensive care unit patients during the first eight days after admission and (ii) their predictive value.

A retrospective study was carried out in 149 patients admitted in an Intensive Care Unit of the Hospital de Santo António, Porto. The biochemical markers were measured in two different periods: during the first three days and six-eighth days after admission. The data were collected from the daily clinical records: serum albumin, prealbumin, transferrin, lymphocytes count, total cholesterol, triglycerides, lactate and CRP. SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) were determined.

The median age of the patients (100 males and 49 females) was 59 years (range 18-88 years) and the median length of stay in the ICU was 15 days. Overall, there were 53 patient deaths. The initial median SOFA and SAPS II scores were 7,0 and 35,0 points and the final were 6,0 e 32,0 points. The most frequent nutritional support was the enteral feeding. The final CRP, SOFA, SAPS II and lactate were higher in death patients ($p < 0,001$). Lymphocytes count, final prealbumin and transferrin were always lower in nonsurvivors ($p < 0,05$). Logistic regression analysis was performed to determine independent variables

associated with mortality. The final lactate evaluation was associated with the greatest mortality risk.

These are long stay critical patients who require an appropriate nutritional support. The differences in SAPS II and SOFA values were in good agreement with the clinical outcome during the evaluation time and CRP and lactate higher concentrations were associated with the inflammatory response. Prealbumin concentrations were higher when enteral and parenteral nutrition were used.

In these patients there is a strong correlation between variations of inflammatory and biochemical markers and clinical severity. The association of mortality risk and some biochemical/clinical markers, that are frequently described in literature, underlines the importance of this study.

Palavras-chave: critical ill, nutritional support, C-reactive protein, lactate, SAPS II, SOFA, nutritional markers

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A investigação sobre as manifestações da resposta ao stress nos doentes críticos comporta ainda na actualidade várias incógnitas e controvérsias.

A *doença crítica* refere-se a um vasto espectro de condições de tratamento médico e cirúrgico que requerem habitualmente internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). A maioria dos doentes críticos apresenta pelo menos uma disfunção orgânica sistémica e necessita de suporte terapêutico activo **(1)**. São múltiplas as condições que a originam, como o choque hipovolémico, a sepsis, a pancreatite severa, a hemorragia, as queimaduras e os traumatismos.

A complexidade das manifestações no doente crítico constitui um desafio para estabelecer os planos de cuidados clínicos e nutricionais.

A resposta metabólica nestes doentes é caracterizada por alterações neuroendócrinas e imunológicas complexas que desencadeiam um estado hiperinflamatório.

Na resposta hipermetabólica sistémica está envolvido o *eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal*: a activação marcada da hipófise anterior e do hipotálamo pela ACTH (*adrenocorticotropin hormone*) e pelas CRH (*corticotropin-releasing hormone*) e ADH (*antidiuretic hormone*), respectivamente, conduz à elevação dos níveis circulantes de cortisol e outros esteróides da suprarrenal. O cortisol é um glicocorticóide essencial para a adaptação e manutenção da homeostasia do stress durante a doença crítica. Metabolicamente, provoca o catabolismo das proteínas, dos lípidos e do glicogénio, de forma a disponibilizar energia para a função orgânica **(2)**. O *eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal* é também modulado por citocinas, como o TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), as interleucinas e o MMF (*macrophage migratory factor*), e por endotoxinas.

Esta resposta é ainda regulada pela glicagina, insulina, hormona de crescimento, catecolaminas e outros mediadores, como as prostaglandinas, o factor complemento e o IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*).

Numa resposta intensa todas as fontes potenciais de glicose são mobilizadas, como o lactato, a alanina, a glutamina, a glicina, a serina e o glicerol: a produção renal e hepática de glicose é estimulada pela adrenalina, noradrenalina, glicagina e cortisol; os níveis de lactato, aminoácidos e glicerol, substratos para a gliconeogénese,

aumentam; a síntese de glicerol a partir da mobilização lípidica concorre em cerca de 20% para a produção de glicose (3).

Ocorre hiperglicemia, hiperinsulinemia, insulino-resistência, diminuição da síntese de glicogénio com concomitante aumento da gliconeogénese (3).

O hipercatabolismo associado às doenças agudas é um forte determinante da malnutrição proteico-energética.

Muitos dos estudos elaborados em Unidades de Cuidados Intensivos visam analisar questões nutricionais, porque a malnutrição nos doentes críticos, quer na admissão, quer ao longo do internamento, é reconhecida e frequente (4).

Apesar do suporte nutricional ser reconhecido actualmente como uma intervenção de rotina, foram as últimas três décadas de desenvolvimento científico que evidenciaram a sua real importância no tratamento do doente crítico.

Depois do controlo da agressão e da ressuscitação, o suporte nutricional é a intervenção a considerar para assegurar a vida, preservar e incrementar a função celular e acelerar a recuperação dos doentes (5).

As consequências da malnutrição proteico-energética - alterações dos níveis da insulina, da hormona de crescimento e do cortisol, depleção das reservas minerais e diminuição da função hepática - afectam de forma importante o doente crítico; por isso, o início do suporte nutricional, logo que seja possível, pode melhorar a evolução clínica dos doentes, facilitar o desmame ventilatório e reduzir o tempo de internamento.

Na prática clínica e, especificamente, no plano de cuidados nutricionais é importante a *avaliação nutricional* para identificar os indivíduos que beneficiam com o suporte nutricional, estabelecer valores de referência a partir dos quais se mede a eficácia da intervenção e, detectar e tratar as deficiências. É um dos contributos para otimizar a evolução clínica dos doentes e a eficácia dos procedimentos hospitalares.

Na metodologia de avaliação nutricional não foi por enquanto reconhecido um indicador com sensibilidade e especificidade para identificar a malnutrição nestas situações; no entanto, são os parâmetros bioquímicos os mais utilizados, pela maior facilidade de aplicação e de padronização (6).

O indicador bioquímico com características mais fiáveis deveria ter uma semi-vida biológica curta, uma taxa catabólica constante e não ser afectado por alterações do estado patofisiológico (7).

Algumas proteínas plasmáticas de síntese hepática são usadas de forma comum.

A *albumina* terá sido dos primeiros marcadores proteicos a ser utilizado na avaliação nutricional de doentes hospitalizados, embora actualmente lhe seja atribuído baixo valor preditivo para avaliar precocemente a eficácia da ingestão alimentar. A sua semi-vida ronda os vinte dias e é considerado bom indicador de deficiência energética e proteica crónica. É a proteína mais abundante no plasma e a sua elevada concentração contribui para manter a pressão colóido-osmótica dos fluidos intravasculares. É transportadora de várias substâncias, como de ácidos gordos, cortisol, iões cálcio e magnésio, alguns fármacos e tóxicos. Vários factores não nutricionais podem afectar a sua concentração plasmática: por exemplo, a administração exógena de albumina humana provoca o respectivo aumento sérico sem, contudo, traduzir progresso nutricional; contrariamente, verifica-se redução sérica da albumina em condições inflamatórias, ou nos queimados, por perda do compartimento extravascular, e na cirrose hepática por perda do compartimento intravascular (por maior permeabilidade capilar). O estado de hidratação influencia também as concentrações séricas. No doente crítico as concentrações de albumina têm sido consideradas indicador de prognóstico (8).

A *transferrina* é uma glicoproteína com as funções de transporte do ferro até às células de armazenamento, onde é incorporada na apoferritina, para formação de ferritina.

A sua semi-vida é de nove dias e é referida em alguns estudos como indicador proteico-energético sensível, bem como indicador de prognóstico. Porém, factores não nutricionais podem provocar redução, como a doença hepática, o síndrome nefrótico, o stresse severo em doentes com complicações e a anemia. A administração de grandes quantidades de fluidos também condiciona os valores da transferrina. A sua função de indicador de alterações nutricionais na doença crítica nem sempre é valorizada: alguns autores não reconhecem a sua utilidade para determinar variações das reservas proteicas na fase inicial da doença (9). Mais recentemente, o trabalho de

Davis et al. (10) demonstra que proteínas viscerais como a transferrina não reflectem a adequação do cálculo das necessidades nutricionais em doentes críticos cirúrgicos. A *pré-albumina (PA)*, ou transtirretina, é principalmente sintetizada no fígado, mas é também produzida no plexo coróide, nas células dos ilhéus pancreáticos, no saco vitelino e na mucosa gastrointestinal pelas células enterocromafins. A síntese hepática é influenciada pela disponibilidade de triptofano e pela ingestão energética, de azoto e de zinco. É um proteína não glicosilada com estrutura tetramérica e as quatro subunidades da sua molécula delimitam um canal central com dois pontos de ligação para a tiroxina. Cada subunidade possui um ponto de ligação para a *proteína transportadora do retinol (RBP)*. Quer num caso, quer no outro, apenas um dos referidos pontos é ocupado. A estrutura espacial da PA é complementada com uma dupla hélice de DNA, o que sugere que a PA actua como receptor nuclear para a tiroxina. Por outro lado, a PA, a RBP e o retinol formam um complexo com a razão molecular 1:1:1. A principal função dos tetâmeros da PA é o transporte plasmático de retinol (a maior parte do retinol circulante encontra-se no complexo PA - RBP - retinol). Só 1% das moléculas de PA se ligam à tiroxina, ligação que é independente da ligação à RBP. É das proteínas séricas menos afectada em caso de doença hepática e o estado de hidratação não interfere com a sua concentração. Porém, a ingestão excessiva e aguda de bebidas alcoólicas ou a terapêutica com prednisolona e com progestagénios elevam-na; pelo contrário, encontra-se diminuída na deficiência de zinco (7). Relativamente à PA, são vários os estudos que sugerem ser o melhor indicador da situação proteico-energética, mas a disponibilidade do transporte ligada à tiroxina pode afectar os níveis circulantes: no hipertiroidismo, em que se verifica diminuição da T_3 , a utilização da PA como indicador nutricional pode estar comprometida.

A interpretação das variações dos níveis plasmáticos da PA em caso de infecção, inflamação e trauma recente deve ser cautelosa: porque tem uma semi-vida curta, a sua concentração baixa rapidamente por diminuição da síntese, em detrimento do aumento da síntese de proteínas de fase aguda, reflectindo sobretudo a intensidade da resposta inflamatória e não do estado nutricional.

Alguns autores consideram-na um indicador viável e fiável de malnutrição proteico-energética na “Systemic inflammatory response syndrome” (SIRS) ou na sua ausência, determinada três dias após a admissão dos doentes (6). Decerto que vários doseamentos da PA com três a cinco dias de intervalo e a sua relação com os níveis da proteína-C-reativa (PCR) fornecem informação mais fiável sobre o estado nutricional (11).

O doseamento sérico das proteínas totais pode fornecer informação sobre a condição de doença. Por exemplo, a hipoproteinemia ocorre em situações de balanço azotado negativo, consequência de uma ingestão de proteínas insuficiente, ou de perdas excessivas, como no síndrome nefrótico ou na doença inflamatória do intestino. Esta situação poderá ainda resultar do catabolismo proteico que se verifica nos queimados, no trauma e outras situações de agressão (8).

Na cascata metabólica do stresse, onde vários substratos energéticos são direccionados para a produção de glicose, o doseamento sérico dos principais lípidos orgânicos – triacilglicerídeos e colesterol – pode fornecer informação útil sobre a evolução da doença.

Os ácidos gordos dos triacilglicerídeos, constituem formas de armazenamento energético, cerca de 95% dos lípidos acumulados nos tecidos; na sua metabolização, são libertados e convertidos em energia. Quando a ingestão alimentar é insuficiente, ou quando o armazenamento de glicose se esgota e existe estimulação pela adrenalina e pelo cortisol, a lipase das lipoproteínas é estimulada e ocorre a oxidação dos ácidos gordos.

O colesterol, proveniente da alimentação, ou sintetizado de novo, é utilizado na síntese da vitamina D e dos ácidos biliares, é precursor dos glicocorticóides, mineralocorticóides, androgénios e estrogénios, e constituinte das membranas celulares com funções estruturais (12).

No doente crítico a lipólise é estimulada, os ácidos gordos em excesso são reesterificados em triacilglicerídeos e, por isso, de uma forma frequente as concentrações de VLDL aumentam e as de HDL diminuem. Em situações de sepsis verifica-se hipertriacilgliceridemia e hipocolesterolemia (3, 13). As diminuições do colesterol total e das lipoproteínas acontecem na fase inicial da doença crítica e

podem ser explicadas pela diminuição da síntese hepática, pela concentração elevada de citocinas pró-inflamatórias que suprime a produção de lipoproteínas de alta e de baixa densidade e estimula a degradação destas na sepsis, ou pela produção de endotoxinas que dispendem colesterol. Porém, os seus mecanismos não estão bem esclarecidos.

Na resposta metabólica pós-traumática verifica-se uma redistribuição do *pool* das proteínas: os aminoácidos resultantes do catabolismo a nível muscular são conduzidos para o fígado e outros órgãos com conseqüente síntese proteica aumentada, principalmente de proteínas de fase aguda. O azoto proveniente do músculo torna-se na principal reserva de proteínas do organismo.

A síntese das proteínas viscerais está diminuída (albumina, transferrina, PA). Porém, a captação hepática de aminoácidos relaciona-se com o aumento de *proteínas de fase aguda positivas* - a PCR, a alfa 1-antitripsina, a ceruloplasmina, entre outras - que, para diversos autores, são marcadores úteis para detectar e quantificar esta resposta **(14)**. A sua libertação a nível hepático é induzida pelas células de Kupffer locais e pela libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, a IL-1 β e TNF- α , que promovem mecanismos antimicrobianos e de protecção tecidual **(15)**.

A primeira a ser descoberta (descrita em 1930) e que apresenta os maiores aumentos na concentração plasmática é a PCR.

A PCR tem sido utilizada frequentemente como indicador precoce e sensível de sepsis, quer na idade adulta, quer na idade pediátrica **(16)**. São vários os estudos que continuam a comparar a sensibilidade e a especificidade da PCR com outros marcadores, nomeadamente com a pró-calcitonina (25-OHD₂), uma vez que a sua elevação plasmática acontece também em situações não-infecciosas, como no trauma cirúrgico e nas doenças autoimunes, por exemplo. No entanto, a sua utilização na prática clínica é frequente porque os custos inerentes à sua determinação não são elevados.

É sintetizada e segregada principalmente pelos hepatócitos, mas também por outras células como os macrófagos alveolares. A sua principal função é reconhecer substâncias potencialmente tóxicas libertadas pelo tecido lesionado, ligar-se a elas e

retirá-las da corrente sanguínea. A PCR não se liga unicamente aos polissacáridos presentes em muitas bactérias, fungos e parasitas, mas igualmente, na presença de íons cálcio, à fosforilcolina, fosfatidilcolinas e polianíons como os ácidos nucleicos. Uma vez o complexo formado, activa a via do complemento, com início em C1q; pode iniciar a opsonização, a fagocitose e lise celular – resposta inflamatória. Então é metabolizada no processo de opsonização **(8)**.

A PCR, juntamente com o complemento, amplifica a capacidade protectora de cada um, sobretudo na fase inicial da infecção **(17)**. A sua semi-vida de cerca de 19 horas explica a condição de indicador útil da evolução da resposta inflamatória, da infecção e do tratamento com antibióticos, com custos menores relativamente a outros indicadores, como as citocinas. Durante as vinte e quatro a quarenta e oito horas após o trauma, os níveis plasmáticos elevam-se rápida e acentuadamente, e podem atingir 2000 vezes a concentração normal: a sua secreção inicia-se 4 a 6 horas depois do estímulo e, por isso, no momento da admissão dos doentes críticos nas UCIs, são encontrados, com frequência, níveis elevados. São excepção os casos de falência hepática.

As concentrações plasmáticas vão diminuindo à medida que a sepsis se resolve, mas tendem a manter-se elevadas nos doentes que falecem por esta causa.

A relação entre os níveis da PCR e o grau da lesão orgânica não é bem conhecido.

Apesar de ser agente pró-inflamatório, esta proteína pode ter efeitos imunossupressores em alguns tecidos: o seu aumento pode ser um mecanismo para controlar a inflamação aguda através da contra-regulação dos neutrófilos; modula também a actividade plaquetária **(18)**.

A PCR é ainda valorizada como indicador de prognóstico **(19)**. Em populações heterogéneas de doentes internados em UCIs, os níveis plasmáticos elevados inicialmente correlacionam-se com o risco aumentado de falência orgânica e morte. A persistência deste aumento está associada com má evolução clínica durante o internamento; por isso, determinações seriadas desta proteína podem ser úteis para identificar os doentes que requerem intervenção clínica mais agressiva.

Kwok et al. **(20, 21)** estabeleceram a relação entre a PCR determinada nas 24 horas anteriores à alta das UCIs com o risco de readmissão destes doentes, situação que

acarreta maior morbidade e mortalidade. Salientaram ainda a função preditiva desta proteína, relativamente a outros marcadores como o fibrinogénio e a contagem de leucócitos (20, 21).

A evolução do doente crítico pode, de uma forma progressiva, conduzir a diversos estados clínicos graves associados a disfunção multiorgânica, que requerem diagnóstico e intervenção terapêutica precoces.

Na maioria destas situações está presente a *SIRS* que foi definida em 1991 na Conferência de Consenso de *The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* como o processo inflamatório que pode ser desencadeado quer por infecção localizada ou generalizada, quer por trauma, inflamação estéril, pancreatite aguda, ou outras causas. É caracterizada clinicamente pela presença de mais do que uma das seguintes alterações: temperatura corporal superior a 38°C ou inferior a 36°C, frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto, hiperventilação com taxa respiratória superior a 20 por minuto ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg e contagem de linfócitos acima de 12000/cu mm ou inferior a 4000/cu mm.

A *SIRS* associada a infecção é condição para definir a *sepsis*. Na prática clínica, o seu diagnóstico é baseado na presença de duas ou mais das condições anteriormente descritas.

No mesmo consenso, a situação de *sepsis* com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão caracteriza a *sepsis severa*. O *choque séptico* refere-se à situação de hipotensão (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pressão arterial média (MAP) inferior a 60 mmHg, ou uma redução da pressão sistólica igual ou superior a 40 mmHg a partir dos valores basais) induzida pela *sepsis*, que persiste apesar da adequada administração de fluidos de ressuscitação, e na ausência de outras causas de hipotensão(22).

Em 2001, na Conferência Internacional sobre Definição de Sepsis promovida por várias sociedades de cuidados intensivos norte-americanas e europeias foi acordado que não existia evidência para alterar as definições anteriores, embora não fossem precisas no prognóstico da resposta à infecção; os critérios de diagnóstico da *SIRS* são considerados sensíveis, mas não específicos; são referidos sinais e sintomas além dos

estabelecidos, que podem ser indicativos de sepsis, e reconhecida a necessidade de desenvolver um sistema que caracterize com especificidade a sua progressão (23).

Provavelmente, a identificação de novos indicadores bioquímicos e testes genéticos podem contribuir para diferenciar com mais precisão a sepsis da resposta inflamatória sistémica não infecciosa. A utilização em grande escala dos dados informatizados de doentes com sepsis pode ajudar a desenvolver modelos capazes de detectar precocemente esta condição (19).

O impacto social da doença crítica é grande, porque acarreta despesas públicas elevadas a nível da produtividade, dos salários, dos cuidados médicos e serviços administrativos.

O *trauma* é a quarta principal causa de morte na população americana, mas é até à idade de 44 anos que o seu impacto é maior – constitui, nesse grupo etário, a primeira causa de morte (15, 24).

As taxas de mortalidade nas UCIs são díspares em diferentes países: os resultados do estudo multicêntrico europeu SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*) revelam, no total de 3147 doentes, a percentagem média de 19%; no entanto, os valores oscilam entre 8% (Suíça) e 35% (Portugal). Neste estudo verificou-se uma correlação entre a taxa de mortalidade e a de sepsis, em todos os países (25).

A sepsis é um motivo muito frequente de admissão nas UCIs e constitui um dos maiores desafios no tratamento dos doentes críticos. Quanto mais precocemente for diagnosticada, maior a probabilidade destes sobreviverem.

A frequência de sepsis nestas unidades apresenta também valores muito variáveis, por exemplo, 18% e 73% na Suíça e em Portugal, respectivamente, de acordo com o estudo já referido (25).

A investigação em doentes admitidos em UCIs dos Estados Unidos por trauma penetrante revela uma incidência de sepsis de cerca de 2% e uma associação desta com o aumento da mortalidade e com internamentos mais prolongados (26).

Nos Estados Unidos surgem 750000 novos casos de sepsis anualmente, 225000 dos quais são fatais (27).

As taxas de mortalidade na sepsis severa são superiores a 30% (28). É a principal causa de morte em doentes das unidades de cuidados intensivos não coronárias, e

estima-se que a sua incidência aumentará cerca de 1,5% anualmente nos Estados Unidos da América, sobretudo em idosos, imunodeprimidos e doentes crónicos (27). Aproximadamente 5% a 10% de todos os doentes críticos desenvolvem *doença crítica crónica*, com hospitalizações muito prolongadas (29). O estudo prospectivo de Nelson et al. (30) refere um tempo de internamento médio em doentes críticos crónicos de 50 dias e com evolução frequentemente negativa: apenas metade dos 50 doentes foram retirados do ventilador, mais de 50% faleceram cerca de três meses após alta da unidade e só 4% tiveram alta para o domicílio.

A complexidade clínica dos doentes críticos pressupõe frequentemente dificuldade na interpretação dos indicadores nutricionais convencionais e dos indicadores clínicos. A investigação continuada sobre os processos celulares e imunológicos da resposta inflamatória permitirá intervir clínica e nutricionalmente com mais eficácia.

OBJECTIVOS

OBJECTIVOS

O presente trabalho tem por objectivo principal estudar a relevância clínica e nutricional da proteína-C-reactiva, com outros parâmetros clínicos e bioquímicos, como biomarcador do prognóstico em doentes críticos.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Desenvolve-se um estudo retrospectivo no Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital de Santo António do Porto, baseado na recolha de parâmetros da avaliação clínica diária de doentes internados, registada nos respectivos processos clínicos.

Inicialmente, o projecto de investigação foi sujeito à apreciação e foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do referido Hospital. Por não haver participação directa dos doentes no estudo, não foi necessário o seu consentimento informado.

Este estudo considerou apenas parâmetros da rotina clínica do referido Serviço.

A autorização da minha permanência no Serviço de Cuidados Intensivos e no Arquivo Clínico possibilitou a consulta dos processos e a recolha dos dados.

Do registo de internamentos desde o mês de Janeiro de 2000 até Abril de 2003 foram seleccionados os doentes de acordo com os seguintes critérios de inclusão: indivíduos com idade superior a dezoito anos e submetidos a ventilação assistida. Foram excluídos casos de falência hepática ou renal, queimados, doentes submetidos a cirurgia cardíaca e com cardiopatia isquémica aguda.

Consideraram-se dois períodos de avaliação correspondentes, respectivamente, aos primeiro a terceiro dias após a admissão e sexto a oitavo dias. Foram registados os doseamentos séricos de albumina, pré-albumina, transferrina, colesterol total, triacilglicerídeos, lactato e PCR e contagem de linfócitos totais em sangue total. Relativamente a todos os parâmetros nos dois momentos de avaliação foram sempre escolhidos os valores mais precoces, fornecidos pelo Laboratório Central do Hospital. O seu doseamento bioquímico foi realizado num analisador *Cobas Integra 800* (Roche), utilizando a metodologia convencional. As contagens de linfócitos foram realizadas num contador *Sysmex XE-2100* (*Emílio Azevedo Campos, Portugal*).

Para determinar o índice de gravidade e prognóstico da doença foram calculados para cada doente crítico os sistemas SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) e, por isso, foram incluídas no protocolo todas as variáveis preditivas necessárias ao seu cálculo.

Relativamente ao SAPS II, que estima o risco de mortalidade, consideram-se dezassete variáveis: doze variáveis fisiológicas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura corporal, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, débito urinário, doseamentos séricos de ureia, leucócitos, potássio, sódio, bicarbonato e bilirrubina total, e o índice da Escala de Coma de Glasgow), a idade, o tipo de admissão do doente (médico, com cirurgia programada, ou com cirurgia urgente) e se a doença corresponde a neoplasia sólida metastizada ou hematológica, ou a SIDA (*Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*).

Foram registados os valores das variáveis fisiológicas que correspondiam aos *scores* mais elevados, ou seja, os valores mais alterados. Nos doentes sedados, foi considerado o *score* da Escala de Coma de Glasgow anterior à sedação (31).

Para a determinação do SOFA *score*, útil na avaliação da morbidade, são avaliadas as funções respiratória, cardiovascular, neurológica, renal, hepática e ainda a coagulação; deste modo, determina-se o $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, a pressão arterial média (pressão sistólica + dobro da pressão diastólica /3) e agentes vasoactivos administrados durante pelo menos uma hora, o índice da Escala de Coma de Glasgow, os valores séricos de creatinina e o débito urinário, a bilirrubina total sérica e a contagem de plaquetas, respectivamente. A escala para avaliar cada função varia de 0 (normal) a 4 (32).

O protocolo considera também o género, a duração do internamento, as condições de admissão dos doentes (com patologia médica, ou com cirurgia programada ou urgente, ou politraumatizado), o *follow-up* (melhorado ou falecido) e o tipo de suporte nutricional instituído a cada doente.

Tratamento estatístico

Para o tratamento estatístico deste trabalho foi usado o *software* de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences v12.0(SPSS®)*.

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas (%). As variáveis contínuas foram descritas através de medianas e de percentis.

Nos estudos comparativos foi usado o teste de Qui-Quadrado para a independência de Pearson para comparar grupos. Nas variáveis contínuas foram usados os testes de Mann Whitney e Kruskall Wallis, consoante o número de grupos.

Em todas as análises considera-se com significado estatístico um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

RESULTADOS

Caracterização e análise da amostra

Dos doentes internados durante o período em análise no Serviço de Cuidados Intensivos foram avaliados 149 indivíduos.

Nesta amostra, 100 indivíduos eram do género masculino (67%) e 49 do género feminino (33%). As idades estavam compreendidas entre os 17 e os 88 anos e a mediana era de 59 anos.

Relativamente às causas de admissão no Serviço, 45 (30%) doentes apresentavam alterações do foro médico, 40 (27%) eram politraumatizados, 36 (24%) tinham sido submetidos a cirurgia programada e os restantes 28 (19%) a cirurgia urgente. As medianas do SAPS II e do SOFA eram respectivamente, de 35 e de 7 pontos.

A duração do internamento variou entre os 6 e os 70 dias, com mediana de 15.

Do total dos doentes, 53 (36%) faleceram no Serviço de Cuidados Intensivos e 95 (64%) melhoraram o seu estado clínico; a maioria destes foi transferida para outros Serviços, nomeadamente para a Neurocirurgia.

No quadro 1 apresenta-se a caracterização da amostra segundo género, idade, motivo de admissão, SAPS II, SOFA, tempo de internamento e mortalidade.

Quadro 1 - Caracterização da amostra.

	Total n=149
Género, n (%)	
Masculino	100 (67)
Feminino	49 (33)
Idade (anos), mediana (P75-P25)	59 (74-42)
Motivo de admissão, n (%)	
Médico	45 (30)
Politraumatizado	40 (27)
Cirurgia programada	36 (24)
Cirurgia urgente	28 (19)
SAPS II, mediana (P75-P25)	35 (44-26)
SOFA, mediana (P75-P25)	7 (9-5)
Tempo de internamento SCI (dias), mediana (P75-P25)	15 (21-11)
Mortalidade, n (%)	53 (36)

O tipo de suporte nutricional nos dois momentos de avaliação é referido no quadro seguinte: as fórmulas entéricas usadas exclusivamente constituíram a fonte nutricional preferencial e, no momento final, na quase totalidade dos doentes. Neste período só 4% dos doentes não estavam sujeitos a qualquer tipo suporte nutricional (**quadro 2**).

Quadro 2 - Tipo de suporte nutricional

Suporte Nutricional	Momento Inicial		Momento Final	
	n	(%)	n	(%)
Entérico	59	(40)	119	(80)
Parentérico	3	(2)	15	(10)
Misto	32	(21)	2	(1)
Glicose	34	(23)	4	(3)
Sem alimentação	21	(14)	6	(4)

A comparação do grupo dos homens com o das mulheres relativamente ao *follow-up*, representada no quadro 3, revela uma distribuição percentual muito aproximada entre os doentes falecidos e os não falecidos.

Quadro 3 - Comparação do *follow-up* entre os dois géneros

	Género		p ¹
	Masculino	Feminino	
<i>Follow-up</i>	n (%)	n (%)	
Falecido	35 (35)	18 (37)	0,869
Não falecidos	64 (65)	31 (63)	

¹Teste de qui-quadrado

Na análise etária por género, verifica-se que a idade das mulheres era superior à dos homens (68 anos e 54 anos, respectivamente), sendo esta diferença estatisticamente significativa. Quando comparamos as medianas das idades relativamente ao *follow-up*, observamos que a dos falecidos (68 anos) é superior à dos que recuperam clinicamente (57 anos), sendo a diferença estatisticamente significativa (**quadro 4**).

Quadro 4 - Comparação da idade por género e *follow-up*

	Idade					p ¹
	Mínimo	P 25	Mediana	P75	Max	
Género						
Masculino	18	42	54	74	88	0,041
Feminino	18	52	68	76	85	
Follow-up						
Falecido	20	45	68	77	88	0,031
Sobreviventes	18	42	57	71	88	

¹ Teste de Mann-Whitney

No quadro 5 observa-se que o período de hospitalização no caso das mulheres foi inferior à dos homens e o tempo máximo de internamento dos doentes que faleceram (70 dias) foi maior do que o dos que melhoram (50 dias).

Quadro 5 – Comparação do tempo de internamento por género e *follow-up*

	Tempo de internamento (dias)					p ¹
	Mínimo	P 25	Mediana	P75	Max	
Género						
Masculino	6	12	16	22	52	0,051
Feminino	6	9	13	19	70	
Follow-up						
Falecido	6	12	17	29	70	0,069
Sobrevivente	6	11	14	19	50	

¹Teste de Mann-Whitney

A comparação dos índices de prognóstico e de gravidade clínica com os diferentes motivos de admissão revela-nos diferenças com significado estatístico nos valores do SAPS II inicial e final: os doentes das cirurgias emergentes apresentavam os *scores* de prognóstico mais desfavorável (**quadro 6**). É de salientar a diminuição pouco pronunciada das medianas do SAPS II e do SOFA entre os dois momentos de avaliação. A mortalidade verificou-se com valores mais elevados nos doentes do foro médico e nos submetidos a cirurgia emergente.

Quadro 6 – Comparação do tipo de admissão com os valores do SOFA, SAPS II e mortalidade.

	Tipo de admissão				p ¹
	Médica	Politraumatizado	Programada	Emergência	
	Mediana (P75-P25)				
SOFA inicial	6 (8-4)	5 (9-4)	7 (9-5)	7 (9-6)	0,203
SOFA final	6 (8-4)	6 (8-4)	5 (8-4)	6 (8-5)	0,764
SAPS II inicial	37 (44-30)	26 (36-21)	32 (42-24)	47 (54-38)	<0,001
SAPS II final	35 (44-29)	24 (38-16)	29 (41-23)	43 (52-31)	<0,001
	n (%)				p ²
Mortalidade	18 (41)	14 (35)	10 (28)	11 (39)	0,644

¹ Kruskal-Wallis

² Qui-Quadrado de Pearson

No quadro 7 figura a comparação entre os valores das medianas dos diferentes parâmetros das avaliações inicial e final. Em todos os casos verificam-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois períodos, excepto relativamente à PCR e ao lactato.

Quadro 7 - Comparação dos parâmetros avaliados entre o momento inicial e momento final

	P 25	Mediana	P75	P ¹
Linfócitos inicial	610,00	900,00	1200,00	0,001
Linfócitos final	720,00	1060,00	1380,00	
Proteínas totais inicial	4,40	5,10	5,60	<0,001
Proteínas totais final	4,65	5,30	5,90	
Albumina inicial	2,49	2,80	3,20	<0,001
Albumina final	2,20	2,50	2,90	
Pré- albumina inicial	91,00	135,00	188,00	0,032
Pré- albumina final	75,00	119,00	186,00	
Colesterol Total inicial	86,00	125,00	160,00	<0,001
Colesterol Total final	104,00	134,00	168,00	
Triacilglicerídeos inicial	68,00	108,00	162,00	<0,001
Triacilglicerídeos final	94,00	142,00	183,00	
Transferrina inicial	106,00	132,00	172,00	<0,001
Transferrina final	94,00	121,00	155,00	
Proteína-C- Reactiva inicial	5,76	13,30	20,50	0,649
Proteína-C- Reactiva final	8,01	13,70	20,30	
Lactato inicial	1,66	2,21	2,84	0,351
Lactato final	1,56	2,16	2,74	
SOFA inicial	5,00	7,00	9,00	0,035
SOFA final	4,00	6,00	8,00	
SAPS II inicial	26,00	35,00	44,00	0,013
SAPS II final	24,00	32,00	44,00	

1- Teste de Wilcoxon

Apesar de não existirem diferenças com significado estatístico na PCR entre os dois momentos de avaliação, quando comparamos o *follow-up* dos doentes com os valores inicial e final deste índice, verificamos que a PCR final é mais elevada nos doentes falecidos ($p < 0,001$) (**quadro 8**). O mesmo se verifica com o valor do SOFA e do lactato final ($p < 0,001$) e os do SAPS II. Os linfócitos totais nos dois períodos são inferiores nos doentes que faleceram. Relativamente aos outros parâmetros, destaca-se com significado estatístico os valores finais da PA e da transferrina menores nestes doentes.

Quadro 8 - Comparação dos valores iniciais e finais de todos os parâmetros com o *follow-up*.

	<i>Follow-up</i>						p ¹
	Falecido			Sobrevivente			
	P 25	Mediana	P75	P 25	Mediana	P75	
Linfócitos inicial	530,00	700,00	1050,00	730,00	1000,00	1240,00	0,002
Linfócitos final	670,00	900,00	1130,00	790,00	1140,00	1590,00	0,014
Proteínas totais	4,40	5,11	5,61	4,40	5,10	5,60	0,865
Proteínas totais	4,60	5,10	5,70	4,68	5,40	6,00	0,081
Albumina inicial	2,33	2,80	3,18	2,50	2,80	3,30	0,652
Albumina final	2,10	2,30	2,60	2,30	2,60	2,90	0,001
Pré-albumina	82,00	121,00	192,00	97,00	135,00	185,00	0,716
Pré-albumina final	67,00	88,00	141,00	93,00	150,00	196,00	0,001
Colesterol inicial	89,00	139,00	172,00	79,00	122,00	145,00	0,057
Colesterol final	99,00	131,00	165,00	105,00	135,00	169,00	0,486
Triacilglicerídeos	61,00	103,00	167,00	70,00	113,00	157,00	0,867
Triacilglicerídeos	87,00	136,00	212,00	98,00	144,00	180,00	0,889
Transferrina inicial	100,00	135,00	176,00	106,00	128,00	164,00	0,554
Transferrina final	87,00	107,00	130,00	95,00	127,00	163,00	0,005
PCR inicial	6,31	13,30	22,50	5,43	13,30	20,00	0,479
PCR final	10,40	19,70	31,50	6,21	12,00	18,80	<0,001
Lactato inicial	1,66	2,30	2,98	1,60	2,16	2,78	0,666
Lactato final	2,02	2,48	2,98	1,44	1,89	2,57	<0,001
SOFA inicial	5	7	9	4	7	9	0,352
SOFA final	5	7	10	3	5	7	<0,001
SAPS II inicial	30	40	47	24	32	43	0,018
SAPS II final	29	37	50	21	30	40	0,001

¹Teste de Mann-Whitney

Por ter sido considerada importante a evolução dos parâmetros estudados, realizou-se a análise estatística das variações encontradas. Valores positivos das medianas das variações reflectem evolução esperada (**Quadro 9**).

O quadro 8 revela que as medianas da albumina, da PA, da transferrina e da PCR evoluíram negativamente, contrariamente ao esperado durante o período de avaliação.

Quadro 9 - Descrição das variações dos parâmetros avaliados

	Mínimo	P 25	Mediana	P75	Max
Linfócitos	- 7190,00	- 150,00	160,00	470,00	2080
Proteínas totais	- 2,60	- 0,30	0,30	1,00	3,00
Albumina	- 2,30	- 0,60	-0,14	0,20	2,30
Pré-albumina	- 228,00	- 60,00	-17,00	32,00	393,00
Colesterol total	- 131,00	- 13,00	12,00	40,00	125,00
Triacilglicerídeos	- 441,00	- 16,00	25,00	63,00	401,00
Transferrina	- 128,00	- 35,00	-16,00	10,00	187,00
Proteína-C-reactiva	- 42,41	- 8,92	-0,16	6,50	347,50
Lactato	- 11,77	- 0,60	0,04	0,79	6,29
SOFA	- 13,00	- 1,00	0,00	2,00	9,00
SAPS II	- 41,00	- 3,00	2,00	8,00	32,00

As variações das medianas dos mesmos indicadores entre as mulheres e os homens não revelam diferenças estatisticamente significativas (**quadro 1A - em anexo**).

Foi ainda feita a comparação das variações das medianas de todos os parâmetros entre os grupos dos doentes falecidos e dos que evoluíram clinicamente (**quadro 2A - em anexo**). Nos gráficos seguintes destacam-se os resultados com significado estatístico. Observa-se que as variações das medianas da PA e da transferrina ocorreram com sentido contrário ao esperado, e mais acentuadas nos doentes que faleceram (**Gráficos 1 e 2**).

Gráfico 1 - Comparação da variação da pré-albumina, por *follow-up*

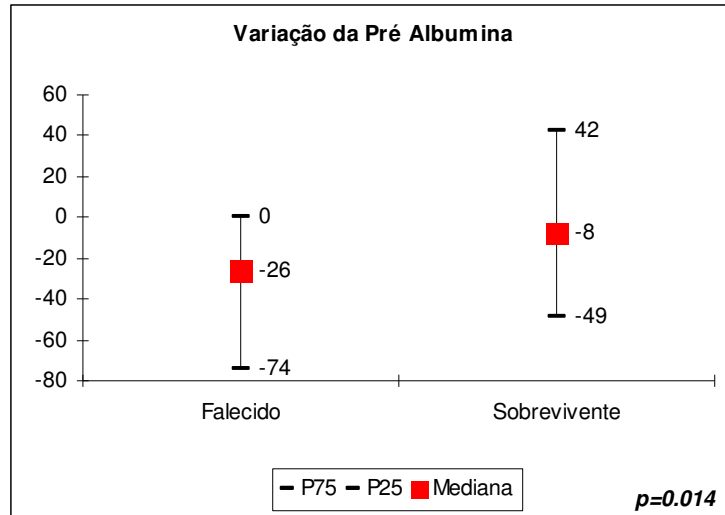
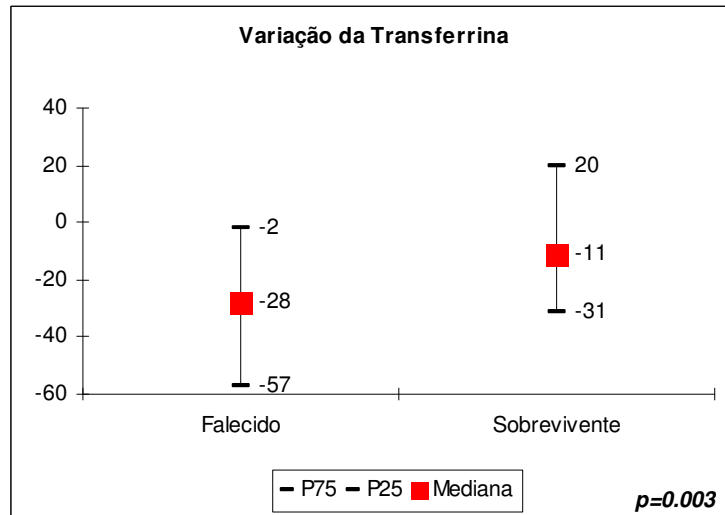


Gráfico 2 - Comparação da variação da transferrina, por *follow-up*



O colesterol total, a PCR e o lactato variam negativamente no caso dos que faleceram, e positivamente nos restantes doentes; as diferenças são estatisticamente significativas (gráficos 3, 4 e 5).

Gráfico 3 - Comparação da variação do colesterol total, por *follow-up*

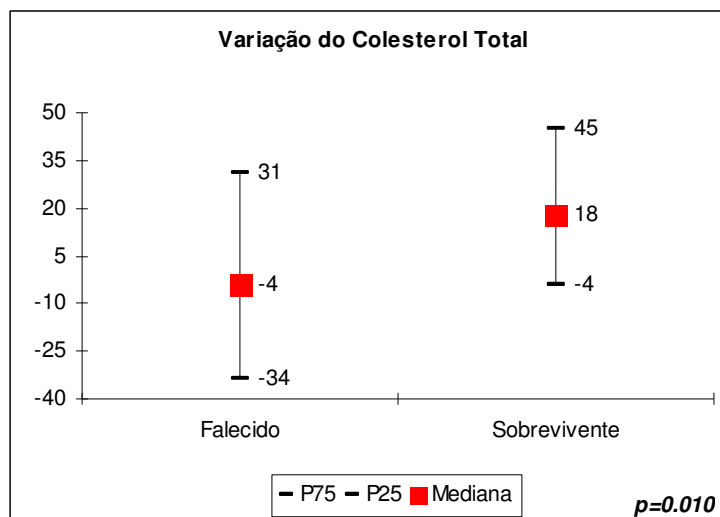


Gráfico 4 - Comparação da variação da PCR, por *follow-up*

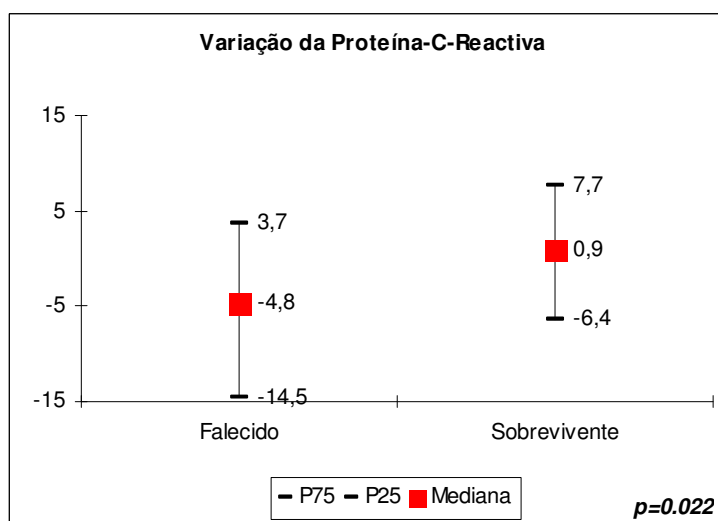
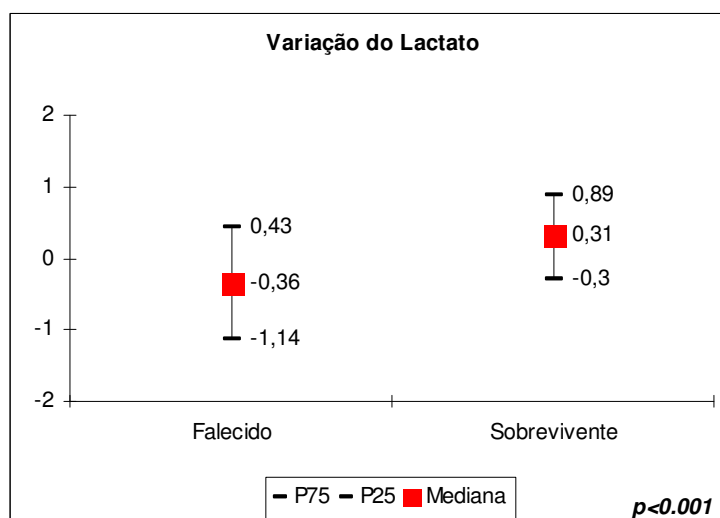


Gráfico 5 - Comparação da variação do lactato, por *follow-up*



O *follow-up* dos doentes foi ainda relacionado com o tipo de suporte nutricional nos dois momentos de avaliação (**quadro 10**). A comparação não revela aspectos de diferenciação.

Quadro 10 - Comparação do *follow-up* com o suporte nutricional

	<i>Follow-up</i>		p ¹
	Falecido	Sobrevivente	
Suporte nutricional inicial, n (%)			
Entérica	19 (36)	39 (41)	0,512
Parentérica	0 (0)	3 (3)	
Mista	12 (23)	20 (21)	
Sem Alimentação	10 (19)	11 (12)	
Glicose	12 (23)	22 (23)	
Suporte nutricional final, n (%)			
Entérica	42 (81)	76 (82)	n.a.
Parentérica	3 (6)	12 (13)	
Mista	1 (2)	1 (1)	
Sem Alimentação	4 (8)	2 (2)	
Glicose	2 (4)	2 (2)	

¹Teste de qui quadrado; n.a. não aplicável

No quadro 11 estão descritas as frequências do tipo de suporte nutricional por tipo de admissão. De um modo geral, nos dois momentos de avaliação, o suporte nutricional mais utilizado foi a nutrição entérica, sobretudo na avaliação final. No primeiro período de avaliação a nutrição parentérica foi o suporte menos frequente em qualquer um dos grupos de doentes. Na avaliação final registou-se um número reduzido de doentes apenas com fluidos glicosados ou mesmo sem fornecimento nutricional.

Quadro 11 - Frequência do tipo de suporte nutricional por tipo de admissão

	Tipo de admissão			
	Médica	Politraumatizado	Programada	Emergência
Suporte nutricional inicial, n (%)				
Entérica	25 (55)	13 (32)	7 (19)	14 (50)
Parentérica	0 (0)	0 (0)	2 (6)	1 (4)
Mista	12 (27)	6 (15)	7 (19)	7 (25)
Sem Alimentação	1 (2)	10 (25)	6 (17)	4 (14)
Glicose	7 (16)	11 (28)	14 (39)	2 (7)
Suporte nutricional final, n (%)				
Entérica	38 (88)	34 (85)	26 (72)	21 (78)
Parentérica	3 (7)	1 (3)	7 (19)	4 (15)
Mista	1 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Sem Alimentação	0 (0)	4 (10)	0 (0)	2 (7)
Glicose	1 (2)	1 (2)	2 (6)	0 (0)

Comparou-se o tipo de suporte nutricional instituído inicialmente com os valores dos parâmetros avaliados nos dois momentos, bem como as respectivas variações. Os resultados estão apresentados no **quadro 3A (em anexo)**. As diferenças com significado estatístico mais relevante foram relativas ao colesterol final ($p=0,004$), que é mais baixo em doentes com suporte parentérico e à variação da PA ($p=0,008$) que é sempre negativa nos doentes com suporte nutricional misto, sem suporte nutricional e com soros glicosados.

Em contrapartida, na comparação do tipo de suporte nutricional final com os mesmos parâmetros (**quadro 4A em anexo**), destacam-se diferenças estatisticamente significativas nos valores de colesterol final, em que o valor mais baixo encontrado refere-se à nutrição mista ($p<0,001$). As medianas da PA e da transferrina iniciais e finais, sofreram quase sempre uma redução.

No **quadro 5A (em anexo)** comparam-se os doentes agrupados de acordo com o motivo de admissão e as variações dos parâmetros estudados. Mostra valores para a mesma variável, ora positivos, ora negativos, em diversos grupos: por exemplo, a

variação dos linfócitos e do lactato é positiva e a da PA é negativa excepto nos doentes do foro médico; a transferrina varia negativamente em todos os grupos; a PCR sofre variações negativas nos doentes politraumatizados e nos submetidos a cirurgia programada.

Observam-se diferenças com significado estatístico relativamente às proteínas totais, à PA, ao colesterol total, aos triacilglicérides e ao lactato, conforme está representado nos gráficos 6, 7, 8, 9 e 10.

Gráfico 6 - Comparação da variação das proteínas totais, por motivo de admissão

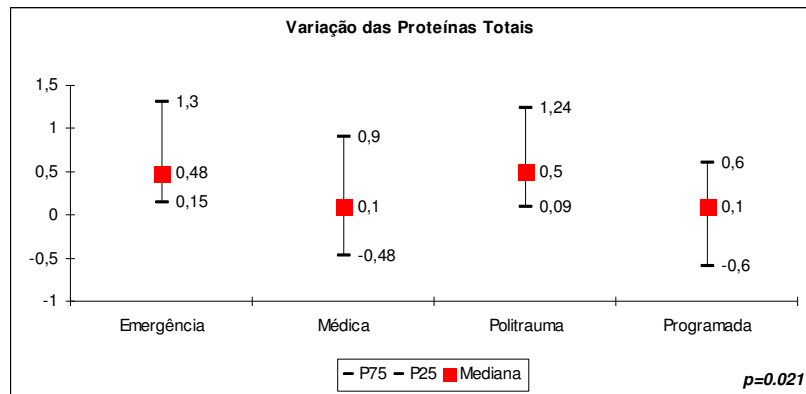


Gráfico 7 - Comparação da variação da pré-albumina, por motivo de admissão

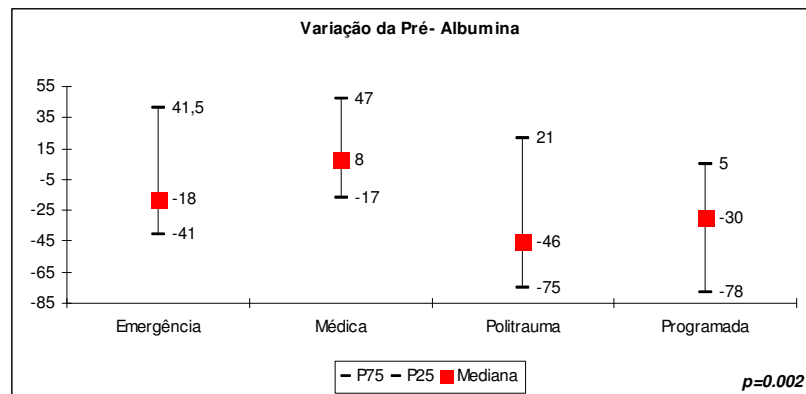


Gráfico 8 - Comparação da variação do colesterol total, por motivo de admissão

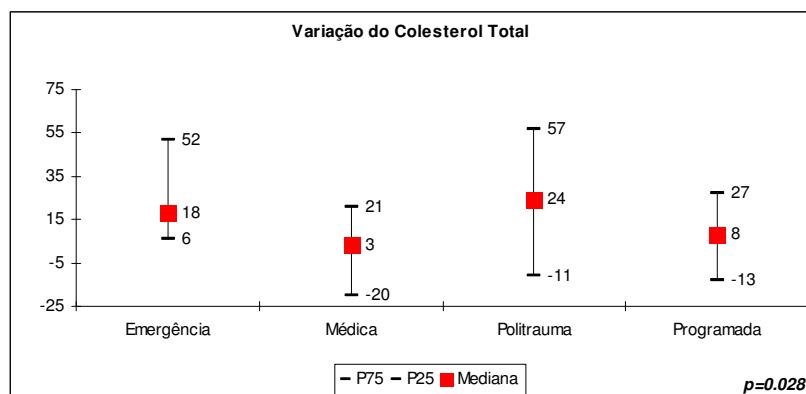


Gráfico 9 - Comparação da variação dos triacilglicerídeos, por motivo de admissão

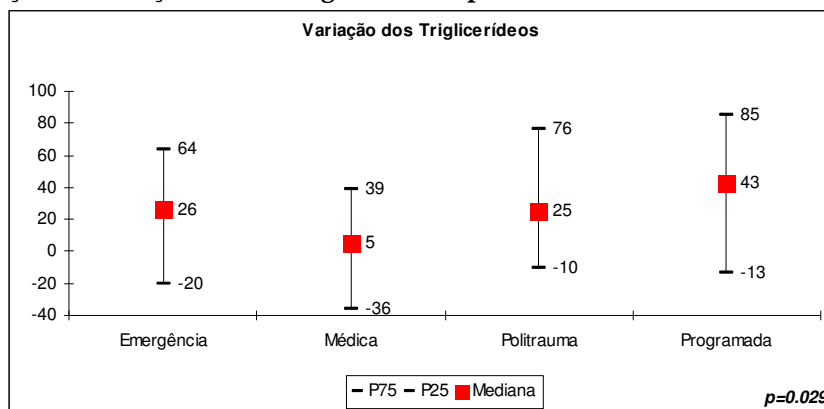
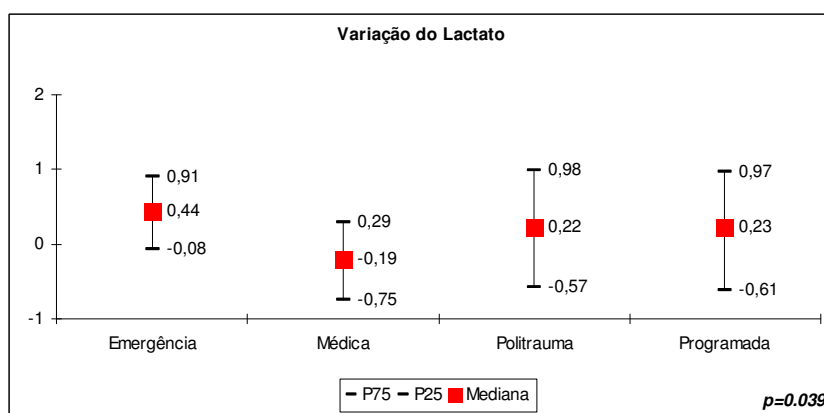


Gráfico 10 - Comparação da variação do lactato, por motivo de admissão



Foram realizados testes de comparações múltiplas nos grupos de doentes com diferentes motivos de admissão para cada um dos indicadores avaliados mas não se obteve significado estatístico em nenhuma das avaliações feitas.

Foram realizados modelos de regressão linear múltipla cuja variável dependente foi a variação da PCR e as variáveis independentes o tipo de admissão dos doentes, idade, género, *follow-up* e os diversos valores dos parâmetros de avaliação inicial (linfócitos totais, proteínas totais, albumina, PA, colesterol total, triacilglicerídeos, transferrina, lactato, SOFA e SAPS). Estabeleceu-se um modelo de regressão com o valor da PCR inicial e o *follow-up* (quadro 12).

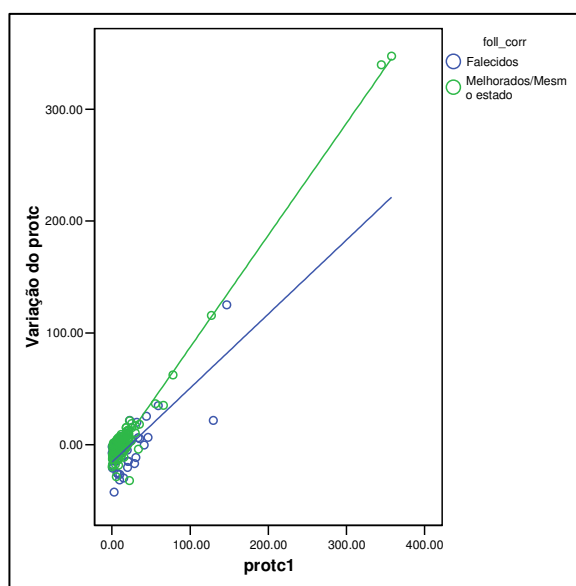
Quadro 12 - Regressão linear múltipla para a variação da Proteína-C-Reactiva

	Beta	IC 95%	p	R ²
Variação da Proteína C Reactiva				
Proteína C Reactiva Inicial	0.957	[0.911;1.003]	<0.001	0.923
Follow up	9.322	[5.090;13.553]	<0.001	

Este modelo consegue explicar 92% dos casos ($R^2=0,923$).

A análise do quadro 12 e gráfico 11 permite observar que a variação esperada da PCR é tanto maior quanto maior for o seu valor inicial. Essa variação é mais acentuada nos doentes com recuperação clínica do que nos falecidos.

Gráfico 11 - Gráfico de dispersão para a variação da PCR em função do valor da PCR inicial e do follow-up.



Por último efectuaram-se modelos de regressão logística cuja variável dependente foi o resultado do internamento (sobrevivente/falecido) e as variáveis independentes: tipo de admissão (politraumatizado, médica, programada e emergência), idade, género (masculino, feminino), dias de internamento, e os seguintes parâmetros avaliados inicial e finalmente: linfócitos, proteínas totais, albumina, pré albumina, colesterol, triacilglicerídeos, transferrina, lactato, SOFA, SAPS II e suporte nutricional.

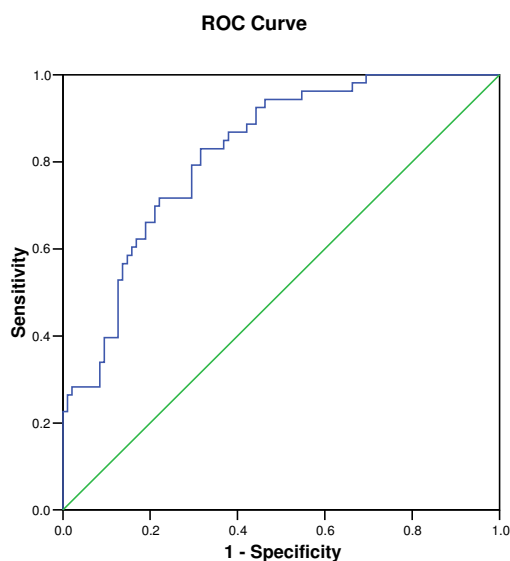
No quadro 13 estão descritas as variáveis independentes que entraram no modelo: colesterol inicial e PCR, lactato e SOFA finais, e os respectivos riscos de mortalidade. Os valores de lactato na avaliação final são os que se associam a maior risco de mortalidade.

Quadro 13 - Modelo de regressão logística para a mortalidade

	OR	IC 95%	p
Colesterol inicial	1,012	1,003-1,021	0,012
PCR final	1,051	1,008-1,096	0,020
Lactato final	1,742	1,072-2,830	0,025
SOFA final	1,209	1,040-1,405	0,014
Dias de internamento	1,043	1,007-1,081	0,018

OR - Odds Ratio; IC - Intervalo de confiança

Gráfico 12 - Curva ROC do modelo de regressão logística



A área sob a curva ROC apresenta um valor de 0,821, o que traduz uma boa capacidade discriminativa do modelo encontrado.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Nos últimos anos foram desenvolvidos a nível internacional vários estudos epidemiológicos que têm permitido informação sobre a caracterização dos doentes críticos.

Na Europa, o estudo SOAP realizado em 2002, estudo prospectivo, multicêntrico e observacional revela-nos as características demográficas e clínicas de cerca de três milhares de doentes adultos internados em 198 UCIs médico-cirúrgicas de mais de quinze países: a comparação dos nossos resultados com os deste estudo, evidencia a concordância relativa à idade, à distribuição por género, à frequência dos doentes submetidos a cirurgia programada e de emergência e à média do score do SAPS II. A taxa de mortalidade observada na nossa amostra é muito aproximada à da média nacional, correspondente aos seis centros portugueses que integraram o referido estudo (25). Outros trabalhos têm demonstrado resultados similares relativamente à idade e à relação género feminino - género masculino (33, 34). É possível então afirmar que a nossa amostra apresenta características demográficas similares a outras populações de doentes críticos, é constituída na maioria por homens, com idades aproximadas ou superiores a 60 anos.

A disparidade na mortalidade entre países depende sobretudo da severidade da doença e das populações avaliadas.

Por exemplo, Mayr et al. (34) atribuíam a taxa de mortalidade baixa (9,5%), em 3700 doentes críticos de uma UCI austríaca, que apresentavam um valor de SAPS II inicial de $37,6 \pm 16$ pontos, ao facto de quase metade dos doentes terem sido submetidos a cirurgia cardíaca.

As populações de doentes críticos, por não serem homogéneas quanto ao diagnóstico, à severidade da doença e alterações metabólicas, levantam dificuldades relativamente à definição de orientações terapêuticas abrangentes. A investigação tem sido desenvolvida com base na categorização dos doentes (cirúrgicos, médicos, transplantados, queimados, traumatizados), de forma a atingir objectivos consensuais.

Neste estudo, o tempo do internamento com uma mediana de 15 dias permite defini-lo de longa duração (35). Não corresponderá à duração média de permanência de todos os doentes internados neste Serviço de Cuidados Intensivos, uma vez que a metodologia do trabalho, baseado em dois períodos de avaliação que requer internamento mínimo de seis dias, influencia o valor encontrado. Este valor é mais elevado do que o referido para países europeus (25, 36).

A duração longa e muito longa (superior a vinte e oito dias) de internamento é relacionada frequentemente com taxas de mortalidade mais elevadas (34). Apesar de não haver significado estatístico nas diferenças do tempo de internamento dos doentes falecidos relativamente aos que recuperam, o número de dias é superior no primeiro caso e, de uma forma mais evidente, nos internamentos mais prolongados.

A idade dos doentes que falecem é mais elevada, aspecto que também caracteriza outras populações de doentes críticos (37). No estudo de Friedrich (35), que abrangeu mais de três mil internados numa UCI médico-cirúrgica pelo menos durante trinta dias, a idade também se revelou preditiva de mortalidade hospitalar em doentes com internamento muito longo, embora com menor significado do que outros factores, como algumas terapêuticas de suporte de vida – a ventilação, os vasopressores, a diálise na insuficiência renal aguda.

O sistema de prognóstico SAPS II, que pode traduzir risco de mortalidade em doentes de UCIs médicas ou cirúrgicas, apresenta nesta amostra uma alteração favorável e com significado estatístico entre os dois momentos. Os valores altos podem ser concordantes com a taxa de mortalidade. As medianas, inicial e final são significativamente mais elevadas no grupo de doentes de cirurgia emergente, que frequentemente apresentam um grau de gravidade clínica elevado.

A evolução da disfunção orgânica avaliada através do SOFA, apesar de ter significado sob o ponto de vista estatístico, não sofreu uma melhoria muito acentuada entre os dois períodos. Os valores das medianas são superiores às médias verificadas em estudos como EURICUS-II (European ICU Study) e SOAP; a gravidade clínica destes doentes é de considerar.

Ainda sobre a caracterização clínica deste grupo, salienta-se que o SAPS II foi sempre superior no caso dos doentes falecidos, assim como o SOFA final; por isso, considera-

se que estes índices reproduziram de forma fiável a evolução clínica. O trabalho de Rivera-Fernández et al. estabelece relações entre estes índices e a mortalidade e considera que a determinação diária do SOFA *score* fornece informação importante para sua explicação **(36)**.

A morbidade, a mortalidade e a duração do internamento dos doentes críticos está associada ao estado nutricional; o aumento do risco relativo da mortalidade hospitalar em doentes com desnutrição proteico-energética salienta a importância de assegurar adequadamente as necessidades nutricionais durante a sua evolução. Porém, é complexa a relação entre as condições nutricional e inflamatória e difícil de seleccionar e interpretar os marcadores que, de uma forma precisa, as caracterizem. As consequências metabólicas do stresse agudo interferem com vários dos indicadores nutricionais, especialmente as proteínas de síntese hepática: é conhecida a relação inversa entre estas e indicadores de inflamação, como a PCR. Após a caracterização demográfica e clínica dos doentes deste estudo, é também objectivo avaliar a evolução de diferentes parâmetros, nutricionais e clínicos, e como reflectem a resposta inflamatória, como se relacionam com a intervenção nutricional e com o prognóstico.

O tipo de suporte nutricional mais frequentemente utilizado na fase inicial nestes doentes foi a nutrição entérica e, na segunda avaliação, na quase totalidade dos casos, independentemente da causa de admissão. Este facto reflecte as principais orientações internacionais **(4)**. A *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) indica o início do suporte entérico nos doentes críticos, com estabilidade hemodinâmica e tracto gastrointestinal funcionando, o mais precocemente possível (mesmo inferior às 24 horas), até atingir as necessidades nutricionais. Retardar o início da nutrição entérica por períodos superiores a dezoito horas pode favorecer a gastroparésia e a necessidade do recurso parentérico **(24)**.

Os benefícios metabólicos da nutrição entérica precoce são explicados pelo aumento do fluxo sanguíneo a nível do intestino, aumento da oxigenação tecidual e da absorção de nutrientes. Origina a proliferação do epitélio e contribui para a reparação dos tecidos. O aumento da microcirculação nas várias camadas da parede intestinal e

do fluxo sanguíneo especialmente a nível da artéria mesentérica relaciona-se com uma melhor resposta local e sistémica do sistema imunológico.

A introdução precoce da nutrição entérica em doentes críticos adultos após trauma, cirurgia, lesões neurológicas, do foro médico e queimados, tem sido associada a menor frequência de complicações infecciosas e a internamentos mais curtos. A vantagem do suporte entérico relativamente ao parentérico na redução da morbidade séptica reflecte-se na diminuição das proteínas de fase aguda durante o catabolismo após trauma severo, menor translocação bacteriana intestinal, redução das endotoxinas, dos níveis das IL-1, IL-2, IL-6, IL-11 e IL-12 e da estimulação dos macrófagos e ainda da maior incorporação das proteínas durante o anabolismo (24).

Os resultados da comparação do suporte nutricional entérico e parentérico finais com a PCR, apesar de não terem significado estatístico, são inferiores para a nutrição entérica, o que de alguma forma está de acordo com o anteriormente referido.

Os diferentes tipos de suporte nutricional não influenciaram a taxa de mortalidade. De facto, a evidência disponível refere que a nutrição entérica relativamente à parentérica não beneficia a evolução dos doentes críticos. A única vantagem demonstrada é o menor custo (38, 39).

Neste estudo, a frequência da utilização do suporte parentérico é inferior às referidas por alguns autores, como Heyland que sobre a abordagem da prática canadiana indica valores de 7,1% (40), ou as que demonstram a intervenção nutricional no Royal London Hospital, que se aproxima dos 10 a 20%. Em 1999, o estudo europeu de Preiser et al. apresentou uma frequência de 23% (5).

Embora a introdução tardia do suporte nutricional, nomeadamente da nutrição parentérica total, após duas semanas de fluidoterapia com glicose, em doentes submetidos a grandes cirurgias tenha sido associada a pior evolução clínica, não é possível fazer a comparação com os nossos resultados, porque o número indivíduos sem suporte nutricional ou com infusões de glicose é muito reduzido, sobretudo na fase final (1) .

A análise conjunta dos parâmetros nas duas fases de avaliação evidenciou que o lactato e a PCR não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na globalidade dos doentes; o valor da mediana final da PCR ligeiramente superior

pode reflectir a sustentação do processo inflamatório. As variações da albumina, da PA e da transferrina, contrárias ao que era esperado numa evolução favorável, ou seja, as suas diminuições, são condizentes com este mesmo aspecto.

A monitorização plasmática do lactato nos doentes críticos tem sido considerada uma forma sensível e precoce de avaliar a severidade da doença e o prognóstico, por ser um marcador de hipoxia tecidual. Mais recentemente, autores têm interpretado a hiperlactatemia nos doentes críticos sobretudo como um sinal de adaptação metabólica que necessita de rápida intervenção terapêutica, e não tanto como um sinal de falência energética irreversível; por isso, o decréscimo do lactato sérico, após o início da terapêutica, é considerado um indicador de sua eficácia (41, 42).

O lactato é um composto intermediário do metabolismo em indivíduos saudáveis. O aumento dos níveis plasmáticos verifica-se em condições de hipoxia, que tem por consequência última a morte celular: a acumulação de NADH, em anaerobiose, favorece a conversão de piruvato em lactato, com prejuízo na síntese de ATP; a libertação de lactato em excesso no sangue provoca a acidose láctica (43). O aumento ocorre rapidamente e é proporcional à alteração do metabolismo oxidativo (42).

Na avaliação clínica dos doentes críticos, têm sido distinguidas as hiperlactatemias entre os 2mmol/l e valores inferiores a 5mmol/l e as situações com valores superiores a 5mmol/l, correspondentes à acidose láctica.

A hiperlactatemia deve ser interpretada de acordo com a condição ácido-base: quando a elevação é moderada, a correcção do pH vai melhorar a alteração metabólica, uma vez que a acidose é a causa principal. Quando a acidose láctica surge, o défice energético celular pode ser o motivo e por isso, a correcção do pH deve ser simultâneo à correcção desse défice (41).

Neste estudo, a semelhança dos valores das medianas inicial e final, sempre superiores a 2 mmol/l, não traduz melhoria da situação clínica em grande parte dos doentes. A comparação da variação do lactato entre os doentes que faleceram e os que melhoraram salienta a sua função de indicador clínico: sofre variação negativa nos primeiros e evolui positivamente nos segundos.

A contagem de linfócitos nos dois períodos de avaliação evoluiu de forma positiva. É reconhecido que os componentes celulares do sistema imunitário estão afectados na

doença crítica, especialmente nos que apresentam falência multi-orgânica; os linfócitos são importantes na defesa contra a infecção. A sua utilização como indicador nutricional nestes doentes está limitada, não só pela condição da doença, mas pela associação a determinados fármacos. A análise da evolução deste parâmetro por motivo de admissão revela a única variação negativa nos doentes do foro médico, os que frequentemente têm elevado grau de gravidade clínica e, neste caso, apresentaram maior taxa de mortalidade.

Desde a década de noventa do último século que a hipocolesterolemia nos doentes cirúrgicos, naqueles com disfunção multiorgânica, em queimados e noutros doentes críticos, tem sido estudada. Em doentes cirúrgicos estão descritas reduções dos valores plasmáticos de cerca de 50%. Em vários estudos a hipocolesterolemia tem sido considerado preditivo de mortalidade na doença crítica; no entanto, é ainda controversa a função de prognóstico dos lípidos plasmáticos. Serão necessários mais estudos para concretizar a sua utilidade, relativamente a outros parâmetros de monitorização (44-46).

Neste trabalho não foi avaliada a fracção HDL-colesterol, porque eram escassos os valores disponíveis. Actualmente, a associação entre a HDL-colesterol e a resposta inflamatória de fase aguda continua a ser investigada: são atribuídas funções anti-inflamatórias a estas lipoproteínas.

Nos doentes avaliados, o aumento da mediana do colesterol plasmático teve significado estatístico. No entanto, a variação entre os doentes que faleceram e os sobreviventes foi divergente: diminuiu nos primeiros e foi positiva nos últimos. Estes resultados são concordantes com a noção que a hipocolesterolemia se relaciona com a predisposição para a sepsis e para a falência suprarrenal (47).

O estudo de Memis (28) apresenta valores de colesterol progressivamente inferiores, em três fases diferentes do internamento, nos doentes falecidos.

Vários factores podem influenciar a colesterolemia - a diluição provocada pelos fluidos administrados, os lípidos do suporte nutricional ou veiculados através da infusão contínua de propofol diluído em emulsão lipídica, por exemplo; no entanto, este trabalho não contemplou estes aspectos, o que constitui uma limitação à análise mais aprofundada dos resultados.

O colesterol sérico é considerado um indicador nutricional com pouca utilidade nestes doentes na fase inicial da doença, sobretudo nos submetidos a grandes cirurgias, uma vez que as concentrações são influenciadas por vários factores de ordem clínica. Após cirurgias major, as diminuições acentuadas dos valores plasmáticos do colesterol total e das lipoproteínas também podem ser atribuídas à rápida administração de fluidos (48).

Durante a evolução dos doentes críticos, o suporte nutricional insuficiente pode provocar redução da síntese hepática de colesterol e das sínteses hepática e intestinal das lipoproteínas de baixa densidade.

A análise dos resultados que relaciona o colesterol total com os diferentes tipos de intervenção nutricional, apesar de ter diferenças, não revela a eficácia dos suportes entérico ou parentérico face aos grupos de doentes sem alimentação ou unicamente com soros glicosados. Nesta apreciação devemos ter em conta que a distribuição dos doentes pelos vários grupos é muito diferente.

A PA, com uma semi-vida de 1,9 dias, tem sido considerada um indicador fiável de alterações do estado nutricional ou das condições de stresse metabólico; nestas últimas circunstâncias a sua concentração diminui rapidamente (6, 7, 49).

Após a agressão, o catabolismo proteico tecidual inevitável assegura o fornecimento de aminoácidos, parcialmente utilizados como precursores gliconeogénicos. Durante a fase de convalescença, a reposição das proteínas corporais processa-se mais lentamente do que o catabolismo, mesmo com suporte nutricional adequado (3g de azoto por 70 kg de peso e por dia).

Por isso, o doente crítico pode ter uma recuperação mais prolongada cerca de 40%, um risco de complicações duas ou três vezes superior e internamentos mais longos (50).

A PA, além de se correlacionar com a malnutrição proteico-energética, reflecte com precisão o impacto da intervenção nutricional, apresentando vantagens sobre a utilização de outros marcadores, como por exemplo, a albumina. Um aumento dos seus níveis plasmáticos indica que pelo menos 65% das necessidades energéticas e de proteínas são asseguradas. O seu doseamento duas a três vezes semanalmente é de grande utilidade para a avaliação e intervenção nutricionais.

Alguns estudos também consideram a PA indicador prognóstico de morbidade e mortalidade (7, 49).

No nosso trabalho os valores da mediana da PA entre as duas fases de avaliação diminuíram, e essa diminuição foi mais acentuada nos doentes que faleceram, o que de alguma forma mostra a sua condição de prognóstico. A análise das variações deste parâmetro conforme os diferentes tipos de suporte nutricional inicial, curiosamente, põe em evidência uma evolução positiva nos casos da nutrição entérica e parentérica, contrariamente aos doentes que estiveram sem alimentação e só com soros glicosados; estes resultados podem realçar a sua função de marcador nutricional e podem distinguir a evolução nutricional favorável dos doentes com os referidos suportes.

A albumina e a transferrina não apresentaram variações concordantes com a PA e na maioria sem significado estatístico.

A PCR no grupo estudado relacionou-se com a evolução dos doentes: a mediana sofreu aumento nos que faleceram e diminuiu ligeiramente nos sobreviventes. De facto, alguns autores têm demonstrado a PCR como factor de risco independente da mortalidade em UCIs (51), e outros têm estabelecido que concentrações elevadas de PCR aquando da alta da UCI são factor preditivo independente de mortalidade hospitalar (21). Neste trabalho os valores do SAPS II são também mais elevados nos doentes falecidos, assim como a condição de disfunção orgânica avaliada pelo SOFA. O estudo de Lobo e Lobo em 2003 foi o primeiro a relacionar as concentrações de PCR com a severidade e o tipo de disfunção orgânica (18).

A PCR apresenta sensibilidade elevada para processos inflamatórios e infecciosos, mas especificidade reduzida (52). Por esta razão, nos últimos anos tem sido comparada com outros marcadores (pró-calcitonina, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, entre outros) de maneira a definir aquele com melhor valor diagnóstico em diferenciar sepsis, sepsis severa e choque séptico (53). Este aspecto não foi contemplado no nosso trabalho.

Os resultados de aumento da PCR nos doentes sem suporte nutricional e com soros glicosados podem traduzir agravamento na condição clínica.

Neste estudo, a PCR inicial evidenciou-se como factor independente para estimar a sua variação ao longo do internamento, conforme o modelo de regressão linear múltipla.

De um modo geral, pode afirmar-se que foi encontrada uma concordância entre marcadores clínicos, como a PCR, o SOFA, o SAPS II e o lactato e os outros marcadores bioquímicos: nos doentes que sofrem melhoria da sua condição clínica verifica-se uma variação favorável dos primeiros e uma variação positiva ou então menos negativa dos segundos, relativamente aos doentes que falecem.

Os resultados do nosso estudo conduziram, por fim, a um modelo de regressão logística para mortalidade, em que os factores independentes de prognóstico foram o colesterol total doseado inicialmente, a PCR, o lactato e o SOFA finais e a duração do internamento. O lactato final é o indicador de maior risco de mortalidade nestes doentes. O facto de ser a PCR doseada pelo menos ao fim de seis dias o indicador de risco, não é coincidente com os resultados de outros estudos que valorizam a sua determinação nas primeiras vinte e quatro horas de admissão dos doentes na UCI.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

A amostra seleccionada segundo os critérios estabelecidos não traduz clinicamente a maioria da população de doentes do Serviço de Cuidados Intensivos onde se realizou o trabalho; na generalidade dos doentes avaliados, a duração de internamento e a gravidade clínica são superiores. O grupo de doentes seleccionado, considerados de longo internamento, beneficia de sobremaneira de suporte nutricional.

No entanto, a taxa de mortalidade é aproximada à da média nacional e as características demográficas são semelhantes às de outras populações de doentes críticos.

A frequência crescente da utilização do suporte entérico está de acordo com as principais recomendações internacionais e revelou-se uma prática positiva.

A evolução clínica no período considerado, relativamente curto, foi ligeiramente positiva e os índices SAPS II e SOFA revelaram-se fiáveis na sua caracterização. Na fase final, o lactato e a PCR evidenciaram a sustentação do estado inflamatório nestes doentes.

De realçar neste estudo o impacto do suporte nutricional nos marcadores inflamatórios.

A PA, isoladamente, comporta-se de uma forma distinta relativamente ao suporte nutricional utilizado, varia positivamente nos doentes com suporte entérico e parentérico.

Relativamente à evolução destes doentes, observa-se uma concordância entre as variações dos indicadores inflamatórios e de gravidade clínica e os indicadores bioquímicos: nos doentes que melhoram, a evolução positiva dos primeiros corresponde a evolução positiva ou menos negativa dos últimos.

A determinação do risco de mortalidade relativamente a alguns marcadores, referenciados com frequência na literatura, contribui para a validade deste estudo.

O facto do estudo ser retrospectivo limitou de alguma forma este trabalho e não tornou possível a avaliação das necessidades nutricionais dos doentes; por isso, não contribuiu para concretizar de forma mais completa a validade de indicadores nutricionais.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and Enteral Nutrition in Adults and Pediatric Patients. A.S.P.E.N. . J Par and Ent Nut 2002;26:1SA-138SA.
2. Schuetz P, Muller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:823-38.
3. Cartwright MM. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004;16:467-87.
4. Wernerman J. Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:171-5.
5. Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2007;66:16-24.
6. Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52:2281-5.
7. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician* 2002;65:1575-8.
8. Lindsey B. Amino acids and proteins. In: Bishop ML D-E, Fody EP, ed. *Clinical Chemistry. Principles, Procedures, Correlations* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:151-184.
9. Clark MA, Hentzen BT, Plank LD, Hill GI. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:363-70.
10. Davis KA, Kinn T, Esposito TJ, Reed RL, 2nd, Santaniello JM, Luchette FA. Nutritional gain versus financial gain: The role of metabolic carts in the surgical ICU. *J Trauma* 2006;61:1436-40.
11. Shenkin A. Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? *Clin Chem* 2006;52:2177-9.
12. JR McNamara GR-W, Lily L Wu. Lipids and Lipoproteins. In: Bishop ML D-E, Fody EP, ed. *Clinical Chemistry. Principles, Procedures, Correlations*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:232-259.
13. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33:25-35.

14. Cordova Martinez A, Del Villar Sordo V. Relationship between acute phase reactant proteins (APRP) and fatigue during post-operative convalescence. *Rev Clin Esp* 2002;202:472-5.
15. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36:691-709.
16. Renato C, Barbosa J, Pedrosa T, Biscione F. C-Reactive Protein - Guided Approach May Shorten Length of Antimicrobial Treatment of Culture-Proven Late-Onset Sepsis. An Intervention Study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11:240-45.
17. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Role of complement in C-reactive-protein-mediated protection of mice from *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1996;64:4850-3.
18. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-9.
19. Vandijck D, Decruyenaere JM, Blot SI. The value of sepsis definitions in daily ICU-practice. *Acta Clin Belg* 2006;61:220-6.
20. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: a nested case-control study. *J Crit Care* 2006;21:259-65.
21. Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study. *Crit Care Resusc* 2007;9:19-25.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
24. Fox VJ, Miller J, McClung M. Nutritional support in the critically injured. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004;16:559-69.
25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
26. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 2004;32:2234-40.
27. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

28. Memis D, Gursoy O, Tasdogan M, et al. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *J Clin Anesth* 2007;19:186-91.
29. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-9.
30. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-34.
31. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993;270:2957-63.
32. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001;286:1754-8.
33. van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004;8:R153-62.
34. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R154.
35. Friedrich JO, Wilson G, Chant C. Long-term outcomes and clinical predictors of hospital mortality in very long stay intensive care unit patients: a cohort study. *Crit Care* 2006;10:R59.
36. Rivera-Fernandez R, Nap R, Vazquez-Mata G, Reis Miranda D. Analysis of physiologic alterations in intensive care unit patients and their relationship with mortality. *J Crit Care* 2007;22:120-8.
37. Dougnac AL, Mercado MF, Cornejo RR, et al. Prevalence of severe sepsis in intensive care units. A national multicentric study. *Rev Med Chil* 2007;135:620-30.
38. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
39. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23.
40. Heyland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW, et al. Nutrition support in the critical care setting: current practice in canadian ICUs-opportunities for improvement? *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:74-83.
41. Leverve XM. Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman? *Crit Care* 2005;9:622-3.

42. Valenza F, Aletti G, Fossali T, et al. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care* 2005;9:588-93.
43. Polancic JE. Electrolytes. In: Bishop ML D-E, Fody EP, ed. *Clinical Chemistry. Principles, Procedures, Correlations*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:294-321.
44. Luthold S, Berneis K, Bady P, Muller B. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness. *Eur J Clin Invest* 2007;37:573-9.
45. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Infect (Larchmt)* 2004;5:39-49.
46. Ishikawa S, Koyano T, Takahashi T, et al. What influences the results in critical patients after cardiovascular surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:250-3.
47. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:151-9, viii.
48. Sun X, Oberlander D, Huang J, Weissman C. Fluid resuscitation, nutritional support, and cholesterol in critically ill postsurgical patients. *J Clin Anesth* 1998;10:302-8.
49. Potter MA LG. Transthyretin measurements as a screening tool for protein calorie malnutrition in emergency hospital admissions. . *Clin Chem Lab Med* . 2002;40:1349-1354.
50. Bernstein LH IY. Transthyretin: Its Response to Malnutrition and Stress Injury. Clinical Usefulness and Economic Implications. . *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1344-48.
51. Brunkhorst F, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K. Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. *Anesthesiology* 2007;107:15-23.
52. Andriolo A CR, Ferreira Novo N. . Pró-calcitonina e proteína-C-reativa em processos infecciosos graves. *J Brás Patol Med Lab* 2004;40:169-74.
53. Heper. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Disease* 2006;25:481-91.

ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS

Quadro 1A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por género	A1
Quadro 2A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por <i>follow up</i>	A2
Quadro 3A - Comparação do tipo de suporte nutricional inicial com os parâmetros avaliados nos dois momentos e respectivas variações	A3
Quadro 4A - Comparação do tipo de suporte nutricional final com os parâmetros avaliados nos dois momentos e respectivas variações	A4
Quadro 5A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por tipo de admissão	A5

Quadro 1A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por gênero

	Gênero										p ¹
	Masculino					Feminino					
	Mín	P 25	Mediana	P75	Max	Mín	P 25	Mediana	P75	Max	
Linfócitos	- 7190,00	- 155,00	125,00	460,00	2080,00	- 1640,00	- 150,00	180,00	470,00	1980	0,689
Proteínas totais	- 2,60	- 0,49	0,27	1,00	3,00	- 1,10	- 0,17	0,40	0,90	2,11	0,343
Albumina	- 2,30	- 0,74	-0,17	0,15	2,30	- 1,20	- 0,40	-0,10	0,20	1,10	0,266
Pré-albumina	- 228,00	- 62,00	-19,50	38,00	393,00	- 196,00	- 49,00	-13,00	19,00	129,00	0,865
Colesterol total	- 131,00	- 8,50	15,00	44,00	125,00	- 58,00	- 16,00	5,00	30,00	123,00	0,312
Triglicerídeos	- 441,00	- 25,50	18,00	68,50	401,00	- 214,00	- 15,00	27,00	50,00	222,00	0,907
Transferrina	- 128,00	- 32,50	-11,00	13,50	119,00	- 108,00	- 45,00	- 20,00	2,00	187,00	0,306
PCR	- 42,41	- 8,50	-0,05	8,11	347,50	- 35,08	- 9,81	- 0,16	5,20	125,11	0,748
Lactato	- 7,42	- 0,55	0,03	0,77	5,95	- 11,77	- 0,67	0,07	0,79	6,29	0,635
SOFA	- 13,00	- 2,00	0,00	2,00	9,00	- 7,00	- 1,00	1,00	4,00	8,00	0,059
SAPS II	- 41,00	- 3,00	1,00	8,00	32,00	- 36,00	- 2,00	3,00	8,00	28,00	0,447

¹- Teste de Mann-Whitney

Quadro 2A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por *follow up*.

	<i>Follow up</i>										P ¹
	Falecido					Sobrevivente					
	Mín	P 25	Mediana	P75	Max	Mín	P 25	Mediana	P75	Max	
Linfócitos	- 7190,00	- 50,00	240,00	450,00	1980,00	- 1640,00	- 190,00	100,00	560,00	2080,00	0,400
Proteínas totais	- 2,60	- 0,60	0,27	0,87	2,50	- 2,20	- 0,30	0,40	1,00	3,00	0,162
Albumina	- 2,30	- 0,80	- 0,30	0,00	2,00	- 1,60	- 0,60	- 0,10	0,20	2,30	0,070
Pré-albumina	- 228,00	- 74,00	- 26,00	0,00	383,00	- 123,00	- 49,00	- 8,00	42,00	393,00	0,014
Colesterol total	- 131,00	- 34,00	- 4,00	31,00	123,00	- 75,00	- 4,00	18,00	45,00	125,00	0,010
Triglicerídeos	- 441,00	- 16,00	16,00	64,00	401,00	- 191,00	- 16,00	26,00	60,00	232,00	0,760
Transferrina	- 128,00	- 57,00	- 28,00	-2,00	72,00	- 108,00	- 31,00	- 11,00	20,00	187,00	0,003
PCR	- 42,41	- 14,53	- 4,80	3,70	125,11	- 32,08	- 6,48	0,91	7,70	347,50	0,022
Lactato	- 11,77	- 1,14	- 0,36	0,43	2,26	- 2,05	- 0,30	0,31	0,89	6,29	<0,001
SOFA	- 13,00	- 2,00	0,00	1,00	5,00	- 9,00	- 1,00	1,00	4,00	9,00	0,004
SAPS II	- 41,00	- 4,00	1,00	5,00	21,00	- 191,00	- 16,00	26,00	60,00	232,00	0,184

¹- Teste de Mann-Whitney

Quadro 3A - Comparação do tipo de suporte nutricional inicial com os parâmetros avaliados nos dois momentos e respectivas variações

	Suporte nutricional inicial															P ¹
	Entérica			Parentérica			Mista			Sem alimentação			Glicose			
	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	
Colesterol T. inicial	99	128	163	40	69	76	74	121	135	103	139	169	79	139	166	0,053
Colesterol T. final	118	149	174	50	80	116	84	122	148	121	165	193	81	124	162	0,004
Variação Colesterol	-6	12	39	-26	40	47	-19	13	53	-4	18	61	-18	12	29	0,675
Triglicerídeos inicial	62	132	184	68	73	184	79	107	173	66	94	145	68	93	143	0,595
Triglicerídeos final	83	137	204	83	108	180	97	149	173	94	128	181	107	145	174	0,981
Variação Triglicerídeos	-36	16	48	-4	15	35	-39	16	62	-9	43	86	12	44	84	0,112
Linfócitos inicial	440	950	1240	510	900	1090	635	980	1225	670	890	1000	610	825	1200	0,940
Linfócitos final	810	1030	1570	890	1080	1290	615	890	1100	670	950	1650	840	1105	1450	0,304
Variação	-30	170	470	-200	180	780	-405	-115	160	-10	230	590	-190	300	640	0,043
Proteínas Totais inicial	4	5	6	4	4	4	4	5	5	5	5	6	5	5	6	0,059
Proteínas Totais final	5	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	6	5	5	6	0,010
Variação	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	-1	0	1	0,044
Albumina inicial	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0,159
Albumina final	2	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	2	2	3	0,143
Variação	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0,033
Pré-albumina inicial	97	128	171	50	56	135	85	112	178	109	162	220	79	164	255	0,020
Pré-albumina final	82	132	199	71	74	157	63	93	143	74	144	199	90	115	174	0,053
Variação	-33	0	58	-64	18	107	-78	-23	13	-68	-36	45	-87	-38	8	0,008
Transferrina inicial	104	124	156	35	52	126	104	127	175	113	139	180	114	151	177	0,069
Transferrina final	98	125	159	64	83	111	84	113	148	103	123	157	91	122	145	0,287
Variação	-31	-3	26	-62	48	59	-49	-21	-2	-34	-12	3	-46	-27	-8	0,027
PCR inicial	10	17	21	8	17	21	5	11	20	6	13	19	3	8	16	0,104
PCR final	7	12	20	9	13	27	8	14	19	6	15	20	12	18	24	0,292
Variação	-5	2	10	-18	8	9	-8	1	7	-6	-1	7	-12	-6	0	0,013
Lactato inicial	1	2	3	2	3	10	2	2	3	2	3	3	2	2	3	0,035
Lactato final	2	2	3	2	2	4	2	2	3	2	2	3	1	2	3	0,736
Variação	-1	0	0	0	1	6	0	0	1	-1	0	1	-1	0	1	0,052

Quadro 4A - Comparação do tipo de suporte nutricional final com os parâmetros avaliados nos dois momentos e respectivas variações

	Suporte nutricional final															p ¹
	Entérica			Parentérica			Mista			Sem alimentação			Glicose			
	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	P25	Med	P75	
Colesterol T. inicial	97	130	163	42	69	145	75	92	108	120	134	139	83	145	200	0,027
Colesterol T. final	112	145	171	67	101	116	30	45	60	149	195	219	89	146	185	<0,001
Variação Colesterol T.	-6	12	39	-25	20	43	-48	-47	-45	20	61	80	-30	-3	21	0,030
Triglicerídeos inicial	68	112	166	68	79	139	42	61	79	73	133	167	108	135	600	0,221
Triglicerídeos final	92	141	188	108	148	167	79	83	86	128	129	159	92	147	399	0,586
Variação Triglicerídeos	-19	18	60	15	42	89	0	22	44	-15	37	86	-228	-16	12	0,220
Linfócitos inicial	620	890	1180	900	1020	1280	770	1085	1400	350	780	980	470	840	4585	0,679
Linfócitos final	700	1060	1420	720	1060	1170	620	1905	3190	430	1315	2400	945	1215	1535	0,806
Variação	-140	160	470	-300	-130	210	-150	820	1790	60	395	1730	-3410	375	835	0,192
Proteínas Totais inicial	5	5	6	4	4	5	5	6	6	4	5	5	5	6	7	0,022
Proteínas Totais final	5	5	6	4	5	5	5	5	6	4	5	7	6	6	6	0,054
Variação	0	0	1	0	1	1	-1	0	1	0	1	2	-1	0	1	0,613
Albumina inicial	3	3	3	2	3	3	3	3	4	3	3	3	2	2	3	0,231
Albumina final	2	3	3	2	2	3	2	3	3	2	3	4	2	3	3	0,623
Variação	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	1	-1	0	1	0,775
Pré-albumina inicial	101	141	191	63	87	135	56	63	70	153	176	240	86	110	192	0,009
Pré-albumina final	91	132	189	35	71	113	39	44	49	88	167	199	55	113	173	0,002
Variação	-61	-13	38	-64	-32	-20	-21	-19	-17	-60	-53	41	-71	-32	20	0,681
Transferrina inicial	110	136	174	58	107	126	110	145	180	115	134	160	76	97	150	0,070
Transferrina final	103	125	156	55	89	107	56	64	72	94	135	213	56	86	135	0,001
Variação	-35	-15	13	-61	-24	7	-108	-81	-54	-28	-11	42	-36	-20	1	0,316
PCR inicial	5	12	20	13	19	21	9	12	15	6	12	22	9	17	33	0,460
PCR final	6	12	20	16	17	20	10	11	12	12	18	20	20	21	31	0,054
Variação	-9	0	7	-7	0	8	-2	0	3	-15	-3	10	-12	-3	3	0,975
Lactato inicial	2	2	3	2	3	3	2	3	4	2	3	3	2	3	4	0,057
Lactato final	2	2	3	2	2	3	3	4	5	1	2	2	3	3	10	0,082
Variação	-1	0	1	0	0	1	-1	-1	0	0	1	1	-7	-1	0	0,082

Quadro 5A - Comparação das variações das medianas dos parâmetros avaliados, por tipo de admissão

	Tipo de admissão																				p ¹
	Médica					Politraumatizada					Programada					Emergência					
	Mín	P25	Med	P75	Max	Mín	P25	Med	P75	Max	Mín	P25	Med	P75	Max	Mín	P25	Med	P75	Max	
Linfócitos	-1640	-1640	-100	180	380	-7190	-225	100	425	1730	-1290	-175	170	600	2000	-1300	-35	135	470	2080	0,866
Proteínas totais	-2,6	-0,48	0,1	0,9	1,9	-1,5	0,09	0,5	1,24	2,3	-2,2	-0,6	0,10	0,6	1,7	-2,1	0,15	0,48	1,30	3,00	0,021
Albumina	-1,5	-0,7	-0,15	0,1	2	-1,8	-0,35	-0,13	0,22	0,91	-1,6	-0,8	-0,4	0,1	2,3	-2,3	-0,31	0	0,35	1	0,145
Pré-albumina	-218	-17	8	47	393	-228	-75	-46,5	21	383	-196	-78	-30,5	5,5	107	-89	-41	-18	41,5	152	0,002
Colesterol total	-124	-20	3	21	110	-131	-11	24,5	57,5	125	-48	-13,5	8,5	27,5	112	-58	6	18	52	95	0,028
Triglicérides	-191	-36	5	39	178	-441	-10,5	25	76	401	-214	13,5	43,5	85	232	-165	-20	26,5	64	222	0,029
Transferrina	-122	-39	-16	11	71	-120	-30	-10	16,5	187	-109	-46,5	-31	-7	152	-128	-22	-4	15	48	0,109
PCR	-32,08	-7,68	2	9,09	347,5	-42,41	-8,09	-0,48	6,4	339,8	-19,06	-11,31	-1,71	3,51	35,21	-28,57	-6,98	0,25	6,43	21,87	0,654
Lactato	-11,77	-0,75	-0,19	0,29	3,35	-4,84	-0,57	0,22	0,98	5,95	-5,83	-0,61	0,23	0,97	6,29	-1,59	-0,08	0,44	0,91	3,60	0,039
SOFA	-11	-1	0	2	8	-13	-1	0	2	9	-5	-2	0,5	3,5	7	-7	-1	1	2	7,00	0,650
SAPS II	-36	-5	2	8	21	-41	-6	2	5	32	-20	-1,5	2,5	8	13	-16	3,5	0	14,5	28	0,596

¹Teste de Kruskal Wallis