



Estado nutricional e absorção intestinal de ferro em crianças com doença hepática crônica com e sem colestase

Nutritional status and intestinal iron absorption in children with chronic hepatic disease with and without cholestasis

Regina Helena Guedes da Motta Mattar¹, Ramiro Anthero de Azevedo²,
Patricia Graça Leite Speridião³, Ulysses Fagundes Neto⁴, Mauro Batista de Moraes⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a ingestão alimentar, a ocorrência de desnutrição energético-protética e de anemia e a absorção intestinal de ferro em crianças com doença hepática crônica.

Casuística e Métodos: Foram estudados 25 pacientes com doença hepática crônica, sendo 14 com colestase e 11 sem colestase. A idade variou entre 6,5 meses e 12,1 anos. A absorção intestinal de ferro foi avaliada pela elevação do ferro sérico uma hora após a ingestão de 1 mg/kg de ferro elementar e pela resposta à ferroterapia oral. A absorção intestinal de ferro foi comparada com um grupo de crianças com anemia ferropriva.

Resultados: A ingestão média de energia e proteínas nos pacientes com doença hepática com colestase foi maior do que nos pacientes sem colestase. O déficit nutricional foi mais grave nos pacientes com colestase, predominando os déficits de estatura-idade e peso-idade. A anemia foi freqüente tanto nas crianças com doença hepática com colestase (11/14; 78,6%) como nas sem colestase (7/11; 63,6%). Na doença hepática com colestase, observou-se menor ($p < 0,05$) absorção intestinal de ferro ($90,6 \pm 42,1 \mu\text{g/dl}$), em comparação com o grupo com anemia ferropriva ($159,6 \pm 69,9 \mu\text{g/dl}$). No entanto, o grupo com colestase apresentou resposta à ferroterapia oral. Os pacientes com doença hepática sem colestase apresentaram absorção intestinal de ferro semelhante à das crianças com anemia ferropriva.

Conclusão: A doença hepática crônica com colestase associa-se com maior comprometimento nutricional. Apesar das crianças com colestase apresentarem evidência de má absorção intestinal de ferro, apresentaram resposta à ferroterapia oral, provavelmente, pela coexistência de deficiência de ferro.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):317-24: Estado nutricional, anemia, absorção intestinal, ferro, inflamação, hepatopatias.

Abstract

Objective: to evaluate food intake, occurrence of energy-protein malnutrition and anemia, and intestinal iron absorption in children with chronic liver disease.

Methods: The study included 25 children with chronic liver disease, 14 with cholestasis and 11 without cholestasis. The age varied between 6.5 months and 12.1 years. Intestinal iron absorption was evaluated by the increment of serum iron one hour after the ingestion of 1 mg/kg of elemental iron and by the response to oral iron therapy. Iron intestinal absorption was compared to a group with iron deficiency anemia (without liver disease).

Results: The mean intake of energy and protein in the cholestatic group was higher than in patients without cholestasis. The nutritional deficit was more severe in cholestatic patients, especially with regard to height-for-age and weight-for-age indices. Anemia was found in both cholestatic group (11/14; 78.6%) and noncholestatic group (7/11; 63.6%). The cholestatic group presented lower ($p < 0.05$) intestinal iron absorption ($90.6 \pm 42.1 \mu\text{g/dl}$) than the iron deficiency anemia group ($159.6 \pm 69.9 \mu\text{g/dl}$). However, cholestatic patients responded to oral iron therapy. The noncholestatic group showed intestinal iron absorption similar to the iron deficiency anemia group.

Conclusion: The cholestatic group showed more severe nutritional deficits. Despite the evidence of lower iron intestinal absorption, cholestatic patients responded to oral iron therapy, probably, due to the coexistence of iron deficiency.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(4):317-24: Nutritional status, anemia, intestinal absorption, iron, inflammation, liver diseases.

1. Mestre. Médica assistente, Setor de Hepatologia, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.
2. Doutor. Professor adjunto, Setor de Hepatologia, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.
3. Doutora. Professora visitante, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.
4. Professor titular, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica. Reitor da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.
5. Livre-docente. Professor adjunto. Vice-chefe da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica - UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 23.12.04, aceito em 30.03.05.

Como citar este artigo: Mattar RH, de Azevedo RA, Speridião PG, Fagundes Neto U, de Moraes MB. Estado nutricional e absorção intestinal de ferro em crianças com doença hepática crônica com e sem colestase. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:317-24.

Introdução

As deficiências nutricionais são comuns em crianças com doença hepática crônica, especialmente quando o processo é colestativo e tem início antes dos 6 meses de vida¹. A desnutrição energético-protéica grave afeta aproximadamente 60% das crianças com doença hepática crônica²⁻⁵, sendo secundária à interação de múltiplos fatores, entre os quais, diminuição da ingestão alimentar, má absorção intestinal e aumento das necessidades de nutrientes em função de maior gasto energético^{1,6,7}. Apesar do conhecimento de que o estado nutricional adequado contribui para o sucesso, sobrevida e menores taxas de complicações após o transplante hepático^{5,8-12}, estudos realizados no pré-operatório do transplante mostram que grande parte dos pacientes com doença hepática crônica apresenta ingestão de nutrientes insuficiente e desnutrição energético-protéica^{6,12}.

Outra manifestação comum na doença hepática crônica é a anemia. A maior parte dos conhecimentos a respeito de anemia na doença hepática crônica é proveniente de estudos realizados em pacientes com cirrose alcoólica. Os principais fatores envolvidos na sua gênese são: aumento do volume plasmático, hemorragias por varizes de esôfago, hemólise, deficiência de elementos como ferro, vitamina B-12 e ácido fólico e anormalidades próprias da inflamação crônica¹³. Muitos desses fatores são comuns à anemia da doença hepática crônica, razão pela qual se propõe que a anemia da doença hepática crônica seja incluída nesse grupo sindrômico. Na anemia da inflamação crônica, além da diminuição do tempo de vida das hemácias e da redução da utilização do ferro sequestrado no sistema retículo-endotelial, pode ocorrer má absorção intestinal de ferro. Estudos realizados em nosso serviço utilizaram o teste de elevação do ferro sérico e a resposta à ferroterapia oral como indicadores da absorção intestinal de ferro^{14,15}. Deve ser ressaltado que, em função da elevada prevalência de anemia ferropriva em nosso meio, a carência desse nutriente deve ser considerada como um possível fator agravante da anemia em crianças com doença hepática crônica. Deve ser lembrado, ainda, que na anemia ferropriva existe aumento da absorção intestinal de ferro, o qual pode ser detectado pelo teste da elevação do ferro sérico^{14,15}.

Assim, o objetivo deste estudo com crianças com doença hepática crônica foi avaliar: 1) ingestão alimentar; 2) ocorrência de desnutrição energético-protéica; 3) ocorrência de anemia e 4) absorção intestinal de ferro.

Casuística e métodos

Casuística

Neste estudo transversal, foram incluídos todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), desde que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: 1) portador de doença hepática crônica caracterizada pelos seguintes achados anátomo-patológicos na biópsia hepática: presença de fibrose e nodularidade, alte-

ração na estrutura do parênquima hepático e alterações hepatocelulares como hiperplasia regenerativa, pleomorfismo e displasia¹⁶ e 2) ausência de sinais de descompensação hepática (ascite, edema e hemorragia) nos 30 dias anteriores ao estudo. Não foram incluídos no estudo: 1) portadores de hepatopatia auto-imune ou por infecção pelos vírus B ou C da hepatite; 2) pacientes que receberam ferroterapia oral nos últimos 30 dias; 3) pacientes com hemoglobina inferior a 8 g/dl; 4) realização de cirurgia para atresia de vias biliares há menos de 6 meses. Foram excluídos do projeto os pacientes que, durante o teste terapêutico com sulfato ferroso, apresentaram processo infeccioso ou que receberam menos do que 80% da dose prescrita de ferro.

De acordo com esses procedimentos, foram estudados 25 pacientes, sendo nove do gênero masculino e 16 do feminino. A idade variou de 6,5 meses a 12,1 anos. A mediana (percentis 25 e 75 entre parênteses) dos pacientes com colestase foi igual a 18 (14,1-37) meses, e a do grupo sem colestase foi igual a 22,1 (15,6-110,6) meses, sendo que o teste de Mann-Whitney não mostrou diferença entre os grupos ($p = 0,366$). De acordo com a bilirrubina, os pacientes foram classificados em portadores ou não de colestase. A colestase foi caracterizada quando a bilirrubina total era maior do que 2 mg/dl ou se a bilirrubina direta correspondia a mais de 20% da bilirrubina total¹⁷. De acordo com esse critério, 14 pacientes foram classificados como portadores de colestase e 11 sem colestase. Quanto aos diagnósticos, 17 eram portadores de atresia de vias biliares após pelo menos 6 meses da porto-enterostomia, três apresentavam colestase intra-hepática familiar progressiva (síndrome de Byler), um apresentava deficiência de alfa-1-antitripsina, um era portador de hepatopatia crônica por histiocitose X e três apresentavam doença hepática sem diagnóstico etiológico definitivo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da UNIFESP/EPM. Foi obtido consentimento esclarecido por escrito dos responsáveis pelos pacientes.

Métodos

Avaliação dietética

Na primeira consulta, a mãe ou responsável foi orientada sobre a forma de preenchimento do registro alimentar de 72 horas^{18,19}, que foi levado para ser preenchido em casa. Para os cálculos da ingestão de energia, proteína e ferro, as informações do registro alimentar foram analisadas no programa Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2,5²⁰, que utiliza como padrão de referência os valores recomendados para a idade no *Recommended Dietary Allowances*, RDA (*National Research Council - NRC, 1989*)²¹.

Antropometria

O peso e a estatura foram obtidos de acordo com o recomendado por Jelliffe²². Os pacientes foram mensurados sem roupa. Para a pesagem, foram utilizadas duas balanças da marca Filizola®, uma para lactentes e outra para crianças maiores. Nas crianças com idade inferior a 24

meses, a estatura foi medida em decúbito dorsal, com a utilização de régua antropométrica com cursor móvel. As crianças com idade superior a 24 meses foram medidas utilizando um antropômetro vertical²².

A dobra cutânea tricipital (DCT) foi medida em milímetros com um plicômetro Lange Skinfold Caliper na região pósterio-superior do braço não dominante relaxado, no ponto médio da linha imaginária que une o acrômio ao olécrano²³. A mensuração foi repetida três vezes, expressando-se o resultado final como a média dessas medidas obtidas com precisão de 0,1 mm.

A circunferência média do braço foi mensurada com fita métrica inextensível, circundando a porção média do braço não dominante, no ponto médio da linha imaginária que une o acrômio ao olecrano, estando o braço relaxado²³. As medidas foram feitas com precisão de 0,1 mm.

A partir dos valores da DCT e do perímetro braquial (PB), foi calculada a circunferência muscular do braço (CMB) com a fórmula proposta por Frisncho²³: $CMB (cm) = PB (cm) - [3,1416 \times DCT (mm)]$. A área muscular do braço (AMB) foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $AMB (mm^2) = [(CMB - 3,1416) \times DCT]^2 / 4 \times 3,1416$ ²³.

Com o emprego do programa Epi-Info versão 6.0²⁴, foram calculados os escores z de peso-idade, peso-estatura e estatura-idade. Valores inferiores a -2 desvios padrão foram considerados como sendo indicativos de déficit antropométrico. Calcularam-se, também, os escores z da DCT, circunferência braquial e área muscular do braço, considerando os valores de referência de Frisncho²⁵ para crianças com mais de 1 ano e de Sann *et al.*²⁶ para crianças com menos de 1 ano de idade.

Exames laboratoriais

O hemograma foi realizado por contador eletrônico automatizado (Cell-Dyn 3500 da Abbott) no Laboratório Central do Hospital São Paulo. Caracterizou-se anemia quando a hemoglobina foi inferior a 11 g/dl antes dos 4 anos de idade, inferior a 11,5 g/dl entre 5 e 7 anos e 12 g/dl entre 7 e 12 anos²⁷. O ferro sérico foi determinado por método colorimétrico (PAK IRON® da Bayer), a transferrina por método imunoquímico da Beckman® e a dosagem da ferritina pelo método imunoenzimométrico (AIA-PACK FER®) no Laboratório de Psicobiologia da UNIFESP/EPM. A saturação da transferrina foi calculada com base nos valores do ferro sérico e transferrina. As provas de função hepática foram realizadas pelos métodos convencionais no Laboratório Central do Hospital São Paulo.

Absorção intestinal de ferro

Os testes de absorção do ferro sérico foram realizados após jejum de 8 horas¹⁴. Foi coletada amostra de sangue para determinar o valor basal do ferro sérico. Imediatamente após a coleta da amostra em jejum, foi administrado 1 mg de ferro elementar por quilo de peso na forma de sulfato ferroso por via oral. Duas horas após a coleta da amostra basal de jejum, coletou-se a segunda amostra de sangue, na qual foi determinado novamente o valor do ferro sérico.

A absorção intestinal de ferro baseou-se na elevação do ferro sérico expressa em µg/dl (ferro sérico 2 horas após a administração de sulfato ferroso subtraído o valor do ferro sérico em jejum)¹⁴.

Após a coleta dos exames basais, foi realizado teste terapêutico com sulfato ferroso (Fer-in-sol®, Mead-Johnson) na dose diária de 5 mg/kg/dia de ferro elementar, dividida em duas partes iguais, administradas por via oral no intervalo das refeições. O medicamento foi fornecido para os pacientes, e seu consumo foi aferido de acordo com o volume consumido após 15 e 30 dias de ferroterapia. No trigésimo dia de ferroterapia oral, foi colhido hemograma para o cálculo da elevação da hemoglobina.

Para fins de comparação do teste de absorção de ferro (baseado na elevação do ferro sérico 2 horas após a ingestão de sulfato ferroso) e do teste terapêutico com sulfato ferroso, foram considerados os valores observados com 27 crianças com anemia ferropriva que realizaram os mesmos procedimentos diagnósticos. Essas crianças vieram encaminhadas do pronto atendimento com suspeita clínica de anemia ferropriva para confirmação diagnóstica, avaliação da absorção intestinal de ferro e ferroterapia oral, como parte de outros estudos de investigação clínica. A idade variou entre 10 e 78 meses, sendo 14 do sexo masculino. Nenhum desses pacientes apresentava qualquer evidência clínica atual ou progressiva de doença hepática.

Estatística

Para análise dos resultados, foram utilizados testes estatísticos paramétricos e não-paramétricos, dependendo da distribuição das variáveis. Os cálculos foram realizados com o emprego do programa SigmaStat versão 2.0. Em todos os testes, foi fixado em 5% o nível para rejeição da hipótese da nulidade. Os testes utilizados em cada uma das análises são apresentados juntamente com os resultados.

Resultados

Na Tabela 1, são apresentados os resultados das provas de função hepática dos pacientes com e sem colestase. Os pacientes com colestase apresentaram valores superiores, com significância estatística, da bilirrubina total e direta, da aspartato aminotransferase e dos triglicérides, enquanto a albumina foi inferior à do grupo sem colestase. O estudo estatístico não revelou diferença nos valores da alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltranspeptidase, atividade de protrombina e proteínas totais.

A Tabela 2 mostra a ingestão de nutrientes de acordo com o registro alimentar de 72 horas. A ingestão de energia e proteínas foi menor nos pacientes sem colestase. Quanto à ingestão de ferro, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa, devendo ser assinalado que a mediana de consumo foi igual a 57 e 70%, respectivamente, nos pacientes com e sem colestase.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados da antropometria. De acordo com os escores z, o déficit nutricional foi mais grave, com significância estatística, nos pacientes

Tabela 1 - Provas de função hepática (mediana e percentis 25 e 75 entre parênteses) em pacientes com doença hepática crônica com e sem colestase

	Colestase		p *
	Sim (n = 14)	Não (n = 11)	
Aspartato aminotransferase (U/l)	215 (143-244)	85 (71-116)	0,003
Alanina aminotransferase (U/l)	135 (75-187)	67 (55-107)	0,119
Fosfatase alcalina (U/l)	1.708 (938-2.020)	730 (664-1.894)	0,218
Gamaglutamiltranspeptidase (U/l)	216 (104-351)	228 (141-265)	0,891
Bilirrubina total (mg/dl)	9,6 (5-13,1)	1 (0,7-1,5)	< 0,001
Bilirrubina direta (mg/dl)	6,9 (4-11,6)	0,7 (0,4-0,8)	< 0,001
Colesterol (mg/dl)	203 (140-265)	184 (160-225)	0,848
Triglicérides (mg/dl)	214 (98-239)	135 (62-165)	0,035
Atividade de protrombina (%)	77 (39-98)	98 (72-100)	0,147
Proteínas totais (g/dl)	7,0 (6,3-7,3)	6,7 (6,4-7,8)	0,584
Albumina (g/dl)	3,3 (3-3,7)	3,9 (3,7-4,3)	0,005

* Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Ingestão de nutrientes (mediana e percentis 25 e 75 entre parênteses) por pacientes com doença hepática crônica com e sem colestase

	Colestase		p *
	Sim (n = 14)	Não (n = 11)	
Ingestão energética (kcal/kg/dia)	121,0 (95,8-250,3)	64,4 (58,8-81,4)	0,011
Adequação da energia ao RDA (%)	117,4 (93,8-237,4)	71,9 (56,0-87,9)	0,013
Ingestão protéica (g/kg/dia)	4,6 (3,4-8,2)	3,4 (2,2-3,9)	0,033
Adequação da ingestão de ferro ao RDA (%)	57,0 (28,5-88,0)	70,0 (55,7-82,0)	0,442

* Teste de Mann-Whitney.

com colestase, com exceção do escore z da área muscular do braço. O número de crianças com déficit de estatura para a idade (escore z < -2 desvios padrão) foi maior (teste exato de Fisher; p = 0,042) nos pacientes com colestase (9/14; 64,3%) do que nos pacientes sem colestase (2/11, 18,2%). O mesmo foi observado para o déficit de peso para a idade (p = 0,033), presente em 8/14 (57,2%) dos pacientes com colestase e em 1/11 (9,1%) dos pacientes sem colestase. Quanto ao déficit do peso para a estatura, não se observou diferença estatisticamente significativa, 3/14 (21,4%) e 0/11 (0,0%), respectivamente, para pacientes com e sem colestase.

A Tabela 4 mostra os indicadores de anemia e de ferro corporal. Constatou-se que a hemoglobina e o hematócrito dos pacientes com colestase foram inferiores aos dos pacientes sem colestase. Os valores médios do volume corpuscular médio e do ferro sérico foram semelhantes em ambos os grupos. A ferritina sérica foi maior nas crianças com colestase, enquanto a transferrina foi menor.

De acordo com a hemoglobina, caracterizou-se anemia em 11 (78,6%) das 14 crianças com colestase e em sete (63,6%) das 11 crianças sem colestase (teste exato de Fisher, p = 0,656).

Na Tabela 5, são apresentados os resultados do teste de absorção do ferro, a hemoglobina inicial, a hemoglobina no trigésimo dia de ferroterapia oral e a resposta à ferroterapia oral nas crianças com doença hepática crônica e anemia. Para comparação, nessa análise, foram utilizados os resultados de testes de absorção do ferro e a resposta à ferroterapia oral de 27 crianças com anemia ferropriva, sem doença hepática crônica, que tiveram a absorção intestinal de ferro avaliada pelos mesmos métodos. Nessa análise, não foram incluídos os pacientes com doença hepática que não apresentavam anemia, uma vez que a absorção intestinal de ferro em indivíduos sem deficiência de ferro não está aumentada e não se esperaria elevação da hemoglobina em função de ferroterapia oral. O teste de absorção do ferro mostrou que a absorção intestinal de ferro das crianças com

Tabela 3 - Escores z (mediana e percentis 25 e 75 entre parênteses) dos indicadores antropométricos dos pacientes com doença hepática crônica com e sem colestase

	Colestase		p *
	Sim (n = 14)	Não (n = 11)	
Peso-idade	-2,50 (-3,68; -1,28)	-0,65 (-1,38; +0,12)	0,007
Peso-estatura	-0,85 (-1,96; 0,00)	-0,04 (-0,33; +0,55)	0,035
Estatura-idade	-3,08 (-4,00; -1,27)	-0,69 (-1,40; -0,28)	0,009
Prega tricípital	-1,90 (-2,29; -1,42)	-0,43 (-0,96; -0,21)	0,001
Circunferência do braço	-2,45 (-4,20; -1,69)	-0,54 (-1,28; +1,00)	0,010
Área muscular do braço	-1,19 (-2,51; 0,00)	-0,93 (-1,21; -0,23)	0,286

* Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4 - Indicadores de anemia e de ferro corporal dos pacientes com doença hepática crônica com e sem colestase

	Colestase		p
	Sim (n = 14)	Não (n = 11)	
Hemoglobina (g/dl) *	10±1,2	11,2±1	0,011
Hematócrito (%) *	30,7±3,3	33,8±2,6	0,018
Volume corpuscular médio (μ ³) *	83,1±12	82,1±5,0	0,796
Ferro sérico (μg/dl) †	55 (38-74)	54 (47-64)	0,784
Transferrina (mg/dl) †	258 (220-294)	358 (297-371)	0,003
Saturação da transferrina (%) †	23,1 (16,4-29)	14,5 (13-22,8)	0,059
Ferritina (ng/ml) †	61 (39-137,8)	19 (18,2-46,9)	0,011

* Média±desvio padrão, teste t de Student.

† Mediana e percentis 25 e 75 entre parênteses, teste de Mann-Whitney.

doença hepática crônica com colestase foi inferior à absorção de ferro pelas 27 crianças com anemia ferropriva e sem doença hepática. Deve ser assinalado que, antes da ferroterapia oral, a hemoglobina média dos pacientes com doença hepática crônica e colestase foi semelhante à do grupo com anemia ferropriva, sendo que ambos foram inferiores à média dos pacientes com doença hepática crônica sem colestase. Aos 30 dias de ferroterapia oral, foi encontrado o mesmo valor médio para os grupos com doença hepática sem colestase e anemia ferropriva. Quanto à resposta à ferroterapia oral, observou-se que os pacientes com doença hepática sem colestase apresentaram incremento médio de hemoglobina inferior ao grupo com anemia, sendo a diferença estatisticamente significativa. O teste t pareado evidenciou elevação estatisticamente significativa na hemoglobina no trigésimo dia, em relação à hemoglobina inicial nos três grupos estudados.

Na Tabela 6, são apresentados indicadores de ferro corporal dos pacientes com doença hepática com ou sem colestase e de crianças com anemia ferropriva, mas sem

doença hepática. Apesar do teste de Kruskal-Wallis indicar diferença nos níveis de ferro sérico, o teste de comparações múltiplas não confirmou a diferença. A mediana da transferrina dos pacientes com doença hepática colestática foi inferior às medianas dos pacientes com doença hepática sem colestase e com anemia ferropriva. Por sua vez, a mediana dos pacientes com doença hepática colestática foi superior à dos pacientes com anemia ferropriva.

Discussão

Em nosso estudo, com base na antropometria, constatou-se que os pacientes com doença hepática crônica colestática apresentam déficit nutricional com maior gravidade em relação a pacientes com doença hepática crônica sem colestase (Tabela 3). O maior déficit nos pacientes com colestase foi da estatura para a idade (mediana de escore z = -3,08; sendo 9/15, 64,3%, abaixo -2 desvios padrão). Nesses pacientes, observou-se, também, déficit expressivo de peso para a idade, enquanto o déficit de peso para

Tabela 5 - Absorção intestinal de ferro avaliada com o emprego do teste de elevação do ferro sérico e da resposta à ferroterapia oral

	Colestase		Anemia ferropriva (n = 27)	Análise de variância
	Sim (n = 11)	Não (n = 7)		
Teste de absorção do ferro (µg/dl)	90,6±42,1	158,0±89,5	159,6±69,9	0,022
Hemoglobina inicial (g/dl)	9,6±0,9	10,9±0,7	9,7±1,1	0,030
Hemoglobina final (g/dl)	10,8±1,4	11,6±1,2	11,6±0,9	0,141
Resposta à ferroterapia oral (g/dl)	1,3±1,4	0,7±0,8	1,9±0,9	0,028

Teste de comparações múltiplas de Tukey:

Teste de absorção do ferro

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p < 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

Hemoglobina inicial

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p > 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p < 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p < 0,05$

Resposta à ferroterapia oral

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p > 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p < 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

estatura foi proporcionalmente menor (mediana de escore $z = -0,85$, sendo 3/14, 21,4%, abaixo -2 desvios padrão). Esse perfil nutricional é semelhante, em linhas gerais, ao observado em outros estudos da literatura, nos quais foi avaliado o estado nutricional de crianças com hepatopatia crônica^{6,12,28}. Teoricamente, a retenção hídrica e a visceromegalia poderiam, pelo menos em parte, levar à subestimação do déficit ponderal. Em nosso estudo, não foram incluídos pacientes com evidência clínica de edema ou ascite, com a intenção de reduzir a influência desse fator na avaliação nutricional. Na avaliação laboratorial, a albumina mediana (3,3 g/dl) dos pacientes com colestase foi inferior à dos pacientes sem colestase (Tabela 1), sugerindo que os pacientes com colestase poderiam estar apresentando certo grau de retenção hídrica subclínica. A mediana da transferrina, menor no grupo com colestase (Tabela 4), provavelmente está relacionada com outros fatores, além da desnutrição energético-protéica, como o grau de insuficiência hepática, comprometendo a síntese protéica, a quantidade de ferro corporal e o próprio processo inflamatório da hepatopatia. Na Tabela 2, constata-se que a ingestão de nutrientes pelos pacientes com doença hepática crônica é maior naqueles com colestase, os quais, entretanto, apresentam desnutrição com maior gravidade. Esse resultado pode ser explicado por maior adesão dos pacientes à orientação dietética. No entanto, a ingestão energética mediana poderia estar, ainda, abaixo das necessidades reais desses pacientes, sendo uma possibilidade para explicar a persistência da desnutrição. Deve ser ressaltado que

o presente estudo não permite avaliar a eficácia da intervenção nutricional em pacientes com doença hepática crônica. Existem poucos estudos na literatura sobre o impacto da intervenção nutricional na doença hepática crônica. Por outro lado, estudos^{29,30} mostram evidente recuperação nutricional após a realização de transplante hepático bem sucedido. Esses comentários indicam a necessidade de aprimoramento dos conhecimentos das alterações do crescimento e da nutrição de pacientes com doença hepática crônica, no sentido de aperfeiçoar sua terapia nutricional. Por outro lado, a atual terapia nutricional representa um inquestionável avanço em relação ao passado e, provavelmente, diminui o déficit nutricional desses pacientes, razão pela qual é um dos pontos mais importante no tratamento da criança com doença hepática crônica.

Déficits na prega tricípital e de circunferência média do braço foram significativamente maiores em pacientes com colestase do que em pacientes sem colestase (Tabela 3). Esse resultado indica acentuada redução nas reservas de gordura, conforme descritos previamente^{12,28} em hepatopatas, de preservar as reservas de proteínas na desnutrição de pacientes com doença hepática crônica⁶.

O teste de absorção do ferro baseado na elevação do ferro sérico mostrou que a absorção média do grupo com anemia ferropriva foi maior que no grupo com doença hepática colestatística (Tabela 5). Por sua vez, a hemoglobina média inicial do grupo com anemia ferropriva e dos pacientes com doença hepática colestatística era muito semelhante,

Tabela 6 - Indicadores de ferro corporal de crianças com anemia e doença hepática com ou sem colestase e de crianças sem doença hepática com anemia ferropriva

	Colestase		Anemia ferropriva (n = 27)	p
	Sim (n = 11)	Não (n = 7)		
Ferro sérico (µg/dl)	48 (39 - 74)	57 (50 - 63)	27 (13 - 65)	0,017
Transferrina (mg/dl)	233 (212 - 294)	358 (297 - 394)	415(352 - 465)	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	64,3 (45,4 - 123,5)	18,6 (14,8 - 43,8)	2,1 (0,4 - 16,0)	< 0,001
Saturação de transferrina (%)	21,8 (16,4 24,3)	14,5 (13,8 - 22,8)	5,6 (3,0 - 16,2)	0,002

Teste de comparações múltiplas de Dunn:

Ferro sérico

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p > 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

Transferrina

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p < 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

Ferritina

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p < 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

Saturação da transferrina

- anemia ferropriva *versus* doença hepática com colestase: $p < 0,05$
- anemia ferropriva *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$
- doença hepática com colestase *versus* doença hepática sem colestase: $p > 0,05$

mas inferior ($p < 0,05$) em relação à média do grupo com doença hepática sem colestase (Tabela 5). Todos os três grupos apresentaram resposta ao teste terapêutico, de acordo com o teste t pareado, comparando a hemoglobina antes e no trigésimo dia da ferroterapia oral. Por sua vez, o incremento médio ($0,7 \pm 0,8$ g/dl) do grupo com doença hepática sem colestase foi inferior ($p < 0,05$) ao do grupo com anemia ferropriva ($1,9 \pm 0,9$ g/dl). Os valores da hemoglobina no trigésimo dia da ferroterapia oral mostraram a mesma média nos grupos com anemia ferropriva e doença hepática não colestática, que não diferiram do grupo com doença hepática com colestase, de acordo com o estudo estatístico. No entanto, a média da hemoglobina do grupo com colestase foi $0,8$ g/dl menor do que nos outros dois grupos. A interpretação desses resultados, considerando os grupos e não os valores individuais, permite a especulação de que os pacientes com doença hepática sem colestase apresentam a deficiência de ferro como etiologia predominante da anemia, considerando a absorção de ferro similar aos pacientes com anemia ferropriva, a resposta à ferroterapia que é menor quanto maior o valor da hemoglobina no seu início¹⁵ e o valor da hemoglobina no trigésimo dia da ferroterapia. Por sua vez, no grupo com doença hepática colestática, ao que tudo indica, existe componente inflamatório como explicação, pelo menos em parte, da etiologia da anemia. Isso é evidenciado pelo nível mediano mais elevado

de ferritina, menor absorção intestinal de ferro de acordo com a elevação do ferro sérico e hemoglobina média menor no trigésimo dia de ferroterapia oral. Deve ser ressaltado que sete dos 11 pacientes (resultado não mostrado) apresentaram incremento de hemoglobina maior do que 1 g/dl, mostrando a presença de deficiência de ferro. Assim, nos pacientes com colestase, parece que o componente da anemia dependente da inflamação é mais intenso do que no grupo com doença hepática sem colestase. A interpretação dos indicadores de ferro corporal deve ser feita considerando a influência da inflamação, que pode determinar aumento da ferritina não relacionado a aumento das reservas de ferro corporal. Nossos resultados sugerem que, na abordagem da anemia em pacientes com doença hepática crônica, é interessante a realização de teste terapêutico com sulfato ferroso. Deve ser lembrado que a terapia com ferro da anemia ferropriva deve ser mantida por 2 meses após a normalização da hemoglobina para preenchimento dos depósitos de ferro corporal¹⁴.

Para finalizar, deve ser ressaltado que pacientes com doença hepática com colestase apresentam desnutrição energético-protéica mais grave do que pacientes sem colestase. O déficit de estatura para a idade é o mais proeminente. É necessário ampliar os conhecimentos sobre esse assunto, considerando a necessidade de aprimoramento da terapia nutricional para esses pacientes, uma vez que o

estado nutricional é um dos principais fatores prognósticos. Por sua vez, a anemia é comum nos pacientes com doença hepática crônica. Os pacientes com doença sem colestase apresentaram absorção intestinal de ferro semelhante à dos pacientes com anemia ferropriva. Nos pacientes com colestase, níveis mais elevados de ferritina e menor absorção intestinal de ferro sugerem que, pelo menos em parte, a anemia é relacionada com a inflamação, enquanto a resposta à ferroterapia oral indica a coexistência de deficiência de ferro.

Agradecimento

Agradecemos à Bristol-Myers Squibb, pelo fornecimento do produto Fer-in-sol, utilizado na ferroterapia oral.

Referências

- Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, Shaw W Jr, Vanderhoff J. Nutritional support for the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*. 1987;110:679-86.
- Klooster JK, Gregg DJ, Farrell MK, Heubi JE, Suchy FJ, Balistreri WF. Characterization of nutritional status in children with chronic liver disease. *Pediatr Res*. 1986;20:243-A.
- Kaufman SS, Scrivner DJ, Guest JE. Preoperative evaluation, preparation, and timing of orthotopic liver transplantation in the child. *Semin Liver Dis*. 1989;9:176-83.
- Beath SV, Both W, Kelly DA. Nutritional support in liver disease. *Arch Dis Child*. 1993;69:545-9.
- Deirdre AK. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation. *Pediatr Transp*. 1997;1:80-4.
- Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Gleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:164-8.
- Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:358-63.
- Moukarzel AA, Najim I, Vargas J, Mcdiarmid SV, Busuttill RW, Ament ME. Effect of nutritional status and outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*. 1990;22:1560-3.
- Rodeck B, Melter M, Kardorff R, Hoyer PF, Ringe B, Burdelski M, et al. Liver transplantation in children with chronic and stage liver disease. *Transplantation*. 1996;62:1071-6.
- Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish W. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:361-7.
- Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients. *Transplantation*. 2001;72:666-70.
- Cardoso AL, Porta G, Viera MA, Carraza FR. Caracterização nutricional de crianças com colestase crônica. *J Pediatr (Rio J)*. 1997;3:43-50.
- Eckman JR. The liver and hematopoiesis in hepatology. In: Zakin D, Boyer TD, editors. *Hepatology: a text book of liver disease*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 685-890.
- Morais MB, Suzuki HU, Machado NL, Fagundes Neto U. Avaliação de um teste simples de absorção intestinal de ferro na deficiência de ferro. *J Pediatr (Rio J)*. 1992;68:48-53.
- Morais MB, Suzuki HU, Corral JN, Machado NL, Fagundes-Neto U. Asymptomatic giardiasis does not affect iron absorption in children with iron deficiency anemia. *J Am Col Nut*. 1996;15:434-8.
- Scheuer PJ, Lefkowitz JH, editors. *Cirrhosis*. In: *Liver biopsy interpretation*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1994. p. 135-51.
- Maller ES. Jaundice. In: Altschler SM, Liacouras CA, editors. *Clin Pediatr Gastroenterol*. Oxford: Churchill Livingstone; 1998. p. 49-61.
- Krause MV, Mahan LK, editores. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 7ª ed. São Paulo: Roca; 1985. p. 247-68.
- Sabaté J. Estimación de la ingesta dietética: métodos y desafíos. *Med Clin*. 1993;100:592-6.
- Anção MS, Cuppari L, Ludisco E, Draibe AS, Sigulen D. Centro de Informática da UNIFESP – EPM. Sistema de apoio à nutrição, versão 2.5, 1995.
- National Research Council (U.S.). Committee on dietary allowances. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington: National Academy of Sciences; 1989.
- Jelliffe DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (Serie de Monografias, 53); 1968.
- Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:1052-8.
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton A, et al. *Epi Info, Version 6.0*. Atlanta (GO): Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta; 1994.
- Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: Univ. Michigan Press; 1993.
- Sann L, Durand M, Picard J, Lasne Y, Bethenod M. Arm fat and muscle areas in infancy. *Arch Dis Child*. 1988;63:256-60.
- Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:86-118.
- Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:203-8.
- Holt RI, Broide E, Buchanan CR, Miell JP, Backer AJ, Mowat AP, et al. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:534-42.
- Rodeck B. Improvement of growth after growth hormone treatment in children who undergo liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:286-90.

Correspondência:
Mauro Batista de Morais
Rua Pedro de Toledo, 441
CEP 04039-031 – São Paulo, SP