

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

*Frequência de Pneumonite em adultos  
subnutridos autopsiados*

*Millena Prata Jammal*

Uberaba – Minas Gerais

2009

**Millena Prata Jammal**

***Frequência de Pneumonite em adultos  
subnutridos autopsiados***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, área de concentração “Patologia Clínica”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ferreira da Cunha

Uberaba – Minas Gerais

2009

*Dedicatória*

---

*À minha mãe Sônia*

*Por ter me ensinado a viver com dignidade e caráter. Por ter acreditado em mim e me apoiado. Por seu empenho, dedicação e amor incondicional. À senhora que abriu mão de vários sonhos seus em favor dos meus, me incentivou e me abençoou.*

*Ao meu marido André*

*Em cada instante de meu sonho você esteve ao meu lado, e mesmo quando ele pareceu intangível, dividiu-o comigo. Manteve-se atento a cada confidência, conquista e desabafo. Ainda que minhas responsabilidades lhe impusessem a renúncia à minha presença, suportou essa ausência sem se fazer distante. Valorizou o conforto das palavras, mas soube silenciar quando essas já não eram necessárias ou, sequer, suficientes; e pela linguagem do sorriso, do olhar, foi incentivo para que, como acontecera com os sonhos, dividíssemos toda a realidade desse momento, em que a extrema alegria nos invade.*

*À minha avó e segunda mãe, Sebastiana*

*Você partiu antes que este momento tão esperado chegasse. Partiu deixando uma saudade imensa, um vazio às vezes sufocante. Hoje especialmente, a lembrança de sua voz amiga, do seu sorriso, do seu abraço forte, da sua dedicação, realimentam o amor que jamais apagarei do meu coração. Este amor que me incentivou a ser uma pessoa capaz de chegar até aqui e de concretizar um de nossos sonhos. Este amor me dá a certeza de que você estará sempre ao meu lado.*

*À Deus*

*"Chamei por ti e tu ouviste-me."*

*(Salmo de David)*

---

## *Agradecimentos*

*“As palavras de amizade e conforto podem ser curtas e sucintas, mas o seu eco  
é infundável.”  
(Madre Teresa de Calcutá)*

---

*Ao meu pai Antônio Carlos, pelo incentivo a realização de meus sonhos, pela preocupação e carinho.*

*Ao meu orientador, Dr. Daniel, pelo exemplo de conduta profissional, pela disponibilidade em ensinar a todo o momento. Pela oportunidade, confiança e incentivo.*

*Ao professor Vicente, pelos conselhos e confiança em meu trabalho.*

*À professora e amiga Elaine, pela paciência, confiança, disponibilidade e apoio, sem os quais eu não poderia ter prosseguido.*

*À Élia, por dividir comigo seu conhecimento e experiência, pela paciência, colaboração e disponibilidade.*

*Às amigas Bibiane, Danielle, Karine e Nazaré, pela amizade, apoio, companheirismo e incentivo nessa caminhada.*

*Às amigas da Nutrologia, Mariana, Flávia, Marise e Giltânia; e da Patologia, Débora, Janaína, Ana Carolina e Camila, pela atenção e convivência.*

*Aos amigos do Banco de Leite, em especial Maura, que permitiu a realização de meu sonho e que acreditou em mim.*

*À Simone, pelos conselhos, atenção e amizade.*

*Aos funcionários da Patologia e Fisioterapia, pelo amparo; aos mestres da Pós-graduação pelos grandes ensinamentos; à Nelma e Denise pela simpatia e colaboração; e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho, muito obrigada!*

*Apoio Financeiro*

---



*O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMTM), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).*

# SUMÁRIO

<i>Lista de Abreviaturas e Símbolos</i> .....	<i>xi</i>
<i>Lista de Tabelas</i> .....	<i>xii</i>
<i>Lista de Figuras</i> .....	<i>xii</i>
<i>Resumo</i> .....	<i>xiv</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xvi</i>
<i>Introdução</i> .....	<i>01</i>
<i>Incidência e prevalência da subnutrição</i> .....	<i>03</i>
<i>Tipos de subnutrição</i> .....	<i>04</i>
<i>Conseqüências da subnutrição em órgãos e sistemas</i> .....	<i>10</i>
<i>Efeitos dos distúrbios nutricionais sobre os pulmões</i> .....	<i>14</i>
<i>Hipótese</i> .....	<i>17</i>
<i>Objetivos</i> .....	<i>17</i>
<i>Material e Métodos</i> .....	<i>19</i>
<i>Critérios de inclusão e exclusão</i> .....	<i>20</i>
<i>Avaliação do estado nutricional</i> .....	<i>22</i>
<i>Resposta de Fase Aguda</i> .....	<i>22</i>
<i>Diagnóstico macroscópico de pneumonite</i> .....	<i>23</i>
<i>Análise microscópica</i> .....	<i>23</i>
<i>Análise Estatística</i> .....	<i>24</i>
<i>Prancha 1- Corte histológico de pulmão</i> .....	<i>26</i>
<i>Resultados</i> .....	<i>27</i>
<i>Discussão</i> .....	<i>40</i>
<i>Conclusões</i> .....	<i>52</i>

*Referências Bibliográficas* ..... 54  
*Anexo 1 - Protocolo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa*

*Anexo 2 - Banco de Dados*

## *LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS*

<b>ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
SPE	subnutrição protéica-energética
HC-UFTM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
OMS	Organização Mundial de Saúde
IMC	índice de massa corporal
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)
PFA	proteínas de fase aguda
CEP	Comitê de ética em pesquisa
kg	quilograma
m	metros
m <sup>2</sup>	metros quadrados
RFA	resposta de fase aguda
g	gramas
VLDL	very-low-density lipoproteins
$\chi^2$	Teste do qui-quadrado
p	probabilidade
t	Teste t de student
n	número de casos
vs	versus
MG	Minas Gerais
%	porcentagem
IgA	Imunoglobulina A
e.g.	exempli gratia
AGS	Avaliação Global Subjetiva

## *LISTA DE TABELAS*

### *MATERIAL E MÉTODOS*

Tabela 1 - Valores normais de referência para peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal ..... 21

### *RESULTADOS*

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 29

Tabela 2 – Extensão, localização nos pulmões, tipo celular predominante, quantidade de infiltrado inflamatório e presença de edema em pulmões de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 30

Tabela 3 - Características demográficas e antropométricas segundo o estado nutricional de indivíduos autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 31

Tabela 4 - Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ou microscopia ( $\chi^2 = 2,30$ ;  $p=0,51$ ) segundo o estado nutricional de indivíduos autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 31

Tabela 5 – Diagnósticos mais comuns nos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 32

Tabela 6 – Peso corporal, peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal (%), nos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 33

Tabela 7 - Características demográficas e antropométricas nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 34

Tabela 8 - Extensão, localização nos pulmões, tipo celular predominante, quantidade de infiltrado inflamatório e presença de edema em pulmões de indivíduos dos grupos RFA-positivos ou RFA-negativos, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 36

Tabela 9 – Diagnósticos mais comuns nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 37

Tabela 10 - Peso corporal, peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal (%) nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007..... 38

## *LISTA DE FIGURAS*

### *INTRODUÇÃO*

Figura 1 – Esquema da fisiopatologia da subnutrição .....	02
Figura 2 – Exemplos típicos de subnutrição crônica e aguda .....	06
Figura 3 – Resposta do organismo ao trauma .....	09
Figura 4 – Interação entre subnutrição e infecção .....	13

### *RESULTADOS*

Figura 1. Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ( $\chi^2 = 0,05$ ; $p=0,82$ ) ou microscopia ( $\chi^2 = 1,27$ ; $p=0,26$ ) de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.....	29
Figura 2. Frequência (%) dos achados de macroscopia dos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.....	34
Figura 3. Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ( $\chi^2 = 53,74$ ; $p=0,001$ ) ou microscopia ( $\chi^2 = 8,82$ ; $p=0,002$ ) nos indivíduos dos grupos Resposta de Fase Aguda-positivo ou Resposta de Fase Aguda-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.....	35
Figura 4. Frequência (%) dos achados de macroscopia nos indivíduos dos grupos Resposta de Fase Aguda-positivo ou Resposta de Fase Aguda-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.....	39

## *RESUMO*

**Introdução:** A subnutrição pode afetar a estrutura e função de órgãos e sistemas, incluindo o sistema imune e os pulmões. A hipótese explorada neste estudo é que adultos subnutridos apresentam maior frequência de pneumonite que os não-subnutridos. Os objetivos foram comparar a frequência de pneumonite em adultos autopsiados com ou sem diagnóstico de subnutrição crônica, e com ou sem diagnóstico de síndrome de resposta de fase aguda (RFA), uma condição que pode levar a subnutrição protéica.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo realizado nas Disciplinas de Nutrologia e Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro; a amostragem foi composta por casos de autópsias realizadas em adultos com protocolos completos e registros de peso e estatura corporais, bem como peso dos pulmões. A pneumonite foi diagnosticada por critérios macro ou microscópicos; a subnutrição crônica foi definida por índice de massa corporal menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup> e a RFA foi considerada presente na ocorrência de infecção grave mais um dos critérios: (1) esteatose hepática, (2) hiperplasia do baço ou (3) úlceras gástricas de estresse. Os grupos foram comparados por teste “t” de Student, Wilcoxon Mann-Whitney e qui-quadrado, e valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

**Resultados:** De um “n” inicial de 371 casos, foram selecionadas 213 autópsias de adultos, com material suficiente para análise. A pneumonite (microscópica) ocorreu em 87,6% dos casos. O grupo Subnutrição (n=63) apresentou frequência similar, respectivamente, de pneumonite macro (60,3 vs. 58,7%) ou microscópica (90,5 vs. 84,7%) ao do grupo Controle. A pneumonite foi mais comum no grupo RFA-positivo que no RFA-negativo (macro: 84,0 vs. 34,6; micro: 93,4 vs. 79,4%). A histologia dos pulmões mostrou que a pneumonite geralmente é difusa, com predomínio de infiltrado mononuclear leve ou

moderado, localizada em septos e alvéolos – e na maioria dos casos também está associada com edema intersticial e alveolar.

**Conclusão:** A pneumonite ocorreu em alta porcentagem (86,0%) dos adultos autopsiados no HC-UFTM. Os dados não dão suporte à hipótese de que os casos com subnutrição crônica apresentam maior frequência de pneumonite que os não-subnutridos. No entanto, os achados reforçam a hipótese de que pessoas que desenvolvem RFA – com frequência associada à subnutrição protéica aguda – apresentam maior risco de pneumonite como fenômeno terminal.

**Palavras-chave:** Pneumonite. Subnutrição. Síndrome da resposta de fase aguda. Autópsia.



## *ABSTRACT*

**Background:** Chronic protein-energy malnutrition (PEM) can affect structure and function of the lungs, and therefore our aim was to verify the hypothesis that autopsied malnourished adults would have higher pneumonia frequency than non-malnourished ones, and to compare the percentage of pneumonia between cases with or without acute phase response (APR) – a condition often associated with protein malnutrition.

**Methods:** All adults (age > 18y) autopsied at the School Hospital of the Triangulo Mineiro Federal University, Uberaba, Brazil, between 1994 and 2007 were included. Body weight, height, body mass index (kg/m<sup>2</sup>) were included, in addition to autopsy findings and macro and microscopy pneumonia diagnosis. PEM was assessed by BMI less than 18.5kg/m<sup>2</sup>, and APR was defined by 1) death secondary to severe infection plus one of the following criterion 2) acute gastric stress ulcers or 3) spleen reactive state or 4) fat liver. Groups were compared by “t”, Wilcoxon Mann-Whitney, and chi-square tests, a p less than 0.05 was considered significant.

**Results:** Overall pneumonia was observed among 87.6% of the 213 studied cases. Malnourished (n=63) and non-malnourished (n=150) groups had, respectively, similar frequency of pneumonia at macro (60.3 vs. 58.7%) and microscopy (90.5 vs. 84.7%). Pneumonia percentage was higher among APR-positive group than APR-negative ones, at macro (84 vs. 34.6%) and microscopy (93.4 vs. 79.4%). Lung histology revealed that pneumonia was predominantly diffuse, with mild or moderate mononuclear infiltrates within alveoli or septa – in great extension also associated with interstitial or alveolar edema.

**Conclusions:** Pneumonia was observed in high percentage (87.6%) of adults autopsied at the School Hospital of the Triangulo Mineiro Federal University. Our data do not support the hypothesis that chronic malnourished adults have higher pneumonia frequency than non-malnourished ones. However, cases with increased risk of protein malnutrition – the APR-positive ones – showed higher pneumonia frequency than APR-negative ones.

**Key-words:** Pneumonia. Malnutrition. Acute phase response syndrome. Autopsy.

## *Introdução*

---

A desnutrição pode ser definida como um estado de anormalidade (bioquímica, funcional e/ou anatômica) do organismo causado pelo consumo ou aproveitamento inadequado de nutrientes essenciais. Assim, a palavra desnutrição engloba tanto os estados carenciais (subnutrição) como o excesso de nutrientes, como ocorre na obesidade. Entretanto, num sentido mais amplo e coloquial, desnutrição e subnutrição geralmente expressam (a) a carência alimentar ou deficiência de nutrição ou; (b) o emagrecimento por falta de alimentação (Cunha, 2004).

A subnutrição protéico-energética (SPE) é uma condição anormal de ingestão alimentar insuficiente para suprir as necessidades protéicas e energéticas do organismo (Cunha, 2004). A SPE é considerada primária quando há ingestão inadequada de alimentos ou estes têm baixa qualidade em termos de energia ou proteínas (Holmes, 2007). A subnutrição secundária decorre de doenças ou condições que alteram a absorção, o metabolismo ou perdas de nutrientes (Cunha, 2004; Campillo et al, 2004) (Figura 1).

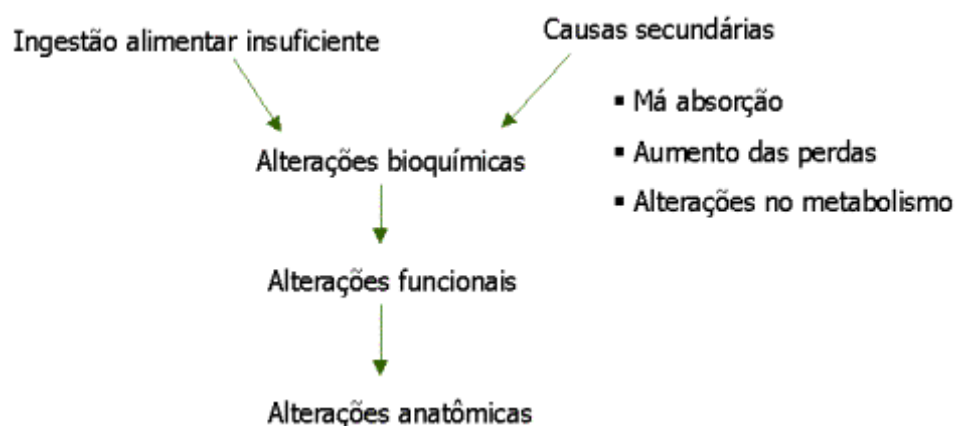


Figura 1. Esquema da fisiopatologia da subnutrição. Adaptado de Cunha, 2004.

## **Incidência e prevalência da subnutrição**

Em 2008 a subnutrição continua a ser um problema mundial, em particular nos países menos desenvolvidos (FAO, 2008). Aproximadamente 826 milhões de pessoas no mundo estão subnutridas, sendo 792 milhões de pessoas em países em desenvolvimento, e 34 milhões em países desenvolvidos (Katona & Katona-Apte, 2008).

A Organização Mundial de saúde (OMS) estima que mais de 20 milhões de crianças nascem com baixo peso a cada ano, cerca de 150 milhões (26,7%) de crianças têm baixo peso para a sua idade e 182 milhões (32,5%) têm baixa estatura (WHO, 1997; Monte, 2000; Onis & Blössner, 2003).

Em idosos a subnutrição protéico-energética é o distúrbio nutricional mais importante observado. Estudos realizados na Suíça e Estados Unidos constataram que 35,9% dos idosos admitidos para avaliação geriátrica apresentavam sinais de desnutrição na admissão hospitalar (Otero et al, 2002).

Problemas nutricionais são bastante comuns em pessoas hospitalizadas, em especial em portadores de doenças crônicas, incluindo câncer, Aids, insuficiência renal ou hepática, além de pacientes cirúrgicos ou com estresse orgânico agudo decorrente de trauma ou infecção recente (Cunha, 2004; Henneman, 1991). A subnutrição ocorre em 48,1% dos casos de adultos internados em hospitais brasileiros conveniados com o SUS – Sistema Único de Saúde (Waitzberg et al, 2001). Em trabalhos realizados nos Estados Unidos, Canadá e Europa mostram que cerca de 40-50% dos pacientes estão subnutridos à internação hospitalar e até 30% pioram seu estado nutricional após a hospitalização (Amaral et al, 2007).

## **Tipos de subnutrição**

A ingestão deficiente de alimentos, com carência de macronutrientes, resulta em déficit corporal de energia que, ao longo prazo, pode resultar em graus variados de subnutrição crônica, ou marasmo (Figura 2) (Cunha et al, 2002; Cunha, 2004). Além da má alimentação, o marasmo pode decorrer de má absorção, como no caso de síndrome do intestino curto ou na insuficiência pancreática.

Doenças como o câncer podem causar subnutrição crônica devido ao predomínio dos processos catabólicos sobre o anabolismo e desgaste progressivo das reservas corporais de gorduras e proteínas musculares (Cunha et al, 2002). O marasmo também pode estar associado etiologicamente a alterações no metabolismo, como ocorre na hipoxemia crônica presente em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou insuficiência cardíaca (Harik-Khan et al, 2002; Ferreira, 2003).

A inanição é exemplo típico da deficiência energética crônica, com mobilização de reservas corporais de gordura e proteína muscular (Winter, 2001). Nos primeiros dias de inanição, há completa exaustão das reservas de glicogênio, com proteólise muscular de cerca de 70-80 g de proteínas/dia, processo fundamental para o suprimento de aminoácidos que darão origem à glicose, necessária para suprimento de energia para o sistema nervoso (Bourdel-Marchasson et al, 2001).

Após a primeira semana de inanição, há substituição progressiva da glicose por corpos cetônicos, que se tornam o principal substrato oxidativo para os neurônios. O grau de proteólise diminui, a oxidação de gorduras aumenta e o organismo mantém-se principalmente à custa da lipólise (Blackburn, 2001).

O balanço energético negativo crônico acarreta alterações de natureza bioquímica, como diminuição dos níveis séricos de vitaminas e minerais, ou aumento de corpos

cetônicos séricos, que refletem o consumo das reservas corporais de gordura (lipólise) (Pisunyer, 2000). Alterações funcionais (diminuição de força muscular, diminuição da resposta imune) ocorrem com o evoluir da inanição; as alterações anatômicas (magreza, hipotrofia muscular) culminam o processo de subnutrição crônica, que é definida pela OMS (WHO, 2000) como a presença, num adulto doente, de um índice de massa corporal (IMC) menor que  $18,5 \text{ kg/m}^2$  (Pirlich et al, 2006).

O termo *kwashiorkor* designa um tipo grave de subnutrição infantil que ocorre após o desmame mais ou menos forçado, em que a criança não tem mais acesso ao leite materno, devido à morte da mãe ou ao nascimento de um irmão, ou irmã. A criança então passa a comer alimentos baseados em carboidratos complexos e relativamente pobres em proteínas, mais adequados para os adultos (Williams, 1935).

Na criança, os sintomas de *kwashiorkor* incluem a diarreia, a despigmentação da pele, dermatite, descoloração dos cabelos (Latham, 1991) e edema, inicialmente em membros inferiores, que pode ascender para o tronco e manifestar-se por ascite. No início do século XX, a mortalidade em crianças com *kwashiorkor* atingia 90% dos casos, sendo a esteatose hepática um achado comum à autópsia (Williams, 1935).

Durante muitos anos, a causa do *kwashiorkor* da criança foi atribuída à baixa ingestão de proteínas por um indivíduo com altas necessidades protéicas (Krawinkel, 2003; Williams, 1935). Atualmente, muitos autores aceitam uma explicação que inclui a deficiência de vários fatores antioxidantes numa criança sob intenso estresse infeccioso (Krawinkel, 2003).

No adulto, a subnutrição protéica ou *kwashiorkor*, caracteriza-se pela rápida instalação do quadro (Heimbürger & Weinsier, 1987; Kurpad et al, 2005) num indivíduo com a síndrome da resposta de fase aguda associada ao trauma ou infecção graves, com edema hipoalbuminêmico associado à imunodepressão (Kurpad et al, 2005).



A. Marasmo



B. Kwashiorkor do adulto

Figura 2. Fotografia de exemplos típicos de subnutrição. A crônica (marasmo), caracterizada pela magreza extrema, com o desgaste da gordura subcutânea e massa muscular. A subnutrição aguda caracteriza-se por edema hipoalbuminêmico associado à doença orgânica aguda. Adaptado de Cunha, 2004.

Em adultos, o *kwashiorkor* ocorre quase sempre em consequência da resposta de fase aguda intensa, em pacientes submetidos à terapia nutricional inadequada. O *kwashiorkor* do adulto pode ser reconhecido por (a) albumina sérica menor que 2,8 g/dL, e pelo menos um dos seguintes achados: (b) edema, (c) sinais de cicatrização inadequada e (d) cabelos frágeis, arrancáveis com facilidade (Cunningham-Rundles et al, 2005; Heimburger & Weinsier, 1997; Cunha et al, 1998).

Após uma lesão orgânica grave, incluindo trauma, cirurgia, infecção, queimaduras e isquemia-reperusão, o organismo reage com o desenvolvimento de uma inflamação (local) e uma resposta sistêmica de fase aguda, cujo objetivo é auxiliar na recuperação integral do indivíduo (Brasileiro Filho, 2006).

A reação à lesão tecidual se estrutura a partir de alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas, denominadas coletivamente por resposta de fase aguda (Cunha, 2004; Robbins & Cotran, 2005; Kotler, 2000).

Essa resposta sistêmica inclui aumento da secreção de hormônios da hipófise e da supra-renal, alterações no centro do apetite e termorregulação do organismo e mudança no



padrão de síntese e catabolismo protéico, além de uma atenuação da resposta imune celular (Lyoumi et al, 1998; Brasileiro Filho, 2006).

Do ponto de vista clínico, a síndrome da resposta de fase aguda geralmente se manifesta por febre, anorexia, sonolência, retenção hídrica, tendência à anemia ferropênica, trombocitose e leucocitose com presença de leucócitos imaturos na circulação periférica, além de mudanças nos níveis séricos de várias substâncias, incluindo o aumento dos níveis séricos de glicose, cobre e proteínas de fase aguda (proteína C reativa,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, fibrinogênio), com diminuição dos níveis séricos de albumina, retinol, glutathione, zinco e ferro (Cunha et al, 1998; Cunha 2004).

Os mediadores dessa resposta sistêmica agem por meio de duas citocinas principais, a IL-1 e o TNF $\alpha$ , as quais são secretadas pela linhagem de células mononucleares como monócitos e macrófagos (Salles et al, 1999). Ao mesmo tempo, estímulos das terminações nervosas aferentes chegam ao sistema nervoso central e iniciam a resposta através do eixo hipotálamo-hipófise, com posterior liberação de corticóides e de catecolaminas pelas supra-renais (Brasileiro Filho, 2006).

O fígado sofre mudanças no sentido da síntese de proteínas de fase aguda (PFA) (Kushner & Rzewnicki, 1994), que aumentam no soro de forma proporcional à intensidade da agressão e da destruição tecidual (Santos et al, 2000). Além disso, há maior necessidade de proteínas para a formação de células de defesa, cicatrização e reparação tecidual. Como na maior parte das vezes não há aporte suficiente de proteínas, ocorre mobilização de aminoácidos da musculatura esquelética para o fígado e outros órgãos e tecidos prioritários durante a resposta sistêmica (Kotler, 2000). Muitas vezes ocorre aumento do gasto energético – mesmo na ausência de febre – o que aumenta a intensidade do catabolismo muscular (Monteiro et al, 2000). Outros processos incluem o aumento da glicogenólise hepática e muscular decorrentes da liberação de catecolaminas no plasma, e

o aumento da lipólise em tecidos periféricos, causados pela relativa resistência periférica à insulina e aumento da ação do glucagon (Brasileiro Filho, 2006).

O metabolismo lipídico altera-se na resposta de fase aguda em função da atividade de interleucinas, ocorrendo: (a) diminuição da atividade da lipase lipoprotéica, (b) aumento da liberação de ácidos graxos livres da periferia, (c) um ciclo fútil entre o fígado e o tecido adiposo periférico, (d) aumento da síntese de triglicérides, (e) esterificação de triglicérides, (f) aumento da secreção hepática de VLDL (very-low-density lipoproteins) e hipertrigliceridemia (Cunha, 2004). Apesar da anorexia e ingestão alimentar reduzida, essas alterações mantêm os níveis de lipídeos circulantes normais ou elevados (Feingold et al, 1989).

Em condições de recuperação do estresse inflamatório, a resposta de fase aguda é transitória e o indivíduo refaz suas proteínas musculares (Kushner & Rzewnicki, 1994). Embora benéfico na maioria das vezes, o desenvolvimento da resposta de fase aguda pode ter implicações nutricionais deletérias. As repercussões negativas sobre o indivíduo começam quando esta resposta é muito intensa ou se cronifica (Kushner & Rzewnicki, 1994; Kotler, 2000). Uma resposta excessiva pode ser não-adaptativa e causar hipoglicemia, subnutrição protéica aguda, com presença de edema hipoalbuminêmico, imunodepressão grave, má cicatrização das feridas, anemia, e tendência à sepsis e choque séptico, além de falência de órgãos (Figura 3) (Cunha, 2004).

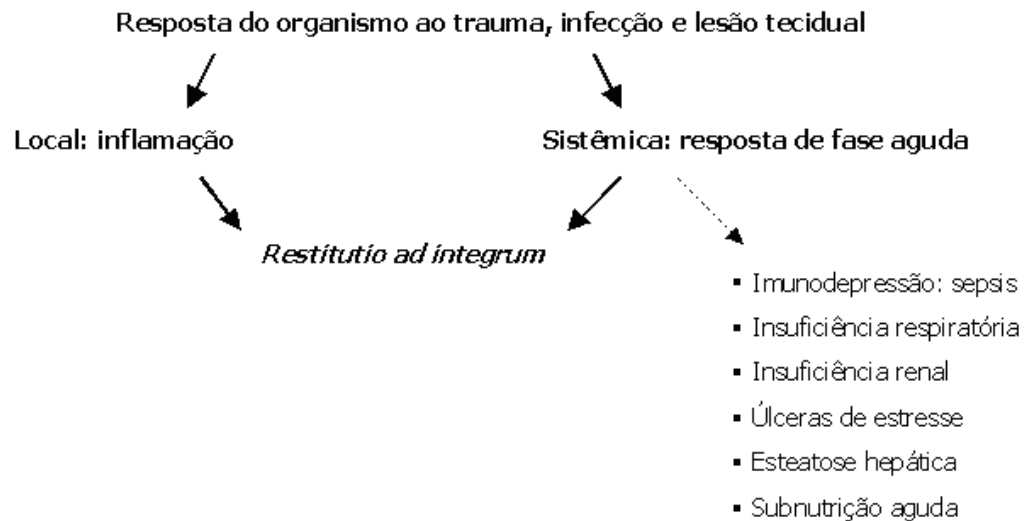


Figura 3. O organismo reage ao trauma, cirurgia, infecção, queimaduras ou isquemia-reperfusão com inflamação (local) e uma resposta sistêmica de fase aguda, cujo objetivo é auxiliar na recuperação integral do indivíduo. Adaptado de Cunha, 2004.

Em casos de estresse orgânico intenso, há retenção hídrica e redução dos níveis séricos de albumina, que diminuem em decorrência de: (a) menor ingestão de proteínas, (b) menor síntese de albumina, (c) maior catabolismo, (d) hemodiluição e (e) aumento da permeabilidade capilar, com passagem de albumina do intravascular para o espaço intersticial (Cunha, 2004; Brasileiro Filho, 2006).

A presença de edema hipoalbuminêmico associado à resposta de fase aguda tem sido usada como critério de subnutrição protéica aguda no adulto, o que está em acordo com a literatura pediátrica mais recente, que reforça a idéia de que quadros de *kwashiorkor* na criança não sejam causados apenas por carência de proteínas, mas decorram também do aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória sistêmica (Krawinkel, 2003).

Na reação de fase aguda há tendência à imunodepressão devido à tentativa do organismo a evitar respostas auto-imunitárias exageradas para não resultar em morte celular e liberação de auto-antígenos. Os corticóides reduzem a atividade de células T, e a adrenalina diminui a capacidade proliferativa de linfócitos (Brasileiro Filho, 2006).

### **Conseqüências da subnutrição em órgãos e sistemas**

A resposta do organismo à subnutrição crônica abrange amplo espectro de manifestações, que variam desde discreta redução da velocidade de crescimento em crianças com subnutrição leve até alterações na função de órgãos vitais, na composição corporal e mesmo na aparência física do indivíduo (Cunha, 2004). Nos seres humanos, a subnutrição compromete o crescimento e desenvolvimento físico e mental, a capacidade de trabalho e de reprodução, e o estado geral de saúde do indivíduo (Winter, 2001), com eventual predisposição para o desenvolvimento de doenças agudas ou crônicas (Pelletier & Frongillo, 2003; Prieto et al, 2006, Holmes, 2007).

O efeito mais proeminente da subnutrição crônica é a progressiva perda das reservas corporais de tecido adiposo e de musculatura esquelética (Cereda & Vanotti, 2008), com hipotrofia de coração, intestinos, baço e outros órgãos (McMahon & Bistrian, 1990; Cunha, 2004).

Pessoas subnutridas têm menor quantidade de água intracelular, numa proporção direta com o grau de hipotrofia das células. Com exceção talvez dos ossos, a maioria dos tecidos apresenta-se hiper-hidratada, com predomínio da água no compartimento extracelular – em especial no espaço intersticial, característica marcante nos casos de *kwashiorkor* (Forrester et al, 1990).

Crianças subnutridas apresentam redução do fluxo renal e da taxa de filtração glomerular. Apesar disso, tanto crianças como adultos com subnutrição crônica têm menores níveis séricos de creatinina, fenômeno provavelmente secundário à menor reserva muscular de fosfato de creatina (Heymsfield et al, 1983). Os menores níveis séricos de uréia resultam de (a) menor ingestão de proteínas, (b) redução da taxa de catabolismo muscular e (c) reutilização da uréia na síntese de compostos como aminoácidos não-essenciais. Há comprometimento da capacidade de concentração da urina, que pode resultar em poliúria e nictúria (Klahr & Davis, 1988). A isquemia renal, com ou sem

desenvolvimento de necrose tubular aguda, pode ocorrer em crianças e adultos com sepsis (Schrier et al, 2004), situação em que é comum a subnutrição aguda, do tipo *kwashiorkor*.

A função cardíaca está comprometida em crianças e adultos com subnutrição crônica e decorre tanto de alterações própria do coração como de condições associadas à subnutrição, incluindo a anemia e os distúrbios eletrolíticos (Cunningham-Rundles et al, 2005). Há tendência para bradicardia e redução do volume sanguíneo e da pressão arterial, de forma proporcional à redução do gasto energético e do tamanho do indivíduo (Cunha, 2004). Apesar dessa evolução aparentemente benigna, o processo de inanição pode comprometer o coração de forma grave, como ocorre na morte súbita associada com o prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, conforme foi documentado na década de 1970 com pessoas obesas que faziam dietas muito restritivas (Alden et al, 1987).

O aparelho digestório dos pacientes subnutridos apresenta função imune prejudicada, assim como a digestão e absorção (Correia & Waitzberg, 2003). Distúrbios do paladar e nas preferências alimentares são comuns e crianças e pessoas idosas com subnutrição (Cunha, 2004).

A subnutrição protéico-energética afeta o crescimento, desenvolvimento, altura e função do intestino delgado. Estudos com animais também mostram que a presença (ou ausência) de nutrientes na luz intestinal afeta a cinética da mucosa, a secreção de hormônios gastrointestinais, a flora bacteriana e a quantidade e qualidade do muco, bem como a secreção de IgA e a defesa local (McNeish, 1986).

As alterações da mucosa intestinal são relativamente distintas no marasmo e no *kwashiorkor* (Brunser, 1977). No marasmo, a mucosa intestinal é praticamente normal (McNeish, 1986), embora alguns pacientes apresentem alterações leves e não específicas, consistindo em índice mitótico reduzido e encurtamento das vilosidades.

As alterações de estrutura e função intestinais são mais graves no *kwashiorkor* (McNeish, 1986). As modificações estruturais variam de discreta diminuição da altura das vilosidades até hipotrofia intestinal grave. As citocinas pro-inflamatórias ativadas durante a resposta de fase aguda também afetam a função do trato gastrointestinal por efeitos que incluem a redução do fluxo sanguíneo e da motilidade intestinal, bem como a proliferação celular e fluxo iônico (Brewster et al, 1997).

A diarreia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças subnutridas (Caulfield et al, 2004). Apesar disso, é difícil demonstrar que a diarreia decorra de alterações estruturais causadas pela subnutrição sem complicações, já que indivíduos subnutridos são mais susceptíveis a infecções e infestações – e os patógenos poderiam ser os responsáveis pelas alterações da mucosa intestinal.

A subnutrição constitui a principal causa de imunodeficiência adquirida em todo o mundo (Beisel, 1996; Katona & Katona-Apte, 2008). Deficiências isoladas de nutrientes ou a subnutrição protéico-energética comprometem a função e estrutura de cada componente da defesa imune do indivíduo (Cunningham-Rundles et al, 2005), incluindo o sistema de defesa inespecífico presente na pele (barreira física e células de defesa imune), nos olhos (lágrimas), sistema respiratório (muco, cílios, macrófagos alveolares), sistema digestório (lisozima, ácido gástrico, bile, enzimas, muco, flora bacteriana) e rins (fluxo e acidez da urina) (Cunha, 2004).

Indivíduos subnutridos têm menor síntese de proteínas do complemento e de interferon. A resposta humoral está comprometida (Cunningham-Rundles et al, 2005), registrando-se (a) menor afinidade de anticorpos pelos antígenos, (b) menores níveis de IgA secretória após estímulo com vacinas orais, (c) maior susceptibilidade à septicemia (Scrimshaw & SanGiovanni, 1997).

O comprometimento da imunidade mediada por células é verificado pela hipotrofia de órgãos linfóides como timo, baço, linfonodos e placas de Peyer. Há redução do número total de linfócitos na circulação periférica, com redução na relação de linfócitos CD4/CD8 similar ao que ocorre na Aids (Sida). A capacidade de matar os microorganismos fagocitados é afetada, e os indivíduos subnutridos têm maior susceptibilidade às infecções por parasitas intracelulares. A cicatrização de feridas é bastante comprometida e os pacientes subnutridos tem maior risco de deiscências de anastomoses. Da mesma forma, distúrbios nutricionais que comprometem a função imune podem aumentar a susceptibilidade à infecção, que por sua vez pode acarretar piora do estado nutricional (Katona & Katona-Apte, 2008), num ciclo vicioso (Figura 4).

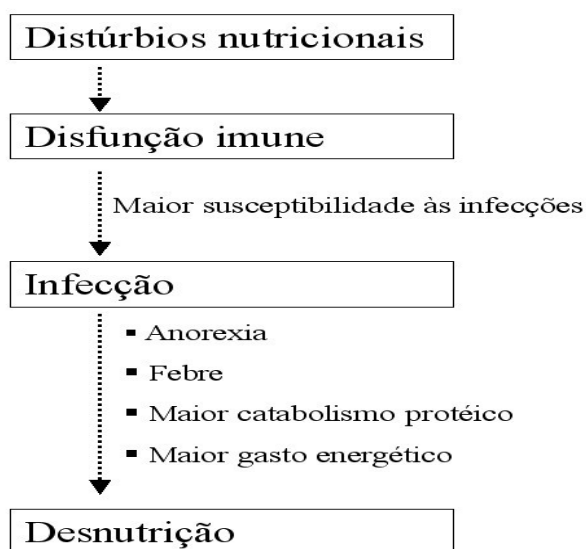


Figura 4. As relações entre o estado nutricional precário, aumento da susceptibilidade aos agentes infecciosos e as respostas do hospedeiro associadas com a piora do estado nutricional e o desenvolvimento (ou piora) da desnutrição. Adaptado de Cunha, 2004.

A resposta inflamatória é atenuada na subnutrição (Jennings et al, 1992); indivíduos com marasmo têm menor capacidade de produzir citocinas, febre e leucitose – o que eventualmente os protege de grandes danos teciduais provocados pela defesa do hospedeiro. Entretanto, a resposta inflamatória sistêmica às infecções, trauma, cirurgia,

seps e neoplasias promove a piora do estado nutricional, seja o indivíduo previamente eutrófico ou subnutrido (Cunha, 2004).

### **Efeitos dos distúrbios nutricionais sobre os pulmões**

A função e a estrutura dos pulmões estão afetadas de forma intensa na subnutrição protéico-energética (Arora & Rochester, 1982). O processo de inanição acompanha-se da diminuição do consumo de oxigênio e do gasto energético basal; como conseqüência ocorre redução da freqüência respiratória e do volume de ar inspirado. Durante a restrição calórica o uso de glicose pelo pulmão é significativamente reduzido, isso diminui a taxa de síntese protéica pelo pulmão, diminuindo assim a utilização de energia, o que dobra a taxa de proteólise neste (Massaro & Massaro, 2004).

Em animais subnutridos, a redução do peso corporal é proporcional à perda de músculo diafragmático (Arora & Rochester, 1982) e se correlaciona com a menor pressão inspiratória e expiratória máximas. Estudos de autópsias documentaram diminuição de todo o grupamento muscular envolvido no trabalho respiratório, como músculos cervicais, intercostais e abdominais (Henneman, 1991).

A desnutrição interfere no parênquima pulmonar com redução da superfície interna e do número de alvéolos (Coxson et al, 2004), alteração dos espaços aéreos terminais, diminuição do surfactante pulmonar (Rombeau & Rolandelli, 2005), menor teor lipídico do parênquima, maior perda protéica por redução da síntese e desequilíbrio no metabolismo de hidroxiprolina e elastina (Arora & Rochester, 1982), e há redução do peso pulmonar (Rombeau & Rolandelli, 2005).

Os movimentos ciliares são menos efetivos e a falta de nutrientes específicos como cobre, zinco, piridoxina, ácido ascórbico e vitamina A afetam negativamente o tecido



pulmonar (Henneman, 1991). Além disso, ocorre diminuição da capacidade imune local, o que predispõe o indivíduo a infecções pulmonares oportunistas (Rothan-Tondeur et al, 2003).

Pacientes internados em Centros de Terapia Intensiva com infecções oportunistas muitas vezes desenvolvem a chamada miopatia (ou polineuropatia) da doença crítica, que evolui com paralisia flácida dos músculos respiratórios e dificuldades no desmame do suporte ventilatório. Os pacientes com sepsis grave ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica apresentam mortalidade que varia entre 30 e 70% (Friedrich, 2006).

Todas as formas de subnutrição têm sido associadas com maior incidência, gravidade e mortalidade das pneumonites (Eisenhut, 2007). Agrawal et al (1995) referem que as infecções respiratórias baixas são responsáveis por 20-24% das mortes em crianças indianas, e indicam que a subnutrição constitui o principal fator de risco para a mortalidade, que também está associada com a concomitância de outras doenças e a gravidade da pneumonite.

Estudo prospectivo de uma coorte de 201 crianças internadas com pneumonite num hospital terciário em Nova Delhi (Sehgal et al, 1997) identificou como fatores de risco para maior mortalidade uma idade inferior a 12 meses, a concomitância de diarréia, a incapacidade para alimentar-se e a subnutrição.

Registros de autópsia em crianças com subnutrição protéico-energética indicam a ocorrência de pneumonite bacteriana em 49% dos casos, com bronquite, bronquiolite ou pneumonite intersticial em outros 18%, e pneumonite aspirativa em 10% dos casos. Os pulmões estavam normais em apenas 17% dos casos (Brooks et al, 1994).

Outros autores também documentaram maior mortalidade por pneumonite em pessoas subnutridas, idosos (Oliveira et al, 2004) ou não-idosos (Kollef, 2004; Terrabuio

Junior et al, 2007; Medeiros, 1999). De fato, a pneumonite tem sido considerada uma “velha amiga dos velhos”, em especial os idosos fragilizados (Kaplan et al 2003).

Além de fornecer informações para a família do indivíduo e dados sobre a adequação da terapia, a autópsia também é útil no estudo de doenças novas como a Aids e antigas, como a pneumonite e a subnutrição (Gross et al, 1988). Dessa forma, achados de necropsia de 234 pacientes idosos mostraram que a pneumonite foi a causa mais comum de morte, perfazendo 33% da mortalidade em todos os indivíduos (Gross et al, 1988). Num trabalho realizado no HC-UFTM, Oliveira et al (2004) relataram as principais causas de morte entre idosos autopsiados, descrevendo a pneumonite em 41% das pessoas idosas com subnutrição, definido pelo IMC menor que 22 kg/m<sup>2</sup>.

## *Hipótese e Objetivos*

---

## **HIPÓTESE**

A hipótese deste trabalho é de que adultos subnutridos autopsiados apresentam maior frequência de pneumonite que os não-subnutridos.

## **OBJETIVOS**

1) Comparar a frequência de pneumonite em adultos autopsiados com ou sem diagnóstico de subnutrição crônica;

2) Comparar a frequência de pneumonite em adultos autopsiados com ou sem diagnóstico de Resposta de Fase Aguda.

## *Material e Métodos*

---

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), protocolo número 1154 (Anexo 1), que dispensou a necessidade de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este é um estudo retrospectivo de casos de autópsias de pacientes, realizadas nas Disciplinas de Nutrologia e Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Inicialmente, foi feito um levantamento dos laudos (macroscópicos) das autópsias realizadas no serviço no período compreendido entre março de 1994 a dezembro de 2007.

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

Foram estudados todos os casos de autópsias (n= 371) disponíveis nos arquivos da Disciplina de Patologia Geral, referentes a adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com protocolos completos e registros de peso e estatura corporais, bem como peso dos pulmões e lâminas ou material suficiente para confecção de lâminas para o estudo microscópico dos pulmões.

Numa fase inicial foram excluídos os casos de autópsias com protocolos incompletos, sendo obtidos 213 casos totais. Devido à possibilidade de retenção corporal anormal de água, que poderia afetar o peso e índice de massa corporal (IMC), 77 (36,15%) indivíduos com ascite, edema e insuficiência cardíaca congestiva foram excluídos do trabalho para depuração de eventual influência hídrica no peso corporal (Cunha et al, 2000; Campillo et al, 2004). No entanto, como não houve diferença significativa na proporção entre os grupos, mantivemos o número de casos inicial (n = 213).

Estruturou-se então um banco de dados contendo os principais achados clínicos e patológicos descritos nos laudos, referentes a estado nutricional, presença de algumas comorbidades, peso dos órgãos, principais causas de morte, presença ou ausência de pneumonite à macroscopia e microscopia, além dos dados referentes ao infiltrado

inflamatório pulmonar, quando presente (Anexo 2). Após o preenchimento do banco de dados, começou-se o trabalho de revisão dos casos.

Foram considerados idosos os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (Ministério da Saúde, 2003), e as causas de morte segundo os laudos macroscópicos das autópsias.

Na tabela 1 estão apresentados os pesos de referência normais para os órgãos analisados neste estudo, construída a partir de informações de diversos trabalhos descritos no rodapé da tabela. A relação peso do órgão/peso corporal foi calculada por: (relação peso órgão/peso corporal) x 100, tendo como parâmetro o peso de um indivíduo com 60 kg (Almeida et al, 1979; Cunha et al, 2002).

Tabela 1 – Valores normais de referência para peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal (%)

	<b>Peso normal dos órgãos (g) ou relação peso do órgão/peso corporal †</b>
Peso médio dos pulmões (g) <sup>a</sup>	200
Peso pulmões/peso corporal (%)	0,33
Peso cardíaco (g) <sup>b</sup>	300
Peso cardíaco/peso corporal (%)	0,50
Peso fígado (g) <sup>c</sup>	1500
Peso fígado/peso corporal (%)	2,50
Peso baço (g) <sup>d</sup>	150
Peso baço/peso corporal (%)	0,25
Peso cérebro (g) <sup>e</sup>	1400
Peso cérebro/peso corporal (%)	2,33

† O peso normal dos órgãos foi baseado nas referências (Joachim et al, 1978 <sup>a</sup>; Jorge et al, 2004 <sup>b</sup>; Bannazadeh et al, 2000 <sup>c</sup>; Grandmaison et al, 2001 <sup>d</sup>; Gusmão e Pittella, 1999 <sup>e</sup>). A relação peso do órgão e peso corporal foi calculada com base em um indivíduo com 60 kg (Almeida et al, 1979; Cunha et al, 2002).

### *Avaliação do estado nutricional*

O estado nutricional foi avaliado pelo índice de massa corporal (IMC= kg/m<sup>2</sup>) baseado na estatura e peso corporais obtidos durante a autópsia. Foram considerados subnutridos os casos com IMC menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

Os casos considerados não subnutridos (IMC  $\geq$  18,5 kg/m<sup>2</sup>) foram subseqüentemente divididos em casos com (James et al, 1988; Ministério da Saúde, 2003):

- IMC normal: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso: IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obesidade: IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>

### *Resposta de Fase Aguda*

A presença de Síndrome da Resposta de Fase Aguda (RFA) foi definida por (1) morte associada com infecção grave [peritonite, pneumonite bilateral, meningite, endocardite aguda, pielonefrite aguda bilateral ou tuberculose pulmonar ou disseminada], ou pancreatite aguda, ou infarto cerebral ou mesentérico extensos, mais um dos critérios (2) hiperplasia reacional do baço, úlceras gástricas de estresse ou esteatose hepática (Cunha et al, 1994; Cunha et al, 2000).

A hiperplasia reacional do baço foi definida pela presença de um baço maior que o normal devido à congestão da polpa vermelha, algumas vezes infiltrado com neutrófilos, plasmócitos ou eosinófilos por toda a polpa branca ou vermelha. A presença de úlceras gástricas de estresse foi definida pela presença de úlceras superficiais, necróticas ou necro-hemorragias, na maioria das vezes múltiplas e localizadas na mucosa gástrica ou duodenal (Cunha et al, 2000). A esteatose hepática macroscópica foi diagnosticada pelo achado de um fígado aumentado de tamanho, de consistência diminuída e de cor amarela, amarelada ou cinzenta (Karnikowski et al, 2007).



### *Diagnóstico macroscópico de pneumonite*

Por pneumonite entende-se o quadro de infecção do parênquima pulmonar com expressão clínica característica. Nela os bronquíolos respiratórios e alvéolos são preenchidos por exsudato inflamatório, comprometendo a função de troca gasosa. Qualquer agente infeccioso – bactérias, vírus, fungos, parasitas e outros microorganismos – pode provocar pneumonite, embora a maioria dos agentes etiológicos sejam as bactérias (Brasileiro Filho, 2006).

Os casos de pneumonite foram definidos por (a) pneumonia lobar, reconhecida por áreas pulmonares de consolidação fibrinopurulenta em qualquer dos estágios como congestão e hepatização vermelha ou cinzenta, ou (b) broncopneumonite, caracterizada por inflamação pulmonar aguda, em placas e com infiltrado supurativo rico em neutrófilos (Brasileiro Filho, 2006).

### *Análise microscópica*

As lâminas referentes ao pulmão foram revisadas pela autora da dissertação através de um microscópio de luz comum Olympus CX40®, anotando-se as alterações histológicas encontradas referentes à pneumonite. As lâminas estavam coradas por hematoxilina e eosina.

A pneumonite microscópica foi definida pela presença de infiltrado pulmonar inflamatório, localizado em alvéolos ou interstício (Robbins & Cotran, 2005; Afessa et al, 1998). Os parâmetros histológicos foram verificados pela quantificação subjetiva do infiltrado inflamatório pulmonar. Esta quantificação foi realizada por uma única observadora, sendo as dúvidas discutidas com um patologista experiente.

A quantificação do infiltrado inflamatório foi realizada segundo os parâmetros: (Ferreira et al, 2000; Echenique et al, 2002) (Prancha 1)

- Porcentagem de infiltrado inflamatório:

Ausente: % zero

Leve: < 25%

Moderado: entre 25 a 75%

Acentuado: > 75%

- Extensão da celularidade:

Local: infiltrado localizado

Difuso: infiltrado se estende por toda a estrutura

- Localização:

Septal: infiltrado encontra-se no septo alveolar

Alveolar: infiltrado encontra-se dentro do alvéolo pulmonar

Septal e Alveolar

- Tipo de infiltrado predominante:

Mononuclear

Polimorfonuclear

- Edema:

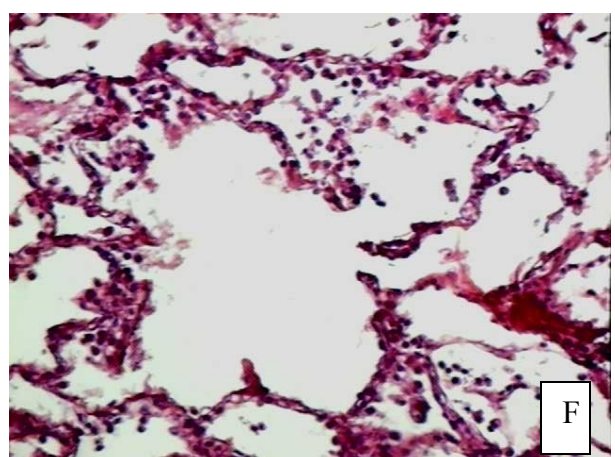
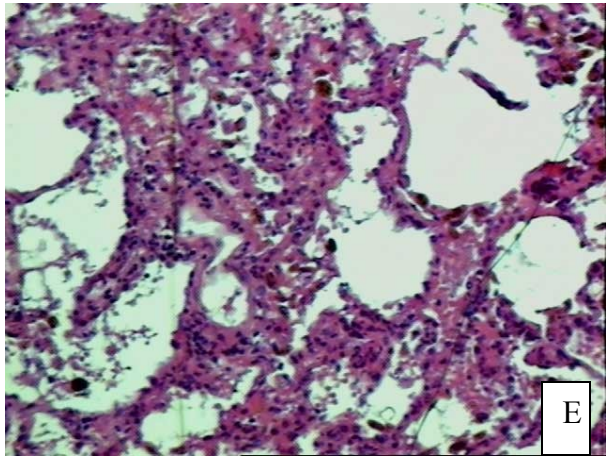
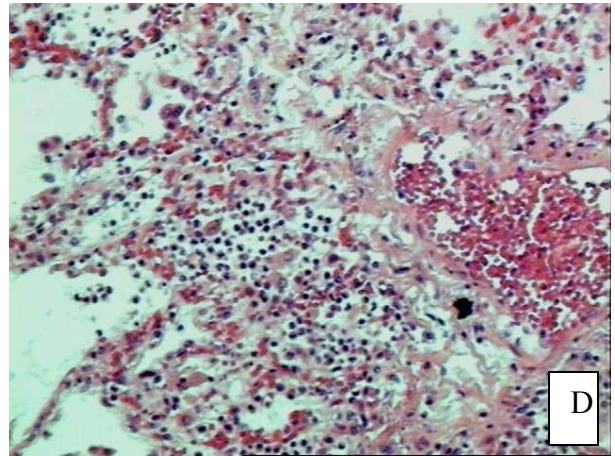
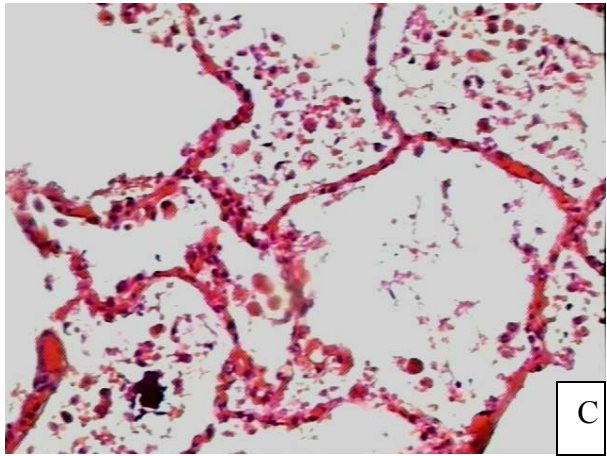
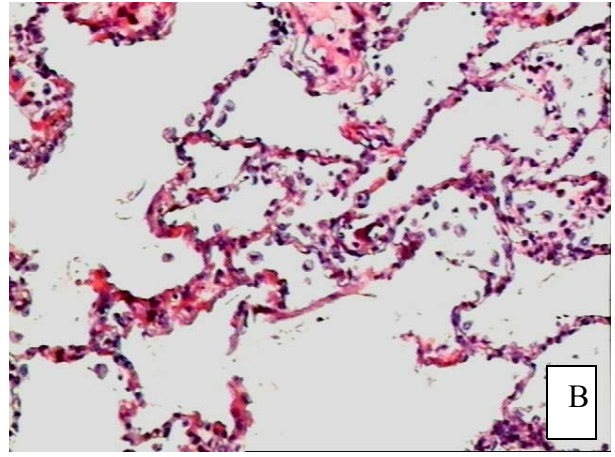
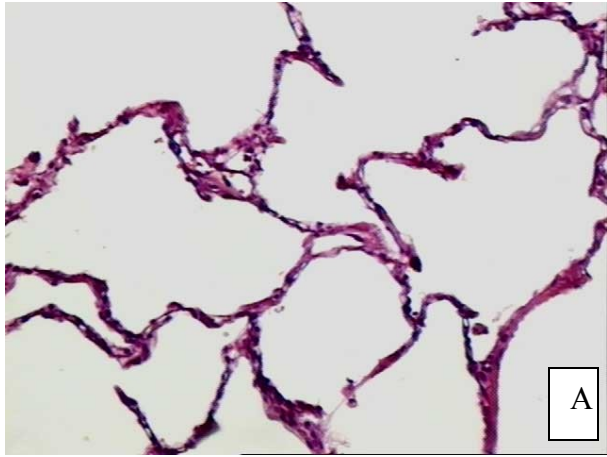
Presente

Ausente

### *Análise Estatística*

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no Microsoft Excel®. As informações foram analisadas utilizando-se o programa eletrônico Epi Info, versão 6. As variáveis numéricas contínuas com distribuição normal foram descritas em termos de média  $\pm$  desvio padrão, e a comparação entre subnutridos e controles ou grupos com ou sem resposta de fase aguda foi realizada utilizando-se o teste “t” não-pareado de

Student. As variáveis com distribuição não-normal foram expressas como mediana e valores mínimos e máximos; neste caso as comparações entre dois grupos foram realizadas pelos testes não-paramétricos de Wilcoxon Mann-Whitney. O teste exato de Fisher ou o teste do  $\chi^2$  foram usados na comparação de proporções ou frequências. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que o nível de significância foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).



Prancha 1. Corte histológico de pulmão (Hematoxilina-eosina X 400). (A) Corte histológico de pulmão sem presença de infiltrado pulmonar. (B) Corte histológico de pulmão com infiltrado *leve*. (C) Corte histológico de pulmão com infiltrado *moderado*. (D) Corte histológico de pulmão com infiltrado *acentuado*. (E) Corte histológico de pulmão com infiltrado de localização *septal*. (F) Corte histológico de pulmão com infiltrado de localização *alveolar*.

*Resultados*

---

Entre 1994 e 2007 foram realizadas 371 autópsias completas. Numa primeira avaliação, foram excluídos 158 casos de autópsias realizadas em indivíduos com idade menor que 18 anos, além daqueles com dados incompletos como ausência de peso, estatura corporal e peso dos pulmões.

Numa fase inicial da análise dos dados, optou-se pela exclusão de casos com possível retenção corporal de água, que poderia afetar o peso corporal e o IMC. Nessa abordagem foram excluídos 77 casos (36%) com ascite, edema periférico ou insuficiência cardíaca congestiva. Dos 136 casos, 86 (63,2%) foram classificados como Controle e 50 (36,8%) com Subnutrição. Exceto pelo número de casos menor, esse artifício não mostrou diferenças estatísticas em relação à primeira estratégia de manutenção dos casos com retenção hídrica. Para os objetivos deste trabalho, optou-se por esta segunda abordagem, de manter os 213 casos, mais representativos da amostragem de autópsias no Hospital das Clínicas - Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Dos 213 casos estudados, 150 foram classificados como Grupo Controle (70,4%) e 63 casos como Grupo Subnutrição (29,6%). Como se pode observar na tabela 1, os grupos estavam pareados em relação à idade, cor e proporção entre homens e mulheres. Houve pareamento em relação à estatura dos indivíduos que – como esperado pelo critério diagnóstico utilizado – diferiram em relação ao peso corporal e IMC.

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	<b>Grupo Subnutrição</b>	<b>Grupo Controle</b>
	<b>(n=63)</b>	<b>(n=150)</b>
Idade (anos)	45,1 ± 18,0	50,0 ± 17,5
Proporção Masculino:Feminino	3,2:1	1,7:1
Proporção Brancos:Não-brancos	3,6:1	2,6:1
Peso corporal (kg)*	44,0 (30,0-60,0)	60,0 (31,0-123,0)
Estatura (m)	1,65 ± 0,11	1,62 ± 0,11
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	16,5 (12,1-18,5)	23,1 (18,5-43,2)

\*p<0,05

A frequência geral de pneumonite (macroscópica) foi de 59,2% (n=126), sem diferença estatística na proporção entre indivíduos dos grupos Subnutrição (60,3%) ou Controle (58,7%) (Figura 1). Embora a frequência de pneumonite tenha aumentado com a utilização de critérios de microscopia de luz, os grupos Subnutrição e Controle mantiveram-se pareados quanto à proporção de casos com diagnóstico de pneumonite, 90,5 vs. 84,7%, respectivamente ( $\chi^2 = 1,27$ ; p=0,26).

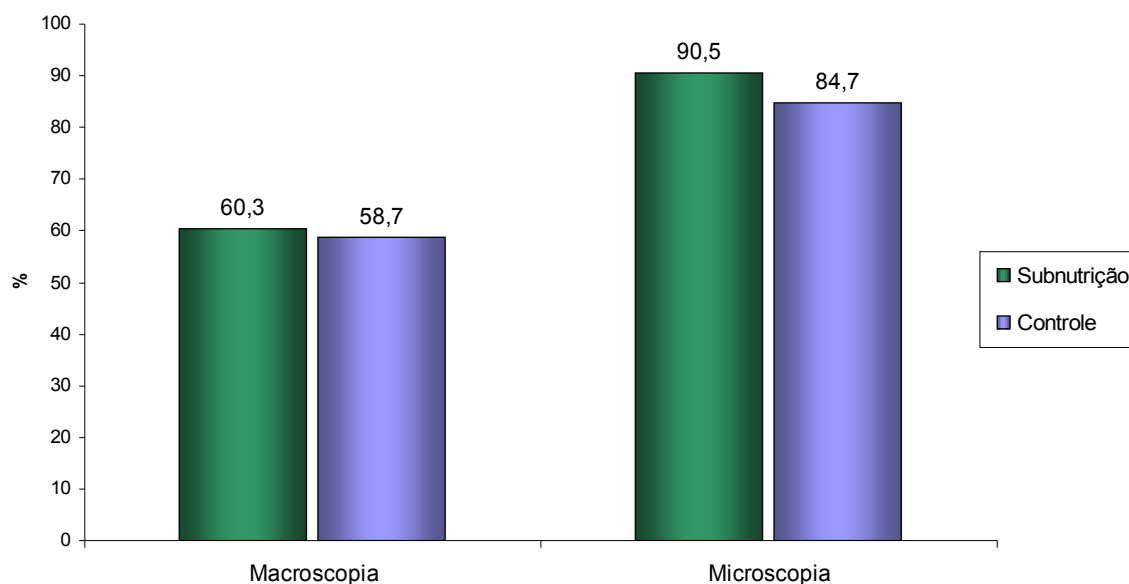


Figura 1. Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ( $\chi^2 = 0,05$ ; p=0,82) ou microscopia ( $\chi^2 = 1,27$ ; p=0,26) de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

O detalhamento dos parâmetros de histologia dos pulmões de pessoas dos grupos Subnutrição e Controle está apresentado na tabela 2, onde se observa que não houve diferença significativa entre as diversas variáveis estudadas.

Tabela 2 – Extensão, localização nos pulmões, tipo celular predominante, quantidade de infiltrado inflamatório e presença de edema em pulmões de indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	<b>Grupo</b>		<b>Grupo</b>	
	<b>Subnutrição</b>		<b>Controle</b>	
	<b>(n=63)</b>		<b>(n=150)</b>	
	n	%	n	%
<i>Extensão</i>				
Local	4	6,3	7	4,7
Difuso	53	84,1	120	80,0
<i>Localização</i>				
Septal	12	19,0	42	28,0
Alveolar	26	41,3	55	36,7
Septal e Alveolar	19	30,2	30	20,0
<i>Tipo celular</i>				
Mononuclear	36	57,1	74	49,3
Polimorfonuclear	21	33,3	52	34,7
<i>Quantidade</i>				
Ausente	6	9,5	23	15,3
Leve	21	33,3	51	34,0
Moderado	26	41,3	49	32,7
Acentuado	10	15,9	27	18,0
<i>Edema</i>				
Presente	42	66,7	95	63,3
Ausente	21	33,3	55	36,7

Para avaliar melhor a influência do estado nutricional baseado em critérios de antropometria, também se comparou a frequência de pneumonite entre pessoas com subnutrição, obesas, com sobrepeso ou com IMC normal (Tabelas 3 e 4).



Tabela 3 - Características demográficas e antropométricas segundo o estado nutricional de indivíduos autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	<b>Subnutrição</b>	<b>IMC normal</b>	<b>Sobrepeso</b>	<b>Obesos</b>
	<b>(n=63)</b>	<b>(n=99)</b>	<b>(n=30)</b>	<b>(n=21)</b>
Idade (anos)	45,1 ± 18,0	51,0 ± 18,4	50,3 ± 16,1	45,0 ± 14,9
Proporção M:F*	3,2:1	2,4:1	1:1	1:1,3
Proporção B:NB	3,6:1	2,5:1	2,8:1	3:1
Peso corporal (kg)*	44,0 (30,0-60,0)	56,0 (38,0-76,0)	68,0 (31,0-88,5)	86,0 (65,0-123,0)
Estatura (m)	1,65 ± 0,11	1,63 (1,41-1,87)	1,60 (1,08-1,84)	1,62 (1,47-1,79)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	16,5 (12,1-18,5)	21,3 (18,5-24,8)	26,32 (25,0-29,8)	32,9 (30,0-43,3)

\*p<0,05

Proporção B:NB = Proporção Brancos:Não-brancos / Proporção M:F = Proporção Masculino:Feminino / IMC = Índice de massa corporal

Tabela 4. Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ou microscopia ( $\chi^2 = 2,30$ ; p=0,51) segundo o estado nutricional de indivíduos autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	<b>Macroscopia</b>		<b>Microscopia</b>	
	<b>(n=126)</b>		<b>(n=184)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Subnutridos (n=63)	38	60,3	57	90,4
IMC normal (n=99)	64	64,6	83	83,8
Sobrepeso (n=30)	15	50,0	27	90,0
Obesos (n=21)	9	42,8	17	80,9
<b>Total (n=213)</b>	<b>126</b>	<b>100,0</b>	<b>184</b>	<b>100,0</b>

Na tabela 5 estão apresentados os diagnósticos mais comuns registrados para os indivíduos dos grupos Subnutrição e Controle. Observa-se maior prevalência de Aids no grupo Controle, enquanto que edema e congestão encefálica, enfisema pulmonar, tuberculose pulmonar e meningoencefalite foram mais prevalentes no grupo de indivíduos com Subnutrição. As frequências das cardiopatias, neoplasias, edema e congestão pulmonar, embolia pulmonar, pancreatite, *cor pulmonale* e peritonite foram similares entre os grupos.

Outros diagnósticos nos grupos Controle e Subnutrição incluíram, respectivamente, epicardite crônica (3,3 vs. 3,2%), criptococose disseminada (2,0 vs. 3,2%), cirrose hepática (2,0 vs 1,6%) e tuberculose disseminada (1,3 vs 6,3%).

Tabela 5 – Diagnósticos mais comuns nos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	Grupo Subnutrição		Grupo Controle	
	(n=63)		(n=150)	
	n	%	n	%
Aids*	34	54,0	45	30,0
Cardiopatias	18	28,6	50	33,3
Edema e congestão encefálica*	14	22,2	4	2,7
Neoplasias	11	17,5	32	21,3
Tuberculose pulmonar*	11	17,5	2	1,3
Meningoencefalite*	7	11,1	2	1,3
Enfisema pulmonar*	6	9,5	3	2,0
Edema e congestão pulmonar	4	6,3	19	12,7
Embolia Pulmonar	4	6,3	14	9,3
Pancreatite	2	3,2	9	6,0
<i>Cor pulmonale</i>	2	3,2	6	4,0
Peritonite	2	3,2	6	4,0

Cardiopatias (reumática, hipertensiva, chagásica e isquêmica)

Neoplasias (pulmão, leucemia, estômago, esôfago, linfoma, dentre outras). \*p<0,05.

Na tabela 6 estão apresentados o peso corporal, o peso dos órgãos e a relação peso do órgão com o peso corporal dos grupos Subnutrição e Controle, bem como o peso normal dos órgãos e as relações normais entre peso de cada órgão para um peso corporal padrão de 60 kg (Almeida et al, 1979; Cunha et al, 2002; Joachim et al, 1978<sup>a</sup>; Jorge et al, 2004<sup>b</sup>; Bannazadeh et al, 2000<sup>c</sup>; Grandmaison et al, 2001<sup>d</sup>; Gusmão e Pittella, 1999<sup>e</sup>). Como esperado, o peso do coração e fígado foram menores no grupo Subnutrição. A relação do peso destes órgãos com o peso corporal foi diferente entre os grupos para todos os órgãos, com a exceção dos pulmões.

Tabela 6 – Peso corporal, peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal (%), nos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	Grupo Subnutrição (n=63)	Grupo Controle (n=150)	Valores Normais †
Peso Corporal (Kg)*	44,0 (30,0-60,0)	60,0 (31,0-123,0)	
Peso médio dos pulmões (g) <sup>a</sup>	663,5 ± 277,2	632,2 ± 326,5	200
Peso pulmões/peso corporal (%)	1,50 ± 0,59	1,02 ± 0,53	0,33
Peso cardíaco (g)* <sup>b</sup>	313,8 ± 115,6	368,2 ± 113,4	300
Peso cardíaco/peso corporal (%)*	0,67 (0,19-1,44)	0,56 (0,17-1,29)	0,50
Peso fígado (g)* <sup>c</sup>	1531 (690-2560)	1700 (390-4440)	1500
Peso fígado/peso corporal (%)*	3,45 ± 0,99	2,82 ± 1,00	2,50
Peso baço (g) <sup>d</sup>	170 (42-845)	180 (3-1500)	150
Peso baço/peso corporal (%)*	0,53 ± 0,37	0,40 ± 0,35	0,25
Peso cérebro (g) <sup>e</sup>	1266,6 ± 188,9	1261,0 ± 155,5	1400
Peso cérebro/peso corporal (%)*	2,92 ± 0,56	2,06 ± 0,46	2,33

† O peso normal dos órgãos foi baseado nas referências (Joachim et al, 1978 <sup>a</sup>; Jorge et al, 2004 <sup>b</sup>; Bannazadeh et al, 2000 <sup>c</sup>; Grandmaison et al, 2001 <sup>d</sup>; Gusmão e Pittella, 1999 <sup>e</sup>). A relação peso do órgão e peso corporal foi calculada com base em um indivíduo com 60 kg (Almeida et al, 1979; Cunha et al, 2002). \*p<0,05

Como alguns achados de autópsia podem permitir o diagnóstico de desenvolvimento da resposta de fase aguda, registrou-se a freqüências dos achados de hiperplasia reacional do baço (46,0%), esteatose hepática (20,6%) e úlcera de estresse (6,3%). A comparação destes achados entre pessoas dos grupos controle e subnutrição está apresentada na figura 2.

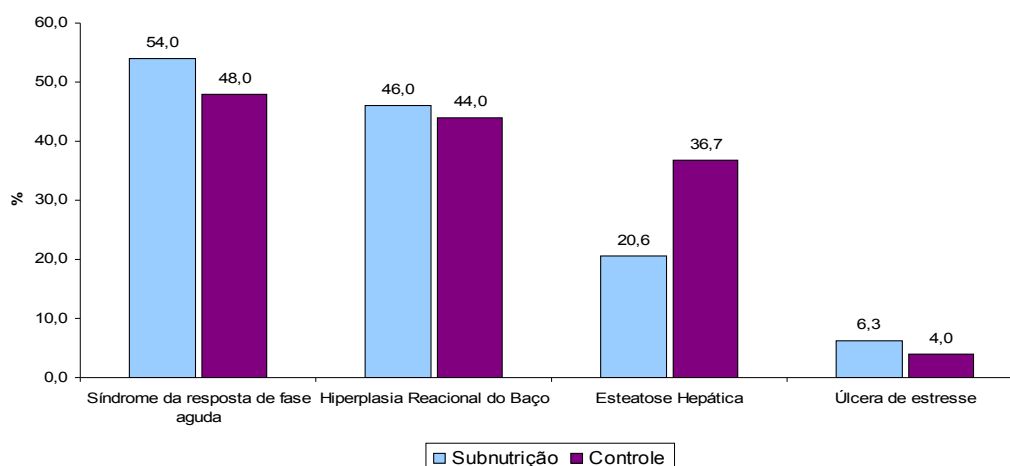


Figura 2. Frequência (%) dos achados de macroscopia dos indivíduos dos grupos Subnutrição ou Controle, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007. \*p<0,05

Dos 213 casos estudados, 106 (49,8%) foram diagnosticados como RFA-positivo, sendo o restante considerado RFA-negativo (n=107; 50,2%). Conforme se observa na tabela 7, os grupos estavam pareados quanto ao peso corporal, IMC e proporção de pessoas brancas e não-brancas. O grupo RFA-positivo apresentou maior proporção de homens e maior estatura, bem como menor idade que o grupo RFA-negativo.

Tabela 7 - Características demográficas e antropométricas nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	RFA- positivo (n=106)	RFA- negativo (n=107)
Idade*	43,9 ± 15,9	53,3 ± 18,3
Proporção Masculino:Feminino*	2,9:1	1,4:1
Proporção Brancos:Não-brancos	3,5:1	2,3:1
Peso corporal (Kg)	57,5 ± 14,5	57,9 ± 17,0
Estatura (m)*	1,65 ± 0,10	1,60 ± 0,12
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	21,1 ± 5,1	22,5 ± 6,0

\*p<0,05

A frequência de pneumonite (macroscopia) foi maior no grupo RFA-positivo que no grupo RFA-negativo (84,0 vs. 34,6%;  $\chi^2 = 53,74$ ; p=0,001). À microscopia, houve maior frequência de pneumonite no grupo RFA-positivo (93,4 vs. 79,4%;  $\chi^2 = 8,82$ ; p=0,002). (Figura 3).

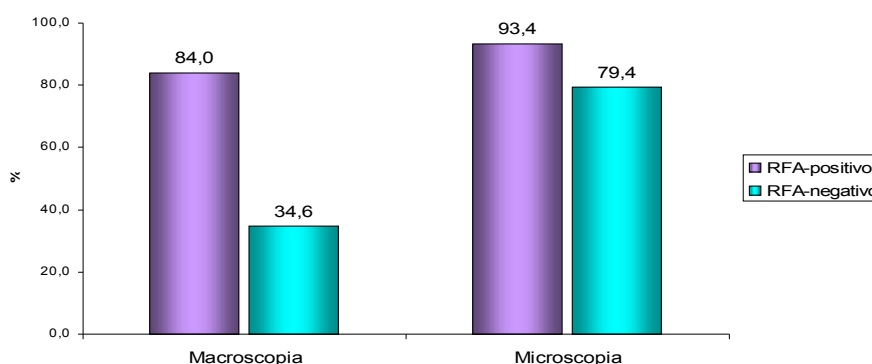


Figura 3. Frequência (%) de pneumonite à macroscopia ( $\chi^2 = 53,74$ ; p=0,001) ou microscopia ( $\chi^2 = 8,82$ ; p=0,002) nos indivíduos dos grupos Resposta de Fase Aguda-positivo ou Resposta de Fase Aguda-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

Houve diferença significativa no parâmetro histológico das lâminas de pulmão dos indivíduos dos grupos RFA-positivo e RFA-negativo, em relação à quantidade de infiltrado inflamatório ausente ( $\chi^2 = 8,82$ ,  $p=0,002$ ), e presença de edema ( $\chi^2 = 5,01$ ,  $p=0,025$ ) (Tabela 8).

Tabela 8 - Extensão, localização nos pulmões, tipo celular predominante, quantidade de infiltrado inflamatório e presença de edema em pulmões de indivíduos dos grupos RFA-positivos ou RFA-negativos, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	RFA-positivo		RFA-negativo	
	(n=106)		(n=107)	
	n	%	n	%
<i>Extensão</i>				
Local	5	4,7	6	5,6
Difuso	94	88,7	79	73,8
<i>Localização</i>				
Alveolar	47	44,3	34	31,8
Septal	22	20,8	32	29,9
Septal e Alveolar	30	28,3	19	17,8
<i>Tipo celular</i>				
Mononuclear	55	51,9	55	51,4
Polimorfonuclear	43	40,6	30	28,0
<i>Quantidade</i>				
Ausente*	7	6,6	22	20,6
Leve	32	30,2	40	37,4
Moderado	44	41,5	31	29,0
Acentuado	23	21,7	14	13,1
<i>Edema*</i>				
Presente	76	71,7	61	57,0
Ausente	30	28,3	46	43,0

\* $p<0,05$

Com exceção do diagnóstico de Aids, mais freqüente no grupo RFA-positivo, e neoplasias malignas, mais comuns no grupo RFA-negativo, os demais diagnósticos foram similares entre estes grupos (Tabela 9). Os diagnósticos de tuberculose disseminada, choque séptico, esofagite aguda também foram realizados em ambos os grupos, numa freqüência menor que 5%.

Tabela 9 – Diagnósticos mais comuns nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	RFA-positivo		RFA-negativo	
	(n=106)		(n=107)	
	n	%	n	%
Aids*	59	55,7	20	18,7
Cardiopatias	35	33,0	47	43,9
Edema e congestão encefálica	20	18,9	26	24,3
Arteriosclerose aterosclerótica da aorta	8	7,5	13	12,1
Neoplasias*	7	6,6	35	32,7
Edema e congestão pulmonar	7	6,6	15	14,0
Meningoencefalite	7	6,6	3	2,8
Tuberculose pulmonar	6	5,7	3	2,8
Pancreatite	5	4,7	4	3,7
Enfisema pulmonar	4	3,8	5	4,7
<i>Cor pulmonale</i>	4	3,8	4	3,7
Epicardite	2	1,9	5	4,7

Cardiopatias (reumática, hipertensiva, chagásica e isquêmica)

Neoplasias (pulmão, leucemia, estômago, esôfago, linfoma, dentre outras). \*p<0,05

Na tabela 10 estão apresentados o peso corporal, o peso dos órgãos e a relação peso do órgão com o peso corporal dos grupos RFA-positivo e RFA-negativo, bem como o peso normal dos órgãos e suas relações. O peso dos pulmões, fígado e baço foram maiores no grupo RFA-positivo. A relação do peso destes órgãos com o peso corporal foi diferente entre os grupos para todos os órgãos, com a exceção do coração e cérebro.

Tabela 10 - Peso corporal, peso dos órgãos e relação peso do órgão e peso corporal (%) nos indivíduos dos grupos RFA-positivo ou RFA-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007.

	RFA-positivo	RFA-negativo	Valores Normais †
	(n=106)	(n=107)	
Peso Corporal (kg)	57,5 ± 14,5	57,9 ± 17,0	
Peso médio dos pulmões (g)* <sup>a</sup>	719,5 ± 299,6	564,1 ± 306,9	200
Peso pulmões/peso corporal (%)*	1,30 ± 0,54	1,03 ± 0,61	0,33
Peso cardíaco (g) <sup>b</sup>	356,9 ± 115,0	347,3 ± 118,2	300
Peso cardíaco/peso corporal (%)	0,64 ± 0,19	0,62 ± 0,21	0,50
Peso fígado (g)* <sup>c</sup>	1750,0 (390,0-3700,0)	1535,0 (687,0-4440,0)	1500
Peso fígado/peso corporal (%)*	3,19 ± 1,06	2,82 ± 0,99	2,50
Peso baço (g)* <sup>d</sup>	219,0 (20,0-1050,0)	158,5 (3,0-1500,0)	150
Peso baço/peso corporal (%)*	0,48 ± 0,34	0,40 ± 0,38	0,25
Peso cérebro (g) <sup>e</sup>	1278,4 ± 173,7	1247,0 ± 156,6	1400
Peso cérebro/peso corporal (%)	2,35 ± 0,64	2,28 ± 0,62	2,33

† O peso normal dos órgãos foi baseado nas referências (Joachim et al, 1978<sup>a</sup>; Jorge et al, 2004<sup>b</sup>; Bannazadeh et al, 2000<sup>c</sup>; Grandmaison et al, 2001<sup>d</sup>; Gusmão e Pittella, 1999<sup>e</sup>). A relação peso do órgão e peso corporal foi calculada com base em um indivíduo com 60 kg. (Almeida et al, 1979; Cunha et al, 2002).

\*p<0,05

Como alguns achados de autópsia podem permitir o diagnóstico de desenvolvimento da resposta de fase aguda, registrou-se a frequência dos diagnósticos de infecção grave (100%), hiperplasia reacional do baço (78,3%), esteatose hepática (51,9%) e úlcera de estresse (6,6%). A comparação destes achados entre pessoas dos grupos RFA-positivo e RFA-negativo está apresentada na figura 4.

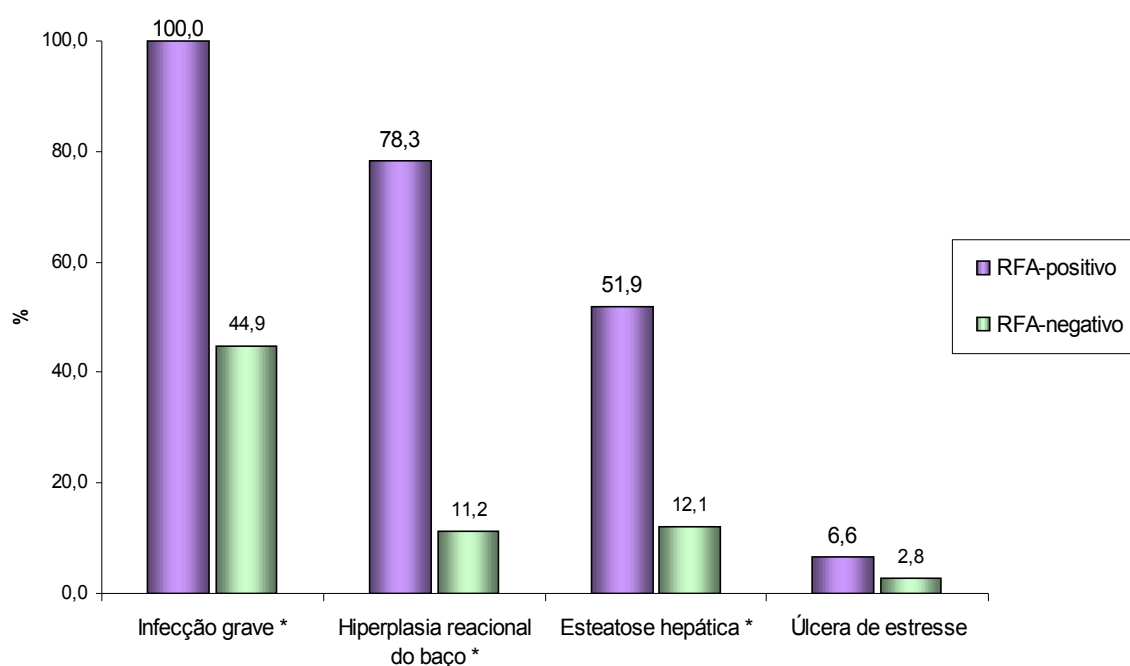


Figura 4. Frequência (%) dos achados de macroscopia nos indivíduos dos grupos Resposta de Fase Aguda-positivo ou Resposta de Fase Aguda-negativo, autopsiados no Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba-MG, no período de 1994 a 2007. \* $p < 0,05$

*Discussão*

---



O diagnóstico de marasmo foi realizado em 26,6% dos casos deste estudo. À macroscopia, a frequência de pneumonite foi relativamente alta, sem diferença estatística na proporção de casos com pneumonite em pessoas subnutridas (60,3%) ou controles (58,4%). Quando a pneumonite foi diagnosticada por critérios de microscopia de luz, observou-se um aumento da prevalência dessa condição em relação ao diagnóstico por macroscopia, mantendo-se a similaridade na frequência deste diagnóstico em pessoas dos grupos subnutridos ou controles (90,5 vs. 84,7%).

Dois aspectos chamam a atenção nesses achados. Em primeiro lugar, não se confirmou a maior prevalência de pneumonite em pessoas com IMC menor que 18,5kg/m<sup>2</sup>, o que sugere que o diagnóstico nutricional baseado em antropometria pode não ser adequado em estudos de série de casos de autópsia. Além disso, pode ser que a pneumonite tenha mais relação com outras condições não documentadas no presente estudo, como o tratamento clínico instituído, o estado imune ou o grau de dependência física do indivíduo.

Em segundo lugar, documentou-se que quase um terço dos adultos autopsiados no HC-UFTM apresentam IMC compatível com o diagnóstico de subnutrição crônica, valor bem menor que a prevalência de subnutrição – em torno de 48% - registrada em pacientes internados em enfermarias de hospitais brasileiros conveniados com o SUS, Sistema Único de Saúde (Waitzberg et al, 2001). Esse estudo, no entanto, usou critérios clínicos de subnutrição que são essencialmente distintos da avaliação nutricional feita por antropometria. A avaliação global subjetiva (AGS), utilizada por Waitzberg et al (2001) leva em conta dados de história dos pacientes, incluindo informações sobre perda de peso nos últimos seis meses de doença, informações sobre eventuais mudanças na ingestão alimentar, presença ou não de sintomas gastrointestinais, estado funcional do indivíduo e natureza (catabólica ou não) da doença de base, além de um exame físico sumário, que

registra presença de sinais de subnutrição, como língua despapilada ou edema (Detsky et al, 1987).

Não se dispõem de muitas informações na literatura a respeito de estado nutricional de pessoas autopsiadas. Cunha (2004) comparou a frequência de subnutrição e sobrepeso/obesidade em adultos hospitalizados ou autopsiados no HC-UFTM (Uberaba, MG), e mostrou que não havia diferença estatística na porcentagem de casos com subnutrição nos pacientes das enfermarias (26,7%) com os casos autopsiados (30,3%), o mesmo ocorrendo, respectivamente, para os casos com sobrepeso/obesidade (13,4 vs. 13,1%).

Estudos dessa natureza, no entanto, são limitados pelo uso do IMC como critério do estado nutricional. A definição de subnutrição por um  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$  pode ser inadequada por incluir pessoas eutróficas e naturalmente magras, em especial as mais jovens (James et al, 1988; Heymsfield et al, 1994); o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade baseado num  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$  também está sujeito a críticas – principalmente porque o peso corporal não distingue a composição corporal. Esse também pode ser um entrave importante no uso do IMC em pessoas doentes, que muitas vezes têm retenção anormal de água, ou apresentam crescimento tumoral maciço ou aumento do tamanho dos órgãos devido à doença (Heymsfield et al, 1994). No entanto, o IMC tem sido utilizado na descrição do estado nutricional de populações (IBGE, 2008) e de pessoas hospitalizadas (Cunha, 2004; Prieto et al, 2006) e mesmo em indivíduos submetidos à autópsia (Oliveira et al, 2004), sendo, muitas vezes, a única forma possível para descrição do estado nutricional.

Estudos epidemiológicos indicam que a pneumonite é a segunda causa mais comum (20%) de infecção hospitalar, logo após a infecção urinária (Rothan-Tondeur et al, 2003). A incidência de pneumonia nosocomial relatada na literatura varia entre 10,7 a 39%, em

função da população estudada e do critério adotado, sendo mais freqüente em enfermarias destinadas a pacientes idosos (Rothan-Tondeur et al, 2003). Vale destacar que no presente estudo os grupos controles e subnutridos estavam pareados para idade, sendo que pessoas com mais de 60 anos representavam 25,3 e 22,2% da amostragem – sendo improvável uma forte influência da idade na prevalência de pneumonite à autópsia. É digno de nota que no trabalho de Rothan-Tondeur et al (2003), os fatores de risco para pneumonia nosocomial incluíram subnutrição grave, dependência física e incapacidade de alimentar-se sozinho, além de uso de dietas por sondas nasoenterais, insuficiência cardíaca e história de episódio prévio de pneumonite.

Estudos de autópsia realizados por Rothan-Tondeur et al (2003) em idosos hospitalizados mostraram freqüência de pneumonite entre 33 e 44% dos casos, sendo que o diagnóstico foi feito antes do óbito em 77 e 66% dos casos. A dissimilaridade nos diagnósticos dos pacientes internados com os dos indivíduos autopsiados pode ser atribuída a diferenças de enfoque, com o clínico tendendo a realizar mais os diagnósticos sindrômicos – alguns sem substrato anatômico – e o patologista baseando seus diagnósticos em dados anatomopatológicos. No entanto, não se pode descartar uma diferença real na prevalência das doenças encontradas no estudo clínico e de autópsia (Durning & Cation, 2000). É digno de nota que nos Estados Unidos, a “taxa de erro” no diagnóstico clínico confrontado por estudos de autópsia varia entre 6 a 68% (Gross et al, 1988). Além disso, não se documentou diferença apreciável na porcentagem de diagnósticos inesperados num período de 20 anos, o que sugere que a tecnologia moderna não aumentou a acurácia do diagnóstico antes da morte do paciente (Durning & Cation, 2000).

Os valores de peso normal dos pulmões variam bastante na literatura, de 200g (Joachim et al, 1978) a 750g (Grandmaison et al, 2001), e a relação peso pulmonar/peso

corporal normal seria de 0,3 (Almeida et al, 1979). No entanto, considerando-se o conteúdo aéreo e a baixa densidade tecidual dos pulmões, seria de se esperar um peso pulmonar menor que os descritos na literatura. De fato, Joachim et al (1987), que tiveram o cuidado de obter o peso dos pulmões imediatamente após a morte acidental de pessoas previamente saudáveis, relataram que o peso normal dos pulmões seria em torno de 230g cada um, atribuindo o encontro de pesos maiores à retenção hídrica nos pulmões decorrentes de mecanismos de adaptação ao estresse orgânico intenso.

No presente estudo, os pulmões foram considerados estruturalmente indenes (macro e microscopia) em apenas 9,5% dos casos com subnutrição e em 15% dos casos controles. Este alto grau de comprometimento dos pulmões no material de autópsia está em acordo com a média de peso dos pulmões para os grupos subnutridos (663g) ou controles (632g), e também para a relação do peso pulmonar/peso corporal, que foi de 1,0 a 1,5.

Estes achados estão em acordo com o que se observou em relação às características histológicas dos pulmões, em que não se observaram diferenças entre subnutridos e controles na proporção de casos com edema (66,7 vs. 63,3%), ou na extensão de infiltrado inflamatório difuso (84,1 vs. 80,0%, respectivamente).

Finalmente, um comentário sobre a maior porcentagem de casos de pneumonite à microscopia, quando comparada ao diagnóstico macroscópico. É provável que as técnicas de histologia de rotina permitam maior precisão diagnóstica já que, por exemplo, um pequeno infiltrado intersticial ou alveolar – não visível na macroscopia – poderia ser identificado em grandes aumentos da microscopia por luz visível.

Embora necessária para maior entendimento das relações entre peso corporal, IMC e a frequência de pneumonite, a subdivisão do grupo com IMC maior que 18,5 kg/m<sup>2</sup> em três grupos distintos (IMC normal, Sobrepeso e Obesidade) e sua comparação com o grupo subnutrição não acrescentou entendimentos adicionais, talvez porque o fracionamento

desse grupo tenha diminuído em demasia o número de casos em cada subgrupo, comprometendo a qualidade da análise estatística.

De forma geral, há certa similaridade nos diagnósticos mais comuns nos indivíduos dos grupos Subnutridos e Controles. A maior frequência de casos com Aids, enfisema e tuberculose pulmonar no Grupo Subnutrição pode ser atribuída ao grande comprometimento nutricional que estas condições acarretam (Coxson et al, 2004; Solomons, 2007). A maior porcentagem de casos com meningoencefalite e edema e congestão encefálicas no grupo subnutrição não parece ter explicação óbvia.

As diferenças de peso corporal entre os grupos Subnutrição e Controles decorrem do critério diagnóstico utilizado. O peso cardíaco foi estatisticamente maior no grupo Controle, e maior que o peso médio considerado normal para adultos, de 300g. Este achado é congruente com a noção de que pessoas subnutridas têm certa hipotrofia cardíaca, o que não parece ser o caso, se for analisada a relação peso cardíaco/peso corporal, que foi maior para o grupo Subnutrição.

Em fases mais avançadas da subnutrição crônica ocorre hipotrofia cardíaca, proporcional ao grau de desgaste da musculatura esquelética e da massa ventricular esquerda (Webb et al, 1986; Alden et al, 1987). À microscopia, observam-se miocardiócitos com menor espessura que o normal, o que está em acordo com a hipotrofia miofibrilar observada em animais subnutridos (Cunha et al, 1998).

Estudo realizado em material de autópsia mostrou correlações positivas e significativas do peso cardíaco com o peso corporal e com o índice de massa corporal. Assim, pessoas com subnutrição crônica têm coração menos pesado ( $267,3 \pm 58,8$  g) que os indivíduos controles ( $329,1 \pm 50,4$  g). No entanto, a relação peso cardíaco/peso corporal foi significativamente maior nas pessoas subnutridas ( $0,64 \pm 0,12$  vs.  $0,57 \pm 0,09\%$ ), achados que indicam a possível preservação do coração em relação à intensidade do

emagrecimento corporal. Embora a explicação desse fenômeno não seja clara, é possível que a relativa preservação do peso cardíaco em pessoas subnutridas deva-se à não atrofia do tecido conjuntivo e dos vasos sanguíneos cardíacos (Cunha et al, 2002).

O fígado dos indivíduos do grupo controle foi estatisticamente mais pesado que o fígado das pessoas subnutridas, o que está em acordo com a proporcionalidade entre peso de órgãos de um indivíduo com seu peso corporal. Quanto à relação entre peso do fígado/peso corporal, maior no grupo Subnutrição, pode-se aventar como explicação uma eventual maior atividade metabólica hepática em pessoas durante o processo de inanição prolongada.

O peso do baço foi maior que o normal (150g) em ambos os grupos, subnutrição ou controle. Não se dispõem de explicações razoáveis para a maior relação peso do baço/peso corporal para o grupo com subnutrição, sendo improvável maior preservação deste órgão do sistema imune na inanição prolongada.

O peso do cérebro foi menor que o valor de referência normal (1400g) nos dois grupos. A maior relação peso cerebral/peso corporal no grupo subnutrição também não tem explicação óbvia, mas poderia especular-se uma eventual preservação deste órgão na subnutrição crônica de adultos. Embora crianças subnutridas no geral também estejam submetidas a outras condições que podem comprometer o desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo suporte emocional precário e falta de estimulação ambiental, a subnutrição em crianças parece comprometer o desenvolvimento do sistema nervoso central, com mudanças na bioquímica, velocidade de crescimento, diferenciação, mielinização, redução de sinapses e de neurotransmissores (Udani, 1992). Em pessoas adultas o sistema nervoso já estaria bem desenvolvido, e a subnutrição causaria mais alterações funcionais que estruturais.

A síndrome da resposta de fase aguda ocorreu em metade dos casos do presente estudo, sendo mais comum em homens; o grupo RFA-positivo também se mostrou mais jovem e com estatura maior. No geral, os homens têm maior estatura e peso corporal que as mulheres (Persch et al, 2007). Além disso, os homens têm maior propensão para o desenvolvimento de inflamação sistêmica que as mulheres, em especial na vigência de quadro séptico grave (Schroder et al, 1998; Wichmann et al, 2000; van Eijk et al, 2007). Dessa forma, apresentam maior morbidade e mortalidade – e morrem mais cedo que as mulheres.

Embora geralmente as mulheres apresentem uma resposta imune mais intensa quando submetidas a estímulo antigênico, sabe-se que também exibem menor susceptibilidade à sepsis de causa bacteriana que os homens (Schroder et al, 1998; Angus et al, 2001; Eachempati et al, 1999; van Eijk et al, 2007).

A pneumonite diagnosticada por macroscopia foi mais freqüente entre os casos RFA-positivos (84,0%) que entre as pessoas RFA-negativas (34,6%), com porcentagem ainda maior quando o critério utilizado foi o da pneumonite por microscopia (respectivamente 93,4 vs. 79,4%).

A síndrome da resposta de fase aguda – denominada por Hans Selye (1950) de síndrome da adaptação geral, ou doenças da adaptação – é constituída por alterações sistêmicas que ocorrem durante uma inflamação, trauma, queimadura ou infecção locais (Selye, 1950). Entre as alterações clínicas ou laboratoriais, incluem-se febre, anorexia, sonolência, anemia, leucocitose em sangue periférico, hiperglicemia, aumento de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa e ferritina, além de hipoalbuminemia com retenção hídrica e formação de edema (Cunha, 2004). Alterações hormonais incluem redução dos níveis ou da atividade da insulina, bem como aumento de catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento e glucagon, o que está associado com aumento do gasto

energético e do catabolismo protéico com rápido desgaste das reservas de proteínas e gordura corporais.

É digna de nota a profunda disfunção imune. Além do intenso estímulo da imunidade inespecífica, exercida por leucócitos e macrófagos, há comprometimento da imunidade exercida por linfócitos T, o que predispõe as pessoas com RFA a infecções oportunistas e dificuldades na cicatrização de feridas (Beisel, 1996).

As alterações anatomopatológicas descritas na resposta de fase aguda por Selye (1950) incluem: (a) supra-renais: hipertrofia de células corticais e depleção de grânulos lipídicos no córtex; (b) pâncreas: o órgão muda de cor, de branco para róseo e translúcido; (c) testículos: hipotrofia de vários componentes dos túbulos seminíferos; (d) estômago: presença de úlceras únicas ou múltiplas, com presença ou não de sangramento; (e) intestino delgado: além de úlceras de estresse, pode ocorrer atrofia da mucosa; (f) fígado: aumento do tamanho do órgão devido principalmente ao acúmulo de lipídeos nos hepatócitos e ao infiltrado mononuclear difuso no órgão; (g) timo: ocorre hipotrofia intensa do timo, formação de edema e relativa hipertrofia do tecido conectivo; (h) baço: ocorre hipotrofia menos intensa que a do timo, com maior comprometimento da polpa branca que da vermelha.

Estudos de Selye nos anos 1940-1950 indicam na resposta de fase aguda experimental ocorre alta frequência de comprometimento pulmonar, com congestão, edema, dilatação dos espaços linfáticos perivasculares e transudação de proteínas plasmáticas para o interstício e interior dos alvéolos – alterações que podem predispor os tecidos para a inflamação pulmonar típica.

Certas condições que ocorrem em seres humanos pouco antes da morte, incluindo trauma, hemorragia, infecção, anestesia e anoxia levam a hiperemia e edema pulmonar; quando a morte ocorre depois de 48 horas ou mais, com frequência ocorre pneumonite



secundária ou terminal. Autores como Selye acreditam que a pneumonite seja uma manifestação da resposta de fase aguda, já que nestas condições, as lesões pulmonares são concomitantes a outras manifestações sistêmicas como a depleção de grânulos lipídicos no córtex das supra-renais e a ocorrência de úlceras gástricas de estresse.

Em condições normais, os pulmões apresentam extensa área de superfície alveolar, exposta a potenciais agentes agressores, incluindo microorganismos e possuem um sistema de defesa que os protegem da lesão. O sistema inato de defesa pulmonar inclui componentes estruturais como as células epiteliais e fibroblastos, células itinerantes como monócitos, macrófagos e neutrófilos e células residentes, como mastócitos e células dendríticas. Em conjunto, estes componentes organizam a resposta imune pulmonar, e secretam inúmeros fatores solúveis (e.g.: interleucinas, proteinases) que direta ou indiretamente modulam a resposta inflamatória local ou sistêmica. Em condições de ativação generalizada de macrófagos como ocorre na resposta de fase aguda, o comprometimento pulmonar seria não só esperado, mas vital na resposta adaptativa de combate a agentes agressores (Suzuki et al, 2008). Como sugere Selye, a ativação de macrófagos presentes no tecido pulmonar constitui etapa necessária para a fagocitose do transudato protéico dos alvéolos resultante do aumento da permeabilidade capilar; em algumas ocasiões, o desfecho seria a pneumonite terminal.

O estudo histológico dos pulmões mostrou que a pneumonite é geralmente difusa, com predomínio de infiltrado mononuclear leve ou moderado, localizado em septos e alvéolos – e na maioria dos casos também está associada com edema intersticial e alveolar.

A maior frequência de casos com Aids no grupo RFA-positivo está em acordo com a alta porcentagem de pessoas deste grupo que morrem com infecção oportunista; embora com a imunidade celular bastante comprometida, os pacientes com Aids tem relativa preservação do componente inato da imunidade – justamente o responsável pela resposta

de fase aguda associada com infecções (Silveira et al, 1999; Afessa et al, 1998). Não se dispõe de explicação plausível para a maior porcentagem de casos com neoplasias no grupo RFA-negativo, em especial se considerarmos que neoplasias com frequência desencadeiam a resposta de fase aguda, e as infecções são causas de morte comuns em pessoas com câncer terminal.

O maior peso dos pulmões, fígado e baço de pessoas que desenvolveram resposta de fase aguda corresponde às alterações bioquímicas e estruturais destes órgãos em decorrência da adaptação à infecção, incluindo a maior quantidade de água e células nos pulmões, a maior quantidade de gordura e de macrófagos no fígado, e a maior quantidade de sangue e abundância de macrófagos no baço (Cecil et al, 1997; Joachim et al, 1978).

Limitações deste estudo retrospectivo incluem o próprio critério de subnutrição – baseado no índice de massa corporal obtido de peso e estatura corporais de pessoas recém-falecidas, muitas com edemas e derrames cavitários. Também faltaram dados clínicos ou informações a respeito das condições de óbito de boa parte das pessoas incluídas neste estudo, o que permitiria interpretação mais adequada dos dados. Além disso, a síndrome da resposta de fase aguda é mais bem definida por critérios clínicos e laboratoriais que por critérios estritamente anatômicos. Entre as qualidades deste estudo incluem-se o número aparentemente adequado de casos estudados, bem como a disponibilidade de detalhes na descrição das autopsias, realizadas de forma padronizada pela Disciplina de Patologia, com informações que incluem o peso e a estatura dos indivíduos. Outro vigor metodológico do estudo consistiu na reavaliação histológica dos pulmões de cada caso autopsiado, feita após treinamento adequado da observadora.

Além disso, este estudo descreve aspectos originais, incluindo a população de estudo, composta por adultos com ou sem subnutrição crônica – e não crianças subnutridas ou idosos. Embora superponíveis aos achados já descritos por Hans Selye (1950) na

primeira metade do século XX, este estudo resgata o conceito de que pessoas com resposta de fase aguda – com frequência associada com subnutrição protéica aguda – têm maior risco de apresentarem pneumonite terminal, o que pode ser de interesse para médicos, fisioterapeutas e outros profissionais de Saúde lidando com pacientes graves ou terminais.

*Conclusões*

---

O presente estudo documentou a pneumonite em mais de 86,0% dos adultos autopsiados no HC-UFTM. Os dados não dão suporte à hipótese de que os casos com subnutrição crônica apresentam maior frequência de pneumonite que os considerados controles não-subnutridos. No entanto, os achados também reforçam a hipótese de que pessoas que desenvolvem a síndrome da resposta de fase aguda – com frequência associada à subnutrição protéica aguda – apresentam maior risco de pneumonite como fenômeno terminal.

## *Referências Bibliográficas*

---

Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary Complications of HIV Infection - Autopsy Findings. CHEST. 1998;113:1225-29.

Agrawal PB, Shendurnikar N, Shastri NJ. Host factors and pneumonia in hospitalized children. J Indian Med Assoc. 1995;93(7):271-2.

Almeida HO, Teixeira VPA, Araújo WF. Comportamento do peso do coração e do corpo em chagásicos crônicos com e sem “megas”. Rev Soc Bras Med Trop. 1979;13: 85-9.

Alden PB, Madoff RD, Stahl TJ, Lakatua DJ, Ring WS, Cerra FB. Left ventricular function in malnutrition. Am J Physiol. 1987;253:380-87.

Amaral TF et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. Clinical Nutrition. 2007;26:778-84.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carrillo, Pinsky MR J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303-10.

Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. Am Rev Resp Dis. 1982;126:5-8.

Bannazadeh H, Salehian MT, Baharestani B. Liver Weight and the Dimensions of its Vessels and Biliary Ducts: A Study on 40 Iranian Cadavers. Archives of Iranian Medicine. 2000;3(4).

Beisel WR. Nutrition and immune function: overview. J Nutr. 1996;126:2611-15. Supplement.

Blackburn GL. Pasteur's quadrant and malnutrition. Nature. 2001;409:397-401.

Brasileiro Filho G. Bogliolo patologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Brewster DR, Manary MJ, Menzies IS, O'loughlin EV, Henry RL. Intestinal permeability in kwashiorkor. Arch Dis Child. 1997;76:236-41.

Brooks SE, Golden MH. Pathology of the lungs in childhood malnutrition in Jamaica. Light and electron microscopy. West Indian Med J. 1994;43(2):52-8.

Brunser O. Effects of malnutrition on intestinal structure and function in children. Clin Gastroenterol. 1977;6:341-53.

Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, Louarn F, Bories PN. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. Clinical Nutrition. 2004;23:551-59.

Caulfield LE, Onis M, Blössner M, Black E. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. Am J Clin Nutr. 2004;80:193-8.

Cecil RL, Bennett JC, Plum F. Cecil tratado de medicina interna. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

Cereda E, Vanottib A. Short dietary assessment improves muscle dysfunction identification by Geriatric Nutritional Risk Index in uncomplicated institutionalised patients over 70 years old. *Clinical Nutrition*. 2008;27:126–32.

Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3):235–239.

Coxson HO, Chan IHT, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early Emphysema in Patients with Anorexia Nervosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:748–52.

Cunha DF, Vieira CO, Silva GP, Erédia GR, Teixeira VPA. Reação de fase aguda e parasitismo na veia central da supra-renal de chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;24(2):83-6.

Cunha DF, Cunha SFC, Piloto PE, Santos NP, Barros JW. Estado nutricional e resposta de fase aguda em pacientes com fratura do terço proximal do fêmur. *Rev Bras Ortop*. 1998;33(4):321-24.

Cunha DF, Frota RB, Silva AM, Cunha SFC, Teixeira VPA. Pressure sores among malnourished necropsied adults – preliminary data. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*. 2000;55(3):79-82.

Cunha DF, Cunha SFC, Reis MA, Teixeira VPA. Peso cardíaco e coeficiente peso cardíaco/peso corporal em adultos subnutridos. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(4):382-84.

Cunha DF. Interações da resposta de fase aguda com alterações do estado nutricional [Tese Professor Titular]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2004.

Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1119-28.

Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy RN. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*. 1987;11:8-13.

Durning S, Cation L. The educational value of autopsy in a residency-training program. *Arch Inter Med*. 2000;160:997-9.

Eachempati SR, Hydo L, Barie PS: Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg*. 1999;134:1342–47.

Echenique LS, Mello RA, Odashiro LN, Franco M. Correlação entre achados macro e microscópicos em 200 autópsias consecutivas: análise do valor custo/benefício do estudo histopatológico completo das autópsias. *J Bras Patol Med Lab*. 2002;38(3):219-24.



Eisenhut M. Malnutrition causes a reduction in alveolar epithelial sodium and chloride transport which predisposes to death from lung injury. *Medical Hypotheses*. 2007;68:361–363.

Feingold KR, Soued M, Serio MK, Moser AH, Dinarello CA, Grunfeld C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology*. 1989;125:267-74.

Ferreira IM. Doença pulmonar obstrutiva crônica e desnutrição: por que não estamos vencendo a batalha? *J Pneumol*. 2003;29(2):107-15.

Ferreira RG, Coletta ENAM, Giannotti F. Avaliação de parâmetros histológicos na pneumonia intersticial usual (fibrose pulmonar idiopática). *J Pneumol*. 2000;26(6):279-85.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) [internet]. The state of food insecurity in the world 2006: eradicating world hunger - taking stock ten years after the World Food Summit [citado 2008 Mar 02]. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep>

Forrester T, Golden M, Brand S, Swales J. Reduction in vitro of red cell cell glutathione reproduces defects of cellular sodium transport seen in edematous malnutrition. *Eur J Clin Nutr*. 1990;44:363-69.

Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):403–9.

Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int*. 2001;119(2):149-54.

Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient: review of 234 autopsies. *Arch Intern Med*. 1988;148:173-6.

Gusmão SS, Pittella JEH. Tumefação Cerebral Congestiva em vítimas fatais de acidente de trânsito - frequência e associação com outras lesões cranioencefálicas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(4-A):965-970.

Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002;121:370-6

Heimbürger DC, Weinsier RL. *Handbook of Clinical Nutrition*. 3 ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby-Year Book; 1997.

Heijmsfiels SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*. 1983; 37:478-94.

Heijmsfiels SB, Tighe A, Wang Z. Nutritional assessment by anthropometric and biomedical methods. In: Shils ME, Olson JA, Shike M.. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994, p.812-41.

Henneman EA. The art and science of weaning from mechanical ventilation. *Focus Crit. Care*. 1991;18:490-501.

Holmes S. The effects of undernutrition in hospitalised patients. *Nursing Standard*. 2007;22(12):35-38.

Instituto Brasileiro de geografia e estatística (IBGE) [internet]. Índice de massa corpórea [citado 2008 Nov 05]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>

James WP, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. *Eur J Clin Nutr*. 1988;42:969-81.

Jennings G, Bourgeois C, Eia J. The magnitude of the acute phase protein response is attenuated by protein deficiency in rats. *J Nutr*. 1992;122:1325-31.

Joachim H, Riede UN, Mittermayer C. The weight of human lungs as a diagnostic criterium (distinction of normal lungs from shock lungs by histologic, morphometric and biochemical investigations). *Pathol Res Pract*. 1978;162(1):24-40.

Jorge AC, Mocelin AJ, Matsuo T, Guembarovski AL, Luiz AR. Moura Avaliação Histológica da Fibrose Cardíaca de Pacientes Urêmicos Hipertensos: Estudo Caso e Controle. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(4):190-5.

Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Still the Old Man's Friend? *Arch Intern Med*. 2003;163:317-323.

Karnikowski M, Córdova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Esteatose hepática não-alcóolica e síndrome metabólica em brasileiros idosos e de meia-idade. *Sao Paulo Med. J*. 2007;125(6):333-37.

Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1582-8.

Klahr S, Davis TA. Changes in renal function with chronic protein-calorie malnutrition. In: Mitch WE, Klahr S. *Nutrition and the Kidney*. Boston, USA: Little, Brown and Company, 1988. p.59-79.

Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1396-1405.

Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000;133:622-34.

Krawinkel M. Kwashiorkor is still not fully understood. *Bull World Health Organ*. 2003;81(12):910-11.

Kurpad AV, Muthayya S, Vaz M. Consequences of inadequate food energy and negative energy balance in humans. *Public Health Nutrition*. 2005; 8(7):1053–76.

Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:513-30.

Latham MC. The dermatosis of kwashiorkor in young children. *Seminars in Dermatology*. 1991;4:270-2.

Lyoumi S, Tamion F, Petit J, Déchelotte P, Dauguet C, Scotté M, Hiron M, Leplingard A, Salier JP, Daveau M, Lebreton JP. Induction and Modulation of Acute-Phase Response by Protein Malnutrition in Rats: comparative Effect of Systemic and Localized Inflammation on Interleukin-6 and Acute-Phase Protein Synthesis. *The Journal of Nutrition*. 1998;128(2):166-74.

Massaro D, Massaro GD. Hunger Disease and Pulmonary Alveoli. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170:723-24.

McMahon MM, Bistrian BR. The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition. *Dis Month*. 1990;36:379-417.

McNeish AS. The interrelationships between chronic diarrhoea and malnutrition. In: Walker-Smith JA, McNeish AM.. *Diarrhoea and malnutrition in childhood*. Norwick, England: Butterworths & Co, 1986. p.1-6.

Medeiros EAS. Tratamento de pneumonia em pacientes hospitalizados – resultado de um estudo clínico multicêntrico utilizando uma cefalosporina de quarta geração (cefepima). *Rev Ass Med Brasil*. 1999;45(1):2-8.

Ministério da Saúde - DATASUS [internet]. Estado nutricional [citado 2008 Out 03]. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi-win/SISVAN/CNV/notas\\_sisvan.html](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi-win/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html)

Ministério da saúde. Estatuto do idoso. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/>. Acesso em setembro de 2008.

Monte CMG. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. *Jornal de Pediatria*. 2000;76 (Supl.3):S285- S297.

Monteiro JP, Cunha DF, Cunha FSC, Santos VM, Vergara MLS, Correia D, Bianchi MLP. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com Aids. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(2):175-180.

Oliveira FA, Reis MA, Castro ECC, Cunha SFC, Teixeira VPA. Doenças infecciosas como causas de morte em idosos autopsiados. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004;37:33-36.

Onis M, Blössner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. *International J Epidemiology*. 2003;32:518–526.

Otero UB, Rozenfeld S, Gadelha AMJ, Carvalho MS. Mortalidade por desnutrição em idosos, região Sudeste do Brasil, 1980-1997. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(2):141-8.

Pelletier DL, Frongillo EA. Changes in child survival are strongly associated with changes in malnutrition in developing countries. *J Nutr*. 2003;133(1):107-19.

- Persch LN, Cepeda CPC, Provensi CLG, Rodacki CLN, Rodacki ALF. Influência do gênero sobre a variação da estatura. *Rev Bras Educ Fís Esp*. 2007;21(1):61-68.
- Pirlich M, Schütz, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T et al. The German hospital malnutrition study. *Clinical Nutrition*, 2006;25:563–72.
- Pi-Sunyer FX. Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in disease states. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(suppl):533S–7S.
- Prieto DB, Leandro-Merhi VA, Mônaco DV, Lazarini ALG. Intervenção nutricional de rotina em pacientes de um hospital privado. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006;21(3):181-87.
- Robbins & Cotran: *Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 7 ed. Editora Elsevier, 2005.
- Rombeau JL, Rolandelli RH. *Nutrição Clínica: Nutrição Parenteral*. 3 ed. São Paulo: Editora Roca, 2005.
- Rothan-Tondeur M, Meaume S, Girard L, Weill-Engerer S, Lancien E, Abdelmalak S, Rufat P, Le Blanche AF. Risk Factors for Nosocomial Pneumonia in a Geriatric Hospital: A Control-Case One-Center Study. *JAGS*. 2003;51(7):997-1001.
- Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, Silva TM, Golin V. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsis – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Rev Ass Med Brasil*. 1999;45(1):86-92.
- Santos VM, Cunha SFC, Cunha DF. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46(3):232-6.
- Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;8;351(2):159-69.
- Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg*. 1998;133:1200–1205.
- Scrimshaw NS, SANGIOVANNI JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:464-77. Supplement.
- Sehgal V, Sethi GR, Sachdev HP, Satyanarayana L. Predictors of mortality in subjects hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Indian Pediatr*. 1997;34(3):213–9.
- Selye H. *The Physiology and Pathology of exposure to Stress - A treatise based on the concepts of the general adaptation-syndrome and the diseases of adaptation*. Montreal, Canadá: Editora Acta Inc, 1950.
- Silveira SA, Figueiredo JFC, Jordão Junior A, Unamuno MRD, Rodrigues MLV, Vannucchi H. Subnutrição e hipovitaminose A em pacientes com AIDS. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 1999;32(2):119-24.

Solomons NW. Malnutrition and infection: an update. *British Journal of Nutrition*. 2007;98:S5-S10. Supplement 1.

Suzuki T, Chow CW, Downey GP. Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(6-7):1348-61.

Terrabuio Junior AA, Parra ER, Farhat C. Autopsy-proven causes of death in lungs of patients immunocompromised by secondary interstitial pneumonia. *Clinics*. 2007;62(1):69-76.

Udani PM. Protein energy malnutrition (PEM), brain and various facets of child development. *Indian Journal of Pediatrics*. 1992;59(2):165-186.

van Eijk LT, Dorresteijn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1464-69.

Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001;17:573-80.

Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *Can Med Assoc J*. 1986;135:753-58.

World Health Organization (WHO) [internet]. Global database on child growth and malnutrition [citado 2008 Out 03]. Geneva: World Health Organization; 1997. Disponível em: [whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO\\_NUT\\_97.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_NUT_97.4.pdf)

World Health Organization (WHO). Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Ref Type: Report, 2000.

Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. 2000;26:167-172.

Williams CD. Kwashiorkor: a nutritional disease of children associated with a maize diet. *Lancet*. 1935;229:1151-52.

Winter TA. Cardiac Consequences of Malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2001;17(5):422-23.