

# Resposta inflamatória e alterações nutricionais: biomarcadores.

Artur Figueiredo Delgado

Professor Livre Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP-SP, Coordenador da Equipe de Terapia Nutricional e do Centro de Terapia Intensiva do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## RESUMO

A conferência de abertura do 49th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN 2016) foi ministrada pelo Professor George P. Chrousos. Ele é um dos 250 mais proeminentes cientistas pesquisadores do mundo em sua área de atuação. O Professor George P. Chrousos explicou sobre as mais variadas situações em que potenciais causas de stress determinam condições inflamatórias. Os processos inflamatórios e as alterações da condição nutricional estão relacionados a significantes modificações metabólicas. A subnutrição (caquexia) e a obesidade estão relacionadas com a inflamação e conseqüente risco aumentado de alterações imunológicas, infecção, Diabetes Mellitus tipo II, Síndrome Metabólica e doenças cardiovasculares. Os biomarcadores tem potencial para diagnóstico, monitorização, estratificação e como prognóstico em várias síndromes. O exemplo mais conhecido é a síndrome da resposta inflamatória sistêmica que pode impactar na condição nutricional. Os biomarcadores podem avaliar as duas condições e vários deles são frequentemente utilizados na prática clínica: albumina, proteína C-reativa, 25-hidroxivitamina D, cálcio, magnésio, proteínas totais, transferrina, triglicérides e zinco. Novos estudos serão necessários para estabelecer o valor dos biomarcadores quanto ao prognóstico (morbimortalidade).

**Palavras chave:** Inflamação, biomarcadores, prognóstico

## ABSTRACT

The opening session in 49th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN 2016) was performed by Professor George P. Chrousos. He is among the 250 most prominent clinical investigators in the world. Professor George P. Chrousos explained about several situations that there is a link between stress and inflammation. Inflammatory processes and nutritional conditions are related to several causes of metabolic stress. Malnutrition (cachexia) and obesity are associated with inflammation and increased risks of immunologic disorders, infection, Diabetes Mellitus type II, Metabolic Syndrome and cardiovascular diseases. Biomarkers have the potential to diagnose, monitor, stratify and predict outcome of several syndromes. The most known example is the systemic inflammatory response syndrome that can affect nutritional status. Biomarkers can evaluate both conditions and several of them are utilized: albumin, C-reactive protein, 25-hydroxyvitamin D, calcium, magnesium, total protein, transferrin, triglycerides, zinc. Future studies will be necessary to establish the worth of inflammatory and nutritional biomarkers in prognosis (morbidity and mortality).

**Keywords:** Inflammation, biomarkers, prognosis

## INTRODUÇÃO

A conferência de abertura do 49th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN 2016), realizado em Atenas na Grécia, foi ministrada pelo Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Atenas (Grécia) George P. Chrousos, que tem vários estudos publicados quanto a fisiologia e mecanismos moleculares relacionados a resposta inflamatória e ao stress. O processo inflamatório é importante na resposta do hospedeiro, mas desencadeia a liberação de vários mediadores (principalmente quimiocinas e citocinas) que podem promover significativo hipercatabolismo protéico e outras modificações que alteram o metabolismo intermediário e prejudicam funções de vários sistemas orgânicos, incluindo os mecanismos imunológicos<sup>1</sup>. Estas alterações podem ser exemplificadas em situações clínicas extremas como na criança gravemente doente com sepse grave ou em situações de atividade inflamatória crônica como na caquexia ou na obesidade<sup>1,2,3,4</sup>.

### **Metodologia e desenvolvimento dos biomarcadores: caquexia, obesidade e carga genética**

Nos indivíduos obesos, crianças e adultos, há elevação de mediadores inflamatórios como proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, associada ao aumento das concentrações de leptina e redução das de adiponectina<sup>5</sup>. Quando há acúmulo de tecido adiposo, comum nas situações de excesso de peso e obesidade, os mediadores proinflamatórios levam a um stress oxidativo que é um sinal para hiperleptinemia e resistência à ação da leptina. Adicionalmente há acentuada alteração na secreção de adipocinas levando a prejuízo na regulação do apetite e saciedade, secreção e sensibilidade a insulina, redistribuição de tecido adiposo, gasto energético, função endotelial, inflamação, pressão arterial e homeostasia<sup>4,5</sup>. Adicionalmente, alguns estudos indicam uma associação positiva entre adiposidade central e aumento das concentrações de proteína C-reativa e de interleucina-6, tanto em adultos quanto em crianças<sup>4,5,6</sup>. Na prática clínica estudos avaliam a possibilidade de relacionar dados antropométricos (circunferência abdominal, adiposidade de tronco) com elevação precoce de mediadores inflamatórios<sup>5</sup>.

Como citou durante sua palestra o Professor Chrousos, a resposta inflamatória frente a uma condição de stress atua de forma significativa no sistema nervoso autônomo lavando a um processo de alteração da regulação nervosa, que pode levar a perturbação do apetite, do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal<sup>4</sup>. Como amplamente discutido na conferência, há uma determinação genética que influencia a expressão de receptores modificando a intensidade da resposta inflamatória aos mais variados estímulos. Fatores ambientais como o padrão de sono e a consequente preservação circadiana de secreção hormonal são essenciais para a manutenção de um padrão inflamatório crônico como ocorre nos casos de obesidade e caquexia<sup>2,3,6</sup>.

### **Metodologia e desenvolvimento dos biomarcadores: intensidade da resposta inflamatória X condição nutricional**

A importância da relação entre biomarcadores que possam relacionar a intensidade da resposta inflamatória, tanto no aspecto qualitativo como quantitativo, e alterações nutricionais e metabólicas tem sido objetivo de vários pesquisadores como o Professor Chrousos e fez parte da temática de discussão no 49th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN 2016)<sup>6,8,9</sup>. Na era de uma medicina mais personalizada, os biomarcadores (uma característica que é objetivamente mensurada e avaliada como um indicador de um processo biológico normal, patogênico, farmacológico ou em resposta a uma intervenção) podem desempenhar um papel importante no diagnóstico precoce de situações clínicas relacionadas a alterações nutricionais e inflamatórias, com repercussão em vários desfechos como redução de mortalidade neonatal e redução de morbidade por facilitar intervenções que melhorem o prognóstico dos pacientes<sup>8,9</sup>. Os biomarcadores podem ter potencial de diagnóstico, monitorização, estratificação, avaliação da evolução (prognóstico)<sup>9</sup>. Várias proteínas de fase aguda, relacionadas à resposta inflamatória e a condição nutricional/metabólica, apresentam alterações de suas concentrações em situações de síndrome da resposta inflamatória sistêmica das mais variadas causas, com elevação da proteína C-reativa e fibrinogênio e queda nas concentrações de albumina, transtirretina (prealbumina) e transferrina<sup>3,9</sup>. Na atividade inflamatória aguda há redução das concentrações de

proteínas viscerais (redistribuição para o extra-vascular, aumento do consumo e redução da produção hepática) com normalização na resolução do quadro, na maioria dos casos<sup>3,9</sup>. Briassoilis e colaboradores demonstraram que em resposta ao stress, as concentrações de citocinas se elevam e as dos marcadores nutricionais (principalmente transferrina e transtirretina) decrescem de forma proporcional à intensidade de graves situações proinflamatórias como na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e disfunção orgânica múltipla<sup>3</sup>.

Os biomarcadores inflamatórios e metabólicos/nutricionais são utilizados na tentativa de estabelecer o prognóstico, por exemplo, de pacientes gravemente doentes<sup>3,9,10</sup>. Ong e colaboradores realizaram revisão sistemática da literatura analisando vários biomarcadores nutricionais e inflamatórios (albumina, transferrina, prealbumina, magnésio, cálcio, 25-hidroxivitamina D, triglicérides) e não estabeleceu relação entre o prognóstico e as concentrações dos biomarcadores para crianças gravemente doentes e com alto risco nutricional<sup>9</sup>. A subnutrição no paciente com doença aguda ou acometendo crianças ou adolescentes com doenças crônicas (caquexia) está relacionada a pior evolução destes pacientes quando internados em terapia intensiva (gravemente doentes) com maior período de internação, de utilização de ventilação mecânica e maiores taxas de mortalidade<sup>2,3,11</sup>. A prevalência de subnutrição nas unidades de terapia intensiva, incluindo as brasileiras, é elevada podendo chegar a 55%<sup>3,12</sup>. Crianças gravemente doentes possuem menores estoques de reservas nutricionais quando comparadas aos adultos<sup>12</sup>.

Nos últimos anos os micronutrientes também são utilizados como biomarcadores, inclusive de prognóstico, em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica<sup>13</sup>. As concentrações séricas de vitamina D, as plasmáticas de zinco e selênio podem ter papel na monitorização e evolução da resposta inflamatória sistêmica<sup>3,6,13</sup>. Estes e outros micronutrientes são consumidos no metabolismo de células imunes e pelo fígado para prover ao organismo maiores concentrações de proteína C-reativa, por exemplo<sup>9</sup>. Indivíduos que apresentem depleção significativa destes micronutrientes podem ter pior prognóstico em situações de alta demanda<sup>13</sup>. As figuras 1 e 2 mostram as concentrações de zinco em crianças com síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada à disfunção orgânica e suas re-

lações com a intensidade da resposta inflamatória (proteína C-reativa).

Raros estudos preconizam a administração do micronutriente em deficiência levando a redução na morbimortalidade. Cvijanovich e colaboradores publicaram estudo com intervenção, com administração de zinco, com resultados favoráveis em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica<sup>14</sup>.

Estudos procedentes da coorte de Bogalusa (Bogalusa Heart Study) enfatizam o início da doença cardiovascular, uma das principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, já em fases precoces da infância, sendo a obesidade e a dislipidemia fatores predisponentes relevantes<sup>15</sup>. Uma revisão sistemática, desenvolvida pelo Professor George P. Chrousos ressaltou o papel da vitamina D na prevenção da doença cardiovascular e na melhora da condição imunitária. O autor concluiu que ainda existem poucos estudos avaliando o status de vitamina D como um biomarcador, mas que os raros estudos a respeito sugerem que o micronutriente desempenhe um papel protetor contra o risco cardiovascular, principalmente em obesos, ressaltando que estudos adicionais sejam necessários<sup>6</sup>. Estudo realizado na Arábia Saudita, orientado pelo Professor George P. Chrousos, em adolescentes de 13 a 17 anos, concluiu que aqueles que apresentavam deficiência de 25-hidroxivitamina D tinham maiores taxas de elevada circunferência abdominal, intolerância a glicose e Diabetes Mellitus tipo II, fatores absolutamente relacionados ao maior risco de doença cardiovascular<sup>5,10</sup>.

Outros biomarcadores relacionados à intensidade da resposta inflamatória e potencialmente ao prognóstico de tumores, incluindo o câncer de mama, são as lipoproteínas e os triglicérides. O Professor George P. Chrousos ressaltou, em estudo coordenado por ele, uma potencial relação entre a presença de resposta sistêmica ao stress e/ou a pré-existência de síndrome metabólica com o risco de desenvolvimento de neoplasia. Pacientes que tinham aumento nas concentrações de angiotensina II e triglicérides, com baixas concentrações de HDL eram mais predispostos a evoluir com o desenvolvimento da neoplasia<sup>16</sup>.

Outro destaque na conferência do Professor George P. Chrousos foi a discussão sobre a influência do padrão de sono relacionada às alterações na liberação de cortisol e a presença de consequente resistência a insulina. Estudo em adultos coordenado

por ele ressalta que pacientes com apnéia obstrutiva do sono apresentam liberação de mediadores pró-inflamatórios o que acentua a resistência à insulina e o potencial aumento de adiposidade<sup>7</sup>.

Tópico essencial do 49th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN 2016) foi a ampla abordagem referente a importância da microbiota intestinal na manutenção de um adequado eixo intestino-cerebral. A existência de uma microbiota disbiótica pode predispor a processo inflamatório persistente favorecendo a obesidade e outros componentes de síndrome metabólica. O trato digestório representa um complexo ecossistema que necessita ser preservado para uma adequada homeostase<sup>17</sup>.

Intervenções nutricionais focadas em atenuar a produção de todos os mediadores inflamatórios podem ser potencialmente úteis, principalmente, se promoverem uma microbiota mais saudável<sup>17</sup>.

## Conclusões

- 1) Indicadores biológicos padronizados para avaliação de condições inflamatórias e metabólicas/nutricionais (obesidade, síndrome metabólica, sepse) são úteis para diagnóstico, monitorização e prognóstico.
- 2) A utilização de biomarcadores inflamatórios e metabólicos/nutricionais são úteis para grupos de pacientes selecionados que poderão receber intervenção terapêutica mais precoce.
- 3) Até o momento, não há um biomarcador isolado que preencha todos os critérios de confiabilidade para distinguir exclusivamente condições inflamatórias e metabólicas/nutricionais na criança gravemente doente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyons CL, Kennedy EB, Roche HM. Metabolic Inflammation-Differential Modulation by Dietary Constituents. *Nutrients*. 2016 Apr 27;8(5). pii: E247.
2. Konishi M, Ishida J, von Haehling S, Anker SD, Springer J. Nutrition in cachexia: from bench to bedside. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar 11. doi: 10.1002/jcsm.12111. [Epub ahead of print].
3. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol*. 2010; 2010: 354047.
4. Connaughton RM, McMorrow AM, McGillicuddy FC, Litherland FE, Roche HM. Impact of anti-inflammatory nutrients on obesity-associated metabolic-inflammation from childhood through to adulthood. *Proc Nutr Soc*. 2016 May;75(2):115-24. doi: 10.1017/S0029665116000070. Epub 2016 Mar 3.
5. Karatzi K, Moschonis G, Polychronopoulou MC, Chrousos GP, Lionis C, Manios Y; Healthy Growth Study group. Cutoff points of waist circumference and trunk and visceral fat for identifying children with elevated inflammation markers and adipokines: The Healthy Growth Study. *Nutrition*. 2016 Mar 17. pii: S0899-9007(16) 00124-6. doi: 10.1016/j.nut.2016.02.022. [Epub ahead of print].
6. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, Chrousos GP. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2015; 45 (10): 1113–1126.
7. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsoussoglou M, Bixler EO, Stefanakis Z, Chrousos GP. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):145-55.
8. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Feb;18(1):56-64.
9. Ong C, Han WM, Wong JJ, Lee JH. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr*. 2014 Apr;33(2):191-7.
10. Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Aljohani N, Alkail M, Al-Attas O, Alnaami AM, Sabico, Alsulaimani M, Al-Harbi M, Alfa-waz H, Chrousos GP. Vitamin D Deficiency and Cardio-metabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. *PLoS One*. 2015 Jul 17; 10 (7): e0131315.
11. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, Jevann A, Hanouneh I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 May 11. pii: gow013. [Epub ahead of print].
12. Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FA. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Jun;63(3):357-62
13. Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, Gildengorin G, Wong HR. Zinc homeostasis in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jan;10(1):29-34.
14. Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, Gildengorin G, Vinks AA, Wong HR. A Safety and Dose Escalation Study of Intravenous Zinc Supplementation in Pediatric Critical Illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Feb 19. pii: 0148607115572193. [Epub ahead of print].
15. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic Syndrome: Bridging the Gap from Childhood to Adulthood. *Cardiovasc Ther*. 2016 Feb;34(1):30-6.

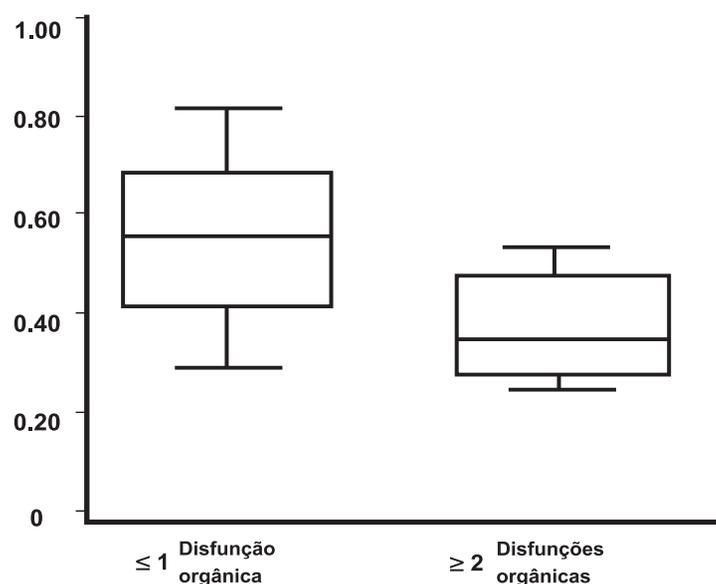
16. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, Sabico S, Alenad AM, Chrousos GP. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? BMC Cancer. 2013 Feb 4;13:54.
17. Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. Nutrients. 2016 Apr 6;8 (4). pii: E202. doi: 10.3390/nu8040202.

Recebido em 30/08/2016  
 Revisado em 20/09/2016  
 Aceito em 30/09/2016

**Autor Correspondente:**

Carlos Alberto Nogueira de Almeida  
 Rua São José, 2591 - Ribeirão Preto-SP - CEP 14025180  
 Fone: 16 3877 5034  
 Email: dr.nogueira@me.com

**Figura 1** - Correlação entre as concentrações de zinco com grau de disfunção orgânica em crianças com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. \*p < 0,05. Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, Gildengorin G, Wong HR. Zinc homeostasis in pediatric critical illness. Pediatr Crit Care Med. 2009 Jan;10(1):29-34.



**Figura 2** - Scatter plot demonstrando a correlação inversa entre as concentrações plasmáticas de zinco e protein C-reativa. Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, Gildengorin G, Wong HR. Zinc homeostasis in pediatric critical illness. Pediatr Crit Care Med. 2009 Jan;10(1):29-34.

