

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MÉDICAS: PEDIATRIA

**ESTUDO MORFOMÉTRICO E ESTEREOLÓGICO  
DIGITAL DA MUCOSA DO  
INTESTINO DELGADO DE CRIANÇAS  
EUTRÓFICAS E DESNUTRIDAS COM DIARRÉIA**

Autora: Dra. Ana Luiza Guedes Pires

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre/RS – Brasil – 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**ESTUDO MORFOMÉTRICO E ESTEREOLÓGICO  
DIGITAL DA MUCOSA DO  
INTESTINO DELGADO DE CRIANÇAS  
EUTRÓFICAS E DESNUTRIDAS COM DIARRÉIA**

Autora: Dra. Ana Luiza Guedes Pires  
Orientadora: Dra. Themis Reverbel da Silveira  
Co-orientador: Dr. Vinícius Duval da Silva

*A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.*

Porto Alegre/RS – Brasil – 2002

Aos meus pais, **José e Maria**, que me deram a liberdade de escolher meu caminho e que me proporcionaram os meios para percorrê-lo.

Ao meu marido, **Antonio Carlos**, pelo estímulo constante na busca do aperfeiçoamento pessoal e profissional.

## AGRADECIMENTOS

---

Para a realização deste trabalho, contei com o inestimável auxílio de inúmeras pessoas, às quais tenho a satisfação de externar os meus mais sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar, à minha zelosa orientadora e querida amiga, **Dra. Themis Reverbel da Silveira**, que se mostrou incansável na tarefa de sempre me incentivar na busca de novos caminhos e que, generosamente, soube comigo dividir sua enorme bagagem de conhecimento na área da Gastroenterologia Pediátrica.

Ao **Dr. Vinicius Duval da Silva**, meu co-orientador, que me guiou no fascinante campo da análise da imagem digitalizada.

Ao **Dr. Mário Wagner** que realizou cuidadosa análise estatística dos dados e que enriqueceu este trabalho com valiosas sugestões.

Ao **Dr. João Carlos Prolla**, chefe do Laboratório de Citopatologia do HCPA, que, gentilmente, me permitiu o acesso ao microscópio acoplado ao computador assim como a todos os membros da sua equipe.

À **Dra. Louise Meurer**, patologista do HCPA, que se dispôs a me auxiliar no procedimento de captura de imagens histológicas.

À **Nilda Iara Silva Tarabine**, técnica de laboratório do Departamento de Ciências Morfológicas da FFFCMPA, que pacientemente preparou o material histológico utilizado neste estudo.

Ao **Prof. Paulo Coimbra Guedes**, meu querido irmão, que, de maneira rápida e eficiente, ocupou-se da revisão final do texto.

Ao **Dr. Roque Furian**, chefe do Departamento de Patologia da FFFCMPA, que amavelmente cedeu o microscópio ótico para análise do material.

Às secretárias do GPPG, **Marta, Indara, Rosa e Adriana**, que se mostraram sempre disponíveis a auxiliar nas lides administrativas.

À **Adriana Condessa** que sacrificou seus dias de folga para formatar este trabalho.

E, por fim, gostaria de agradecer de maneira muito especial ao **Antonio Carlos**, meu marido, que me propiciou inestimável ajuda ao longo da realização deste trabalho.

*“O trabalho agradável é remédio da canseira”.*  
Shakespeare – Macbeth (1605-1606)

## SUMÁRIO

---

### LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>1.1 – Desnutrição: considerações gerais</b>	1
<b>1.2 – Antropometria na avaliação do estado nutricional</b>	7
<b>1.3 – Formas clínicas da desnutrição</b>	9
1.3.1 – Desnutrição leve	10
1.3.2. – Desnutrição moderada	11
1.3.3 – Desnutrição grave	12
<b>1.4 – Aspectos morfológicos e funcionais da mucosa do intestino delgado</b>	15
1.4.1 – Epitélio intestinal	17
1.4.2 – Funções do enterócito	18
1.4.3 – Mecanismos de reparação epitelial	19
<b>1.5 – Conseqüências funcionais e metabólicas da desnutrição</b>	20
1.5.1 – Alterações histológicas da mucosa do intestino delgado na desnutrição	22
<b>1.6 – Morfologia e estereologia</b>	24
1.6.1 – Análise da imagem digitalizada	25
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	28
<b>3. HIPÓTESE</b>	31
<b>4. OBJETIVOS</b>	33
<b>4.1 – Geral</b>	33
<b>4.2 – Específicos</b>	33

<b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	36
<b>5.1 – Delineamento da pesquisa</b> .....	36
<b>5.2 – Amostra</b> .....	37
5.2.1 – Obtenção do fragmento de intestino delgado .....	37
5.2.2 – Critérios de inclusão .....	37
5.2.3 – Critérios de exclusão .....	38
<b>5.3 – Variáveis em estudo na mucosa do intestino delgado</b> .....	38
<b>5.4 – Tamanho da amostra</b> .....	40
<b>5.5 – Morfometria da mucosa do intestino delgado</b> .....	40
5.5.1 – Morfometria digitalizada .....	40
5.5.2 – Morfometria por meio de régua micrométrica .....	41
<b>5.6 – Estereologia da mucosa do intestino delgado</b> .....	42
<b>5.7 – Diagnóstico do estado nutricional</b> .....	45
5.7.1 – Avaliação nutricional segundo os critérios de Gomez .....	45
5.7.2 – Avaliação nutricional segundo os critérios de Waterlow .....	46
5.7.3 – Avaliação nutricional de acordo com os Escores Z .....	46
<b>5.8 Análise estatística</b> .....	47
<b>6. RESULTADOS</b> .....	49
<b>6.1 – Características dos pacientes</b> .....	49
<b>6.2 – Distribuição dos pacientes de acordo com os diferentes critérios de     avaliação nutricional</b> .....	49
<b>6.3 – Análise morfométrica digitalizada da mucosa do intestino delgado</b> .....	51
6.3.1 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em 2 categorias de estado nutricional, com aumento de 100 vezes .....	51
6.3.2 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em 2 categorias de estado nutricional, com aumento de 500 vezes. ....	52
6.3.3 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em 3 categorias de estado nutricional, com aumento de 100 vezes .....	53
6.3.4 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em 3 categorias de estado nutricional, com aumento de 500 vezes. ....	54
6.3.5 – Critério de Gomez: morfometria digitalizada com aumento de 500 vezes .....	55

6.3.6 – Critério de Waterlow: morfometria digitalizada com aumento de 500 vezes .....	55
<b>6.4 – Matriz de correlações: morfometria digitalizada versus avaliação do             estado nutricional .....</b>	<b>56</b>
<b>6.5 – Morfometria da mucosa do intestino delgado por régua micrométrica .....</b>	<b>60</b>
6.5.1 – Escores Z para duas categorias de estado nutricional .....	60
6.5.2 – Escores Z para três categorias de estado nutricional .....	61
<b>6.6 – Matriz de correlações: morfometria por régua micrométrica versus             avaliação do estado nutricional .....</b>	<b>62</b>
<b>6.7 – Concordância entre morfometria digitalizada e morfometria por régua             micrométrica .....</b>	<b>63</b>
<b>6.8 – Avaliação estereológica por meio de arcos ciclóides .....</b>	<b>66</b>
6.8.1 – Escores Z: avaliação estereológica para duas categorias de estado nutricional .....	66
6.8.2 – Escores Z: avaliação estereológica para três categorias de estado nutricional .....	67
6.8.3 – Critério de avaliação nutricional de Gomez: avaliação estereológica .....	68
6.8.4 – Critério de avaliação nutricional de Waterlow: avaliação estereológica .....	68
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>7.1 – Considerações gerais .....</b>	<b>71</b>
7.1.1 – A desnutrição infantil e os indicadores antropométricos .....	73
<b>7.2 – Características dos pacientes e distribuição por critérios de avaliação             nutricional .....</b>	<b>77</b>
<b>7.3 – Morfometria da mucosa do intestino delgado e sua relação com o estado             nutricional .....</b>	<b>79</b>
<b>7.4 – Estereologia da mucosa do intestino delgado .....</b>	<b>88</b>
<b>7.5 – Limites de concordância entre a morfometria digitalizada e por régua             micrométrica .....</b>	<b>91</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>93</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>116</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

---

<b>P/I</b>	<b>Peso/Idade</b>
<b>P/E</b>	<b>Peso/Estatura</b>
<b>E/I</b>	<b>Estatura/Idade</b>
<b>S/V</b>	<b>Superfície/volume</b>
<b>UNICEF</b>	<b>Fundo das Nações Unidas para a Infância</b>
<b>BEMFAM</b>	<b>Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil</b>
<b>SSMA</b>	<b>Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente</b>
<b>OMS</b>	<b>Organização Mundial da Saúde</b>
<b>OPAS</b>	<b>Organização Pan-Americana de Saúde</b>
<b>NCHS</b>	<b>National Center of Health Statistics</b>
<b>SIDA</b>	<b>Síndrome da imunodeficiência adquirida</b>
<b>HCPA</b>	<b>Hospital de Clínicas de Porto Alegre</b>
<b>DNA</b>	<b>Ácido desoxirribonucléico</b>
<b>DP</b>	<b>Desvio-padrão</b>
<b>μm</b>	<b>Micrômetro</b>
<b>nm</b>	<b>Nanômetro</b>
<b>&gt;</b>	<b>Maior</b>
<b>&lt;</b>	<b>Menor</b>
<b>WHO</b>	<b><i>World Health Organization</i></b>
<b>FAO</b>	<b><i>Food and Agriculture Organization</i></b>
<b>IL-1</b>	<b>Interleucina 1</b>
<b>PG-E2</b>	<b>Prostaglandina E2</b>
<b>EGF</b>	<b><i>Epidermal Growth Factor</i></b>
<b>TGF-β</b>	<b><i>transforming growth factor - β</i></b>
<b>HC</b>	<b>Hormônio do crescimento</b>
<b>HIV</b>	<b><i>Human Immunodeficiency Virus</i></b>
<b>TEP</b>	<b>Tamanho do efeito padronizado</b>

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1 – Variáveis da mucosa do intestino delgado, avaliadas com aumento de 100 vezes .....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 2 – Variáveis da mucosa do intestino delgado, avaliadas com aumento de 500 vezes .....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 3 – Arcos ciclóides para a estimativa da área de superfície da mucosa .....</b>	<b>44</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

---

<b>Gráfico 1 – Associação entre a altura do enterócito e a avaliação nutricional de Gomez .....</b>	<b>58</b>
<b>Gráfico 2 – Associação entre a altura do núcleo e a avaliação nutricional de Gomez .....</b>	<b>59</b>
<b>Gráfico 3 – Associação entre a altura do bordo em escova e a avaliação nutricional de Gomez .....</b>	<b>59</b>
<b>Gráfico 4 – Diferença entre a medida da extensão total da mucosa nos dois métodos .....</b>	<b>64</b>
<b>Gráfico 5 – Diferença entre a medida de altura das vilosidades nos dois métodos..</b>	<b>65</b>
<b>Gráfico 6 – Diferença entre a medida da relação vilo/cripta nos dois métodos .....</b>	<b>65</b>
<b>Gráfico 7 – Diferença entre a medida da profundidade das criptas nos dois métodos .....</b>	<b>66</b>
<b>Gráfico 8 – Diferença entre a medida da extensão da mucosa nos dois métodos ...</b>	<b>66</b>

## LISTA DE QUADROS



<b>Quadro 1 – Tamanho do efeito padronizado .....</b>	<b>64</b>
---	-----------

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 – Avaliação nutricional segundo os critérios de Gomez .....	45
Tabela 2 – Critérios de avaliação nutricional de acordo com Waterlow .....	46
Tabela 3 – Distribuição dos escores z em ordem decrescente .....	50
Tabela 4 – Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com 100 aumentos de 100 vezes .....	51
Tabela 5 – Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 500 vezes .....	52
Tabela 6 – Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), risco nutricional ( $-1z$ a $z \geq -2$ ) e com desnutrição moderada ou grave ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes .....	53
Tabela 7 – Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $-1z$ a $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 500 vezes .....	54
Tabela 8 – Critério de Gomez (1946): variáveis morfométricas com aumento de 500 vezes .....	55
Tabela 9 – Critério de Waterlow (1973): variáveis morfométricas com aumento de 500 vezes .....	56
Tabela 10 – Matriz de correlações apresentando coeficientes de correlação linear de Pearson e significância estatística para características de morfometria digital versus avaliação do estado nutricional com aumento de 40, 100 e 500 vezes .....	57
Tabela 11 – Morfometria por régua micrométrica em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes ..	60
Tabela 12 – Morfometria por régua micrométrica em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $z < -1$ a $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes .....	61
Tabela 13 – Matriz de correlações apresentando coeficientes de correlação linear de Pearson e significância estatística para características de morfometria por régua micrométrica versus avaliação do estado nutricional, em 100 aumentos .....	62
Tabela 14 – Limites de concordância entre os métodos de morfometria digital e régua micrométrica com aumento de 100 vezes .....	63
Tabela 15 – Avaliação estereológica através de arcos ciclóides em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 40 vezes .....	67
Tabela 16 – Avaliação estereológica através de arcos ciclóides em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $z < -1$ a $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 40 vezes .....	67
Tabela 17 – Critério de Gomez: avaliação estereológica através de arcos ciclóides, com aumento de 40 vezes .....	68

<b>Tabela 18 – Critério de Waterlow: avaliação estereológica através de arcos ciclóides, com aumento de 40 vezes .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 19 – Avaliação do estado nutricional de crianças em diferentes regiões do Brasil .....</b>	<b>75</b>

## **RESUMO**



**Resumo:**

**Objetivos:** Testar a hipótese de que a mucosa do intestino delgado proximal de crianças com diarreia persistente apresenta alterações morfométricas e estereológicas proporcionais ao estado nutricional.

**Métodos:** estudo transversal, incluindo 65 pacientes pediátricos internados no período de maio de 1989 a novembro de 1991, com idade entre 4 meses e 5 anos, com diarreia de mais de 14 dias de duração, que necessitaram realizar biópsia de intestino delgado como parte do protocolo de investigação. A avaliação nutricional foi realizada pelos métodos de Gomez, Waterlow e pelos escores z para peso/ idade (P/I), peso/estatura (P/E) e estatura/idade (E/I), divididos em: eutróficos =  $z \geq 2 DP$  e desnutridos  $z < -2dp$ ; eutróficos =  $z \geq 2 DP$ , risco nutricional =  $z < -1DP$  e desnutridos =  $z < -2DP$ ; e de maneira contínua em ordem decrescente, utilizando-se as tabelas do NCHS. A captura e análise das imagens por programa de computador foi efetuada com o auxílio do patologista. Nos fragmentos de mucosa do intestino delgado, foram medidas a altura dos vilos, a profundidade das criptas, a espessura da mucosa, a espessura total da mucosa e a relação vilo/cripta, com aumento de 100 vezes. Com aumento de 500 vezes, foram medidas a altura do enterócito, a altura do núcleo e do bordo em escova. O programa computadorizado utilizado foi o Scion Image. A análise estereológica, foi feita com o uso de arcos ciclóides.

**Resultados:** Para os escores z P/I, P/E e E/I, divididos em duas categorias de estado nutricional, não houve diferença estatisticamente significativa quanto às medidas da altura dos vilos, profundidade das criptas, espessura da mucosa, espessura total da mucosa e relação vilo/cripta. A altura do enterócito foi a característica que apresentou

maior diferença entre os grupos eutrófico e desnutrido, para os índices P/I e P/E, em 500 aumentos, sem atingir significância estatística. Quando os escores z foram divididos em 3 categorias de estado nutricional, a análise morfométrica digitalizada mostrou diferença estatisticamente significativa para a relação vilo/cripta entre eutróficos e desnutridos leves e entre eutróficos e desnutridos moderados e graves ( $p=0,048$ ). A relação vilo/cripta foi maior nos eutróficos. A avaliação nutricional pelos critérios de Waterlow e a análise estereológica não mostraram associação com o estado nutricional. Pelo método de Gomez, houve diferença estatisticamente significativa para a altura do enterócito entre eutróficos e desnutridos de Grau III: quanto maior o grau de desnutrição, menor a altura do enterócito ( $r= -0,3330$ ;  $p = 0,005$ ). As variáveis altura do enterócito, altura do núcleo do enterócito e do bordo em escova apresentaram uma clara associação com os índices P/I ( $r=0,25$ ;  $p=0,038$ ), P/E ( $r=0,029$ ;  $p=0,019$ ) e com o critério de avaliação nutricional de Gomez ( $r=-0,33$ ;  $p=0,007$ ), quando foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. A altura do núcleo mostrou associação com o índice P/I ( $r=0,24$ ;  $p=0,054$ ). A altura do bordo em escova mostrou associação com o índice P/I ( $r=0,26$ ;  $p=0,032$ ) e a avaliação nutricional de Gomez ( $r=-0,28$ ;  $p=0,020$ ).

**Conclusões:** As associações encontradas entre o estado nutricional - avaliado de acordo com Gomez e os índices P/I e P/E - e as variáveis da mucosa do intestino delgado mostraram relação com o peso dos pacientes. Embora estas associações tenham sido de magnitude fraca a moderada, há uma tendência à diminuição do tamanho do enterócito, seu núcleo e seu bordo em escova à medida que aumenta o grau de desnutrição.

# ABSTRACT



## **Abstract**

**Objectives:** To test the hypothesis that the proximal small intestinal mucosa of children with persistent diarrhea presents morphometric and stereologic changes, proportional to their nutritional status.

**Methods:** We performed a cross-sectional study with 65 pediatric patients, with ages varying from 4 months to 5 years, who were admitted between May 1989 and November 1991 with persistent diarrhea for over 14 days. These patients were submitted to small intestinal biopsy, as part of the investigation protocol. The nutritional assessment was performed according to the methods proposed by Gomez, Waterlow, and through z-scores for weight/age (W/A), weight/height (W/H) and height/age (H/A) ratios, divided into: eutrophic =  $z \geq 2SD$  and malnourished  $z < -2SD$ ; eutrophic =  $z \geq 2SD$ , nutritional risk  $z < -1SD$  and malnourished =  $z < -2SD$ ; and continuously, in descending order, using the NCHS charts. Computer images were obtained and analyzed with a pathologist assistance. Villous height, crypt depth, mucosal thickness, total mucosal thickness, and villous/crypt ratio were measured in the fragments of the small intestinal mucosa, enlarged 100 times. When images were enlarged 500 times, enterocyte height, nuclear height and brush-border height were measured. The software used was Scion Image. Stereologic analysis was performed using cycloid arcs.

**Results:** For W/A, W/H and H/A z-scores, divided into two nutritional status categories, no statistically significant difference was observed in regard to villous height, crypt depth, mucosal thickness, total mucosal thickness and villous/crypt ratio. Enterocyte height presented the most significant difference between eutrophic and malnourished groups, for the W/A and W/H ratios, with a 500x enlargement, although

this difference was not statistically significant. When z-scores were subdivided into three nutritional status categories, a digital morphometric analysis showed a statistically significant difference for the villous/crypt ratio between the eutrophic and slightly malnourished group and the eutrophic and mild to severe malnourished group ( $P=0.048$ ). The villous/crypt ratio was higher among eutrophic children. Nutritional assessment, according to Waterlow criteria, and stereologic analysis were not associated with nutritional status. According to Gomez's method, a statistically significant difference in enterocyte height was observed between eutrophic and level III malnourished children: the higher the level of malnutrition, the more reduced the height of the enterocyte ( $r= -0.3330$ ;  $P=0.005$ ). The variables enterocyte height, height of enterocyte nucleus and brush-border height presented a clear association with the W/A ratio ( $r=0.25$ ;  $P=0.038$ ), W/H ratio ( $r=0.029$ ;  $P=0.019$ ), as well as with Gomez's criterion for nutritional status ( $r=-0.33$ ;  $P=0.007$ ), when evaluated through Pearson's correlation coefficient. The height of the nucleus was associated with W/A ratio ( $r=0.24$ ;  $p=0.054$ ). Brush-border height was associated with W/A ratio and with Gomez's nutritional assessment ( $r=-0.28$ ;  $P=0.020$ ).

**Conclusions:** The observed associations between nutritional status – evaluated according to Gomez and W/A and W/H ratios – and the analyzed small intestinal mucosa variables showed a positive correlation with patients' weight. Although these associations were of a slight to moderate magnitude, we observed a tendency of enterocyte size reduction, as well as a reduction in the size of its nucleus and brush-border, as the level of malnutrition increases.

# 1. INTRODUÇÃO



## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 – Desnutrição: considerações gerais**

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), *a desnutrição grave é um transtorno médico e social* (WHO, 1997). Estimou-se que, no ano de 2000, a prevalência de desnutrição crônica entre os menores de 5 anos tenha sido de 32,5% (ONIS *et al.*, 2001) De acordo com a OMS, a desnutrição está associada a 29% das mortes entre crianças de 0 a 4 anos de idade, em países em desenvolvimento. No entanto, PELLETIER (1995) acredita que este percentual não é expressão da realidade e considera que 56% das mortes na infância são devidas a danos decorrentes das formas leves de desnutrição.

ONIS *et al.* (2001) reuniram, para a OMS, 79 inquéritos realizados entre 1980 e 2000 em países em desenvolvimento de sub-regiões da África (África oriental, central, setentrional, austral e ocidental), da Ásia (Ásia oriental, meridional, central, suboriental e ocidental), da América Latina (América Central e do Sul) e Caribe. Este inquérito cobriu 87% da população total de crianças menores de 5 anos destes países, com o objetivo de avaliar a prevalência de desnutrição energético-protéica. A partir de dados de peso e estatura, verificou-se que o déficit de estatura é mais comum nos países em desenvolvimento, atingindo cerca de 33% dos pré-escolares (até o ano de 1992, este percentual era de 47%) e que o déficit de peso ainda é alto, em especial nos países da África e da Ásia. A OMS estima que, a cada ano, mais de 20 milhões de crianças

nascem com baixo peso (WHO, 2000), que cerca de 150 milhões de crianças menores de 5 anos têm baixo peso para a sua idade (WHO, 1997) e que 182 milhões (32,5%) têm baixa estatura (WHO, 2000). A desnutrição é a segunda causa de morte mais freqüente em menores de 5 anos em países em desenvolvimento (WHO, 1995a). Em torno de 14 milhões de crianças em idade pré-escolar morrem a cada ano. Ou seja, morrem 40.000 crianças por dia, sendo que a maioria delas é desnutrida (LEWINTER-SUSKIND *et al.*, 1993). Este índice, no entanto, representa apenas uma parte das crianças vítimas de desnutrição nos países em desenvolvimento, uma vez que muitas delas sobrevivem. Entre as que sobrevivem, a desnutrição precoce gera danos com sérias conseqüências para a vida adulta, afetando, assim, não só a própria criança, mas a comunidade da qual ela participa (LEWINTER-SUSKIND *et al.*, 1993).

A desnutrição energético-protéica é uma síndrome e não uma entidade mórbida isolada, podendo ser primária ou secundária. A primária é decorrente de ingesta alimentar insuficiente ou inadequada, e a segunda é devida a problemas absorptivos ou demanda aumentada (TOURINHO, 1992). Nos Estados Unidos, há um aumento da ocorrência de desnutrição secundária a doenças tais como diarreia, SIDA, câncer, retardo de crescimento intra-uterino e abuso (LEWINTER-SUSKIND *et al.*, 1993). No Brasil, embora tenha havido uma melhora na condição nutricional dos menores de 5 anos, a forma mais comum de desnutrição infantil é a crônica, expressa principalmente pelo déficit de estatura por idade. No entanto, a existência de um percentual de crianças desnutridas graves, em especial nas regiões mais pobres do país como o Norte e o Nordeste, indica que o problema ainda não está resolvido (MONTE, 2000). Em 1996, os índices de desnutrição nos menores de 5 anos mostraram um déficit de 10,5% na relação estatura/idade, de 2,3% na relação peso/estatura e de 5,7% na relação peso/idade. A redução destes índices em relação à idade foi de 20% entre 1989/96 (OPAS, 1998).

*“Para os países em desenvolvimento, a desnutrição secundária é irrelevante quando comparada com o problema de desnutrição causada por falta de alimentos”* (TOURINHO, 1992). *“A alimentação e, conseqüentemente, o estado nutricional são afetados diretamente pelas políticas de desenvolvimento de cada país. O estado nutricional, por sua vez, num processo dialético, determina os riscos de morbimortalidade a que os indivíduos estão expostos e, no caso das crianças, suas chances futuras de crescimento e desenvolvimento plenos. Da mesma forma, processos mórbidos específicos interferem no estado nutricional, deteriorando-o”* (AERTS, 1996).

MOURA, em 1990, em Belém do Pará, ao avaliar o estado nutricional de 537 crianças de 3 a 60 meses hospitalizadas, encontrou 492 (91,6%) desnutridas. Destas, 119 (22,1%) eram desnutridas de 1º grau, 162 (30,2%) de 2º grau e 211 (39,3%) de 3º grau, sendo que, entre estas últimas, 102 (48,4%) tinham marasmo, 14 (6,6%) apresentaram kwashiorkor e as demais 95 kwashiorkor-marasmático. Esta autora (MOURA, 1990) salienta o elevado índice de desnutrição grave encontrado nestes pacientes. Em estudo realizado em 1991, em São Paulo, na favela da Cidade Leonor (KALLAS et al., 1991), a avaliação de 520 crianças menores de 10 anos mostrou que apenas 46,9% delas eram eutróficas para o índice peso/idade (P/I), 65,7% eutróficas para o índice estatura/idade (E/I) e 79,0% eutróficas para o índice peso/estatura (P/E). Em pesquisa realizada pela BEMFAM – PNDS 1997 para avaliar o estado nutricional de 3.815 crianças brasileiras menores de 5 anos, de acordo com os índices E/I, P/E e P/I, 31% delas apresentava alguma forma de desnutrição. Dentre estas, 11% foram classificadas como desnutridas crônicas, em relação ao indicador E/I (abaixo de  $-2$  DP). Quanto ao indicador P/E, apenas 2% das crianças tiveram desnutrição aguda, e o indicador P/I revelou que cerca de 6% delas está abaixo de  $-2$ DP (BEMFAM, 1997).

Dados da Secretaria Estadual de Saúde e do Meio Ambiente (SSMA) e da UNICEF, no Rio Grande do Sul mostram que, em 1990, 16,3% das crianças entre 0 e 5 anos eram desnutridas (GRANT, 1991). Em Porto Alegre, na Vila Beira Rio, foi realizada a avaliação do estado nutricional da população infantil menor de 5 anos (BUCKER *et al.*, 1991) O estudo das 95 crianças desta população constatou que 48% delas tinha baixo peso para a idade, 46% apresentava baixa estatura para a idade e 9% apresentava baixo peso em relação à estatura, mostrando altos índices de desnutrição. Sabe-se ainda que em áreas periurbanas de Porto Alegre, cerca de 47% das crianças menores de 5 anos atendidas em postos de saúde são desnutridas. Na maioria das vezes, no entanto, os casos de desnutrição leve ou moderada não são registrados pelos profissionais de saúde (TOURINHO, 1992). Igualmente em Porto Alegre, pesquisa realizada por AERTS (1996), *Retardo no Crescimento e seus Determinantes: o caso de Porto Alegre*, revelou um percentual de crianças situadas abaixo de -2 desvios padrão da população de referência para os índices P/E (1%), P/I (2,7%) e E/I (6,8%). No entanto, em algumas regiões da cidade, a prevalência de baixa estatura para a idade chegou a 9,4%. A população estudada mostrou o índice E/I como o mais comprometido, caracterizando a desnutrição crônica como a forma mais freqüente de desnutrição em Porto Alegre.

A influência da desnutrição sobre os episódios de diarreia parece ser variável: o desnutrido geralmente tem diarreia mais prolongada e, em alguns estudos, crianças desnutridas mostraram maior incidência de diarreia (LIMA *et al.*, 1992). Com relação aos efeitos da diarreia sobre o desenvolvimento da criança, pesquisa realizada na Colômbia por LUTTER *et al.* (1989) estimou que 2 a 8 episódios de diarreia ao ano, durante os três primeiros anos de vida, causam um efeito cumulativo negativo sobre a estatura de 2,5 a 10 cm. Segundo estes autores, 3 a 20% dos episódios de diarreia aguda

em crianças em países em desenvolvimento tornam-se persistentes, ou seja, têm duração de mais de 14 dias. No Brasil, a desidratação resultante da diarreia severa é uma importante causa de morbidade e mortalidade entre as crianças (LIMA *et al.*, 1992).

Pesquisa realizada pela Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil/BEMFAM (BEMFAM, 1997), publicada em março de 1997, revelou que, entre 4.588 crianças avaliadas, 13% delas tiveram diarreia durante as duas semanas que antecederam a pesquisa. Dentre estas, 22% estavam na faixa etária dos 6 aos 11 meses, idade em que normalmente ocorre o desmame.

Em recente pesquisa em Alexandria, Egito, WIERZBA *et al.* (2001) investigaram a relação entre diarreia e desnutrição em 143 crianças com menos de 3 anos de idade, acompanhadas, pelo menos, durante um ano. Estes autores encontraram maior incidência de diarreia naqueles com peso para a idade menor do que 2 desvios-padrão (RR= 1,7), avaliados pelo escore Z. Concluíram que, em uma população com desnutrição moderada, tanto o baixo peso para a idade quanto diarreia prévia estão associados à doença diarreica subsequente.

Assim, em países em desenvolvimento, a diarreia continua a ser a segunda causa mais comum de morte em crianças menores de 5 anos (MICHAUD *et al.*, 2001). Para estudar e descrever adequadamente o impacto negativo da diarreia sobre a criança pequena, os epidemiologistas sugerem quatro medidas: 1) o número de episódios ocorridos para cada criança; 2) a média de duração de cada episódio para cada criança; 3) os dias de doença sofridos por cada criança, como percentagem dos dias de observação e 4) a gravidade de cada episódio. Estas medidas tentam avaliar o dano causado pela doença sofrida por cada criança, uma vez que o mesmo paciente pode sofrer mais de um episódio de diarreia, podendo a doença ser mais ou menos grave e ter uma duração variável. A prevalência é medida individualmente para cada criança, o que

foi denominado “prevalência longitudinal”. Os autores crêem que o impacto da diarreia em longo prazo sobre a saúde da criança possa ser determinado mais pelo número total de dias de doença do que pelo número de novos episódios de diarreia (MORRIS *et al.*, 1996).

Como consequência da doença diarreica há redução da absorção de nutrientes e o aumento das perdas endógenas, principalmente proteínas, potássio, magnésio e zinco. Além disso, na vigência de infecção, há o aumento da utilização dos nutrientes necessários para a resposta imunológica. Assim, o déficit nutricional se acompanha de doença diarreica e torna a criança mais suscetível a infecções (ASHWORTH, 2001). A patogênese da diarreia é complexa e independente da natureza do fator inicial. Um círculo vicioso se inicia, desencadeado por uma série de fatores, onde se incluem a pobreza, as más condições de higiene com contaminação ambiental, más práticas alimentares e desmame precoce (SULLIVAN, 2002).

No século 20, o ganho sobre a expectativa de vida foi o maior em toda a história da humanidade. No entanto, para os países em desenvolvimento, ainda são muitos os fatores de risco para morte e incapacidade. Para medir a saúde da população, em 1990, foi criado o estudo do “Impacto Negativo Global das Doenças” (*The Global Burden of Disease*). Este grupo de estudos criou um novo sistema para avaliar eventos fatais e não fatais, o que tornou possível medir o “impacto negativo” das principais doenças. Estes fatores são medidos como “os anos de vida ajustados à incapacidade”: *the disability-adjusted life year (DALY)*. Este sistema, que vem sendo usado pela OMS, mede o espaço entre a saúde atual de uma população e o que seria o ideal de saúde. Ele é calculado como a soma dos anos de vida perdidos por morte prematura na população e os anos de vida perdidos por incapacidade. No ano de 1999, entre os principais fatores de risco para

a morte e incapacidade (*DALY*) estão: em quarto lugar, a doença diarreica e, em décimo lugar, as deficiências nutricionais (MICHAUD *et al.*, 2001).

## 1.2 – Antropometria na avaliação do estado nutricional

GOMEZ, em 1946, sugeriu que a antropometria passasse a fazer parte, de uma maneira constante, do quadro diagnóstico do estado nutricional. Aplicou critérios específicos de estatura (estatura ou comprimento) e de peso para a idade, com o objetivo de avaliar crianças desnutridas, que ainda são utilizados pelos pesquisadores (MAGALHÃES *et al.*, 1994; XAVIER *et al.*, 1998; PIRES *et al.*, 1999).

A antropometria, que consiste na avaliação das dimensões corporais e da composição global do corpo humano, tem se revelado como método preferencial para o diagnóstico nutricional em nível populacional, pela facilidade de execução, baixo custo e inocuidade (WATERLOW *et al.*, 1977). Os valores antropométricos representam o grau de ajustamento entre o potencial genético de crescimento e os fatores ambientais favoráveis e nocivos. Atualmente, são reconhecidos dois tipos de déficit de crescimento em crianças: emagrecimento (*wasting*) e atrofia ou nanismo (*stunting*). Emagrecimento é definido pela relação peso/estatura. A criança emagrecida tem um déficit agudo de massa corporal, sendo que um grau de emagrecimento abaixo de 2 desvios-padrão pode ser visto como anormal. A alteração antropométrica mais importante é o baixo peso para a idade ou emagrecimento. (MONTE, 2000). Baixa estatura é definida pela relação estatura/idade. A criança com baixa estatura tem desnutrição crônica quando apresenta estatura 2 desvios-padrão abaixo da média. Nestes casos, diz-se que há atrofia. Embora atrofia e emagrecimento possam estar presentes na mesma criança, estes fatos são estatisticamente independentes. O pico de prevalência do emagrecimento é no segundo

ano de vida, coincidente com o desmame, com a introdução de outros alimentos e com a maior incidência de diarreia. A baixa estatura ou nanismo ocorre pela lentidão do crescimento linear, que se inicia em torno do terceiro mês de vida e continua por 2 ou 3 anos e é consequência de privação multifatorial que determina redução da amplitude de crescimento. A prevalência de nanismo pode ser usada como indicador para expressar a qualidade das condições de vida de uma população (MONTE, 2000).

Para classificação do estado nutricional, a OMS recomenda a utilização dos indicadores (P/I), (E/I) e (P/E) (WHO, 1995b e 1995c). Para estabelecer-se uma comparação de um conjunto de medidas antropométricas com um padrão de referência, várias escalas podem ser utilizadas, sendo as mais comuns o percentil e o escore Z. As medidas padrão adotadas pela OMS foram aquelas do NCHS (DHEW, 1977), uma vez que há evidências de que o crescimento em estatura e peso de crianças saudáveis de diferentes origens étnicas, submetidas a condições adequadas de vida, são similares até os 5 anos de idade (WHO, 1995c). As alterações da relação P/E (emagrecimento) e de E/I (atrofia) devem ser avaliadas em conjunto. Em populações em que grande número de crianças está acima ou abaixo dos percentis extremos, as relações P/E e de E/I devem ser expressas como múltiplos do desvio-padrão da população de referência, ao invés de percentagem da média (percentil) (WHO, 1995b). O estado nutricional de populações ou de indivíduos pode ser referido como o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média da população de referência (escore Z). A OMS considera desnutridas crianças com índices inferiores a  $-2$  escores Z abaixo da mediana de referência. Crianças abaixo de  $-3$  escores Z ou menos de 70 % da adequação em relação à mediana, ou com edema comprovadamente nutricional, são consideradas desnutridas graves. Os eutróficos terão 2 desvios-padrão (DP) para mais e para menos da média da população de referência para P/I, E/I e P/E, e os desnutridos terão mais do que 2 DP abaixo da média da população de

referência (WATERLOW *et al.*, 1977). Estamos de acordo com VICTORA *et al.* (1988), para quem este critério é muito exigente e classifica como desnutridas somente crianças com formas moderadas e graves de desnutrição, rotulando como normais muitas crianças com desnutrição leve.

Outros autores utilizaram outros critérios para avaliar o estado nutricional de crianças. Em recente trabalho realizado por AMADI *et al.* (2001), o estado nutricional dos pacientes foi avaliado através dos escores Z e de acordo com classificação de Wellcome, tendo sido considerada desnutrida a criança com menos de 80% do peso esperado para a idade (baixo peso, kwashiorkor, marasmo e kwashiorkor-marasmático) (WATERLOW *et al.*, 1977). ALMEIDA *et al.* (1999) avaliaram o uso do percentil 10 de peso para a idade como ponto de corte para detecção de crianças de até 60 meses com risco nutricional, comparando com o escore Z (acima ou abaixo de  $-2$ ) e concluíram que sua utilização é adequada para a triagem populacional de crianças com déficit de peso/idade e peso/estatura.

### **1.3 – Formas clínicas da desnutrição**

A partir da descrição de WILLIAMS (1935) da síndrome de kwashiorkor, em 1935, houve um grande impulso no estudo da desnutrição. Após a Segunda Guerra Mundial, a OMS e a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO) passaram a enviar pesquisadores para a África, América Central e Brasil para investigar a frequência e a causa do kwashiorkor. Estes estudos mostraram que o marasmo era diferente do kwashiorkor e que este último era devido à deficiência protéica. GOPALAN & JAIA (1984), na Índia, chamaram a atenção para o fato de que tanto o marasmo quanto o kwashiorkor são decorrentes de dietas qualitativa e

quantitativamente pobres tanto em proteínas quanto em calorias. Assim, o termo “*desnutrição protéico-energética*” passou a ser utilizado para designar todo o espectro: de um lado o “*marasmo*” refletindo déficit de energia e do outro o “*kwashiorkor*” resultante, talvez, de deficiência relativa de proteínas. No “*kwashiorkor-marasmático*” há uma combinação das duas situações (WATERLOW & ALLEYNE, 1971).

Há três estágios ou graus de desnutrição (leve, moderado e grave), sendo que, nos graves, há sinais e sintomas bem definidos (WATERLOW & ALLEYNE, 1971). GOLDEN (1982) refere que a desnutrição grave compreende 3 síndromes clínicas: nanismo nutricional ou baixa estatura, marasmo ou emagrecimento e desnutrição edematosa ou kwashiorkor.

### 1.3.1 – Desnutrição leve

BE’HAR (1981) classifica como desnutrição leve ou marginal todas as formas sub-clínicas de desnutrição, nas quais sinais inespecíficos ou índices laboratoriais alterados podem ou não estar presentes e relacionados à ingestão deficiente de nutrientes. Estas alterações, no entanto, não são claramente reconhecidas como uma doença nutricional. WATERLOW (1973) considera que o termo “marginal” tem um significado muito amplo e que este é um estado de desnutrição no qual não há sinais clínicos reconhecíveis. Este autor prefere usar o termo desnutrição “potencial”. A forma leve de desnutrição é mais comum após o desmame, dos 9 meses aos 2 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade. Durante a infância, infecções freqüentes e prolongadas e a ingestão inadequada de nutrientes, em especial dietas pobres em calorias, em proteínas, em vitamina A, em zinco e em ferro, exacerbam os efeitos do retardo do crescimento intra-uterino (MONTE, 2000).

O quadro clínico é variado, e a ocorrência de infecções, tais como gastroenterite, sarampo ou pneumonia, é bastante freqüente. Nestes casos, a dieta é habitualmente pobre em ferro, ácido fólico e outras vitaminas, podendo levar a um grau moderado de anemia. Os principais achados são retardo do crescimento ou do peso, emagrecimento, diminuição da circunferência do braço e retardo da maturação óssea. A relação peso/estatura e a espessura da prega cutânea são, inicialmente, normais e, mais tarde, tornam-se alteradas. Em termos gerais, o quadro da desnutrição protéico-energética leve é o de uma criança com baixo peso desproporcionado, com um corpo longo, pernas finas e uma cabeça aparentemente muito grande (JELLIFFE, 1966a).

### 1.3.2 – Desnutrição moderada

Os graus leve e moderado de desnutrição são os mais freqüentes. O quadro clínico é variado. Não há sinal objetivo para identificar as “síndromes intermediárias”, ocorrendo um “gradiente contínuo” entre os diversos graus de nutrição (JELLIFFE, 1966b). Estas crianças podem desenvolver dois tipos de déficit de crescimento: emagrecimento e baixa estatura ou nanismo (WATERLOW *et al.*, 1977).

A desnutrição moderada é uma síndrome intermediária que tanto pode levar ao marasmo quanto ao kwashiorkor (kwashiorkor inicial e marasmo nutricional inicial). As crianças atendidas que, posteriormente, desenvolvem kwashiorkor têm, como primeiro sinal clínico de desnutrição, o déficit de crescimento, que se manifesta através de baixo peso corporal ou ganho inadequado de peso. Estas crianças têm um tórax aparentemente pequeno em relação ao abdômen – que é distendido em consequência da flacidez muscular – e podem ter alterações no cabelo ou perda da gordura subcutânea (JELLIFFE, 1966a).

### 1.3.3 – Desnutrição grave

A desnutrição com presença de edema é considerada grave em qualquer paciente, independente do grau do edema. Em crianças, esta forma de desnutrição é definida como kwashiorkor ( $\geq 60\%$  P/I) ou kwashiorkor marasmático ( $<60\%$  P/I). Crianças sem edema extremamente emagrecidas (marasmo) ou muito baixas ( $<-3DP$  do NCHS) (DHEW, 1977) também são consideradas desnutridas graves (SCHERBAUM & FURST, 2000). As formas mais graves de desnutrição ocorrem frequentemente no período após o desmame. Na década de 80, o marasmo atingiu, em Bangladesh, por exemplo, 28% das crianças menores de 5 anos. O leite materno insuficiente ou a alimentação artificial inadequada, nos primeiros 9 meses de vida, podem levar à desnutrição protéico-energética grave, especialmente ao marasmo (GRANT, 1991). Este tipo de desnutrição pode ser desencadeado por uma série de entidades clínicas, como a diarreia infecciosa, as doenças metabólicas, a doença renal crônica e a tuberculose. O marasmo é consequência da falta de proteínas e energia, e o processo de “adaptação” daí resultante gera aumento dos níveis de cortisol e diminuição de insulina (JELLIFFE, 1966b). Além disso, o hormônio do crescimento contribui para o déficit de aminoácidos, desviando-os para a massa corporal, tornando-os disponíveis para a síntese protéica visceral. Quando ocorre infecção associada ao marasmo, os aminoácidos essenciais são desviados para a produção de reagentes de fase aguda, às custas da síntese de proteína visceral. Os aminoácidos essenciais para a manutenção da síntese protéica são providos pelos músculos, havendo produção adequada de albumina e lipoproteínas séricas, não ocorrendo, assim, surgimento de edema (LEVINTER-SUSKIND *et al.*, 1993).

O marasmo é caracterizado por importante redução do peso e por intensa perda muscular e de tecido subcutâneo, não sendo acompanhado de edema. Baixo peso

mantido por longo tempo leva à baixa estatura. Os achados clínicos mais constantemente presentes no marasmo nutricional são o retardo do crescimento e a perda muscular e de gordura subcutânea. As perdas de massa muscular e de gordura subcutânea podem ser apreciadas pela palpação e inspeção do paciente, bem como através da avaliação da circunferência do braço e da prega cutânea que mostram valores muito baixos. A criança marasmática é caracteristicamente irritável e apática (LEVINTER-SUSKIND et al., 1993). O retardo do desenvolvimento é extremo, assim como o déficit de peso, que é muito mais marcado do que o da estatura: a criança tem seu peso usualmente 40% abaixo daquele ideal (WATERLOW & ALLEYNE, 1971; LEVINTER-SUSKIND *et al.*, 1993)

O kwashiorkor, assim como o marasmo, pode se manifestar em qualquer idade, sendo que 70% dos casos ocorrem em crianças entre 1 e 3 anos e tem como causa principal um desequilíbrio nutricional (JELLIFFE, 1966b). Os fatores que desencadeiam este quadro são complexos e não estão exclusivamente relacionados a alterações dietéticas, podendo estar associados a infecções, fatores psicológicos, culturais e outros. O kwashiorkor pode ser o resultado de uma ingestão protéica inadequada em relação aos carboidratos, potencialmente agravada pelas perdas de nitrogênio nas infecções (WATERLOW, 1997). A infecção descrita como fator produtor de edema teria como mecanismo àquele resultante da produção do fator interleucina 1 (IL-1) pelos macrófagos. Este fator inibe a produção de proteínas viscerais e estimula a liberação de reagentes de fase aguda. No kwashiorkor, os aminoácidos, em sua grande parte, são desviados para a produção de reagentes de fase aguda, com conseqüente diminuição da produção de albumina e lipoproteínas, o que leva a hipoalbuminemia, edema e infiltração gordurosa no fígado. Assim, WATERLOW (1997) defende a hipótese de que, quando a ingestão de proteínas é muito baixa em relação aos carboidratos, agravada

pelas perdas de nitrogênio nas infecções, ocorrem várias alterações metabólicas que podem resultar em edema (WATERLOW, 1997). SCHERBAUM & FURST (2000) observaram que a pletora do *pool* de albumina de crianças desnutridas não é mediada por alterações na síntese da fração albumina, o que sugere que o edema da desnutrição não é devido apenas à hipoalbuminemia. As principais adaptações à ingestão insuficiente de proteína incluem a diminuição da perda de nitrogênio e da massa corporal magra, em especial às custas do músculo, com aumento da utilização protéica. Além disso, a dificuldade de absorção leva à deficiência secundária de proteína, perturba o metabolismo protéico e aumenta seu *turnover*. O *stress* oxidativo parece causar dano à célula e aumento da permeabilidade capilar, contribuindo para o aparecimento de edema (SCHERBAUM & FURST, 2000).

Mais recentemente, IPUTO *et al.* (2002), ao estudarem a associação entre infecção e níveis da Prostaglandina E2 (PGE2) em crianças com kwashiorkor, observaram níveis elevados de PGE2 nestas crianças. Houve correlação negativa entre PGE2 e proteína plasmática total, albumina e os índices P/I e E/I. Estes autores concluíram que níveis significativamente altos de PGE2, em crianças com kwashiorkor, ocasionam depressão do sistema imune e podem estar implicados em outras manifestações da doença.

Existe ainda uma forma mista de desnutrição grave chamada kwashiorkor-marasmático, uma síndrome que tem as características tanto do kwashiorkor quanto do marasmo. As crianças portadoras desta síndrome apresentam importante retardo do crescimento e têm menos de 40% do peso esperado para a idade. Além disso, têm um ou mais sinais de kwashiorkor. A transição de um quadro clínico para outro não é rara: um quadro de diarreia severa com desidratação pode diminuir o edema de uma criança com

kwashiorkor, assim como o sarampo pode desencadear o kwashiorkor em crianças com tendência ao marasmo (TOURINHO, 1992).

#### **1.4 – Aspectos morfológicos e funcionais da mucosa do intestino delgado**

O intestino delgado é a porção do tubo digestivo onde ocorrem os processos finais da digestão e que, por ser longo, permite a ação mais demorada das enzimas digestivas. A superfície do intestino delgado é constituída de vilosidades que se projetam para a luz. Estas vilosidades têm forma folheada no duodeno e, no íleo, têm aspecto digitiforme. Entre os pontos de inserção dos vilos na mucosa, desembocam as glândulas intestinais ou de Lieberkühn. Há continuidade entre o epitélio das glândulas intestinais e o revestimento dos vilos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

A formação dos vilos começa no duodeno em torno da oitava semana de gestação, alcança o jejuno entre a nona e a décima semanas e atinge o íleo entre a 11<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas. O desenvolvimento dos vilos, assim como o das criptas, ocorre no sentido proximal para o distal. Em torno da 12<sup>a</sup> semana da gestação, uma vez formados os vilos, eles são cobertos por uma única camada de células epiteliais. A lâmina própria é uma camada contínua de tecido conetivo que divide o epitélio da *muscularis mucosae*. A superfície epitelial é aumentada cerca de 300 vezes pelas válvulas coniventes, pelos vilos que se projetam no lúmen, pelas criptas que penetram na lâmina própria e pelos microvilos que cobrem a superfície luminal dos enterócitos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

De acordo com BUDDINGTON (1994), as influências da dieta sobre o crescimento e o desenvolvimento são pontos críticos na pesquisa em nutrição. Estas relações são mais evidentes no intestino, uma vez que este responde às alterações, tanto

qualitativas quanto quantitativas, da dieta durante o desenvolvimento da fase fetal até a fase adulta. O desenvolvimento do trato gastrointestinal superior é dependente de nutrientes provenientes da placenta e do líquido amniótico deglutido, que contém também substâncias biologicamente ativas que são os fatores de crescimento, tais como o fator indutor da formação da cripta, o fator de crescimento epidermal e o peptídeo inibidor gástrico e hormônios. Algumas das mais fortes interações entre a dieta e o desenvolvimento intestinal ocorrem imediatamente após o nascimento. Em algumas espécies, o intestino neonatal cresce e se reorganiza rapidamente, possivelmente como resultado da expressão de genes associados com a resposta imediata ao alimento. Esta resposta pode ser detectada após 6 horas da ingestão do colostro, com marcadas alterações na morfologia intestinal em 24 horas. Entre as substâncias biologicamente ativas presentes no colostro, as mais estudadas são o fator de crescimento epidermal (EGF), a insulina e os fatores de crescimento *insulina like*, poliaminas e corticóides. Vários destes fatores têm influência sobre a diferenciação do enterócito. Em animais, a oferta abundante de leite durante o período de amamentação, quando a ninhada é pequena, leva ao aumento do ganho de peso corporal, à aceleração do crescimento intestinal e à maturação precoce do intestino. Ao contrário, a restrição de leite neste período, seja por ligadura dos ductos mamários, por prole muito grande ou desnutrição materna, reduz a síntese intestinal de proteínas, torna mais lenta a proliferação dos enterócitos e o crescimento intestinal, prolonga a vida média do enterócito e retarda as alterações normais das hidrolases que precedem o desmame. A ingestão adequada de leite reverte estas alterações determinadas pela desnutrição protéico-energética.

Nos animais, as interações entre o aporte nutricional e o desenvolvimento intestinal são mais bem entendidas por ocasião do desmame, quando há diminuição do leite e o início da dieta do adulto. Assim, em ratos observou-se que o desmame coincide

ou é precedido pelo aparecimento de funções hidrolíticas ou de transporte típicas do adulto. Ocorre também o aumento da circulação de vários hormônios capazes de influenciar o desenvolvimento intestinal. As alterações associadas incluem o rápido crescimento intestinal e a proliferação de enterócitos, aumento da altura dos vilos e da profundidade das criptas, a perda da capacidade de captar macromoléculas, o aparecimento ou o aumento da atividade da sacarase e do transporte da frutose e o declínio da atividade da lactase (SCHMITZ, 1996).

#### 1.4.1 – Epitélio intestinal

O epitélio intestinal consiste de uma única camada de células colunares, altamente especializadas, que absorvem e secretam produtos essenciais para a manutenção da vida. Estas células secretam peptídeos antimicrobianos que limitam o crescimento de bactérias comensais e patogênicas, e também atuam como sensores de invasão bacteriana, através da liberação de moléculas inflamatórias e quimiotáticas que iniciam as respostas imunoprotetoras. O epitélio da mucosa do intestino delgado é formado por vários tipos celulares. (KELJO & SQUIRES, 1998; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999; SARTOR, 2002). As células que compõem o epitélio incluem:

- Células tronco: são não-migratórias, pluripotenciais e localizadas na base da cripta. São capazes de proliferação, automanutenção e diferenciação em diferentes tipos de células que estão sobre a membrana basal que as separa da lâmina própria;

- Células indiferenciadas da cripta: constituem o tipo mais comum dentro das criptas, secretam água e cloro para o lúmen intestinal;

- Células de Paneth: localizadas na base das criptas, seus grânulos eosinofílicos contêm fator de crescimento, enzimas digestivas e peptídeos antimicrobianos. A

lisozima contida nestas células tem atividade antibacteriana, através da digestão da parede celular de certas bactérias e pode colaborar para a regulação da flora intestinal;

– Células caliciformes: distribuem-se entre as células absortivas. Produzem muco constituído de glicoproteínas e têm como principal função liberar mucina para lubrificar e proteger o epitélio intestinal;

– Células enteroendócrinas: constituem um sistema neuroendócrino difuso, e sua distribuição não é uniforme. Estas células secretam hormônios polipeptídicos;

– Células M: são células epiteliais especializadas que recobrem os nódulos linfáticos das placas de Peyer do íleo. Estas células interiorizam antígenos da luz do íleo e os transportam para os linfócitos que migram para os nódulos linfáticos e para os linfonodos. São importantes para o sistema imunitário do intestino;

– Enterócitos: as células epiteliais absortivas são as mais importantes do epitélio. O enterócito maduro é uma célula colunar alta, com núcleo ovóide basal. O ápice celular é provido de borda em escova ou borda estriada. Nos enterócitos maduros, a borda em escova é visualizada à microscopia eletrônica como um arranjo regular de microvilos, em torno de 1000 a 4000/célula, que se projeta para o lúmen intestinal, e seus filamentos têm diâmetro constante de 3,5 a 5 nm. Os microvilos aumentam a capacidade absortiva do enterócito (KELJO & SQUIRES, 1998; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999; SARTOR, 2002).

#### 1.4.2 – Funções do enterócito

Os enterócitos são células absortivas. Conectam-se uns aos outros através do complexo juncional que separa a parte apical da basolateral. A parte apical do enterócito é voltada para o lúmen epitelial e contém microvilos que aumentam a superfície

absortiva em cerca de 14 a 40 vezes. As proteínas do esqueleto celular do bordo em escova (proteínas ligadas à calmodulina) colocam-se na parte apical das células epiteliais. Esta membrana apical contém uma série de enzimas que hidrolisam os dissacarídeos e dipeptídeos em monossacarídeos e aminoácidos que são facilmente absorvidos. Possui também transportadores de proteínas e canais de ions. As células absorptivas já são morfologicamente semelhantes às do adulto no último trimestre da gestação, embora nem todas as enzimas (sacarase-isomaltase) estejam funcionantes (SCHMITZ, 1996; KELJO & SQUIRES, 1998; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

Entre as funções da membrana plasmática apical do enterócito estão as de regulação da captação de nutrientes e água, regulação da secreção e proteção da mucosa.

Na superfície basolateral da célula estão os receptores para fatores de crescimento, hormônios e neurotransmissores. A superfície basal do enterócito está próxima à membrana basal que se interpõe entre o epitélio e a lâmina própria (KELJO & SQUIRES, 1998; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999; SCHMITZ, 1996).

#### 1.4.3 – Mecanismos de reparação epitelial

A permeabilidade epitelial, o transporte de solutos e a replicação, migração e a diferenciação celular são regulados por complexas interações entre o enterócito e suas células adjacentes, assim como pela dieta, por hormônios e outros peptídeos.

A proliferação celular é, normalmente, balanceada pela morte celular no trato gastrointestinal e é regulada por fatores de crescimento produzidos, localmente, por hormônios circulantes, nervos e fatores luminiais. Os fatores de crescimento são uma classe de mediadores solúveis fundamental na prevenção de lesão e no reparo tecidual. A maioria dos fatores de crescimento conhecida é de membros da família do fator de

crescimento epidérmico, da família da insulina, da família do fator de crescimento dos fibroblastos, ou daquela do fator de crescimento derivado das plaquetas. Muitas citocinas, incluindo a maioria das interleucinas, também atuam como fatores de crescimento clássicos (BUNNET & WALSH, 1998; ELIA *et al.*, 2001; SOUZA, 2001; KELJO & GARIEPY, 2002).

No trato gastrointestinal, os fatores de crescimento são produzidos principalmente por macrófagos e plaquetas e possuem efeito mitogênico para células mesenquimais e epiteliais da mucosa. O “Fator de Crescimento Transformador-beta” (TGF-beta= *transforming growth factor*) estimula a proliferação e diferenciação de fibroblastos, aumentando a síntese do colágeno da matriz extracelular. Este fator é induzido à medida que as células epiteliais migram das criptas para o topo das vilosidades, promovendo a proliferação e diferenciação celular. Os enterócitos proliferam nas criptas de Lieberkuhn e renovam o epitélio. As células indiferenciadas se dividem e novas células migram pelas paredes das criptas para a base dos vilos. Cada vilão recebe células de seis a dez diferentes criptas. À medida que as células indiferenciadas das criptas migram para os vilos, elas vão se diferenciando e adquirindo propriedades absorptivas. A migração ocorre em um período de 5 a 6 dias. Ao alcançar o terço superior dos vilos, o enterócito tem seu pico da capacidade absorptiva. No topo do vilão, os enterócitos degeneram e são extruídos para o lúmen (BUNNET & WALSH, 1998; ELIA *et al.*, 2001; SOUZA, 2001; KELJO & GARIEPY, 2002).

### **1.5 – Conseqüências funcionais e metabólicas da desnutrição**

Nos países em desenvolvimento, como já foi assinalado, a desnutrição é a causa mais freqüente de doença e morte de crianças de pouca idade e uma das primeiras causas

de ocupação de leitos nos serviços pediátricos dos hospitais infantis (MOURA, 1990). O crescimento e o desenvolvimento das crianças podem ser aparentemente normais durante os primeiros 5 meses de vida, mas tornam-se visivelmente retardados entre o 18º e o 24º mês. Segundo LÓPEZ *et al.* (1987), a presença de desnutrição torna-se ainda mais importante, se considerarmos que aqueles que sobrevivem à desnutrição grave na infância apresentam seqüelas tardias, tais como um baixo rendimento intelectual, muitas vezes acompanhado de distúrbios do comportamento.

CHANDRA, em 1991, já chamava a atenção para a vulnerabilidade do tecido linfóide nestes indivíduos. Sabe-se que muitas células do sistema imune dependem, para sua função, de vias metabólicas que utilizam vários nutrientes como cofatores e, além disso, numerosas enzimas necessitam da presença de zinco, ferro, vitamina B6 e outros micronutrientes. Dentre os micronutrientes deficitários, destacam-se as vitaminas A, B, C, o zinco, o cobre, o magnésio e o ferro. Entre estes, a carência de ferro é a mais comum, mesmo em países industrializados. Por outro lado, quando há insuficiência medular e diminuição da síntese de eritropoetina, a anemia é freqüente.

A desnutrição protéico-energética afeta as funções da maioria dos órgãos do corpo. A mecânica pulmonar pode ser afetada com alteração da atividade dos quimiorreceptores e redução da eficiência respiratória; o coração mostra alterações na condução, diminuição da contratilidade e reserva reduzida; os rins podem se tornar atróficos, podendo ocorrer também edema epitelial e alteração na habilidade de concentrar urina e de excretar ácidos (ZIMMERMAN, 1991). Há dano oxidativo nas membranas celulares e, para conservar energia, o número de bombas Na-K na membrana celular é reduzido, e as bombas remanescentes trabalham mais lentamente. Isto determina acúmulo de sódio intracelular e saída de potássio, levando ao desequilíbrio hídrico e eletrolítico (ASHWORTH, 2001).

De acordo com FOGAÇA (2001), a desnutrição é causa muito freqüente de imunodeficiência secundária na população mundial, identificando-se uma significativa correlação entre a gravidade da desnutrição e a imunossupressão. Há alterações nas principais respostas imunoefetoras, na imunidade celular e humoral, na função fagocítica dos leucócitos, no sistema de complemento, na diminuição da atividade das células *killer* e no sistema de citocinas. Os desnutridos são mais suscetíveis a infecções que podem ter um curso mais longo e mais severo. Infecções recorrentes e prolongadas geram anorexia e aumento das necessidades metabólicas, o que afeta diretamente a estrutura e o funcionamento intestinal (BHAN, 2000).

#### 1.5.1 – Alterações histológicas da mucosa do intestino delgado na desnutrição

Estudos clínicos e experimentais em seres humanos evidenciam que os distúrbios nutricionais podem produzir alterações morfoestruturais na mucosa intestinal (MAGALHÃES *et al.*, 1988; SOARES *et al.*, 1998; FOGAÇA, 2001). A intensidade das alterações encontradas na mucosa do intestino delgado de pacientes desnutridos vem há muito sendo estudada e os achados histológicos variam consideravelmente (BURMAN, 1965; STANFIELD *et al.*, 1965; BRUNSER *et al.*, 1966; FAGUNDES NETO *et al.*, 1977; MARTINS CAMPOS *et al.*, 1979). O trato gastrointestinal, com seu alto *turnover* protéico e celular, é particularmente vulnerável aos efeitos da desnutrição (BRUNSER, 1968; SCHNEIDER & VITERI, 1972; BRUNSER *et al.*, 1976). Inúmeras doenças, assim como a variação das necessidades nutricionais, podem alterar o balanço entre produção e esfoliação das células epiteliais. Estas alterações adaptativas podem ser positivas, no caso da hiperplasia, ou negativas, no caso de atrofia (VANDERHOOF, 1996).

Manter a função e a arquitetura da mucosa é um processo complexo e que muito depende da presença de nutrientes intraluminais. A produção aumentada de células, ou a sua lenta descamação, resulta em hiperplasia do epitélio intestinal, enquanto que a descamação acelerada ou a produção diminuída gera atrofia do epitélio (VANDERHOOF, 1996).

Na desnutrição protéico-energética, observa-se aumento do tempo de migração celular até o topo da vilosidade e conseqüente diminuição da renovação celular, por redução da proliferação de células crípticas. Também pode ocorrer atrofia vilositária, principalmente no intestino delgado proximal, com redução do tamanho do enterócito, do número de células e do conteúdo de DNA. Estudos morfométricos da mucosa do intestino delgado têm levado em conta a morfometria do enterócito (BHAN *et al.*, 1988; WOOD *et al.*, 1991; KELLY *et al.*, 1997). Como conseqüência das alterações referidas anteriormente, há diminuição das mitoses e da migração celular para o topo do vilo (VANDERHOOF, 1996).

Diferentes autores estrangeiros (BURMAN, 1965; BRUNSER *et al.*, 1966; SCHNEIDER & VITERI, 1972; BRUNSER *et al.*, 1976; ROMER *et al.*, 1983; SALAZAR DE SOUZA, 1984; SULLIVAN, 2002) e brasileiros (BARBIERI, 1971; FAGUNDES NETO *et al.*, 1977; FERREIRA & FAGUNDES NETO, 1988; PIRES *et al.*, 1999) estudaram as alterações da mucosa do intestino delgado em pacientes desnutridos. Estes trabalhos serão abordados mais adiante, durante a discussão do presente estudo.

## 1.6 – Morfometria e estereologia

Há muito tempo vêm sendo reconhecidas as potenciais vantagens da morfometria em relação à observação visual, tanto em histopatologia quanto em citologia. A medição de tecidos e células, quando comparada à observação visual, tem as seguintes vantagens: maior objetividade, mais fácil reprodutibilidade e maior habilidade para detectar alterações que não são aparentes a olho nu. A morfometria vem sendo preconizada em pesquisa na área de patologia como um meio para melhorar os métodos diagnósticos convencionais. As aplicações da histomorfometria são numerosas. Ela permite avaliar diversos tecidos, como osso, músculo, intestino, pele, mama etc. A distância entre 2 pontos pode ser determinada usando-se uma graticula acoplada à lente ocular de um microscópio (*eyepiece graticule*) com uma escala, ou através de uma imagem projetada por este microscópio. Estas medidas podem ser usadas, rotineiramente, na avaliação de invasão de melanoma, para a aferição do diâmetro de fibras musculares e na medição da altura das vilosidades do intestino delgado (HAMILTON & ALLEN, 1995). A morfometria dos tecidos foi utilizada, inicialmente, para a compreensão da morfologia tridimensional e fisiologia teciduais. Através dela, pode-se estudar áreas, superfícies e formas. Este método vem sendo aplicado em estudos de patologia mamária, ovariana e neoplasias vesicais para avaliação e graduação de neoplasias (SILVA, 1999).

Os métodos estereológicos são ferramentas precisas para a obtenção de informações quantitativas tridimensionais acerca de estruturas microscópicas, baseadas, principalmente, nas observações feitas nos cortes histológicos. A estereologia é apoiada em probabilidade geométrica, permitindo observação em 3 dimensões, como volume e área de superfície, a partir de imagens bidimensionais. Existe uma relação quantitativa entre as dimensões do tecido no seu perfil e em 3 dimensões. Por exemplo, um método

baseado em contagens de arcos ciclóides sobre grade bidimensional pode ser utilizado para avaliação do volume de estruturas tridimensionais como vilosidades intestinais (GUNDERSEN *et al.*, 1988; SILVA, 1999). Índices baseados em medidas lineares simples, tais como altura dos vilos e profundidade das criptas, são usados de rotina no diagnóstico e avaliação da doença celíaca e são dependentes de uma boa orientação do corte. Alternativamente, a área de superfície mucosa pode ser usada para medir a perda ou a redução do vilos, sem a orientação do corte (HAMILTON & ALLEN, 1995).

#### 1.6.1 – Análise da imagem digitalizada

*“A capacidade de converter sinais analógicos para o formato digital tornou possível a representação de imagens ópticas como matrizes de valores de densidade óptica, o que trouxe a mudança fundamental na área: o começo da análise de imagens digitais em videomicroscopia. A análise da imagem digital consiste no uso de computadores para derivar a informação numérica relacionada às características da imagem selecionada, tais como perímetros, áreas, densidades ópticas e outras (SILVA, 1999).*

O avanço atual da técnica computadorizada permite a realização de medidas rápidas e automáticas de diferentes tecidos, bem como favorece uma variedade de aplicações práticas em patologia laboratorial (RAHMAN & ITAKURA, 1996). Sistemas computadorizados utilizam uma caneta eletromagnética ou o *mouse*, ambos ligados ao computador, permitindo ao usuário marcar ou traçar objetos que devem ser medidos ou contados. O computador calcula as dimensões ou o número de objetos e armazena estes dados digitalmente. As medidas devem ser executadas cuidadosamente, assim como

deve ser rigorosa a seleção da amostra para se evitar desvios (HAMILTON & ALLEN, 1995).

Na revisão da literatura efetuada para fins deste trabalho, não foram encontrados relatos de estudo estereológico através de arcos ciclóides, para avaliação tridimensional (relação superfície/volume) da mucosa intestinal de pacientes pediátricos. Da mesma forma, é pouco expressivo o número de publicações relacionadas ao estudo dos enterócitos em crianças com diarreia (PENNA *et al.*, 1981; BHAN *et al.*, 1988), assim como são poucas as referências encontradas acerca de avaliação morfométrica de imagens digitalizadas do intestino delgado de crianças eutróficas e com diferentes graus de desnutrição (MALUENDA *et al.*, 1984; BHAN *et al.* 1988; KALLAS *et al.*, 1991).

Em função disso, este trabalho procura utilizar técnicas mais precisas, por meio da análise de imagens, para estudar com mais detalhes as possíveis alterações decorrentes da desnutrição sobre a mucosa do intestino delgado.

## **2. JUSTIFICATIVA**



## 2. JUSTIFICATIVA

O estudo morfométrico da mucosa do intestino delgado vem sendo utilizado há mais de três décadas, no intuito de avaliar as alterações da mucosa deste órgão na vigência de desnutrição (BARBIERI, 1971; PENNA *et al.*, 1981; ROMER *et al.*, 1983; SULLIVAN *et al.*, 1991; PIRES, 1993). Alguns destes estudos mostram correlação entre o estado nutricional e alterações na mucosa intestinal (STANFIELD *et al.*, 1965; BRUNSER *et al.*, 1976; SALAZAR DE SOUZA 1984; PIRES, 1993), enquanto outros não corroboram estes achados (STANFIELD *et al.*, 1965; BRUNSER, 1968; BARBIERI, 1971; MARTINS CAMPOS *et al.*, 1979; SULLIVAN *et al.*, 1991; SULLIVAN, 2002). No entanto, a técnica morfométrica utilizada nestas pesquisas não foi uniforme, o que dificulta a comparação entre os resultados obtidos, tendo sido utilizados tanto a régua micrométrica como diferentes métodos computadorizados.

A disponibilidade de programas de computador que permitem a captura de imagens, o cálculo das dimensões ou o número de objetos marcados pelo usuário e o armazenamento dos dados digitalmente, possibilita um estudo mais minucioso e preciso dos tecidos, entre os quais se insere a mucosa do intestino delgado (HAMILTON & ALLEN, 1995). A captura das imagens permite a análise por outros observadores, diminui o grau de subjetividade do exame e facilita a comparação dos estudos nesta área.

O presente estudo visou utilizar um programa de fácil acesso, disponível na Internet, que é o Scion Image (RASBAND, 1997), para avaliar, por meio de morfometria computadorizada, as possíveis alterações determinadas pela desnutrição na mucosa do intestino delgado de crianças eutróficas e com diferentes graus de desnutrição. Para o estudo das possíveis alterações na área de superfície da mucosa

decorrentes da desnutrição, foi utilizada a técnica de contagem de arcos ciclóides superpostos às imagens capturadas pelo computador.

A relevância deste estudo está no fato de ser o primeiro estudo no nosso meio a avaliar, por meio de morfometria computadorizada, as alterações determinadas pela diarreia na mucosa do intestino delgado, incluindo a altura dos enterócitos, do núcleo e do bordo em escova, em crianças eutróficas e com diferentes graus de desnutrição.

### **3. HIPÓTESE**



### **3. HIPÓTESE**

A mucosa do intestino delgado proximal de crianças com diarreia persistente apresenta alterações morfométricas e estereológicas proporcionais ao estado nutricional.

## **4. OBJETIVOS**



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Realizar a análise morfométrica e estereológica da mucosa do intestino delgado de crianças com diarreia de mais de 14 dias de duração, eutróficas e desnutridas, classificadas segundo diferentes critérios de avaliação nutricional.

### **4.2 Específicos**

4.2.1 – Realizar a análise morfométrica digitalizada, com aumento de cem vezes, da mucosa duodenal de crianças eutróficas e desnutridas com diarreia, por meio da medida da altura das vilosidades, da profundidade das criptas, da espessura da mucosa e da espessura total da mucosa e avaliar a associação entre a morfometria e o estado nutricional, classificado de acordo com os escores z para peso/idade, peso/estatura e estatura/idade e os critérios de avaliação nutricional de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973).

4.2.2 – Realizar a análise morfométrica digitalizada, com aumento de quinhentas vezes, da mucosa duodenal de crianças eutróficas e desnutridas com diarreia por meio da altura do enterócito, altura do núcleo e do bordo em escova e avaliar a associação entre a morfometria e o estado nutricional, classificado de acordo com os escores Z para

peso/idade, peso/estatura e estatura/idade e com os critérios de avaliação nutricional de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973).

4.2.3 – Realizar a análise morfométrica, utilizando-se régua micrométrica com aumento de 100 vezes, da mucosa duodenal de crianças eutróficas e desnutridas com diarreia, por meio da medida da altura das vilosidades, da profundidade das criptas, da espessura da mucosa e da espessura total da mucosa e avaliar a associação entre a morfometria e o estado nutricional, classificado de acordo com os escores *Z* para peso/idade, peso/estatura e estatura/idade e os critérios de avaliação nutricional de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973).

4.2.4 – Estimar a área de superfície da mucosa duodenal de crianças eutróficas e desnutridas com diarreia, por intermédio da análise estereológica com arcos ciclóides e avaliar a eventual associação entre a estereologia e o estado nutricional, classificado de acordo com os escores *Z* para peso/idade, idade/estatura e estatura/idade e com os critérios de avaliação nutricional de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973).

4.2.5 – Comparar as duas técnicas utilizadas no estudo: régua micrométrica e morfometria digital.

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

---

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

O material deste estudo é parte daquele utilizado na dissertação de mestrado “*Aspecto Histológico da Mucosa do Intestino Delgado e sua Relação com o Estado Nutricional de Crianças com Diarréia Crônica*” (PIRES, 1993), no qual foram estudados 85 pacientes pediátricos, com idades entre 4 meses e 10 anos incompletos, na sua maioria internados na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de maio de 1989 a novembro de 1991. Todos tinham história de diarréia com mais de 14 dias de duração e necessitaram realizar biópsia de intestino delgado como parte do protocolo de investigação de diarréia persistente. Os blocos de parafina armazenados contendo os fragmentos de mucosa de intestino delgado foram recortados e corados com hematoxilina e eosina.

### **5.1 – Delineamento da pesquisa**

Foi realizado um estudo transversal, sendo o fator em estudo a análise morfométrica da mucosa do intestino delgado, e o desfecho a associação entre a morfometria e o estado nutricional.

## 5.2 – Amostra

A amostra constitui-se do material histológico da mucosa do intestino delgado de 65 crianças de ambos os sexos, com idade entre 4 meses e 5 anos.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob nº 98085.

### 5.2.1 – Obtenção do fragmento da mucosa intestinal

Os fragmentos da mucosa do intestino delgado foram obtidos através da cápsula de Watson, modelo pediátrico, conforme técnica já mencionada (PIRES, 1982). Foram utilizados fragmentos de mucosa de intestino delgado, passíveis de novos cortes, corados com hematoxilina e eosina. A biópsia de intestino delgado e o estudo histológico foram executados pela própria autora. A captura das imagens digitalizadas, a morfometria e o estudo estereológico foram realizados na Unidade de Citologia do HCPA, sob supervisão do Dr. Vinícius Duval da Silva.

### 5.2.2 – Critérios de inclusão

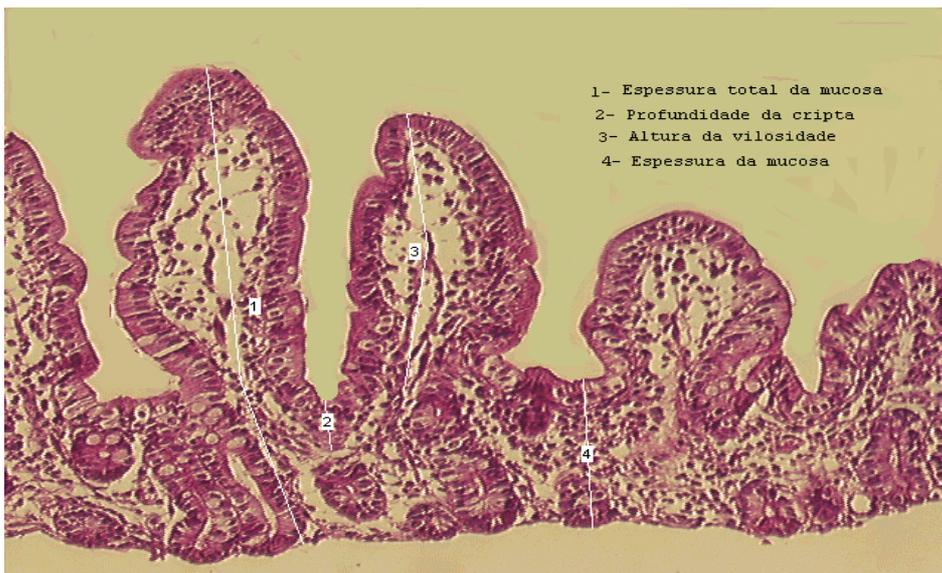
Foram incluídos no estudo os pacientes cujos fragmentos de mucosa de intestino delgado, cortados perpendicularmente ao eixo longitudinal do tecido, tivessem, pelo menos, 6 vilosidades e 6 criptas para avaliação morfométrica e estereológica.

### 5.2.3 – Critérios de exclusão

Foi estabelecido que seriam excluídos do estudo os pacientes cujos fragmentos de mucosa de intestino delgado tivessem coloração, corte e tamanho não adequados para esta investigação.

### 5.3 – Variáveis em estudo na mucosa do intestino delgado

As variáveis estudadas na mucosa intestinal, por meio de régua micrométrica e da morfometria digital, com aumento de 100 vezes, foram: 1 - a espessura total da mucosa (do topo da vilosidade até o final da lâmina própria), 2: a profundidade das criptas (da base da vilosidade até o final da cripta), 3: a altura das vilosidades (da base até o topo da vilosidade), 4: a espessura da mucosa (da lâmina própria até a base da vilosidade), 5: e a relação vilo/cripta (relação entre a altura das vilosidades com a profundidade das criptas). Foi calculada a média da altura de cada variável, dividindo-se a soma das medidas pelo número de unidades observadas em cada fragmento. **Figura 1**



**Figura 1:** Variáveis da mucosa do intestino delgado, avaliadas com aumento de 100 vezes.

Através de morfometria digital, com aumento de 500 vezes, foram também calculadas a altura dos enterócitos, a altura dos núcleos dos enterócitos e a altura do bordo em escova . **Figura 2**



**Figura 2:** Variáveis da mucosa do intestino delgado, avaliadas com aumento de 500 vezes.

A altura dos enterócitos em  $\mu\text{m}$  foi estimada pela medida de, pelo menos, 20 enterócitos escolhidos ao acaso (WOOD *et al.*, 1991).. As células selecionadas tinham núcleo basal e estavam localizadas no terço médio do vilão, local onde o enterócito atinge seu amadurecimento máximo. (WOOD *et al.*, 1991). Foi calculada a média da altura de cada variável, dividindo-se a soma das medidas pelo número de unidades observadas em cada fragmento.

Para estimar a área de superfície dos fragmentos de mucosa de intestino delgado, foi realizada a análise estereológica por meio da contagem de arcos ciclóides. As imagens para o estudo foram capturadas em 40 aumentos.

#### **5.4 – Tamanho da amostra**

Fixando-se  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,10$ , foi estimado que, para detectar um tamanho de efeito igual a 1 (diferença de médias/desvio-padrão), seriam necessários 60 pacientes.

#### **5.5 – Morfometria da mucosa do intestino delgado**

Todas as lâminas foram avaliadas de maneira cega pela pesquisadora, no que se referia à identidade do paciente e ao seu estado nutricional. A morfometria da mucosa do intestino delgado, através da régua micrométrica, foi realizada em momento diferente daquele por programa computadorizado.

##### **5.5.1 – Morfometria digitalizada**

Para captura das imagens da mucosa do intestino delgado foi utilizado microscópio óptico convencional, equipado com videocâmara acoplada a microcomputador com placa de captura e programa de análise de imagens, com as seguintes características:

Microscópio Olympus: BX60, ótica planapocromática; câmara Sony: DXC – 970MD; câmara colorida: 3CCD; computador: Pentium: 233 megahertz MMX; 32 Mb de memória RAM; 2 Mb de memória de vídeo; monitor: Sony multiscan 17SF II; programa: disco de 3 GB; programa de análise de imagens: Image-Pro Plus versão 3 (Media Cybernetics – Silverspring); placa de captura: Image-Pro Plus capture kit.

Para a análise morfométrica digitalizada, foi utilizado o programa Scion Image (RASBAND, 1997).

Foram utilizadas as lentes ocular e óptica com aumento de 10 vezes, perfazendo um total de 100 aumentos, para medir estas variáveis: espessura total da mucosa, altura dos vilos, profundidade das criptas, espessura da mucosa e relação vilo/cripta.

Para a morfometria da altura do enterócito, da altura do núcleo e do bordo em escova foram utilizadas as lentes ocular com aumento de 10 vezes e óptica com aumento de 50 vezes, perfazendo um aumento total de 500 aumentos. A lente óptica com 50 aumentos foi adquirida com auxílio do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE).

A captura das imagens foi realizada na Unidade de Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pertencente ao Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### 5.5.2– Morfometria por meio de régua micrométrica

Foi utilizada a régua micrométrica (*eyepiece micrometers – Graticules Ltda. England*) acoplada à ocular do microscópio óptico Leitz. Ocular e óptica com aumento de 10 vezes, perfazendo um aumento total de 100X, para medir as variáveis: espessura total da mucosa, altura das vilosidades, profundidade das criptas, espessura da mucosa e relação vilo/cripta.

## 5.6 – Estereologia da mucosa do intestino delgado

Estereologia é o conjunto de técnicas usadas para obtenção de informações quantitativas sobre características geométricas com sistemas de testes de dimensão menor que o objeto ou estrutura estudado (SILVA, 1999).

A base matemática para a estimativa de volume das formas irregulares foi dada pelo matemático alemão Cavalieri (GUNDERSEN *et al.*, 1988) que viveu de 1598 a 1647. Cavalieri mostrou que o volume **V(obj)** de qualquer objeto pode ser estimado a partir de seções paralelas separadas por uma distância conhecida **t**, somando-se as áreas de todas as seções cruzadas do objeto **Σa(prof)** e multiplicando esta figura por **t**: **V(obj)=t.Σa(prof)**.

Como é impossível medir-se uma estrutura com absoluta precisão, a medida média da espessura (**t**) das fatias do corte pode ser estimada pela medida do comprimento daquilo que se está medindo, omitindo-se a primeira e a última fatia e dividindo-se pelo número total de fatias menos 2. Em toda a superfície do corte, em todas as seções, aplica-se um teste randomizado com pontos regularmente arranjados. Para cada estrutura sob estudo, contam-se todos os pontos **P** que os alcançam. Assim, a área absoluta de uma seção da estrutura é **a(sect = a(p).P(struc)u<sup>2</sup>**, onde **a(p)** é a área em unidades conhecidas ao quadrado (**u<sup>2</sup>**), associada com cada ponto no sistema de teste regular. O volume total de cada estrutura é, agora, estimado após a adição de todos os pontos que alcançam a estrutura.

$$V(\text{estrut}) = \bar{t} \cdot a(p) \cdot \sum P(\text{estrut}) u^3$$

O “calculador” de Cavalieri é um instrumento valioso na medida em que permite obter facilmente, em um segundo passo de uma avaliação estereológica padrão, uma estimativa do volume do espaço de referência, ainda que ele esteja incluído em algum

outro tecido. A maioria dos procedimentos estereológicos requer algum tipo de “isotropia”. Ou seja, os tecidos a serem examinados devem ter uma forma irregular.

Secção vertical é uma secção plana, perpendicular a um dado plano “horizontal”, que é um plano de referência e que define a orientação da secção a ser estudada. O plano pode ser dado pelo tecido, em si, ou pode ser gerado artificialmente pelo observador. No manuseio prático de tecido em estereologia de secções verticais, quatro exigências devem ser preenchidas:

*Exigência 1:* o tecido deve ter uma direção identificável ou o patologista deve gerar tal direção.

*Exigência 2:* todas as secções verticais devem ser paralelas à vertical, ou seja, normal à horizontal e a direção vertical deve ser identificada em cada secção. Naqueles tecidos que mostram uma orientação natural, o eixo vertical é facilmente identificável.

*Exigência 3:* com relação ao plano horizontal comum, as secções verticais devem ter posições e orientações randomizadas. A orientação randomizada sistemática é obtida ao selecionar-se a primeira direção randomicamente e as demais sempre a partir da primeira direção.

*Exigência 4:* na secção vertical, é dado à linha de teste um peso proporcional ao seno do ângulo entre a linha de teste e a direção vertical. Esta exigência é necessária para tornar as linhas de teste isotrópicas e uniformemente randomizadas em um espaço tridimensional, quando usadas em uma situação de secções uniformes randomicamente posicionadas.

#### **Estimativa de área de superfície a partir de secções verticais:**

Para o propósito prático de estimar a superfície das secções verticais, os ciclóides são os mais satisfatórios, uma vez que apenas o número de intersecções é contado e não requerem nenhum peso numérico. A área de superfície estimada através deste tipo de

avaliação é independente da forma do tecido estudado (RAHMAN & ITAKURA, 1996). Na estimativa de superfície baseada em arcos ciclóides, o eixo do sistema de testes deve ser alinhado com o eixo vertical da secção. Para medir-se a área de superfície do epitélio na biópsia do intestino delgado através desta técnica, conta-se o número de vezes que o arco ciclóide intercepta o limite de superfície epitelial. O volume tecidual subjacente pode ser avaliado pela contagem do número de pontos que caem dentro do epitélio e da lâmina própria (RAHMAN & ITAKURA, 1996).

Assim, a relação superfície/volume é calculada através da fórmula:

$$S_v = 2 \cdot I / L \quad \text{sendo:}$$

$I$  = interseção com as linhas de teste. Deve-se contar quantas vezes o arco ciclóide toca a superfície epitelial absorptiva e, a seguir, contam-se todos os pontos que tocam no tecido, desde a superfície absorptiva até o córion. Então, somam-se todos estes pontos e aplica-se a fórmula acima.

$L$  = comprimento total das linhas de teste: é toda a grade que cobre a superfície a ser estudada; é uma constante (4,9297mm) Figura 3.

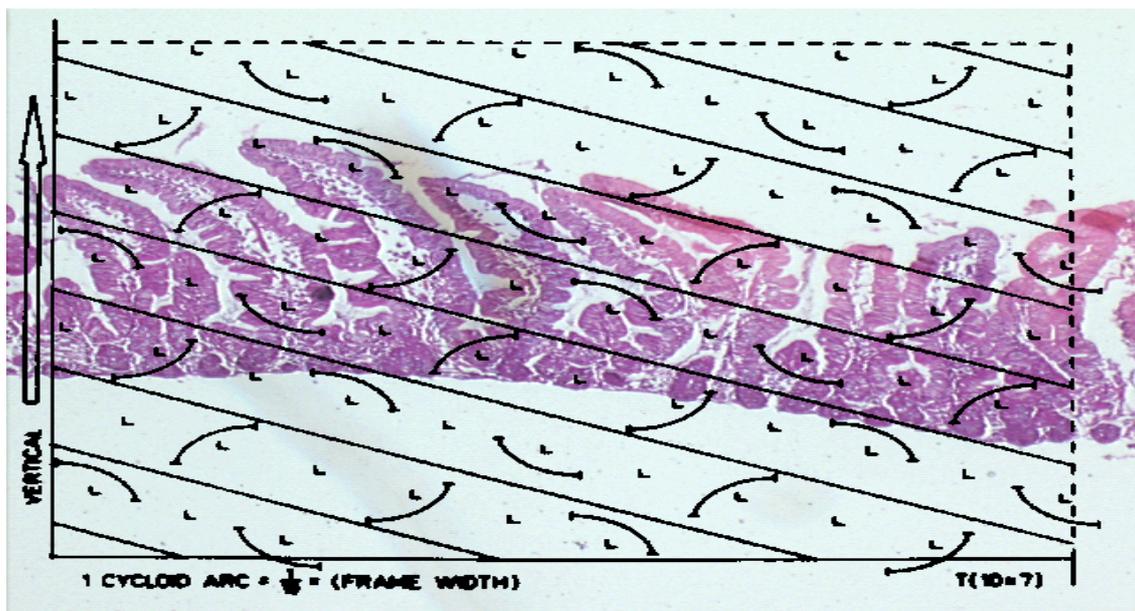


Figura 3: Arcos ciclóides para estimativa da área de superfície da mucosa.

## 5.7 – Diagnóstico do estado nutricional

Para o diagnóstico do estado nutricional, foram utilizadas as tabelas do NCHS (DHEW, 1977) para os três índices antropométricos mais frequentemente empregados – P/I, P/E, E/I – tomando-se como base o percentil 50. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação nutricional, através da verificação do peso e da estatura, no mesmo dia da realização da biópsia de intestino delgado. Para a avaliação antropométrica, foi utilizada balança com carga máxima de 16 kg e menor divisão em 10g para lactentes e balança antropométrica para crianças maiores com régua antropométrica graduada em centímetros e menor divisão em milímetros da marca Filizola.

Os critérios para avaliação do estado nutricional foram o de GOMEZ (1946), de WATERLOW (1973) e o da OMS (WHO, 1986) através dos escores Z para os índices peso/ idade (P/I), peso/estatura (P/E) e estatura/idade (E/I). Estes critérios são aqueles mais utilizados e que se mantêm através do tempo. As curvas de crescimento adotadas foram aquelas do NCHS (DHEW, 1977).

### 5.7.1 – Avaliação nutricional segundo os critérios de GOMEZ (1946).

Este critério utiliza a relação do peso ideal para a idade, com a classificação que se segue (tabela 1):

**Tabela 1:** Avaliação nutricional segundo os critérios de GOMEZ (1946).

<b>Peso/idade – % do ideal</b>	<b>Estado nutricional</b>
100 a 90	Eutrófico
89 a 75	Desnutrido de grau I
74 a 60	Desnutrido de grau II
< 60	Desnutrido de grau III

### 5.7.2 – Avaliação nutricional segundo os critérios de WATERLOW (1973).

A classificação de WATERLOW (1973) baseia-se nos índices estatura para a idade (E/I) e peso para a estatura (P/E) (tabela 2), onde:

$$E/I = \frac{\text{estatura observada}}{\text{estatura esperada para a idade e sexo}} \times 100 \quad P/E = \frac{\text{peso observado}}{\text{peso esperado para estatura e sexo}} \times 100$$

**Tabela 2:** Critérios de avaliação nutricional de acordo com WATERLOW (1973).

Estágio	Estado nutricional		Classificação
	% do peso	% da estatura	
1	> 90	> 95	Eutrófico
2	= < 90	> 95	Desnutrido atual
3	> 90	= < 95	Desnutrido progressivo
4	= < 90	= < 95	Desnutrido crônico

### 5.7.3 – Avaliação nutricional de acordo com os escores Z

O estado nutricional de acordo com os escores Z (29) foi avaliado de três modos, em relação ao desvio-padrão (DP) da média:

1 – para duas categorias de estado nutricional definidas como eutróficos ( $z \geq -2$  DP) e desnutridos ( $z < -2$  DP);

2 – para 3 categorias de estado nutricional definidas como eutróficos ( $z \geq -1$  DP), com desnutrição leve ( $-1 > z \geq -2$  DP) e desnutrição moderada e grave ( $z < -2$  DP).

3 – utilizado diretamente como medida quantitativa, em ordem decrescente, como um escore individual, sem criar categorias de estado nutricional.

### **5.8 – Análise estatística**

Inicialmente, os dados quantitativos obtidos foram descritos pela média e desvio padrão. As comparações entre 2 grupos foram realizadas pelo teste *t* de Student, para amostras independentes, com estimativa de diferença média e seu intervalo de confiança (IC) de 95%.

Na consideração de 3 grupos, utilizamos a análise de variância (ANOVA-*analysis of variance*) de um critério de classificação com localização de diferenças significativas pelo teste de *post-hoc* de Student-Newman-Keuls.

A avaliação de correlações lineares foi feita pelo coeficiente de correlação de Pearson (*r*). Adicionalmente, a concordância entre os métodos de morfometria através de régua micrométrica e através de morfometria digitalizada foi avaliada pelo procedimento de Bland-Altman com estimativa de faixa de concordância de 95% (BLAND & ALTMAN, 1986).

O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas SPSS, versão 10.0 e Sigma Plot versão 2.1 (ALTMAN, 1991).

## **6. RESULTADOS**



## **6. RESULTADOS**

Dos 70 pacientes com até 5 anos selecionados inicialmente para o estudo, 65 (92,8%) tiveram fragmentos de mucosa de intestino delgado com os critérios mínimos necessários para este trabalho. Em apenas 3 não foi possível obter-se 6 vilosidades e 6 criptas para realizar-se a morfometria em 100 aumentos; nestes foram medidas apenas as variáveis com aumento de 500 vezes.

### **6.1 – Características dos pacientes**

As características dos pacientes deste estudo estão descritas em anexo (anexo 3)

Cinquenta pacientes (77%) tinham menos de 24 meses de idade, havendo predomínio de pacientes brancos. A duração média da diarreia neste grupo foi de 5,3 meses (DP = 5,4 meses). Não houve relação entre o tempo de duração da diarreia e o estado nutricional.

### **6.2 – Distribuição dos pacientes de acordo com os diferentes critérios de avaliação nutricional**

Todos os pacientes foram avaliados do ponto de vista nutricional, na mesma ocasião da realização da biópsia. Seis deles apresentavam edema nutricional e foram considerados desnutridos de grau III.

Seguindo-se os critérios de GOMEZ (1946), 16 pacientes foram considerados eutróficos, 17 desnutridos de grau I, 16 de grau II e 16 de grau III. Entre estes últimos, cinco deles apresentavam quadro clínico de kwashiorkor, com edema nutricional; sete mostravam quadro clínico de marasmo e 4 tinham nanismo nutricional.

Segundo os critérios de WATERLOW (1973), 13 eram eutróficos, 20 tinham desnutrição atual, 9 desnutrição pregressa e 23 eram desnutridos crônicos.

A distribuição dos pacientes de acordo com os escores z P/I, P/E e E/I está ilustrada na Tabela 3.

**Tabela 3:** Distribuição dos escores z em ordem decrescente

Escore z	Peso/Idade		Peso/Estatura		Estatura/Idade	
	f	%	f	%	f	%
+ 2,9 a + 2,0	0	0	0	0	2	3,1
+ 1,9 a + 1,0	0	0	0	0	1	1,5
+ 0,9 a 0,0	4	6,1	9	13,9	7	10,7
- 0,1 a - 1,0	13	20,0	13	20,0	18	27,7
- 1,1 a - 2,0	12	18,5	19	29,2	17	26,2
- 2,1 a - 3,0	20	30,8	16	24,6	10	15,4
- 3,1 a - 4,0	9	13,8	8	12,3	5	7,7
- 4,1 a - 5,0	7	10,8	0	0,0	5	7,7
Total	65	100,0	65	100,0	65	100,0

Os 3 fragmentos retirados do estudo – que apresentavam menos de 6 unidades vilo/cripta para a análise morfométrica da altura das vilosidades, profundidade das criptas, espessura da mucosa, espessura total da mucosa e relação vilo/cripta – pertenciam a pacientes classificados pelos escores z como: P/I: -0,1 a -1, -3,1 a -4 e -4,1 a -5; E/I: -0,1 a -1, -2,1 a -3; -3,1 a -4; E/I: -0,1 a -2 e -3,1 a -4.

### 6.3 – Análise morfométrica digitalizada da mucosa do intestino delgado

6.3.1. – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em duas categorias de estado nutricional, com aumento de 100 vezes – Tabela 4.

**Tabela 4:** Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes

Peso/Idade	(n=28)	(n=34)			
Variável/Classificação	Eutróficos	Desnutridos	Diferença	IC95%	p
Altura das vilosidades, $\mu\text{m}$	291 $\pm$ 58	282 $\pm$ 67	9	-24 a 41	0,593
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	103 $\pm$ 18	104 $\pm$ 16	-1	-10 a 7	0,776
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	197 $\pm$ 44	213 $\pm$ 52	-16	-41 a 9	0,211
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	496 $\pm$ 74	489 $\pm$ 87	7	-34 a 49	0,731
Relação vilos/cripta	2,9 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,6	0,2	-0,2 a 0,5	0,276
<hr/>					
Peso/Estatura	(n=40)	(n=22)			
Altura das vilosidades, $\mu\text{m}$	286 $\pm$ 56	289 $\pm$ 74	-3	-37 a 30	0,858
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	103 $\pm$ 16	104 $\pm$ 18	-1	-10 a 8	0,863
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	204 $\pm$ 47	209 $\pm$ 54	-5	-32 a 21	0,689
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	493 $\pm$ 76	489 $\pm$ 90	4	-39 a 48	0,836
Relação vilos/cripta	2,8 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,6	0,1	-0,3 a 0,4	0,873
<hr/>					
Estatura/Idade	(n=44)	(n=18)			
Altura das vilosidades, $\mu\text{m}$	284 $\pm$ 67	293 $\pm$ 51	-9	-45 a 26	0,598
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	102 $\pm$ 19	108 $\pm$ 10	-6	-15 a 3	0,209
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	201 $\pm$ 46	216 $\pm$ 56	-15	-42 a 12	0,276
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	484 $\pm$ 80	511 $\pm$ 82	-27	-72 a 18	0,241
Relação vilos/cripta	2,8 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,5	0,1	-0,3 a 0,5	0,622

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis da mucosa, quando os pacientes foram divididos em duas categorias de estado nutricional, segundo os escores z para P/I, P/E e E/I.

6.3.2 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em duas categorias de estado nutricional, com aumento de 500 vezes – Tabela 5.

**Tabela 5:** Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 500 vezes

Variável/Classificação	Eutróficos	Desnutridos	Diferença	IC95%	p
Peso/Idade	(n=29)	(n=36)			
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	29,8 $\pm$ 4,1	27,9 $\pm$ 3,9	<b>1,9</b>	0,1 a 3,9	0,062
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,3 $\pm$ 0,9	8,0 $\pm$ 1,1	0,3	-0,3 a 0,8	0,327
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	1,90 $\pm$ 0,2	1,84 $\pm$ 0,3	0,06	-0,07 a 0,2	0,375
Peso/Estatura	(n=41)	(n=24)			
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	29,4 $\pm$ 4,3	27,6 $\pm$ 3,6	<b>1,8</b>	-0,3 a 3,6	0,095
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,3 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 1,2	0,4	-0,1 a 0,9	0,139
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	1,90 $\pm$ 0,2	1,79 $\pm$ 0,3	0,11	-0,02 a 0,2	0,102
Estatura/Idade	(n=45)	(n=20)			
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	28,6 $\pm$ 4,2	28,9 $\pm$ 4,1	-0,3	-2,6 a 1,9	0,763
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,1 $\pm$ 1,0	8,0 $\pm$ 1,0	0,1	-0,5 a 0,6	0,849
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	1,89 $\pm$ 0,2	1,80 $\pm$ 0,3	0,09	-0,05 a 0,2	0,245

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão (Teste T)

Os dois valores destacados foram aqueles que apresentaram maior diferença. Na classificação de desnutrição por P/I, a característica que apresentou maior diferença entre os grupos eutrófico e desnutrido foi a altura do enterócito, o mesmo acontecendo ao se observar a classificação por P/E. Os valores nominais constatados nas diferenças foram

1,9 e 1,8, respectivamente. No entanto, nas diferenças na classificação de desnutrição por E/I, a altura do enterócito apresentou a menor magnitude. Apesar disso, nenhuma das diferenças obtidas atingiu significância estatística.

6.3.3 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em três categorias de estado nutricional, com aumento de 100 vezes – Tabela 6.

**Tabela 6:** Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $-1 < z < -2$ ) e com desnutrição moderada ou grave ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes

Variável/Classificação	Eutróficos	Risco nutricional	Desnutridos	p
Peso/Idade	(n=16)	(n=12)	(n=34)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	287 $\pm$ 52	297 $\pm$ 67	282 $\pm$ 67	0,801
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	104 $\pm$ 19	102 $\pm$ 17	104 $\pm$ 16	0,875
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	201 $\pm$ 48	192 $\pm$ 41	213 $\pm$ 52	0,410
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	498 $\pm$ 71	493 $\pm$ 82	489 $\pm$ 87	0,933
Relação vilo/cripta	2,8 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,6	0,419
Peso/Estatura	(n=21)	(n=19)	(n=22)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	306 $\pm$ 46	263 $\pm$ 59	289 $\pm$ 74	0,100
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	103 $\pm$ 19	105 $\pm$ 14	104 $\pm$ 18	0,930
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	201 $\pm$ 52	206 $\pm$ 42	209 $\pm$ 54	0,883
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	518 $\pm$ 66	467 $\pm$ 79	489 $\pm$ 90	0,133
Relação vilo/cripta	<b>3.0<math>\pm</math>0.6<sup>a</sup></b>	<b>2.5<math>\pm</math>0.7<sup>b</sup></b>	<b>2.7<math>\pm</math>0.7<sup>b</sup></b>	<b>0,048</b>
Estatura/Idade	(n=28)	(n=16)	(n=18)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	285 $\pm$ 74	281 $\pm$ 57	293 $\pm$ 51	0,853
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	105 $\pm$ 19	96 $\pm$ 17	108 $\pm$ 10	0,103
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	202 $\pm$ 48	200 $\pm$ 44	216 $\pm$ 56	0,554
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	491 $\pm$ 95	472 $\pm$ 43	511 $\pm$ 82	0,378
Relação vilo/cripta	2,7 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,5	0,651

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão. Letras índice distintas representam diferenças estatisticamente significativas localizadas pelo teste de Duncan.

A análise morfométrica digitalizada mostrou que, quando os pacientes foram divididos em três categorias de estado nutricional (100 aumentos), a relação vilo/cripta mostrou diferença estatisticamente significativa entre eutróficos e com risco nutricional e entre eutróficos e desnutridos (valores destacados na Tabela 6). No entanto, não houve diferença entre aqueles com risco nutricional e desnutridos. A relação vilo/cripta foi maior nos eutróficos.

6.3.4 – Escores Z: morfometria digitalizada para os escores z divididos em três categorias de estado nutricional, com aumento de 500 vezes – Tabela 7.

**Tabela 7:** Morfometria digitalizada em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $-1 < z < 2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 500 X.

Variável/Classificação	Eutróficos	Risco nutricional	Desnutridos	p
Peso/Idade	(n=17)	(n=12)	(n=36)	
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	30,7 $\pm$ 4,3	28,5 $\pm$ 3,6	27,9 $\pm$ 4,0	0,063
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,5 $\pm$ 1,0	8,0 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 1,1	0,318
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	2,0 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	0,301
Peso/Estatura	(n=22)	(n=19)	(n=24)	
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	29,8 $\pm$ 4,3	28,9 $\pm$ 4,4	27,6 $\pm$ 3,6	0,200
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,2 $\pm$ 1,0	8,4 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 1,1	0,270
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,3	0,168
Estatura/Idade	(n=28)	(n=17)	(n=20)	
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$	29,0 $\pm$ 4,6	27,9 $\pm$ 3,2	28,9 $\pm$ 4,1	0,646
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$	8,3 $\pm$ 1,0	7,8 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,0	0,266
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3	0,500

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão.

Observa-se que para a relação P/I a altura do enterócito mostrou p próximo à significância.

A análise de variância não mostrou resultados estatisticamente significativos entre o estado nutricional e as variáveis da mucosa, avaliadas com aumento de 500 vezes, para 3 categorias de estado nutricional.

6.3.5 – Critério de GOMEZ (1946): morfometria digitalizada com aumento de 500 vezes – Tabela 8

**Tabela 8:** Critério de GOMEZ: variáveis morfométricas com aumento de 500 vezes

	Eutróficos (n=16)	Desnutridos Grau I (n=17)	Desnutridos Grau II (n=16)	Desnutridos Grau III (n=16)	p
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$ 500 aumentos n= 65	<b>31,2<math>\pm</math>4,6<sup>a</sup></b>	<b>27,8<math>\pm</math>3,2<sup>b,c</sup></b>	<b>29,6<math>\pm</math>3,8<sup>a,b</sup></b>	<b>26,4<math>\pm</math>3,5<sup>c</sup></b>	<b>0,005</b>
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$ 500 aumentos n= 65	8,5 $\pm$ 1,0	8,1 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 1,1	8,0 $\pm$ 1,2	0,343
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$ 500 aumentos n= 65	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3	0,087

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. Letras índice distintas representam diferenças estatisticamente significativas, localizadas pelo Teste de Duncan

No que se refere à altura do enterócito, quando os pacientes foram avaliados pelo método de GOMEZ (1946), houve diferença estatisticamente significativa apenas entre eutróficos e desnutridos de Grau III: quanto maior o grau de desnutrição, menor a altura do enterócito. (correlação = -.3330) p = 0,005. Desnutridos de graus I e II não mostraram diferença estatisticamente significativa entre si e em relação aos desnutridos de grau III.

6.3.6 – Critério de WATERLOW (1973): morfometria digitalizada com aumento de 500 vezes – Tabela 9.

**Tabela 9:** Critério de WATERLOW: variáveis morfométricas com aumento de 500 vezes

	Eutróficos	Desnutrido atual	Desnutrido progresso	Desnutrido crônico	
	(n=13)	(n=20)	(n=9)	(n=23)	
Enterócito, $\mu\text{m}$	30,2 $\pm$ 5,2	27,8 $\pm$ 3,9	29,9 $\pm$ 3,5	28,2 $\pm$ 3,7	0,301
Núcleo, $\mu\text{m}$	8,5 $\pm$ 1,1	8,2 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 1,2	0,353
Bordo em escova, $\mu\text{m}$	2,0 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,3	0,150

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão.

A análise estatística não mostrou resultados estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis medidas com aumento de 500 vezes, quando os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios de WATERLOW (1973).

#### **6.4 – Matriz de correlações: morfometria digital versus avaliação do estado nutricional**

A avaliação das correlações lineares entre a avaliação nutricional, de acordo com os escores Z, os critérios de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973), foi realizada através do coeficiente linear de Pearson e está representada na Tabela 10.

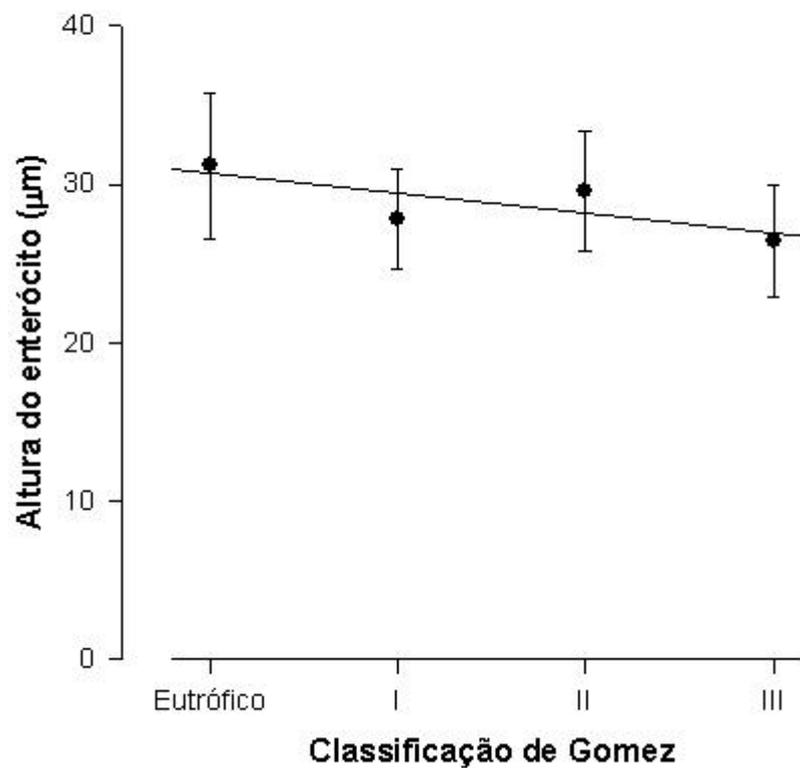
**Tabela 10:** Matriz de correlações apresentando coeficientes de correlação linear de Pearson e significância estatística para características de morfometria digital versus avaliação do estado nutricional, com aumentos de 40, 100 e 500 vezes

Variável/Classificação	Peso/Idade (escore z)	Peso/Estatura (escore z)	Estatura/Idade (escore z)	GOMEZ	WATERLOW
Altura das vilosidades – $\mu\text{m}$ aumento de 100 X n=62	0,06 p=0,631	0,13 p=0,309	-0,01 p=0,924	-0,02 p=0,880	-0,10 p=0,430
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$ aumento de 100 X n=62	-0,03 p=0,803	0,04 p=0,783	0,02 p=0,858	0,01 p=0,959	0,01 p=0,985
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$ Aumento de 100 X n=62	-0,15 p=0,231	0,02 p=0,855	-0,20 p=0,125	0,05 p=0,718	0,14 p=0,276
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$ aumento de 100 X n=62	0,08 p=0,551	0,24 p=0,060	-0,06 p=0,638	0,07 p=0,589	0,07 p=0,574
Relação vilo/cripta aumento de 100 X n=62	0,13 p=0,314	0,13 p=0,307	-0,22 p=0,867	0,07 p=0,569	-0,11 p=0,376
Superfície/volume aumento de 40 vezes	-0,02 p=0,871	0,19 p=0,128	-0,14 p=0,281	-0,01 p=0,984	0,05 p=0,698
Altura do enterócito, $\mu\text{m}$ aumento de 500 X n=65	<b>0,25</b> p=0,038	<b>0,29</b> p=0,019	0,16 p=0,179	<b>-0,33</b> p=0,007	-0,10 p=0,422
Altura do núcleo, $\mu\text{m}$ aumento de 500 X n=65	<b>0,24</b> p=0,054	0,16 p=0,188	0,23 p=0,063	-0,19 p=0,115	-0,21 p=0,084
Altura do bordo em escova, $\mu\text{m}$ aumento de 500 X n=65	<b>0,26</b> p=0,032	<b>0,27</b> <b>p=0,030</b>	0,23 p=0,062	<b>-0,28</b> p=0,020	-0,22 p=0,077

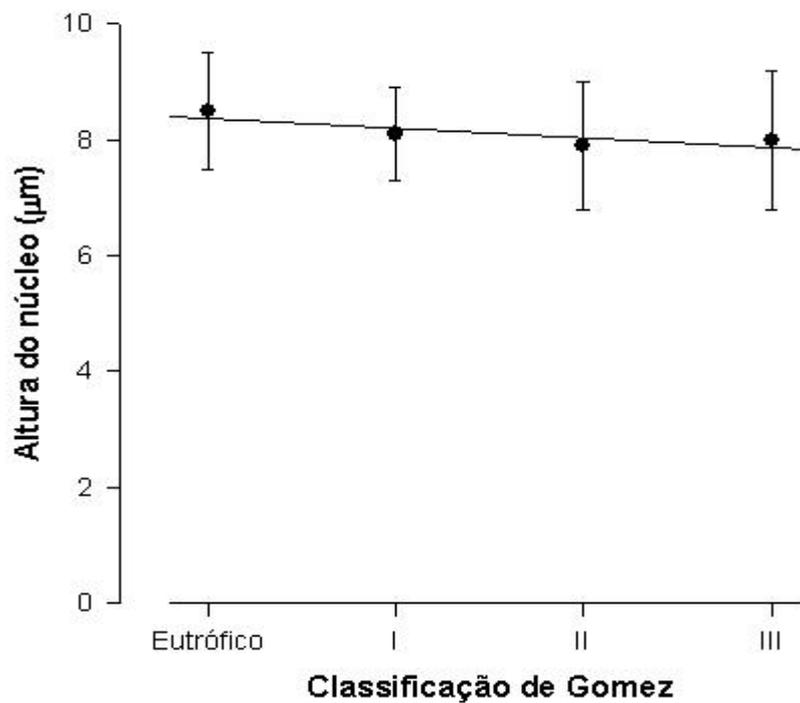
A Tabela 10 apresenta as associações entre diversas características de morfometria digital e os índices de avaliação nutricional, de acordo com os escores z, critérios de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973). Note-se que os valores destacados na Tabela 10 para as variáveis altura do enterócito, altura do núcleo e do bordo em escova apresentam uma clara associação com diversos índices de classificação nutricional. No entanto, é importante salientar que a força de associação é de magnitude pequena a, no máximo, moderada.

Estes coeficientes de Pearson, aparentemente, confirmam os achados da Tabela 6, onde temos os indicativos de associação pequena, só que aqui atingimos valores estatisticamente significativos.

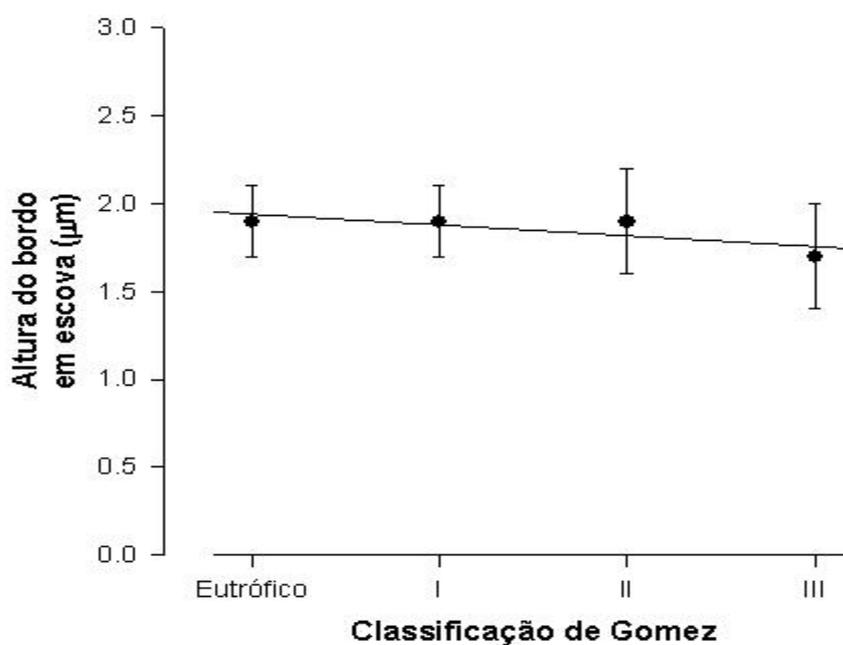
Os gráficos a seguir representam a associação entre as características do enterócito e sua relação com o critério de avaliação nutricional de Gomez.



**Gráfico 1** – Associação entre a altura do enterócito e a avaliação nutricional de Gomez.



**Gráfico 2:** Associação entre a altura do núcleo e a avaliação nutricional de Gomez.



**Gráfico 3:** Associação entre a altura do bordo em escova e a avaliação nutricional de Gomez.

## 6.5 – Morfometria da mucosa do intestino delgado por régua micrométrica

### 6.5.1 – Escores z para duas categorias de estado nutricional – Tabela 11

**Tabela 11:** Morfometria por régua micrométrica em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes

Variável/ Classificação	Eutróficos	Desnutrido	Diferença	IC95%	p
Peso/Idade	(n=28)	(n=34)			
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	299 $\pm$ 54	279 $\pm$ 70	20	-12 a 52	0,221
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	107 $\pm$ 17	109 $\pm$ 16	-2	-10a 6	0,627
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	192 $\pm$ 40	210 $\pm$ 46	-18	-40 a 4	0,112
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	492 $\pm$ 71	487 $\pm$ 88	5	-36 a 46	0,814
Relação vilo/cripta	2,8 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,5	0,3	-0,01 a 0,6	<b>0,049</b>
Peso/Estatura	(n=40)	(n=22)			
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	292 $\pm$ 55	281 $\pm$ 77	10	-23 a 44	0,537
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	108 $\pm$ 15	109 $\pm$ 19	-1	-10 a 7	0,787
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	200 $\pm$ 43	205 $\pm$ 46	-5	-29 a 18	0,612
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	489 $\pm$ 73	489 $\pm$ 94	0	-43 a 43	0,997
Relação vilo/cripta	2,7 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,5	0,2	-0,2 a 0,4	0,310
Estatura/Idade	(n=44)	(n=18)			
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	285 $\pm$ 68	297 $\pm$ 51	-12	-48 a 23	0,489
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	107 $\pm$ 18	112 $\pm$ 11	-5	-15 a 4	0,247
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	196 $\pm$ 40	215 $\pm$ 52	-19	-43 a 6	0,127
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	481 $\pm$ 81	511 $\pm$ 76	-30	-75 a 14	0,177
Relação vilo/cripta	2,7 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,5	0,1	-0,3 a 0,3	0,951

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão

Quando os pacientes foram avaliados pelo Escore Z, levando-se em conta 2 categorias de estado nutricional, houve diferença estatisticamente significativa entre a

relação vilos/cripta e a avaliação nutricional, de acordo com o escore z para P/I. Ou seja: quanto mais desnutrida a criança, menor a relação vilos/cripta ( $p= 0,049$ ).

#### 6.5.2 – Escores z para três categorias de estado nutricional – Tabela 12

**Tabela 12:** Morfometria por régua micrométrica em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $-1 > z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 100 vezes

Variável/Classificação	Eutróficos	Risco nutricional	Desnutridos	p
Peso/Idade	(n=16)	(n=12)	(n=34)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	297 $\pm$ 48	302 $\pm$ 63	279 $\pm$ 70	0,465
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	108 $\pm$ 16	106 $\pm$ 19	109 $\pm$ 16	0,864
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	190 $\pm$ 42	194 $\pm$ 38	210 $\pm$ 46	0,277
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	485 $\pm$ 67	502 $\pm$ 78	487 $\pm$ 88	0,843
Relação vilos/cripta	2,7 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,5	0,114
Peso/Estatura	(n=21)	(n=19)	(n=22)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	315 $\pm$ 44	267 $\pm$ 57	281 $\pm$ 77	0,044
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	107 $\pm$ 16	109 $\pm$ 14	109 $\pm$ 19	0,924
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	194 $\pm$ 44	206 $\pm$ 43	205 $\pm$ 46	0,608
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	510 $\pm$ 59	466 $\pm$ 80	489 $\pm$ 94	0,226
Relação vilos/cripta	<b>3,0<math>\pm</math>0,5<sup>a</sup></b>	<b>2,4<math>\pm</math>0,5<sup>b</sup></b>	<b>2,6<math>\pm</math>0,6<sup>b</sup></b>	<b>0,007</b>
Estatura/Idade	(n=28)	(n=16)	(n=18)	
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	287 $\pm$ 72	280 $\pm$ 62	297 $\pm$ 51	0,737
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	109 $\pm$ 20	104 $\pm$ 14	112 $\pm$ 11	0,341
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	199 $\pm$ 46	192 $\pm$ 27	215 $\pm$ 52	0,281
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	484 $\pm$ 94	475 $\pm$ 51	511 $\pm$ 76	0,382
Relação vilos/cripta	2,6 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,7	2,6 $\pm$ 0,5	0,960

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Letras índice distintas representam diferenças estatisticamente significativas, localizadas pelo Teste de Duncan.

A morfometria por régua micrométrica mostrou que, quando os pacientes foram divididos em três categorias de estado nutricional (aumento de 100 vezes), a relação vilo/cripta (valores assinalados na Tabela 12) mostrou diferença estatisticamente significativa para o índice peso/estatura entre pacientes eutróficos e com risco nutricional e entre eutróficos e desnutridos. Não houve, no entanto, diferença entre aqueles com risco nutricional e desnutridos. Os eutróficos mostraram maior relação vilo/cripta.

### 6.6 – Matriz de correlações: morfometria por régua micrométrica versus avaliação do estado nutricional

A avaliação das correlações lineares entre a avaliação nutricional, de acordo com os escores Z, os critérios de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973), foi realizada através do coeficiente linear de Pearson e está representada na Tabela 13.

**Tabela 13:** Matriz de correlações apresentando coeficientes de correlação linear de Pearson e significância estatística para características de morfometria por régua micrométrica versus avaliação do estado nutricional, em 100 aumentos

Variável/Classificação N = 62	Peso/Idade (escore z)	Peso/Estatura (escore z)	Estatura/Idade (escore z)	GOMEZ	WATERLOW
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	0,14 p=0,247	<b>0,26</b> p=0,041	0,02 p=0,861	-0,08 p=0,527	-0,14 p=0,259
Profundidade da cripta, $\mu\text{m}$	-0,08 p=0,494	-0,06 p=0,616	-0,08 p=0,511	0,05 p=0,668	0,07 p=0,583
Espessura da mucosa, $\mu\text{m}$	-0,21 p=0,099	<-0,01 p=0,978	-0,23 p=0,068	0,08 p=0,518	0,16 p=0,199
Espessura total da mucosa, $\mu\text{m}$	0,01 p=0,931	0,20 p=0,116	-0,10 p=0,435	0,02 p=0,870	<0,01 p=0,997
Relação vilo/cripta	0,23 p=0,068	<b>0,25</b> p=0,049	0,09 p=0,475	-0,15 p=0,239	-0,20 p=0,111

A avaliação das correlações através do coeficiente de Pearson mostrou resultado estatisticamente significativo entre a altura dos vilos (0,26) e a relação vilo/cripta (p=0,25) e o escore z para peso/estatura.

### 6.7 – Concordância entre morfometria digitalizada e morfometria por régua micrométrica

A concordância entre a morfometria por régua micrométrica e morfometria digitalizada, avaliada através do método de BLAND & ALTMAN (1986) está representada na Tabela 14.

**Tabela 14:** Limites de concordância entre os métodos de morfometria digital e régua micrométrica, com aumento de 100 vezes.

Característica	morfometria digital média±DP	régua micrométrica a média±DP	diferença média	limites de concordância de 95%	margem de erro	Magnitude do TEP
Altura dos vilos, $\mu\text{m}$	286,7 ± 63	288 ± 63,6	- 1,3	- 38,1 a 35,5	36,8	0,6
Prof. das criptas, $\mu\text{m}$	103,9 ± 16	108,3 ± 16,4	- 4,4	- 25,6 a 16,8	21,2	1,3
Espes. mucosa, $\mu\text{m}$	205,5 ± 25,6	201,6 ± 43,9	3,9	- 27,7 a 35,5	31,6	0,9
Espes. tot. mucosa, $\mu\text{m}$	491,7 ± 81	489,4 ± 80	2,3	- 47,7 a 52,3	50,0	0,6
Relação vilo/cripta	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	0,1	- 0,5 a 0,7	0,6	1,0

TEP = Tamanho do efeito padronizado

Margem de erro = ABS (valor máximo – diferença média), ABS (35,5 – (-1,3)) = 36,8

(ABS = absoluto)

O cálculo da magnitude da margem de erro é efetuado da seguinte maneira:

**margem de erro/desvio padrão (dp)**, sendo dp a média das duas séries (63 + 63,6/2 = 63,3). Então TEP = 36,8/63,3 = 0,6.

De acordo com HOPKINS (2002), considera-se o TEP:

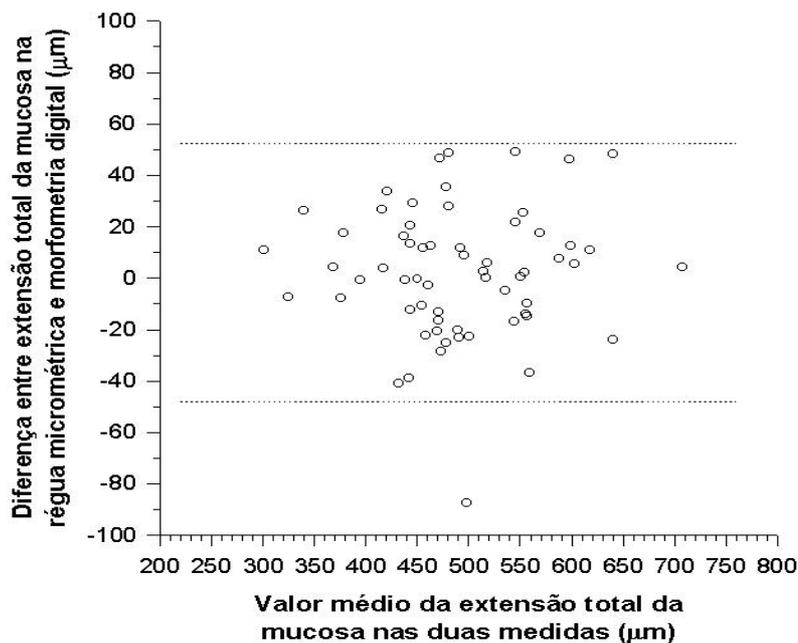
**Quadro 1:** Tamanho do efeito padronizado

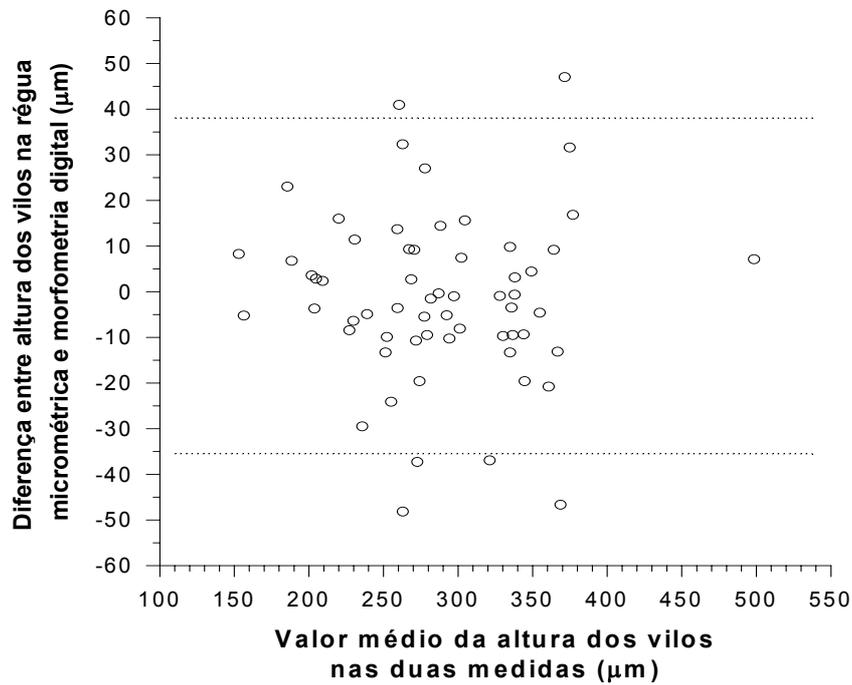
TEP /	0	nulo
0	a	0,2 muito pequeno
0,2	a	0,6 pequeno
0,6	a	1,2 moderado
1,2	a	2,0 grande
> 2,0		muito grande

Considerando-se os resultados obtidos, observa-se que a discrepância entre os 2 métodos morfométricos foi de moderada a grande.

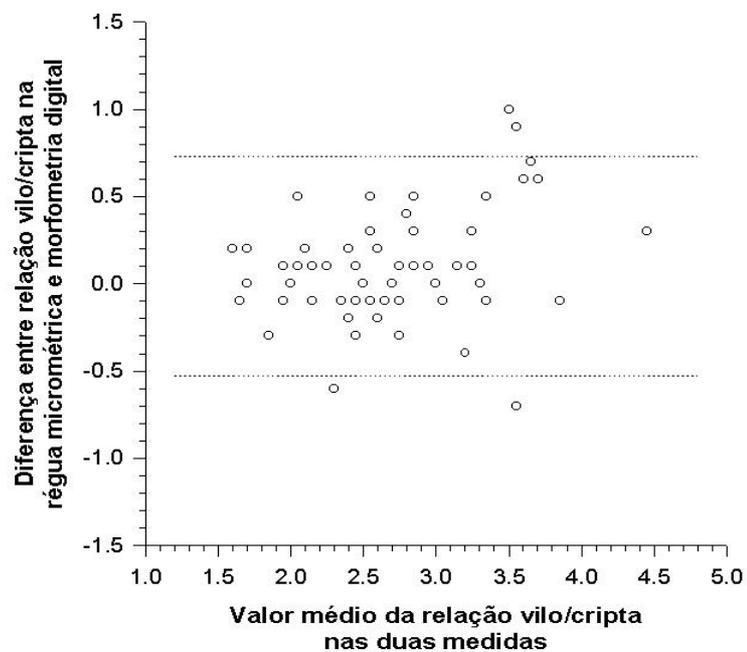
Os Gráficos que se seguem representam os limites de concordância entre os dois métodos: morfometria digitalizada e régua micrométrica.

**Gráfico 4:** Diferença entre a medida da extensão total da mucosa nos dois métodos

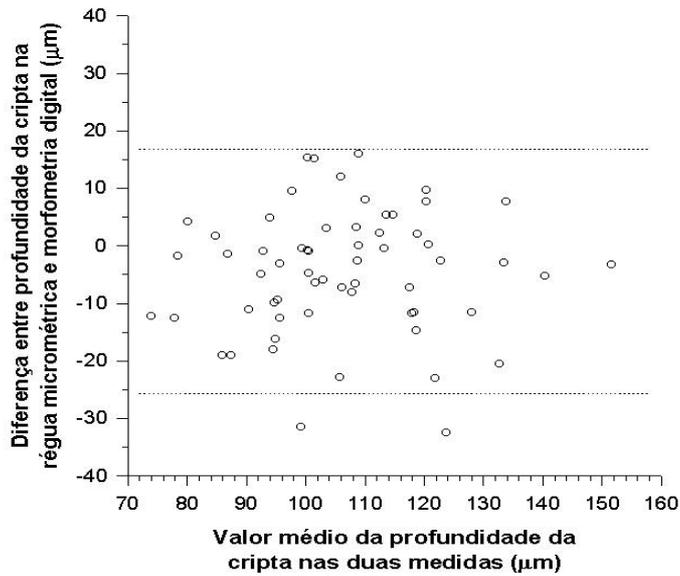




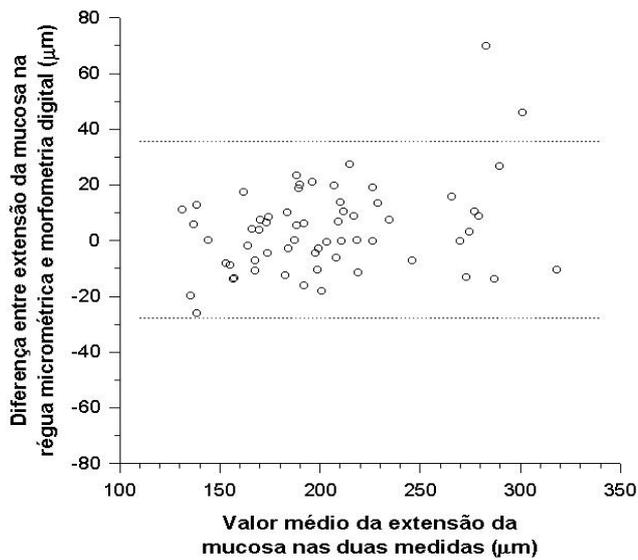
**Gráfico 5:** Diferença entre a medida da altura das vilosidades nos dois métodos.



**Gráfico 6:** Diferença entre a medida da relação vilo/cripta nos dois métodos



**Gráfico 7** – Diferença entre a medida da profundidade das criptas nos dois métodos.



**Gráfico 8:** Diferença entre a medida da extensão da mucosa nos dois métodos.

## 6.8– Avaliação estereológica por meio de arcos ciclóides

6.8.1 – Escores z: avaliação estereológica para 2 categorias de estado nutricional:

Tabela 15.

**Tabela 15:** Avaliação estereológica através de arcos ciclóides em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 40 vezes

Classificação/Variável	Eutróficos	Desnutridos	Diferença	IC95%	p
Peso/Idade	(n=28)	(n=34)			
Superfície/volume	22±2,9	21,5±3,9	0,5	-1,3 a 2,2	0,608
Peso/Estatura	n=40	(n=22)			
Superfície/volume	22±3,2	21,3±3,9	0,7	-1,1 a 2,6	0,434
Estatura/Idade	(n=44)	(n=18)			
Superfície/volume	21,3±3,2	22,8±3,8	-1,5	-3,4 a 0,4	0,131

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão

A análise estereológica para os escores z P/I, E/I, I/E não mostrou diferença na relação superfície/volume entre os grupos quando os pacientes foram divididos em duas categorias de estado nutricional.

6.8.2 – Escores z: avaliação estereológica para três categorias de estado nutricional

**Tabela 16:** Avaliação estereológica através de arcos ciclóides em pacientes definidos como eutróficos ( $z \geq -1$ ), com risco nutricional ( $z < -1$  a  $z \geq -2$ ) e desnutridos ( $z < -2$ ), com aumento de 40 vezes

Classificação/Variável	Eutróficos	Risco nutricional	Desnutridos	p
Peso/Idade	(n=16)	(n=12)	(n=34)	
Superfície/volume	21,8±3,2	22,3±2,6	21,5±3,7	0,808
Peso/Estatura	(n=21)	(n=19)	(n=22)	
Superfície/volume	22,5±3,0	21,4±3,3	21,3±3,9	0,459
Estatura/Idade	(n=28)	(n=16)	(n=18)	
Superfície/volume	21,2±3,6	21,5±2,7	22,8±3,8	0,313

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão

A análise estereológica para os escores z P/I, E/I, I/E não mostrou diferença na relação superfície/volume entre os grupos quando os pacientes foram divididos em três categorias de estado nutricional.

### 6.8.3 – Critério de avaliação nutricional de Gomes – avaliação estereológica

**Tabela 17:** Critério de GOMEZ (1946): avaliação estereológica através de arcos ciclóides, com aumento de 40 vezes.

Variável/Classificação	Eutróficos (n=15)	Desnutridos de grau I (n=17)	Desnutridos de grau II (n=16)	Desnutridos de grau III (n=14)	P
Superfície/volume n= 62	22,1±3,2	21,5±2,8	21,3±4,3	22,2±3,6	0,842

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão.

A avaliação estereológica através de arcos ciclóides não mostrou resultados estatisticamente significantes quando os pacientes foram avaliados pelos critérios de GOMEZ (1946).

### 6.8.4 – Critério de avaliação nutricional de WATERLOW (1973): avaliação estereológica

**Tabela 18:** Critério de WATERLOW (1973): avaliação estereológica através de arcos ciclóides, com aumento de 40 vezes

Variável/Classificação	Eutróficos	Desnutrição atual	Desnutrição progressa	Desnutrição crônica	p
	(n=12)	(n=20)	(n=9)	(n=21)	
Superfície/volume	22,6±3,5	20,5±3,3	22,6±2,3	22,0±3,8	0,268

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão.

A avaliação estereológica através de arcos ciclóides não mostrou resultados estatisticamente significantes quando os pacientes foram avaliados pelos critérios de WATERLOW (1973).

## **7. DISCUSSÃO**



## 7. DISCUSSÃO

### 7.1 – Considerações gerais

Esta pesquisa deu ênfase ao estudo das eventuais associações entre o estado nutricional e as alterações da mucosa do intestino delgado, em crianças com diarreia persistente e crônica, independente da sua causa. A presença de poliparasitoses, de intolerância à lactose, de alergia alimentar e/ou a concomitância de outras infecções tornou, muitas vezes, impossível apontar um único fator responsável pelo quadro clínico de diarreia. É interessante notar, no entanto, que, mesmo com esta limitação, encontrou-se associação, em especial, entre o estado nutricional e a estrutura do enterócito. O estudo mais detalhado desta célula poderá propiciar um melhor entendimento de sua função e melhorar o conhecimento acerca de crianças desnutridas com diarreia.

Tanto a diarreia quanto a desnutrição têm alta prevalência na população pediátrica de vários continentes. A desnutrição é um importante fator de risco para a diarreia, contribuindo para o prolongamento dessa doença e para o aumento da taxa de mortalidade em países em desenvolvimento. A criança desnutrida é mais suscetível a infecções, sendo que as infecções entéricas tendem a provocar quadros diarreicos mais graves e com duração mais prolongada (LENTZE, 2000).

MORRIS *et al.* (1996) referem que a doença diarreica continua sendo a segunda causa mais comum de morte em crianças menores de 5 anos de idade, nos países em desenvolvimento. Sabe-se que a diarreia provoca diminuição da ingesta alimentar, má

absorção e perda de nutrientes endógenos, além de aumento da taxa metabólica. Assim, pode-se considerar que o impacto da diarreia sobre a saúde da criança, em longo prazo, possa ser determinado mais pelo número total de dias de doença do que pelo número de novos episódios de diarreia.

Durante as últimas décadas, houve progressos no tratamento da diarreia aguda em crianças de países em desenvolvimento, o que afetou a morbidade e a mortalidade determinada por esta patologia. Em função disto, a diarreia persistente, de mais de 14 dias de duração, que ocorre com mais frequência durante os dois primeiros anos de vida, tornou-se uma causa de morte mais comum (LENTZE, 2000). Pobreza, desmame precoce, infecções e dietas equivocadas levam à desnutrição, à imunossupressão e à diarreia crônica fechando um círculo vicioso. A contribuição relativa de cada fator seja infeccioso, nutricional ou alérgico na patogênese desta diarreia, tem como ponto final comum mais provável o dano à mucosa do intestino delgado (SULLIVAN, 2002).

Na vigência de diarreia persistente, três tipos de lesão microscópica podem ser encontradas na mucosa intestinal. Em Gâmbia, foram observadas lesões hiperplásicas, ou seja, vilos de tamanho normal com criptas hipertrofiadas, sem dano no enterócito; lesão infiltrativa com pequenos linfócitos acupando o epitélio dos vilos; lesão destrutiva dos vilos com mucosa achatada, semelhante à doença celíaca, com hipertrofia das criptas. A natureza do efeito citotóxico à mucosa do intestino delgado de crianças com diarreia persistente pode ser dependente dos linfócitos T (LENTZE, 2000).

A importância do entendimento das interações entre diarreia e desnutrição e suas conseqüências sobre a mucosa do intestino levou-nos a continuar o estudo iniciado com o trabalho *“Aspecto histológico da mucosa do intestino delgado e sua relação com o estado nutricional de crianças com diarreia crônica”* (PIRES, 1993), no qual as associações positivas encontradas sugeriam que a perda de peso, indicativa de

desnutrição aguda, está relacionada às alterações histológicas da mucosa do intestino delgado. Assim, para dar continuidade à investigação citada acima, utilizamos, agora, a microscopia acoplada ao computador, cuja técnica, com captura e armazenamento das imagens, permite o estudo mais preciso, mais rápido e mais facilmente reproduzível dos parâmetros anteriormente pesquisados. Assim, além das variáveis altura dos vilos, profundidade das criptas, espessura da mucosa e espessura total da mucosa, analisadas anteriormente com aumento de 100 vezes, foi também realizada a análise morfométrica da altura do enterócito, da altura do núcleo do enterócito e do bordo em escova, após a captura de imagens, com aumento de 500 vezes. Além disso, para aferir os efeitos da desnutrição sobre a superfície da mucosa epitelial, foi realizada a avaliação estereológica, por intermédio de arcos ciclóides, com aumento de 40 vezes.

Para estudar as conseqüências da desnutrição sobre a mucosa do intestino delgado, foram selecionadas crianças com até 5 anos de idade, objetivando incluir a faixa etária mais susceptível aos agravos da diarreia e da desnutrição. Embora os pacientes selecionados tenham tido diarreia de duração prolongada (média de 8,4 meses), não houve correlação entre o tempo de duração da diarreia e o estado nutricional.

Nesta pesquisa, não nos preocupamos em estudar a causa da diarreia persistente e sim suas conseqüências sobre o estado nutricional e os efeitos de desnutrição sobre a mucosa do intestino delgado, independente da causa.

#### 7.1.1- A desnutrição infantil e os indicadores antropométricos

Os tradicionais indicadores antropométricos sugestivos de desnutrição infantil são a baixa estatura para a idade, o baixo peso para a estatura e o baixo peso para a

idade. Destes indicadores, a baixa estatura para a idade, ou atraso do crescimento, é aquele que melhor reflete os efeitos cumulativos, em longo prazo, de uma alimentação deficiente ou de infecções recorrentes. Calcula-se que, em países em desenvolvimento, a prevalência estimada de atraso de crescimento dos menores de 5 anos, até o ano 2000, seja de 32,5%. No entanto, tem havido uma queda constante desta prevalência de 0,73 pontos percentuais/ano nas últimas décadas. Na América Latina, a prevalência estimada está diminuindo e se prevê que, dos 12,6% referentes a 2000, passe a 9,3% em 2005 (ONIS *et al.*, 2001).

No Brasil, o estado nutricional das crianças apresenta diferenças regionais, variando de estado a estado e também dentro de um mesmo estado. Assim, as regiões do norte e nordeste (Pará, Bahia) parecem ter maior prevalência de desnutrição do que os estados do centro e sul do país (São Paulo, Rio Grande do Sul).

Diversos pesquisadores, de diferentes locais do país, preocuparam-se em avaliar diferentes populações de crianças quanto ao estado nutricional, no intuito de oferecer melhor suporte nutricional às crianças desnutridas de suas regiões. A Tabela 19 mostra os resultados da avaliação nutricional, de alguns estudos populacionais e de grupos de crianças que freqüentam creches, em diferentes regiões do Brasil.

**Tabela 19** – Avaliação do estado nutricional de crianças em diferentes regiões do Brasil

Autor/Ano	Local	Idade meses	n	Indicador de desnutrição ZP/I(%) ZP/E(%)ZE/I (%)	População estudada
<b>Estudos populacionais</b>					
MAGALHÃES et al., 1994	Passo Fundo/RS	0 a 59	1949	31,5 <perc.10	Crianças de 27 ambulatórios municipais.
SANTOS et al., 1995	Bahia/BA	12 a 60	754	19,1      3,6      22,9	Crianças de 7 municípios da região semi-árida.
ISSLER et al., 1996	Porto Alegre/RS	12 a 59,9	2675	10,6      21,3      3,3 <-2DP    <-2DP    <-2DP	J Ped, 73(2):101-105
AERTS, 1996	Porto Alegre/RS	0 a 5	3389	2,7      1,0      6,8/ 9,4	Tese de Doutorado Univ. Fed. do RGS.
XAVIER et al., 1998*	Pará	0 a 119	131	*71,3/1 2,1/2 25,5/3 1,1/4 **	Crianças da tribo indígena Parakanã.
MEDEIROS, 1999	Bayeux/PB	0 a 60	355	5,6      10,4	Crianças atendidas pelo Programa de Agentes Comunitários de Saúde.
GUIMARÃES & BARROS, 2001	Cosmópolis/SP	4 a 7	1200	1,8      1,2      2,6 ≤-2SD	Pré-escolares da rede pública.
ISTRIA & GAZIN, 2002	São Gabriel da Cachoeira/AM	0 a 72	290	7      7      100 <-2 SD	Crianças indígenas da tribo Yanomami – Rio Negro.
ALVES et al., 2002	Aquidauana/MS	<10	264	3,4      1,5      14 <2DP	Crianças indígenas Terenas de duas aldeias.
<b>Populações de creches</b>					
SILVA & STURION, 1998	Piracicaba/SP	pré-esc	2096	1,2      5,1	Crianças dos Centros Educacionais e creches municipais.
SANTOS, 1999	Capitão Poço/PA	1 a 7	296	52,7      55 <- 2DP	Crianças atendidas nas creches municipais.
MELO, 1999	Salvador/BA	Salvador/BA	84	68,4    6,3    20,3    5,1**	Crianças de duas comunidades periféricas de Salvador
TADDEI et al., 2000	São Paulo/SP	0 a 5	168	29,8%    10,1%    50% <-1DP = risco nutricional	Crianças de uma creche localizada em uma favela.
ZACARELLI, 2001	São Paulo/SP	1 a 6	84	4,8%	Crianças de 3 creches do município de São Paulo.

\* XAVIER et al., 1998, como no presente estudo, realizaram a avaliação nutricional pelos critérios de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973) e escores Z P/I, P/E e E/I

\*\* Classificação de WATERLOW (1973): eutrófico; desnutrido atual, desnutrido progresso, desnutrido crônico.

A avaliação do estado nutricional, tanto em estudos populacionais quanto aqueles realizados em creches, mostra um importante contingente de crianças com desnutrição. Ora há predomínio de desnutrição aguda, demonstrada por déficit de P/I, ora desnutrição crônica com déficit de E/I (SANTOS *et al.*, 1995; MEDEIROS, 1999), como é o caso da população de crianças indígenas que vivem na Amazônia Brasileira (ISTRIA & GAZIN, 2002).

MAGALHÃES *et al.* (1994), em Passo Fundo, ao realizar um estudo populacional em Postos de Saúde, encontrou 31% de crianças desnutridas, com alteração de peso em relação à idade. Também ISSLER *et al.* (1996) encontraram 10,6% de crianças desnutridas com alteração de P/I, em um estudo populacional em Porto Alegre. XAVIER *et al.* (1998) valeram-se, da mesma forma como foi feito na presente pesquisa, das classificações de GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973) e dos escores Z, para avaliar o estado nutricional de crianças menores de 10 anos de idade, entre indígenas da Amazônia Brasileira. Segundo a classificação de GOMEZ (1946), estes autores constataram uma taxa total de desnutrição de 55,3% para os graus I, II e III.

Nas crianças do presente estudo, houve maior prevalência de déficit de P/I (55,4%), em relação aos déficits de P/E (36,9%) e de E/I (30,8%), caracterizando um maior número de crianças com desnutrição aguda. A diarreia que as levou à hospitalização pode ter contribuído para que estas crianças tivessem uma perda mais acentuada do peso.

## **7.2 – Características dos pacientes e distribuição por critérios de avaliação nutricional**

O estado nutricional dos pacientes foi avaliado de acordo com os critérios mais conhecidos na literatura pediátrica: GOMEZ (1946) e de WATERLOW (1973) e os Escores Z para P/I, P/E e E/I .

O critério de GOMEZ (1946) considera eutrófica apenas aquela criança que tiver 90% ou mais do peso ideal em relação à idade. Embora esta classificação seja habitualmente preconizada para crianças de até dois anos de idade, achamos que ela é valiosa para a detecção de estágios iniciais de desnutrição. Nesta faixa etária, o peso é o parâmetro que tem maior velocidade de crescimento, variando mais em função da idade do que da estatura da criança. Por ter uma metodologia de fácil execução, a classificação de GOMEZ (1946) é um importante recurso a ser utilizado em comunidades onde, muitas vezes, a avaliação da estatura ou comprimento é mais difícil de ser obtida.

Na presente pesquisa, 16 pacientes foram considerados eutróficos, 17 desnutridos de grau I, 16 de grau II e 16 de grau III, de acordo com os critérios de GOMEZ (1946). Quando comparada com a avaliação nutricional pelo escore ZP/I, 3 pacientes desnutridos de grau III foram classificados como desnutridos leves pelos escores z; os demais tinham escores  $z > -2$  DP. Entre os pacientes desnutridos de grau III, 5 apresentavam edema nutricional. De acordo com DOUECK & LEONE (1995), a classificação de GOMEZ (1946) é a mais adequada para crianças menores de 2 anos, porque possui menor possibilidade de erro ao classificá-las como desnutridas ou não.

A classificação de WATERLOW, proposta em 1973, estabelece o tipo de desnutrição e é preconizado para crianças de 2 a 10 anos de idade. Nesta faixa etária, o crescimento é mais lento e constante, possibilitando uma melhor avaliação dos agravos

nutricionais, através da aferição da relação E/I e P/E. A alteração destes parâmetros reflete a alteração global do crescimento e do desenvolvimento do indivíduo. A baixa estatura, reflexo da desnutrição de longo prazo, começa em torno do terceiro mês de vida e continua por 2 ou 3 anos. Por volta dos 5 anos, a velocidade de crescimento é, em parte, restaurada. No nosso estudo, de acordo com os critérios de WATERLOW (1973), 13 pacientes eram eutróficos, 20 tinham desnutrição atual, 9 desnutrição pregressa e 23 eram desnutridos crônicos. Dentre os desnutridos crônicos, quando classificados pelos escores z, todos tinham pelo menos um dos escores z maior do que  $<2$  DP. Nas crianças com idade entre 4 meses até 5 anos, 32,3% delas já apresentavam baixa estatura para a idade (estatura/idade  $<95\%$  em relação ao padrão). Com relação ao tipo mais encontrado de desnutrição em Porto Alegre, o trabalho de AERTS (1992) mostra predomínio de desnutrição crônica, refletida pela baixa estatura para a idade com prevalência de até 9,4% em determinadas regiões da cidade, confirmando a tendência de desnutrição encontrada pela OMS para a América Latina. Da mesma forma, ISTRIA & GAZIN (2002) encontraram baixa estatura em 100% de 290 crianças pertencentes à tribo Yanomami, habitantes de São Gabriel da Cachoeira, na Amazônia Brasileira. De acordo com MONTE (2000), no Brasil, em menores de 5 anos, a forma mais comum de desnutrição é a crônica.

A classificação pelos escores Z é utilizada pela OMS para qualquer faixa etária. Este escore indica o número de desvios-padrão que o dado obtido está afastado de sua mediana de referência, sendo o escore Z médio da população igual a zero. O escore Z negativo indica que a criança está abaixo do padrão de estado nutricional desejável. Os pontos de corte para a classificação do estado nutricional (leve entre  $-1$  e  $-2$ DP; moderada entre  $> -2$  e  $-3$ DP e desnutrição grave se menor que  $-3$ DP) são baseados, de acordo com MONTE (2000), *“por um lado, em relações estatísticas entre os*

*indicadores antropométricos e, por outro, nos riscos aumentados de morbidade e mortalidade e a fatores de risco relacionados ou não a falta de alimentos”*. TADDEI *et al.* (2000), ao avaliarem o ganho nutricional de crianças pertencentes a famílias de baixa renda e que freqüentavam creches, consideraram o escore  $Z < -1$  até  $-2DP$  como risco nutricional. Estes autores encontraram, entre 168 crianças, 10,1% delas com risco nutricional na relação P/E, 15,2% na relação P/I e 50,0% na relação E/I. ALMEIDA *et al.* (1999), ao avaliarem o uso do percentil 10 para triagem populacional de crianças, em relação aos escores  $z$  para P/I, P/E e E/I, constataram que este percentil mostrou-se adequado para os déficits de P/I e de P/E com poucos falsos negativos. Para os déficits de E/I, este parâmetro não se revelou adequado. Mesmo assim, os autores sugerem que estas crianças devam ser posteriormente avaliadas, em função de muitos falsos positivos para os déficits de P/I e P/E.

Levando-se em conta os diferentes critérios de avaliação nutricional, entre os 65 pacientes do estudo, 16 foram considerados eutróficos pelos critérios de GOMEZ (1946), 12 pelos critérios de WATERLOW (1973). De acordo com os escores  $z$  para 2 categorias, constatou-se que 29 eram eutróficos para a relação P/I, 41 eutróficos para P/E e 45 para a relação E/I.

### **7.3 – Morfometria da mucosa do intestino delgado e sua relação com o estado nutricional**

Embora se saiba que os nutrientes luminais sejam essenciais para a integridade da mucosa intestinal, o papel da desnutrição na patogênese da má absorção e da enteropatia intestinais ainda é controverso. Esteatorréia e atrofia vilositária têm sido descritas em crianças com kwashiokor e marasmo. Segundo FARHTING (2000), os

graus mais leves de desnutrição não parecem ter maior impacto sobre a estrutura e a função da mucosa intestinal e, provavelmente, não explicam as alterações encontradas na arquitetura da mucosa comumente vista nos trópicos.

A descrição dos achados decorrentes da desnutrição na mucosa jejunal, utilizando-se a régua micrométrica tanto em crianças quanto em adultos, varia consideravelmente segundo diferentes autores (BURMAN, 1965; BRUNSER 1968; BARBIERI, 1971; SCHNEIDER & VITERI, 1972; WOOD *et al.*, 1991; PIRES, 1993; SOARES *et al.*, 1996).

Nos estudos realizados para avaliar as alterações histológicas do intestino delgado de crianças desnutridas graves, alguns mostraram, em crianças com kwashiorkor, mucosa semelhante à da doença celíaca: atrófica, com diminuição do número de células e do conteúdo de DNA (STANFIELD *et al.*, 1965; BRUNSER *et al.*, 1966; BRUNSER, 1968). BURMAN (1965), ao estudar 17 crianças com kwashiorkor, não detectou atrofia vilositária completa em nenhum fragmento de intestino delgado. Já os achados de SCHNEIDER & VITERI (1972) revelaram uma mucosa fina com menor índice mitótico, principalmente naquelas crianças com diarreia. BRUNSER *et al.* (1966), por sua vez, observaram alterações discretas e também baixos índices mitóticos na mucosa do intestino delgado em crianças sem kwashiorkor, quando comparadas às crianças com esta doença. Em observação posterior de crianças marasmáticas, BRUNSER *et al.* (1976) encontraram alterações de mucosa intestinal moderadamente severas e inespecíficas em 3 pacientes e mucosa normal, ou quase normal, em 4. Os referidos autores (BRUNSER *et al.*, 1976), ao medirem a altura vilositária, encontraram um valor médio de  $506 \pm 72 \mu\text{m}$  em crianças normais e uma altura média de  $473 \pm 71 \mu\text{m}$  naquelas desnutridas. No Brasil, BARBIERI (1971), ao avaliar a mucosa jejunal em 27 crianças com “má nutrição protéica grave”, detectou alterações morfológicas de

intensidade variável, com atrofia total da mucosa em 29% dos pacientes. BARBIERI (1971) encontrou, entre outras características estudadas da mucosa jejunal, altura vilositária média 149,1 $\mu$ m (55 a 198 $\mu$ m) naquelas desnutridas e altura vilositária de 168,7 $\mu$ m (122 a 238 $\mu$ m) em crianças recuperadas da desnutrição. FAGUNDES NETO *et al.* (1977), ao estudarem 22 crianças marasmáticas, detectaram, em 12 delas, diminuição do número de vilosidades, a que designaram “diminuição da população vilosa”. MARTINS CAMPOS *et al.* (1979), ao pesquisarem a mucosa intestinal de 7 crianças marasmáticas, encontraram 3 pacientes com altura vilosa próxima do normal e 4 com atrofia vilosa parcial e número de células inflamatórias aumentado em todos os pacientes. Em Portugal, SALAZAR DE SOUZA (1968), ao comparar a mucosa intestinal de um grupo de 69 crianças desnutridas com a de 49 normais, demonstrou diferença estatisticamente significativa quanto à relação altura do vilo/espessura total da mucosa que foi menor no grupo de desnutridos. Os valores encontrados para a altura vilositária foram de 234,2 $\mu$ m  $\pm$  67,5 $\mu$ m (70 a 389 $\mu$ m) no grupo de desnutridos e de 327,7 $\mu$ m  $\pm$  69,1 $\mu$ m (241 a 484 $\mu$ m) nos eutróficos. Este autor (SALAZAR DE SOUZA, 1968), no entanto, não correlaciona o grau de desnutrição aos achados histológicos. VYAS & CHANDRA, em 1988, constataram em crianças com kwashiorkor alterações patológicas do intestino delgado, com extensão variável, mais acentuadas do que no marasmo.

SCHNEIDER & VITERI (1972) mostraram que o intestino delgado é fino e alterado em pacientes que morrem com desnutrição grave. Estas alterações ao nível do jejuno podem ser leves ou manifestam-se sob a forma de áreas de atrofia vilosa subtotal. No entanto, não há uma correlação consistente entre a altura do vilo e o grau de desnutrição.

SULLIVAN *et al.* (1991), ao estudarem 40 crianças desnutridas graves com diarreia, presenciaram alterações morfológicas variadas, desde mucosa com aspecto próximo do normal até mucosa achatada, como na doença celíaca. O achado mais comum é o de uma mucosa fina com alterações epiteliais leves. As vilosidades tendem a ser achatadas e alargadas e o bordo em escova tem altura reduzida.

Os estudos histológicos de crianças com graus leve e moderado de desnutrição são muito raros. ROMER *et al.* (1983), na Venezuela, pesquisaram as alterações do intestino delgado de 24 crianças com diarreia e com graus variados de desnutrição – agrupados de acordo com a classificação de GOMEZ (1946) – e não encontraram correlação entre as alterações morfológicas e o grau de desnutrição. FERREIRA & FAGUNDES NETO (1988), em São Paulo, avaliaram a mucosa intestinal de pacientes pediátricos com diarreia protraída e observaram alterações de intensidade variada não relacionadas ao estado nutricional dos mesmos. PIRES *et al.* (1999), ao avaliarem 85 crianças com diferentes graus de estado nutricional, entre as quais se inserem as 65 do atual estudo, detectaram correlação positiva estatisticamente significativa entre o estado nutricional avaliado de acordo com GOMEZ (1946) e a espessura da mucosa ( $rS = -0,306$ ) e a relação vilo/cripta ( $rS = -0,278$ ). À medida que aumentou o grau de desnutrição, diminuíram a espessura total da mucosa e a relação vilo/cripta. Os valores encontrados para todas as variáveis foram: altura dos vilos:  $301,8 \pm 92 \mu\text{m}$  e  $267 \pm 76,2 \mu\text{m}$ ; prof. das criptas:  $114,2 \pm 36 \mu\text{m}$  e  $131 \pm 26,9 \mu\text{m}$ ; esp. mucosa:  $192 \pm 50 \mu\text{m}$  e  $193 \pm 47 \mu\text{m}$ ; esp. total da mucosa:  $523,9 \pm 91 \mu\text{m}$  e  $433,4 \pm 28 \mu\text{m}$ ; relação vilo/cripta:  $2,6 \pm 1$  e  $2,1 \pm 0,7$  nos eutróficos e desnutridos de grau III, respectivamente.

SOARES *et al.* (1998) realizaram o estudo morfométrico da mucosa jejunal em indivíduos adultos normais para a criação de um grupo-controle. Dez sujeitos voluntários normais, com idade média de 32,5 anos, foram submetidos à biópsia jejunal.

Para a morfometria, foi utilizado um analisador semiquantitativo de imagens. O estudo revelou valor médio da relação vilo/cripta de 3,2:1; altura das vilosidades de 309,13 $\mu$ m; profundidade das criptas de 113,68  $\mu$ m; área da superfície vilositária de 0,46 cm<sup>2</sup>. Em crianças normais, até o momento, não se conhecem estudos para avaliar as características da mucosa intestinal. WOOD *et al.* (1991) estudaram a mucosa do intestino delgado de 35 pacientes adultos indianos, 20 afro-caribenhos e 30 ingleses que realizaram endoscopia de rotina por queixa de dispepsia. Observaram diferença estatisticamente significativa entre brancos e imigrantes com relação à presença de vilos em forma de dedos, à espessura da mucosa, à altura dos vilos, à relação vilo/cripta e à altura dos enterócitos. A altura dos enterócitos foi estimada pela medida média de, pelo menos, 20 enterócitos escolhidos ao acaso, com núcleo oval e localizados no terço médio dos vilos. Os valores para a espessura da mucosa foram de 584 $\mu$ m nos brancos, de 531 $\mu$ m nos indianos e de 491 $\mu$ m nos afro-caribenhos ( $p < 0,01$ ). A altura dos vilos variou de 386 $\mu$ m entre os brancos, 349 $\mu$ m entre os indianos a 302 $\mu$ m entre os afro-caribenhos ( $p < 0,01$ ). Quanto à altura do enterócitos (média da medida de 20 células), os valores encontrados foram de 30,2 $\mu$ m nos brancos, 28,3 $\mu$ m nos indianos e 27,2 $\mu$ m nos afro-caribenhos ( $p < 0,01$ ). Além disso, a relação superfície/volume não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos de pacientes (51,8 $\mu$ m, 51 $\mu$ m e 51,7 $\mu$ m, respectivamente). Os autores sugerem que a semelhança da relação área de superfície/volume entre os grupos pode ser explicada pela menor espessura da mucosa em pacientes não brancos. PENNA *et al.* (1981), ao medirem a altura dos enterócitos (média da medida de 10 células) em 19 crianças ‘controles’ sem diarreia e em 23 com diarreia persistente, obtiveram um valor médio de 32,3 $\pm$ 3,8 $\mu$ m e 31,5 $\pm$ 5,5 $\mu$ m, respectivamente, sendo que não detectaram diferença entre os grupos. No entanto, a

comparação entre 24 crianças com histologia ‘normal’ e 18 com atrofia vilosa parcial ( $34,1 \pm 3,4 \mu\text{m}$  e  $28,9 \pm 4,7 \mu\text{m}$ , respectivamente) mostrou diferença estatisticamente significantes entre os grupos ( $p=0,0002$ ).

A análise de imagens computadorizadas tem se tornado um importante instrumento em laboratórios de patologia para análise morfológica quantitativa (RAHMAN & ITAKURA, 1996). Assim, a morfometria vem sendo preconizada em pesquisa de patologia como um meio de aprimorar os métodos diagnósticos convencionais. Esta técnica tem objetividade, reprodutibilidade e habilidade em detectar alterações não aparentes a olho nu (HAMILTON & ALLEN, 1995). Estudos experimentais com animais, que utilizam técnicas morfométricas computadorizadas, têm sido descritos na literatura (TELLES *et al.*, 2001; BOUDRY *et al.*, 2002).

BOUDRY *et al.* (2002), ao estudarem as alterações morfométricas e funcionais de porcos com diferentes tipos de dieta, não constataram diferença na morfometria do intestino delgado com relação ao estado nutricional após o desmame. No entanto, observaram diferença no que se refere à função intestinal: a altura das vilosidades permaneceu a mesma, embora a atividade das enzimas do bordo em escova tenha aumentado. Observaram também que a transição dietética não induziu alteração jejunal, sugerindo que, nos casos de desmame, a atrofia vilosa e o alongamento da cripta ocorrem como consequência da redução da alimentação, *stress* e inflamação e não como decorrência da troca da dieta. A transição da dieta induziu várias alterações funcionais que podem ser responsáveis pela diarreia na presença de fatores adicionais, incluindo patógenos e *stress* ambiental. TELLES *et al.* (2001), para avaliarem a ação do Hormônio do Crescimento (HC) na adaptação intestinal após a ressecção jejunal e de íleo, realizaram a análise morfométrica da mucosa jejunal de ratos lactentes. Encontraram aumento na altura dos vilos e das criptas, nos primeiros 15 dias após a ressecção, assim

como aumento do peso e do comprimento do intestino delgado naqueles que receberam HC, mas não observaram diferença aos 45 dias, quando comparados com aqueles que não receberam o HC.

Mais recentemente, GAO *et al.* (2000) efetuaram medidas morfométricas em duodeno de porcos, através da obtenção de imagens digitalizadas, assim como HERNANDES *et al.* (2000) que, igualmente através de imagens digitalizadas, investigaram a proliferação celular e procederam à análise morfométrica do comprimento dos vilos e das criptas e da espessura da mucosa do epitélio intestinal de ratos.

RAHMAN & ITAKURA (1996) utilizaram o processamento de imagens assistido por computador para estudar a regeneração nodular em diferentes hepatopatias. ZAITOUM *et al.* (1991) usaram a análise morfométrica computadorizada para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com recorrência de colite ulcerativa. TAHLAN *et al.* (2000) investigaram, através de imagens digitalizadas, a morfometria e a histologia do carcinoma de mama. SILVA (1999), em sua tese "*Caracterização de lesões e núcleos celulares neoplásicos por método de assinatura digital*", também utilizou a análise computadorizada.

KELLY *et al.* (1997) estudaram pacientes adultos com HIV, através da morfometria computadorizada da mucosa do intestino delgado (4 vilosidades e criptas), para investigar as características da enteropatia e avaliar a contribuição relativa das infecções entéricas, do distúrbio nutricional e da disfunção imune, comparando-os com controles normais. A morfometria foi diferente entre portadores de HIV e controles, havendo redução da altura dos vilos (40% de redução da média da altura) e maior profundidade das criptas nos HIV positivos (19% de aumento da média de profundidade). Estas alterações foram relacionadas aos parâmetros nutricionais. A

presença de enteropatógenos não se relacionou com o grau da enteropatia. Não foi evidenciado o achatamento dos enterócitos, mas a microscopia eletrônica pôs à mostra perda de microvilos, edema de mitocôndrias e dilatação do retículo endoplasmático entre os HIV positivos. Estes autores concluíram que os distúrbios nutricional e imune estão associados à enteropatia, contribuindo com cerca de um terço das alterações dos parâmetros morfométricos.

Na Índia, ao avaliarem a altura dos enterócitos em diferentes grupos de crianças (eutróficas, com diarreia protraída de diferentes etiologias, com doença celíaca e desnutridas graves) BHAN *et al.* (1988), detectaram redução na altura média do enterócito em todos os grupos, quando comparados àquelas eutróficas. Encontraram também redução máxima da altura do enterócito naquelas crianças com doença celíaca não tratada. Uma redução menor foi constatada naquelas portadoras de *Escherichia coli* enteropatogênica e naquelas parasitadas com *Giardia lamblia*, em relação aos eutróficos. Os valores da altura dos enterócito foram de  $31\mu\text{m}\pm 2,7$  nos eutróficos;  $25,3\mu\text{m}\pm 1,7\mu\text{m}$  naquelas com desnutrição grave;  $20,9\mu\text{m}\pm 2,6$  nas portadoras de *E.coli* enteropatogênica e  $15,5\mu\text{m}\pm 2,6$  naquelas com doença celíaca não tratada (eutróficas, assintomáticas e desnutridas graves:  $p < 0,01$ ). Naquelas com doença celíaca, a redução foi mais acentuada e não chegou a alcançar os valores das eutróficas, mesmo após um ano de dieta sem glúten.

SHINER *et al.* (1990), ao estudarem a mucosa jejunal de crianças desnutridas, menores de 3 meses e com diarreia de mais de 14 dias de duração, detectaram mucosa com atrofia importante ou total de vilosidades e enterócitos com altura reduzida, cuboidais ou mesmo estratificados. (*Jandal video image analyser* com objetiva de 10x) Estes autores, no entanto, não referem os valores numéricos observados quanto a altura dos enterócitos.

No presente trabalho, encontramos, de acordo com a classificação pelos escores Z, nos eutróficos: ZP/I:29,8±4,1µm; ZP/E: 29,4±4,3µm e nos desnutridos: ZP/I:27,9±3,9 e ZP/E:27,6±3,6µm. Estes valores foram um pouco menores em relação aos encontrados por PENNA *et al.* (1981), mas assemelham-se àqueles detectados por WOOD *et al.* (1991) entre pacientes indianos e afro-caribenhos. Estes autores propõem que tais achados “...refletem a morfologia ‘normal’ de pacientes imigrantes, determinada por fatores ambientais”.

Ao comparar-se os resultados obtidos por BHAN *et al.* (1988) com os achados da presente pesquisa, verifica-se que aqueles autores constataram maiores valores de altura do enterócito em eutróficos e menores em desnutridos graves. Tal achado sugere que a desnutrição grave *per se* possa estar associada à diminuição da altura do enterócito.

Entre os pacientes deste estudo, observou-se correlação entre o estado nutricional e a morfometria dos enterócitos. Através do teste de Student, nas classificações dos escores Z por P/I e P/E, encontrou-se maior diferença entre eutróficos e desnutridos para o tamanho do enterócito, sem todavia atingir significância estatística. No entanto, a análise através do coeficiente de correlação de Spearman revelou diferença estatisticamente significativa entre o estado nutricional (avaliado segundo a classificação de GOMEZ (1946) e os escores Z P/I e P/E) e a altura do enterócito, assim como com a altura do núcleo e a do bordo em escova. Há uma tendência de diminuição da altura destas estruturas à medida que aumenta o grau de desnutrição. A associação observada entre os sistemas de classificação do estado nutricional e as medidas anteriormente citadas pode ser considerada de magnitude pequena ou moderada. Entretanto, esta associação se repete de forma sistemática quando o critério de avaliação nutricional leva em consideração o peso da criança.

Embora tenhamos encontrado um índice considerável (35%) de crianças com diarreia persistente e desnutrição crônica, a classificação de WATERLOW (1973), que não coloca maior ênfase no peso, não mostrou associação com as variáveis supracitadas. Aparentemente, o déficit de crescimento linear não determinou alterações notáveis na mucosa do intestino delgado destas crianças. As associações positivas observadas na presente pesquisa, entre a avaliação nutricional e as variáveis da mucosa do intestino delgado, refletem as alterações relacionadas ao peso dos mesmos.

#### **7.4 – Estereologia da mucosa do intestino delgado**

Estudos realizados a partir de métodos mais avançados, como a estereologia realizada através da contagem de arcos ciclóides, nos possibilitam efetuar uma medida precisa da relação superfície/volume da mucosa do intestino delgado. Observa-se, atualmente, que estudos baseados em medidas lineares de espessura da mucosa intestinal e a simples avaliação visual da aparência histológica do padrão viloso não refletem a extensão da diminuição da capacidade absorptiva intestinal.

Em estudo experimental do epitélio do intestino delgado em ratos com desnutrição protéico-energética, efetuado através de sistema de análise de imagens de Zeiss Videoplan para traçar a superfície do vilo e da cripta e grade para a densidade da superfície vilosa e da cripta, RIBEIRO *et al.* (1987) constataram redução da superfície absorptiva jejunal total onde não havia alteração óbvia da altura das vilosidades. Concluíram que a desnutrição pode afetar a função intestinal através da diminuição da superfície absorptiva, sem alteração estrutural evidente.

Pesquisas realizadas com ratos, cujo intestino delgado foi em parte ressecado, mostraram adaptação deste órgão à agressão externa. Ou seja, o intestino delgado

mostrou-se capaz de aumentar a área de superfície absorptiva e a capacidade funcional para alcançar as necessidades metabólicas e de crescimento em resposta a uma variedade de estímulos. Um aumento da massa intestinal ocorre quando há aumento das necessidades calóricas. Duas condições deste tipo, que já foram bem estudadas em ratos, são a diabetes mellitus e a lactação. Em ratos lactentes pode ser demonstrado um aumento da massa intestinal por unidade de comprimento do intestino delgado. Por outro lado, a desnutrição em ratos provoca encurtamento das vilosidades, assim como redução do transporte intestinal (VANDERHOOF, 1996).

MAYHEW (1996), ao observar o intestino delgado de aves e pequenos mamíferos através de estereologia, concluiu que a adaptação do intestino delgado depende criticamente da renovação epitelial.

BATMAN *et al.* (1998) calcularam o índice da arquitetura mucosa (a proporção entre a área de superfície vilosa com o volume da lâmina própria) e o comprimento das criptas, através de uma gráticula de Weibel, em pacientes infectados pelo HIV, residentes em Londres e em Uganda. Ao compararem os pacientes residentes em Londres infectados e não infectados constataram maior comprimento das criptas e menor índice de arquitetura mucosa entre os londrinos infectados. Naqueles residentes em Uganda, não houve diferença entre infectados e não infectados quanto ao comprimento das criptas. Na correlação entre o índice de arquitetura vilosa e o comprimento das criptas, houve correlação negativa estatisticamente significativa entre índice de arquitetura mucosa e comprimento das criptas nas biópsias de todos os infectados e controles de Londres e Uganda combinados. O índice de arquitetura vilosa foi maior e mostrou diferença estatisticamente significativa em todos os pacientes residentes em Londres, quando comparados aos residentes em Uganda. Nos pacientes africanos, o achatamento dos vilos (diminuição do índice de arquitetura mucosa) esteve

correlacionado com a hiperplasia das criptas em ambos grupos de pacientes, infectados e não infectados. O fato de que não houve diferença, tanto na área de superfície vilosa quanto no comprimento das criptas entre pacientes africanos infectados e não infectados, sugeriu que o efeito isolado do HIV sobre a morfologia jejunal não pode ser claramente separado do efeito de outros organismos presentes no ambiente africano. Assim, parece que a hiperplasia das células crípticas é a lesão de mucosa primária de uma enteropatia que leva enterócitos imaturos para os vilos, reduzindo a área de superfície absorptiva.

Para FERRARIS & CAREY (2000), o efeito da desnutrição sobre a estrutura mucosa do intestino delgado é a diminuição da altura das vilosidades, devido à diminuição significativa do número de células, menor proliferação e menor taxa de migração dos enterócitos, com conseqüente redução da área de superfície total e de massa mucosa e diminuição do peso corporal.

WOOD *et al.* (1991) ao analisarem a relação superfície/volume, entre três grupos de pacientes, conforme trabalho citado anteriormente, não observaram diferença estatisticamente significativa (51,8, 51 e 51,7, respectivamente). Os autores sugerem que a semelhança da relação área de superfície/volume entre os grupos pode ser explicada pela menor espessura da mucosa em pacientes não brancos.

Embora os estudos acima citados (WOOD *et al.*, 1991; BATMAN *et al.*, 1998; FERRARIS & CAREY, 2000) tenham utilizado diferentes técnicas, eles mostraram, de um modo geral, que havia diminuição da superfície mucosa do intestino delgado naqueles desnutridos ou infectados em relação aos eutróficos ou não infectados. Nos pacientes da presente pesquisa, no entanto, não encontramos diferença estatisticamente significativa na medida da superfície da mucosa intestinal, avaliada através da estereologia, entre eutróficos e desnutridos de diferentes graus, embora parte dos pacientes incluídos neste estudo tenha desnutrição grave.

### **7.5 – Limites de concordância entre a morfometria digitalizada e por régua micrométrica**

Nesta pesquisa, os dois métodos utilizados, a análise morfométrica por régua micrométrica e a análise morfométrica através de computador, mostraram baixa concordância para as variáveis estudadas, quando avaliadas por intermédio do teste de BLAND & ALTMAN (1986). Ou seja, as estimativas das diferenças entre as variáveis diferem muito e são pouco precisas. A discrepância entre os métodos foi considerada grande.

Mesmo levando-se em conta que os dois métodos foram utilizados pelo mesmo observador, as diferenças encontradas podem ter sido determinadas pela menor precisão das medidas realizadas por intermédio da régua micrométrica, em relação àquelas calculadas através do computador. Em relação ao uso da régua micrométrica, a necessidade de anotação manual, a troca de ocular e os cálculos necessários para a correção em cada aumento tornam esta tarefa mais cansativa e podem induzir mais freqüentemente ao erro.

## **8. CONCLUSÕES**



## 8. CONCLUSÕES:

Os dados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

– A análise morfométrica digitalizada com aumento de 100 vezes não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as variáveis da mucosa e o estado nutricional, quando os pacientes foram divididos em duas categorias de estado nutricional, segundo os escores z para P/I, P/E e E/I.

– A análise morfométrica digitalizada com aumento de 100 vezes revelou diferença estatisticamente significativa entre a relação vilo/cripta e o estado nutricional avaliado pelo escore z P/E quando os pacientes foram divididos em 3 categorias de estado nutricional: eutróficos, com risco nutricional e desnutridos. A relação vilo/cripta foi maior nos eutróficos quando comparados aos com risco nutricional e aos desnutridos.

– A análise morfométrica digitalizada com aumento de 100 vezes não detectou diferença estatisticamente significativa entre as variáveis da mucosa e o estado nutricional, avaliado de acordo com o critério de GOMEZ (1946).

– A análise realizada através do coeficiente de correlação de Pearson mostrou associação entre a avaliação nutricional pelo escore z P/I e a altura do enterócito, a altura do núcleo e a altura do bordo em escova. Foi também detectada correlação entre a

avaliação nutricional pelo escore z P/E e a altura do enterócito, a altura do bordo em escova e entre a avaliação nutricional pelo critério de GOMEZ (1946) e a altura do enterócito, a altura do bordo em escova. Estes resultados foram obtidos quando se efetuou morfometria digitalizada. A magnitude destas associações foi pequena a, no máximo, moderada.

– Tanto a análise morfométrica digitalizada quanto aquela por régua micrométrica não mostraram diferença estatisticamente significativa em relação ao critério de avaliação nutricional de WATERLOW (1973) e as variáveis da mucosa.

– Houve diferença estatisticamente significativa entre a relação vilos/criptas, realizada por meio de régua micrométrica, e o escore z P/I, para duas categorias de estado nutricional, bem como entre a relação vilos/criptas e o escore z P/E, para três categorias de estado nutricional .

– Houve baixa concordância entre os dois métodos morfométricos – morfometria digitalizada e régua micrométrica – utilizados para a medida das variáveis da mucosa do intestino delgado.

– A análise estereológica realizada através de arcos ciclóides, para avaliar a relação superfície/volume da mucosa do intestino delgado, não mostrou correlação com o estado nutricional nos pacientes deste estudo.

Em resumo, os resultados deste estudo sugerem que há correlação entre o estado nutricional e as alterações histológicas da mucosa do intestino delgado quando se

considera as alterações do peso dos pacientes. Ou seja, para maiores perdas de peso corresponderam menores medidas da altura do enterócito, da altura do núcleo e do bordo em escova, assim como uma menor medida na relação vilo/cripta. As mais importantes associações positivas encontradas foram entre o estado nutricional e a morfometria do enterócito. O importante papel do enterócito na proteção imunológica da mucosa do intestino delgado torna relevante o estudo mais detalhado desta célula.

As interações entre as alterações morfoestruturais e as alterações imunológicas da mucosa do intestino delgado na desnutrição protéico-energética necessitam ser mais estudadas.

A captura de imagens e a análise morfométrica por programa de computador, além de permitirem que as imagens sejam avaliadas por distintos observadores, tornaram mais prática a avaliação do material da presente pesquisa.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aerts DRGC. Estudo do estado nutricional das crianças de Porto Alegre: uma contribuição ao entendimento do processo da desnutrição [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1992.
2. Aertz DRGC. O Retardo no crescimento e seus determinantes: o caso de Porto Alegre [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1996.
3. Almeida CAN, Ricco RG, Nogueira MPC, Del Ciampo LA, Muccillo GJA. Avaliação do uso do percentil 10 de peso para a idade como ponto de corte para detecção de crianças sob risco nutricional. *J Pediatr* 1999;32:345-9.
4. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991.
5. Alves GMS, Morais MB, Fagundes Neto U. Estado nutricional e teste do hidrogênio no ar expirado com lactose e lactulose em crianças terenas. *J Pediatr* 2002,78:113-9.
6. Amadi B, Kelly P, Mwiya M, Mulwazi E, Sianongo S, Changwe F, *et al*. Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:550-4.

7. Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:516-8.
8. Ashworth A, Schofield C. Latest developments in the treatment of severe malnutrition in children. *Nutrition* 1998;14:244-5.
9. Barbieri D. Mucosa jejunal na má nutrição protéica grave da criança [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1971.
10. Batman PA, Kapembwa MS, Miller ARO, Sedgwick PM, Lucas S, Sewankambo NK, *et al.* HIV enteropathy: comparative morphometry of the jejunal mucosa of HIV infected patients resident in the United Kingdom and Uganda. *Gut* 1998;43:350-5.
11. Be'har M. What is marginal nutrition? *Prog Clin Biol Res* 1981;77: 227-35.
12. BEMFAM. Programa de Pesquisas de Demografia e Saúde (DHS) Macro Internacional. Brasil: pesquisa nacional sobre demografia e saúde (PNDS) – 1996. Brasília: BEMFAM; 1997.
13. Bhan MK. The gut in malnutrition. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith J, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and treatment*. 3 rd. ed. Ontário: DC Decker; 2000. p. 603-12.
14. Bhan MK, Khoshoo V, Philips AD, Walker-Smith JA, Mathur M. The enterocyte height & number in children with protracted diarrhoea. *Indian J Med Res* 1988;88:525-9.

15. Black RE. Persisting diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:751-1.
16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
17. Boudry G, Lallès JP, Malbert CH, Bobillier E, Sève B. Diet-related adaptation of the small intestine at weaning in pigs is functional rather than structural. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:180-7.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição: perfil de crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.
19. Brewster DR, Manary MJ, Menzies IS, O'Loughlin EV, Henry RL. Intestinal permeability in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 1997;76:236-41.
20. Brunser O. Effects of malnutrition on intestinal structure and function in children. *Clin Gastroenterol* 1977;6:341-53.
21. Brunser O. Jejunal mucosa in infant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1968;21:976-83.
22. Brunser O, Castillo C, Araya M. Fine structure of the small intestinal mucosa in infantile marasmic malnutrition. *Gastroenterology* 1976;70:495-507.
23. Brunser O, Reid A, Mönckeberg F, Maccioni A, Contreras I. Jejunal biopsies in infant malnutrition: with special reference to mitotic index. *Pediatrics* 1966;38:602-12.

25. S, Pellmeier I, *et al.* Fatores associados ao estado nutricional de crianças de uma comunidade carente. In: 27º Congresso Brasileiro de Pediatria. Porto Alegre; 1991.
26. Buddington RK. Nutrition and ontogenic development of the intestine. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:251-9.
27. Bunnet NW, Walsh JH. Gastrointestinal hormones and neurotransmitters. In: Sleisenger MH, Fordtran S, editors. *Gastrointestinal and liver diseases*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 3-18.
28. Burman D. The jejunal mucosa in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 1965;40:526-31.
29. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
30. DHEW. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Center for Health Statistics. NCHS growth curves for children: birth – 18 years United States. Hyattsville: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1977.
31. Doueck PC, Leone C. Estado nutricional de lactentes: comparação de três classificações antropométricas. *J Pediatr* 1995;71:139-44.
32. Elia CCS, Pimentel ML, Carneiro AJV, Carvalho ATP. Estrutura e componentes do sistema imunitário da mucosa intestinal. In: Elia CCS, Souza HSP, editores. *Imunologia da mucosa intestinal*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 41-57.

33. Fagundes Neto U, Wehba J, Patrício FRS, Machado N. Morphologic and functional study of the small intestine in marasmic patients. *Arq Gastroenterol* 1977;14:241-8.
34. Farthing MJG. Parasitic and fungal infections. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and treatment*. 3 rd. ed. Ontário: DC Decker; 2000. p. 512-24.
35. Ferraris RP, Carey HV. Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annu Rev Nutr* 2000;20:195-219.
36. Ferreira VC, Fagundes Neto U. Diarréia protraída: tratamento dietético e intolerância alimentar. *J Pediatr* 1988;64:375-84.
37. Fogaça HS. Desnutrição. In: Elia CCS, Souza HSP, editores. *Imunologia da mucosa intestinal*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 159-63.
38. Gao C, Zhao J, Gresersen H. Histomorphometry and strain distribution in pig duodenum with reference to zero-stress state. *Dig Dis Sci* 2000;45:1500-8.
39. Golden MHN. Protein-energy interactions in the management of severe malnutrition. *Clin Nutr* 1997;16 (suppl 1):19-23.
40. Golden MHN. Transport proteins as indices of protein status. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1159-65.
41. Gomez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant México* 1946;3:543-51.

42. Gopalan C, Jaia RKS. Classifications of undernutrition: their limitations and fallacies. *J Trop Pediatr* 1984;30:7-10.
43. Grant JP. Estatísticas: tabela de nutrição. In: UNICEF. Situação mundial da infância 1991. Brasília: UNICEF; 1991. p. 96-7.
44. Guimarães LV, Barros MBA. As diferenças de estado nutricional em pré-escolares de rede pública e a transição nutricional. *J Pediatr* 2001;77:381-6.
45. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, *et al.* Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988;96:379-94.
46. Hamilton PW, Allen DC. Morphometry in histopathology. *J Pathol* 1995;175:369-79.
47. Hernandez L, Zucoloto S, Alvares EP. Effect of myoenteric denervation on intestinal epithelium proliferation and migration of suckling and weanling rats. *Cell Prolif* 2000;33:127-38.
48. Hopkins WG. A new view of statistics. Effect magnitudes. 2002 [Capturado em 2003 jan 4]. Disponível em: URL <http://www.sportsci.org/resour/status/effectmag>
49. Iputo JE, Sammon AM, Tindimwebwa G. Prostaglandin E2 is raised in kwashiorkor. *S Afr Med J* 2002;92:310-2.
50. Issler RMS, Giugliani ERJ, Kreutz GT, Meneses CF, Justo EB, Kreutz VM, *et al.* Poverty levels and children's health status: study of risk factors in an urban population of low socioeconomic level. *Rev Saúde Pública* 1996;30:506-11.

51. Istria J, Gazin P. Yanomami children's nutritional status in the middle Rio Negro, Brazilian Amazonia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:233-6.
52. Jelliffe DB. Direct nutritional assessment of human group. In: World Health Organization. The assessment of the nutritional status of the community. Geneva: WHO; 1966a. p. 244-69.
53. Jelliffe DB. Special problems in different groups. In: World Health Organization. The assessment of the nutritional status of the community. Geneva: WHO; 1966b. p. 176-219.
54. Junqueira LC, Carneiro J. O tubo digestivo. In: *Histologia básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 244-69.
55. Kallas MRE, Viaro T, Fagundes Neto U. Observações sobre a favela da Cidade Leonor, São Paulo. I – Avaliação do estado nutricional de crianças menores de 10 anos. *Rev Paul Med* 1991;109:191-6.
56. Keljo DJ, Gapiery CE. Anatomy, histology, embriology, and development anomalies of the small and large intestines. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1643-63.
57. Keljo DJ, Squires RH. Anatomy and anomalies of the small and large intestine. In: Sleisenger MH, Fordtran S, editors. *Gastrointestinal and liver diseases*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1419-35.
58. Kelly P, Davies SE, Mandanda B, Veith A, McPhail G, Zulu I, *et al*. Enteropathy in Zambians with persistent diarrhoea: regression modelling of potential

- determinants of mucosal damage. *Gut* 1997;41:811-6
59. Lentze MJ. Persistent diarrhea. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and treatment*. 3 rd. ed. Ontário: DC Decker; 2000. p. 39-45.
60. Lewinter-Suskind L, Suskind D, Murthy KK, Suskind RM The malnourished child. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L, editors. *Textbook of pediatric nutrition*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 127-40.
61. Lima AAM, Fang G, Schorling JB, Albuquerque L, McAuliffe JF, Mota S, *et al.* Persistent diarrhea in northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:39-44.
62. López I, Andraca I, Colombo M. Importância da reabilitação psicológica na desnutrição grave. *Anais Nestlé* 1987;43:33-44.
63. Lutter CK, Mora JO, Habicht JP, Rasmussen KM, Robson DS, Sellers SG, *et al.* Nutritional supplementation: effects on child stunting because of diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1-8.
64. Madi K, Zaltman C, Takiya CM. Arquitetura da mucosa intestinal e sua plasticidade. In: Elia CCS, Souza HSP, editores. *Imunologia da mucosa intestinal*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 11-40.
65. Magalhães AFN, Trevisan MAS, Sevá PA. Jejunal biopsies in protein-caloric malnutrition and intestinal parasitic infestation in Brazil. *Am J Gastroenterol* 1988;164:472-7.

66. Magalhães ZP, Stein A, Mocinho RM, Geib L, Cuchi M. Avaliação nutricional de crianças e gestantes no município de Passo Fundo. *Rev Med Hosp São Vicente de Paulo* 1994;6:16-21.
67. Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:349-56.
68. Martins Campos JV, Fagundes Neto U, Patrício FRS, Wehba J, Carvalho AA, Shiner M. Jejunal mucosa in marasmic children. Clinical, pathological and fine structural evaluation of the effect of protein-energy malnutrition and environmental contamination. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1575-91.
69. Mayhew TM. Adaptive remodeling of intestinal epithelium assessed using stereology: correlation of single cell and whole organ data with nutrient transport. *Histol Histopathol* 1996;11:729-41.
70. Medeiros KCM. Evolução do estado nutricional de crianças de 0-60 meses que participaram do censo nutricional no município de Bayeux-PB [dissertação]. João Pessoa (PB): Universidade Federal da Paraíba; 1999.
71. Melo CNM. Diarréia em crianças de comunidades periféricas de Salvador: incidência e fatores de risco [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 1999.
72. Michaud CM, Murray CJL, Bloom BR. Burden of disease: implication for future research. *JAMA* 2001;285:535-9.

73. Monte CMG. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. *J Pediatr* 2000;76 Supl 3:S285-97.
74. Morris SS, Cousens SN, Kirkwood BR, Arthur P, Ross DA. Is prevalence of diarrhea a better predictor of subsequent mortality and weight than diarrhea incidence? *Am J Epidemiol* 1996;144:582-8.
75. Moura EFA. Estado nutricional de crianças hospitalizadas. *J Pediatr* 1990;66:243-6.
76. Onis M, Frongillo EA, Blössner M ¿Está disminuyendo la malnutrición? Análisis de la evolución del nivel de malnutrición infantil desde 1980. *Bol Organ Mundial Salud, Recopilación de artículos* 2001;4:100-10.
77. OPAS. Organización Panamericana de la Salud – Brasil. Las condiciones de salud en las Américas. Publicación n° 567. Washington: Organización Mundial de la Salud; 1998.
78. Pelletier DL. Potentiating effects of malnutrition on child mortality: epidemiologic evidence and policy implications. *Food Nutr Bull* 1995;16:206-13.
79. Pelletier DL, Frongillo EA, Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ* 1995;73:443-8.
80. Penna FJ, Hill ID, Kingston D, Robertson K, Slavin G, Shiner M. Jejunal mucosal morphometry in children with and without symptoms and normal adults. *J Clin Pathol* 1981;34:386-92.

81. Pires ALG. Aspecto histológico da mucosa do intestino delgado e sua relação com o estado nutricional de crianças com diarreia crônica [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1993.
82. Pires ALG, Silva GL, Scholl JG, Silveira TR. Biópsia do intestino delgado na criança. Rev AMRIGS 1982;26:300-2.
83. Pires ALG, Silveira T, Scholl JG. Relationship between nutritional status and histologic findings in small bowel mucosa of children presenting with diarrhoea of more than 14 days' duration. J Trop Pediatr 1999;45:302-4.
84. Rahman SM, Itakura H. Morphometry in histopathology: an image analysis workstation for the pathology laboratory. Analyt Quant Cytol Histol 1996;18:471-80.
85. Rasband W. Scion Image Beta2 version on line [Capturado em 1998 Sep. 15]. Disponível em: URL <http://www.scioncorp.com>. National Institutes of Health, modified by Scion Corporation Frederick; 1997.
86. Ribeiro HC, Teichberg S, MsGarvey E, Lifshitz F. Quantitative alterations in the structural development of jejunal absorptive epithelial cells and their subcellular organelles in protein-energy malnourished rats: a stereologic analysis. Gastroenterology 1987;93:1381-92.
87. Romer H, Urbach R, Gomez MA, Lopez A, Perozo-Ruggeri G, Vegas ME. Moderate and severe protein malnutrition in childhood: effects on jejunal mucosal morphology and disaccharidase activities. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983;2:459-84.

88. Salazar de Souza JMB. Malnutrition and small intestinal mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:321-2.
89. Salazar de Souza JMB. A mucosa do intestino delgado proximal na criança: contribuição para o seu estudo por meio de biópsia peroral [dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 1968.
90. Santos LMP, Assis AMO, Baqueiro CM, Quaglia GM, Morris SS, Barreto ML. Situação nutricional e alimentar de pré-escolares no semi-árido da Bahia -Brasil. *Rev Saúde Pública* 1995;29:463-71.
91. Santos MFB. Perfil antropométrico de crianças de 1 a 7 anos de idade do município de Capitão Poço – Pará – Brasil. *Rev Paraense Med* 1999;13:38-41.
92. Sartor BR. Mucosal immunology and mechanisms of gastrointestinal Inflammation. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and liver disease. 7 th ed.* Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 21-51.
93. Scherbaum V, Furst P. New concepts on nutritional management of severe malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2000;3:31-8.
94. Schmitz J. Digestive and absorptive function. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and treatment.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 263-79.

95. Schneider RC, Viteri FE. Morphological aspects of the duodeno-jejunal mucosa in protein-calorie malnutrition and during recovery. *Am J Clin Nutr* 1972;25:1092-102.
96. Shiner M, Putman M, Nichols VN, Nichols BL. Pathogenesis of small intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy: a light microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:455-63.
97. Sigulen DM, Devincenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J Pediatr* 2000;76 Supl 3:S275-84.
98. Silva LR. Diarréia aguda em crianças até 5 anos: um estudo epidemiológico, etiológico e clínico em Salvador, Bahia [tese]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 1988.
99. Silva MV, Sturion GL. Frequência à creche e outros condicionantes do estado nutricional infantil. *Rev Nutr* 1998;11:58-68.
100. Silva VD. Caracterização de lesões e núcleos celulares neoplásicos por método de assinatura digital [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
101. Soares RLS, Coura LC, Magalhães LF, Torres MC, Gutstein A, Sant'anna F, *et al.* Estudo de correlação entre estado nutricional e alterações histomorfométricas da mucosa jejunal em pacientes infectados pelo HIV. *GED* 1996;15:1-6.

102. Soares RLS, Torres MC, Coura LC, Pacheco V, Duarte MEL, Dick MFS, *et al.* Estudo histomorfométrico da mucosa jejunal em indivíduos adultos normais: criação de um grupo-controle. *GED* 1998;17:12-6.
103. Souza HSP. Imunorregulação e mediadores inflamatórios. In: Elia CCS, Souza HSP, editores. *Imunologia da mucosa intestinal*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 59-77.
104. Stanfield JP, Hutt MSR, Tunnicliffe R. Intestinal biopsy in kwashiorkor. *Lancet* 1965;11:519-23.
105. Sullivan PB. Studies of the small intestine in persistent diarrhea and malnutrition: the Gambian experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:S11-3.
106. Sullivan PB, Marsh MN, Mirakian R, Hill SM, Milla PJ, Neale G. Chronic diarrhea and malnutrition: histology of the small intestinal lesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:195-203.
107. Taddei JA, Cannon MJ, Souza P, Vitalle S, Nóbrega F. Nutritional gains of underprivileged children attending a day care center in São Paulo City, Brazil: a nine month follow-up study. *Rev Bras Epidemiol* 2000;3:29-37.
108. Tahlan A, Nijhawan R, Joshi K. Grading of ductal breast carcinoma by cytomorphology and image morphometry with histologic correlation. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22:193-8.

109. Telles LGS, Segura LAG, Vazquez I, De Miguel E, Garcia-Sancho L. Growth hormone effects in intestinal adaptation after massive bowel resection in the suckling rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:477-82.
110. Tourinho H. Desnutrição na infância. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani RJ. *Medicina ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p.85-91.
111. Vanderhoof JA. Intestinal adaptation. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and treatment*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 281-92.
112. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. Crescimento e desnutrição. In: *Epidemiologia da desigualdade*. São Paulo: Hucitec; 1988. p. 94-116.
113. Vyas D, Chandra RK. Effects of nutritional deficiency. In: Booth CC, Neal G, editors. *Disorders of the small intestine*. Oxford: Blackwell; 1988. p.299-310.
114. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition. *Lancet* 1973;14:87-9.
115. Waterlow JC. Protein-energy malnutrition: the nature and extent of the problem. *Clin Nutr* 1997;16:3-9.

116. Waterlow JC, Alleyne GAO. Protein malnutrition in children: advances and knowledge in the last ten years. In: Anfrisen Jr CB, Edsall J, Richards FC, editors. *Advances in protein chemistry*. New York: Academic Press; 1971. p.117-49.
117. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55:489-98.
118. WHO. World Health Organization. Global database on child growth and malnutrition. 1997 Dec [Capturado em 2002 Set 17]. Disponível em: URL <http://www.who.int/nutgrowthdh>
119. WHO. World Health Organization. *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: World Health Organization; 1999.
120. WHO. World Health Organization. *The world health report 1995: bridging the gaps*. Geneva: World Health Organization; 1995a.
121. WHO. World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee: technical report series 854*. Geneva: World Health Organization; 1995b.
122. WHO. World Health Organization. *An evaluation on infant growth: use and interpretation of anthropometry in infants*. *Bull World Health Organ* 1995c;73:165-74.

123. WHO. World Health Organization. Nutrition through life. 4<sup>th</sup> Report on the world nutrition situation. Geneva: ACC/SCN/WHO; 2000.
124. WHO. World Health Organization. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Bull World Health Organ 1986;64:929-41.
125. Wierzba TF, El-Yazeed RA, Savarino SJ, Mourad AS, Rao M, Baddour M, *et al.* The interrelationship of malnutrition and diarrhea in a periurban area outside Alexandria, Egypt. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:189-96.
126. Willians C. Protein-calorie malnutrition disease in children with maize diet. Lancet 1935;2:1151-2.
127. Wood GM, Gearty JC, Cooper BT. Small bowel morphology in British Indian and Afro-Caribbean subjects: evidence of tropical enteropathy. Gut 1991;32:256-9.
128. Xavier FB, Miranda RA, Menezes RC. Estado nutricional de crianças indígenas de uma tribo da Amazônia brasileira. Rev Paraense Med 1998;12:18-22.
129. Zaccarelli EM. Avaliação do estado nutricional de crianças e estrutura de funcionamento de creches no Município de São Paulo [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2001.

130. Zaitoum AM, Cobden I, Mardini Hal, Record CO. Morphometric studies in rectal biopsy specimens specimens from patients with ulcerative colitis: effect of oral 5 aminosalicyclic acid and rectal prednisolone treatment Gut 1991;32:183-7.
131. Zimmerman JJ. Nutritional support of the critically ill child. In: Rudolf AM. Rudolph's Pediatrics. Norwalk: Appleton & Lange; 1991. p. 252-6.

## **ANEXOS**



## ANEXO 1

### Ficha de dos dados morfométricos da mucosa do intestino delgado:

Nome:  
Número do registro:  
Data da biópsia:  
Número da lâmina:

#### Avaliação morfométrica:

Com aumento de 100 vezes:

Altura dos vilos:	$\mu\text{m}$
Profundidade das criptas:	$\mu\text{m}$
Espessura da mucosa:	$\mu\text{m}$
Espessura total da mucosa:	$\mu\text{m}$
Relação vilo/cripta:	

Com aumento de 500 vezes:

Altura do enterócito:	$\mu\text{m}$
Altura do núcleo:	$\mu\text{m}$
Altura do bordo em escova:	$\mu\text{m}$

#### Avaliação estereológica:

Com aumento de 40 vezes:

Medida de superfície/volume da mucosa

**ANEXO 2****Ficha de avaliação nutricional:**

Nome :

Nº do registro:

Data de nascimento:

Sexo:

Cor:

Idade:

Data da avaliação:

Dados antropométricos:

Estatura: cm

Peso: kg

Duração da diarreia:

Avaliação nutricional:

ESCORES Z:

P/I:

P/E:

E/I:

GOMEZ:

Eutrófico ( )

Desnutrido grau I ( )

Desnutrido grau II ( )

Desnutrido grau III ( )

WATERLOW:

Eutrófico ( )

Desnutrido atual ( )

Desnutrido progresso ( )

Desnutrido crônico ( )

