

Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS

Iron status, malnutrition and acute phase response in HIV-positive patients

Jacqueline Pontes Monteiro, Daniel Ferreira da Cunha,
Selma Freire de Carvalho da Cunha, Vitorino Modesto dos Santos,
Mário León Silva-Vergara, Dalmo Correia e Maria de Lourdes Pires Bianchi

Resumo Foram comparados o estado nutricional e parâmetros do metabolismo do ferro de adultos HIV-positivos, com ou sem resposta de fase aguda (RFA). Adultos HIV-positivos ($n = 29$) submeteram-se a antropometria, recordatório alimentar e determinação sérica de albumina, proteína C reativa (PCR), ferritina e capacidade total de ligação do ferro (CTLF), além de creatinina urinária. Infecção mais PCR $> 7\text{mg/dl}$ foram critérios de positividade da RFA. Índice de massa corporal ($\text{IMC} < 18,5\text{kg/m}^2$) e índice creatinina-altura ($\text{ICA} < 70\%$) definiram subnutrição. Subnutrição (77,8 vs 40%) e tuberculose pulmonar (44,4 vs 9,5%) foram mais frequentes nos pacientes RFA-positivos, que também apresentaram menores níveis de albumina ($3,7 \pm 0,9$ vs $4,3 \pm 0,9\text{g/dl}$), CTLF ($165,8 \pm 110,7$ vs $265,9 \pm 74,6\text{mg/dl}$) e hemoglobina ($10,5 \pm 1,8$ vs $12,6 \pm 2,3\text{g/dl}$). A ingestão de ferro foi adequada e similar entre RFA-positivos e RFA-negativos, o mesmo ocorrendo, respectivamente, quanto à ferritina sérica (mediana; variação, 568; 45,3-1814 vs 246; 18,4-1577ng/ml). Pacientes HIV-positivos com resposta de fase aguda são nutricionalmente mais comprometidos e têm anemia que parece não depender da ingestão recente de ferro.

Palavras-chaves: Resposta de fase aguda. Ferro. AIDS. Estado nutricional. Subnutrição protéico-energética.

Abstract Nutritional status and some iron metabolism parameters of acute phase response (APR) positive and APR-negative AIDS patients were studied. Twenty-nine AIDS patients were submitted to 24h food intake recall, anthropometry, and albumin, C-reactive protein (CRP), hemoglobin, ferritin, and total iron binding capacity (TIBC) measurements. Infection plus serum CRP $> 7\text{mg/dl}$ were criteria for APR presence. Protein-energy malnutrition (PEM) was ascertained by body mass index (BMI) lower than 18.5kg/m^2 and height-creatinine index ($\text{HCI} < 70\%$). PEM (77.8 vs 40%) and pulmonary tuberculosis (44.4 vs 9.5%) were more frequent in APR-positive patients, which also had lower serum albumin (3.7 ± 0.9 vs $4.3 \pm 0.9\text{g/dl}$), TIBC (165.8 ± 110.7 vs $265.9 \pm 74.6\text{mg/dl}$) and blood hemoglobin (10.5 ± 1.8 vs $12.6 \pm 2.3\text{g/dl}$). Iron intake was similar between groups; however, serum ferritin levels (median, range) were higher among APR-positive (568, 45.3-1814 vs 246, 18.4-1577ng/ml) patients. HIV-positive adults with systemic response to invading pathogens showed worse nutritional status than those APR-negative. In APR-positive AIDS patients, anemia appears to be unrelated to recent iron intake.

Key-words: Acute phase response. Iron status. AIDS. Protein-energy malnutrition.

Serviço de Suporte Metabólico-Nutricional da Disciplina de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG e Faculdade de Farmácia de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto, SP.

Apoio financeiro: Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPUB).

Endereço para correspondência: Prof. Daniel Ferreira da Cunha. Disciplina de Nutrologia/Departamento de Clínica Médica/HE/FMTM. Av. Getúlio Guarita s/n, 38025-440 Uberaba, MG, Brasil.

Telefax: 55 34 318-5335.

e-mail: dfcnutro@mednet.com.br

Recebido para publicação em 28/1/99.

A subnutrição protéico-energética (SPE) ocorre em alta porcentagem de adultos infectados pelo HIV-1 (*human immunodeficiency virus*), o que piora o comprometimento imunológico e aumenta morbidade e mortalidade¹². Em doenças crônicas que cursam com anorexia há ingestão insuficiente de alimentos e balanço energético negativo, processos que se acompanham de diminuição progressiva das reservas corporais de gordura e de massa muscular, resultando em emagrecimento acentuado, que caracteriza o marasmo. Quadros agudos de edema hipoalbuminêmico, típicos da subnutrição protéica observada em crianças (*kwashiorkor*) também podem ocorrer em adultos, sendo geralmente desencadeados por infecções, trauma ou cirurgia¹⁵.

A resposta sistêmica do hospedeiro às infecções é denominada resposta de fase aguda (RFA), sendo constituída por alterações neuro-humorais, imunológicas e metabólicas, mediadas, entre outros fatores, por interleucinas produzidas pelo sistema fagocítico-mononuclear^{6 7 17}. Além da anorexia e do aumento do gasto energético, associado ou não à febre, ocorre aumento da proteólise muscular, com balanço nitrogenado negativo²¹. Diminui-se a produção hepática de albumina, apoproteínas e transferrina, enquanto

se aumenta a síntese de proteínas de fase aguda, incluindo proteína C reativa e fibrinogênio^{6 17}.

Deficiências alimentares constituem-se em possíveis causas de subnutrição crônica e de anemia observadas em pacientes com AIDS, especialmente em países subdesenvolvidos. Entretanto, estudos realizados em diferentes contextos sócio-econômicos sugerem que a ingestão de alimentos pode estar adequada^{10 20}, condição em que as alterações do estado nutricional decorreriam de má absorção associada à diarreia, do aumento do consumo de energia ou de alterações metabólicas associadas com infecções.

A RFA pode manifestar-se por sinais e sintomas com freqüência observados em pacientes HIV-positivos, incluindo anorexia, febre e edema hipoalbuminêmico, além de anemia progressiva, com diminuição dos níveis séricos do ferro e da transferrina^{6 7 22}. A hipótese deste estudo foi que a anemia de pacientes com AIDS ocorre em concomitância com a RFA, situação na qual a subnutrição protéico-energética também seria mais comum. O objetivo do presente trabalho foi comparar o estado nutricional e alguns parâmetros do metabolismo do ferro em pacientes com AIDS, com ou sem RFA.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O trabalho foi realizado no período entre agosto de 1996 e março de 1997, nas enfermarias e ambulatórios do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição. Cada um dos vinte e nove voluntários concordou, por escrito, em participar da pesquisa, que envolveu adultos com infecção pelo HIV-1, diagnosticada pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e confirmada pela técnica *Western blot*. O diagnóstico de AIDS foi realizado segundo os critérios de Caracas e do CDC - *Centers for Disease Control*¹⁶. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) os pacientes deveriam estar auto e alopsiquicamente orientados; 2) ter condições físicas adequadas para realização de antropometria; 3) não apresentar história de diarreia recente; 4) não estar recebendo terapia nutricional enteral ou parenteral 5) não estar usando medicamentos orexígenos ou suplementos vitamínicos.

Foram registrados dados demográficos, incluindo idade, raça e sexo, além dos diagnósticos

principais e medicamentos usados. O sangue, obtido para realização do hemograma e avaliação laboratorial dos níveis séricos de proteínas totais, albumina, ferro, ferritina e CTLF (capacidade total de ligação do ferro), foi colhido em veias cubitais com agulhas e seringas descartáveis, após jejum noturno de 12 horas. Os exames bioquímicos foram realizados num *Automatic Chemical Analyzer*, modelo Cobas Mira Plus® (Roche Diagnostic Systems, Inc - Branchburg, NJ). A proteína C reativa (PCR) foi determinada pelo teste quantitativo de látex em lâmina. Os valores de linfócitos CD₄ foram determinados por citometria de fluxo e anticorpos monoclonais¹⁹.

Para determinação da creatinina urinária de 24 horas, a urina foi coletada em frascos de vidro esterilizados, aos quais foram adicionados 10ml de ácido clorídrico 6N para cada litro de urina. A diurese de 24 horas foi medida em cilindros graduados e as amostras guardadas sob refrigeração até análise. As dosagens de creatinina urinária foram realizadas de acordo com o método de Clark e Thompson (1949)⁴. A partir

da determinação de creatinina urinária, foi calculada sua percentagem de adequação da massa muscular^{1 24}, expressa como índice de creatinina altura (ICA), conforme a fórmula: $ICA = \text{valor encontrado (mg/24h)} \times 100 / \text{peso corporal ideal} \times \text{creatinina ideal (23mg/kg para homens e 18mg/kg para mulheres)}$.

A avaliação antropométrica foi realizada conforme padronização²³. A altura foi aferida por meio de uma haste metálica graduada e o peso corporal foi medido em balança portátil com precisão de 50g, estando o indivíduo em pé, ereto, vestido e descalço. O comprimento do braço foi determinado com fita métrica inextensível no braço não dominante, pela distância entre o acrômio e o olécrano. No ponto médio, aferiu-se a circunferência do braço (CB, em cm) e a prega cutânea tricipital (PCT, em mm), medida com plicômetro Holtain®. O estado nutricional foi determinado pelo índice de massa corporal, baseado no peso corporal e altura, conforme a equação ($IMC = \text{peso, kg} / \text{altura}^2, \text{ m}$), sendo considerados subnutridos aqueles com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ e/ou índice creatinina-altura $< 70\%$ ¹³. A presença da síndrome da resposta de fase aguda foi considerada quando havia

infecção associada com níveis séricos de proteína C reativa maiores que 7mg/dl.

Além da suplementação diária de ácido fólico (400mg/dia), todos os pacientes tomavam doses terapêuticas de zidovudina e didanosina. Nenhum deles estava recebendo inibidores de proteases. A avaliação quantitativa da ingestão alimentar foi realizada pelo método do Recordatório de 24 horas. Os alimentos ingeridos no dia anterior à entrevista foram registrados em medidas caseiras e os dados analisados por método computadorizado⁹, quantificando-se a ingestão diária de energia, ferro e ácido ascórbico.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão; neste caso a comparação entre RFA-positivos e RFA-negativos foi realizada usando-se o teste *t* de Student. O teste de Mann-Whitney foi empregado na comparação de variáveis de distribuição não-normal, que foram expressadas como mediana e faixa de variação. O teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher foram empregados na comparação de frequência entre os grupos. Foram consideradas significativas probabilidades menores que 0,05.

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre pacientes RFA-positivos ($n = 9$) e RFA-negativos ($n = 21$), respectivamente, quanto à idade ($30,1 \pm 9,6$ vs $36,9 \pm 9,8$ anos) e porcentagem de indivíduos do sexo masculino ($88,9$ vs 90) e de cor branca ($88,9$ vs 90). Não houve diferença entre os grupos quanto à categoria de exposição ao HIV-1, predominantemente sexual ($56,6\%$) e pela via sangüínea, em usuário de droga ilícita intravenosa ($43,3\%$). Exceto pela maior percentagem de casos com tuberculose pulmonar no grupo RFA-positivos ($44,4$ vs $9,5\%$), não houve diferença na proporção de diagnósticos principais, incluindo toxoplasmose e criptococose cerebral ($55,5$ vs $33,3\%$) e candidíase oral e esofagiana ($44,4$ vs $33,3\%$).

A subnutrição protéico-energética ocorreu em $51,7\%$ dos pacientes estudados, sendo mais comum (Figura 1) em pacientes RFA-positivos ($77,8$ vs 40%). O peso corporal, o índice creatinina-altura ($46,3 \pm 31,1$ vs $82,9 \pm 23,0\%$) e a circunferência do braço ($23,5 \pm 3,2$ vs $26,0 \pm 2,8$ cm) foram estatisticamente menores nos pacientes RFA-positivos (Tabela 1). Embora estatisticamente

não significativo, o índice de massa corporal foi menor nos pacientes RFA-positivos ($18,7 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$), quando comparados aos RFA-negativos ($21,3 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$), o mesmo ocorrendo com a prega cutânea tricipital (respectivamente $6,2$; variação: $4-12$ vs $6,8$; variação: $3,4-29,7$ mm).

Pacientes RFA-positivos e RFA-negativos, respectivamente, não apresentaram diferença estatística quanto aos níveis séricos de proteínas totais ($7,7$; variação: $5,6-9,2$ vs $7,7$; variação: $6,4-8,4$ g/dl), o mesmo ocorrendo com os níveis de albumina sérica ($4,3 \pm 0,9$ vs $3,7 \pm 0,9$ g/dl). Também não se verificou diferença significativa quanto à contagem de leucócitos totais no sangue periférico de pacientes RFA-positivos e RFA-negativos, respectivamente (3975 ± 1842 vs 4300 ± 2198 /células por mm^3), linfócitos totais ($974,8$; variação entre $318,2$ e $6140,3$ vs $1013,2$; variação entre 300 e $2297,3$ células por mm^3) e linfócitos CD4 ($32,7 \pm 22,5$ vs $135,2 \pm 85,8$ células/ mm^3).

Os dados relativos ao hemograma, ao metabolismo do ferro e à ingestão diária de energia, ferro e ácido ascórbico estão apresentados na Tabela 1.

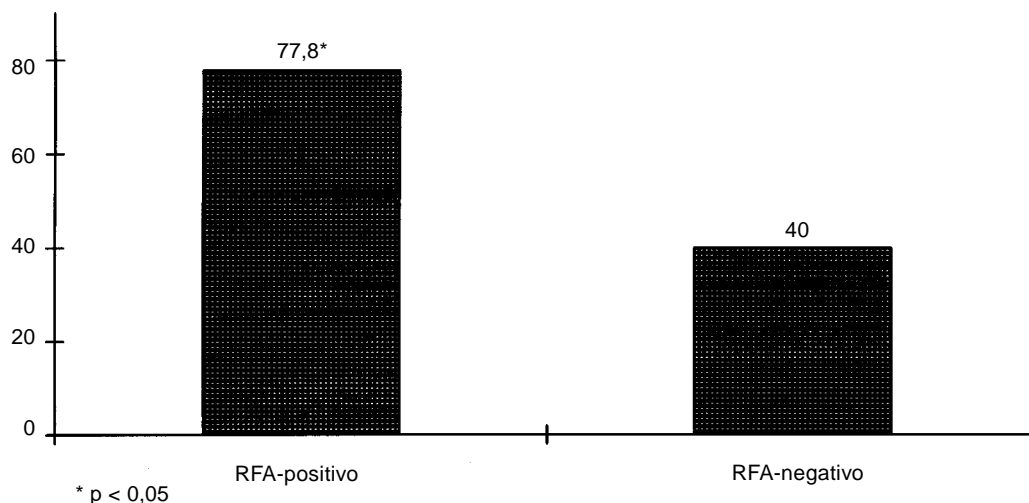


Figura 1 - Freqüência (%) de subnutrição protéico-energética em adultos hospitalizados com AIDS e com ou sem diagnóstico de síndrome da resposta de fase aguda (RFA).

Tabela 1 - Peso corporal, dados laboratoriais do metabolismo do ferro e ingestão diária de energia, ferro e ácido ascórbico de 29 pacientes HIV-positivos, com ou sem resposta de fase aguda (RFA).

Parâmetros	RFA-positivos	RFA-negativos
Peso corporal (kg)*	51,7 ± 7,3	59,2 ± 7,3
Hemácias (células x 10 ³ /mm ³)*	3.292 ± 668	3.839 ± 623
Hemoglobina (g/dl)*	10,5 ± 1,8	12,6 ± 2,3
Volume corpuscular médio (fl)	97,3 ± 8,2	97,7 ± 8,6
Ferro sérico (mg/dl)	62,9 ± 47,3	67,0 ± 34,8
CTLF (mg/dl)*	165,8 ± 110,7	265,9 ± 74,6
Ferritina (ng/ml)*	568 (45,3-1814)	246 (18,4-1577)
Energia ingerida (kcal/dia)	2184,2 ± 879,4	3363,5 ± 1764,6
Ferro ingerido (mg/dia)	19 (10-24,6)	19,7 (4,2-54,2)
Ácido ascórbico ingerido (mg/dia)	96 (11,9-230,7)	121,4 (6,6-520,7)

* p < 0,05; CTLF = capacidade total de ligação do ferro

DISCUSSÃO

No presente estudo, documentou-se que anemia e subnutrição são comuns em adultos com AIDS, sendo mais freqüentes nos pacientes com a síndrome da RFA, resultados similares aos observados em indivíduos chagásicos, falecidos com a síndrome da resposta de fase aguda secundária à sepsis ou ao traumatismo grave⁸. Embora critérios antropométricos sejam mais precisos na definição do marasmo, em que há balanço energético negativo e desgaste progressivo da gordura corporal¹³, o emprego do índice creatinina-altura também permitiu documentar a menor massa muscular nos pacientes com AIDS que desenvolveram RFA.

É provável que parte da maior morbidade e mortalidade associada à AIDS esteja ligada à subnutrição protéica decorrente da resposta de fase aguda, visto que nesta situação também há diminuição do número de linfócitos e da imunocompetência celular, mudanças no padrão de secreção de anticorpos e de proteínas do sistema complemento, menor capacidade de cicatrização, balanço hídrico positivo associado à hipoalbuminemia¹⁵ e alterações eletrolíticas, incluindo hiponatremia e hipofosfatemia⁶. Embora não observados no presente estudo, a má absorção associada com a diarreia crônica e a ingestão alimentar reduzida secundária à

anorexia também podem ser fatores importantes na patogênese da subnutrição de pacientes com AIDS e infecções oportunistas¹⁰. É possível que o tratamento eficaz das infecções secundárias, com maior estabilidade do quadro clínico tenha contribuído para a melhora do apetite e da ingestão alimentar dos pacientes estudados.

As causas de anemia em pacientes HIV são múltiplas¹⁸ e incluem os efeitos inibitórios diretos e indiretos do HIV sobre as células progenitoras (*stem cells*), o aumento da destruição das hemácias e a inibição da medula óssea por patógenos oportunistas, além do efeito de agentes terapêuticos como a zidovudina. Embora os níveis de hemoglobina possam não se correlacionar com os valores de ingestão de ferro obtidos no recordatório alimentar, os resultados do presente estudo indicam que a resposta de fase aguda seria um dos fatores envolvidos na patogênese da anemia de pacientes HIV-positivos.

Na RFA, a anemia e a diminuição da hemoglobina e do ferro circulantes fazem parte da defesa do hospedeiro e decorrem principalmente da menor produção de hemácias e do seqüestro do ferro no fígado, nos músculos e em células do sistema fagocítico mononuclear. Os níveis séricos de ferritina aumentam porque esta proteína tem a capacidade de agregar átomos de ferro, apartando-os para o compartimento de armazenamento do ferro^{2 14}, o que diminuiria a disponibilidade de ferro livre para bactérias e outros microorganismos, otimizando os sistemas bacteriostáticos e bactericidas do soro, linfa e exsudatos^{2 25}. Os dados deste estudo também estão de acordo com a literatura, que indica menores valores de hemoglobina em fases mais

avanzadas da infecção pelo HIV e na concomitância de infecções oportunistas.

Limitações deste trabalho incluem a ausência de dados sobre os níveis séricos de eritropoietina e de histologia da medula óssea dos pacientes estudados. A maioria dos pacientes com graus avançados da infecção pelo HIV apresenta diminuição dos níveis de eritropoietina séricos³; sabe-se também que doses terapêuticas de zidovudina e didanosina podem provocar citopenias, o mesmo ocorrendo com a infecção da medula óssea pelo próprio HIV-1 ou por patógenos oportunistas^{5 11}. Pacientes de ambos os grupos estavam recebendo terapêutica similar, incluindo zidovudina e ácido fólico e a maioria dos casos apresentavam valores médios elevados de volume corpuscular médio, o que torna improvável um efeito preferencial destes medicamentos em pacientes RFA-positivos. Além disso, exceto pela tuberculose pulmonar, as infecções associadas ocorreram com a mesma frequência entre RFA-positivos e RFA-negativos. Entretanto, o esclarecimento desse tópico requer estudos que documentem a resposta de fase aguda em diferentes infecções oportunistas associadas.

Concluindo, os dados do presente estudo indicam que pacientes HIV positivos e com a síndrome da resposta de fase aguda são nutricionalmente mais comprometidos e têm anemia que parece não depender da ingestão recente de ferro. Nesse contexto, a determinação rotineira dos níveis séricos da proteína C reativa poderia auxiliar o médico na escolha adequada da terapêutica, incluindo a precaução na reposição intravenosa de ferro ou sangue e numa expectativa mais realista quanto aos resultados da terapia com eritropoietina recombinante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Benoti P, Bothe A, Gibson G, Schlamm H, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1:11-21, 1977.
2. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, Iotti G, Chiaranda M, Villa S. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Medicine* 15:171-178, 1998.
3. Camacho J, Poveda F, Zamorano AF, Valencia ME, Vazquez JJ, Arnalich F. Serum erythropoietin levels in anaemic patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *British Journal of Haematology* 82:608-614, 1992.
4. Clark LC, Thompson HL. The determination of creatine and creatinine in urine. *Analytical Chemistry* 21:1218-1221, 1949.
5. Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Medical Clinics of North America* 81:449-470, 1997.
6. Cunha DF, Cunha SFC, Piloto PE, Santos NP, Barros JW. Estado nutricional e resposta de fase aguda em pacientes com fratura do terço proximal do fêmur. *Revista Brasileira de Ortopedia* 3:321-324, 1998.
7. Cunha DF, Santos VM, Monteiro JP, Carvalho da Cunha SF. Hypophosphatemia in acute-phase response syndrome patients. Preliminary data. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 24:337-340, 1998.
8. Cunha DF, Vieira CO, Silva GP, Erédia GR, Teixeira VPA. Reação de fase aguda e parasitismo na veia central da

- supra-renal em chagásicos crônicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27:83-86, 1994.
9. Cunha SFC, Bianchi MLP, Cunha DF, Salgado SM, Dutra de Oliveira JE. Ingestão de fibras alimentares em mulheres com constipação intestinal. *Arquivos de Gastroenterologia* 29:137-141, 1992.
 10. Dworkin BM, Wormser GP, Axelrod F, Pierre N, Schwarz E, Schwartz E, Seaton T. Dietary intake in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients with AIDS-related complex, and serologically positive human immunodeficiency virus patients: correlations with nutritional status. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 14:605-609, 1990.
 11. Harris CE, Biggs JC, Concannon AJ, Dodds AJ. Peripheral blood and bone marrow findings in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Pathology* 22:206-211, 1990.
 12. Hecker LM, Kotler DP. Malnutrition in patients with AIDS. *Nutrition Reviews* 48:393-401, 1990.
 13. James WP, Ferro-Luzzi A, Waterlow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. Report of a working party of the International Dietary Energy Consultative Group. *European Journal of Clinical Nutrition* 42:969-981, 1988.
 14. Konijn AM. Iron metabolism in inflammation. *Baillières Clinical Haematology* 7:829-849, 1994.
 15. McMahon MM, Bistran BR. The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition. *Disease-a-Month* 36:373-417, 1990.
 16. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Revisão da definição nacional do caso de AIDS em adultos. Brasília, p.2-5, 1992.
 17. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer* 79:1828-1839, 1997.
 18. Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood* 91:1479-1495, 1998.
 19. Parker JW, Adelsberg B, Azen SP, Boone D, Fletcher MA, Gyrset GF, Hassett J, Kaplan J, Niland JC. Leukocyte immunophenotyping by flow cytometry in a multisite study: standardization, quality control and normal values in the transfusion safety study. *Clinical Immunology and Immunopathology* 55:187-220, 1990.
 20. Sharkey SJ, Sharkey KA, Sutherland LR, Church DL. GI/HIV-study group. Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Retrovirology* 5:1091-1098, 1992.
 21. Sharpstone DR, Ross HM, Gazzard BG. The metabolic response to opportunistic infections in AIDS. *AIDS* 10:1529-1533, 1996.
 22. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, Van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *British Journal of Surgery* 85:41-45, 1998.
 23. Vannucchi H, Marchini JS, dos Santos, JE, Dutra de Oliveira JE. Avaliação antropométrica e bioquímica do estado nutricional. *Medicina, Ribeirão Preto* 17:17-28, 1984.
 24. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 11(supl):73S-78S, 1987.
 25. Ward CG, Bullen JJ, Rogers HJ. Iron and infection: new developments and their implications. *Journal of Trauma* 41:356-364, 1996.