

**MESTRADO INTEGRADO**  
MEDICINA

# **Síndrome do Intestino Curto em Idade Pediátrica: Novas Abordagens**

Mariana Beatriz Mendonça Monteiro

**M**

2022



# **SÍNDROME DO INTESTINO CURTO EM IDADE PEDIÁTRICA: NOVAS ABORDAGENS**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Mariana Beatriz Mendonça Monteiro**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: mary\_ann\_monteiro@hotmail.com

## **Orientador: Dra. Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha**

Assistente Graduada de Pediatria

Serviço de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte, Porto

Docente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: helenamansilha@chporto.min-saude.pt

## **Coorientador: Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins**

Assistente Graduada Sénior de Pediatria

Serviço de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte, Porto

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: esmeralda.martins@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2022

Mariana Beatriz Mendonça Monteiro

Autor: Mariana Beatriz Mendonça Monteiro

Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha

Orientadora: Dra. Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha

Esmeralda Emília Gomes Martins

Coorientadora: Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Helena Maria Castro Moura Ferreira Mansilha, pelos conhecimentos que me transmitiu, dedicação, apoio e disponibilidade desde o primeiro dia de orientação desta dissertação. À minha coorientadora, a Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins, por ter aceite fazer parte desta última etapa do curso.

À minha família, amigos e todos aqueles que fizeram parte do meu percurso académico, de Lisboa ao Porto, pelo suporte incondicional que tornou esta jornada especial.

# RESUMO

## Introdução

A Síndrome do Intestino Curto em idade pediátrica consiste numa miríade complexa de características clínicas decorrentes de insuficiência intestinal como resultado de um intestino de reduzidas dimensões. Desde há algumas décadas que a sobrevivência destes doentes é devida à possibilidade de administração de nutrição parentérica prolongada. No entanto, a complexidade desta patologia e as complicações frequentes e graves a ela associadas geram desafios clínicos às equipas que os seguem.

Recentemente, inovações terapêuticas como análogos do *glucagon-like peptide-2*, o recurso à terapia profilática de fecho dos cateteres centrais e as novas emulsões lipídicas têm revolucionado o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes .

Esta revisão bibliográfica irá assim incidir sobre os mais recentes avanços na abordagem da Síndrome do Intestino Curto em idade pediátrica.

## Objetivos

Revisão bibliográfica dos mais recentes avanços no tratamento e controlo das complicações associadas à Síndrome do Intestino Curto em idade pediátrica, nomeadamente 1) análogos do *glucagon-like peptide-2*; 2) terapia profilática de fecho de cateteres centrais; e 3) as novas emulsões lipídicas.

## Metodologia

A pesquisa de artigos científicos de investigação, tendo como base a plataforma PubMed® e as palavra chave definidas, foi a metodologia utilizada para a redação desta revisão bibliográfica. Foram selecionados artigos em inglês dando prioridade aos artigos entre 2000 e 2021 que se focam nas 3 terapêuticas mencionadas, tanto em idade pediátrica como em adultos, quando pertinente.

## Discussão

O objetivo principal das novas abordagens da síndrome do intestino curto prende-se sempre com o atingimento da autonomia entérica, bem como com a evicção e controlo das

complicações associadas tanto à doença em si como à sua abordagem. Os análogos do GLP-2 por estimulação da massa enterocitária tem vindo a revelar francos benefícios na redução da necessidade de nutrição parentérica; a terapia profilática de fecho de cateter central tem vindo a mostrar-se muito importante na prevenção das infeções dos mesmos; e as novas emulsões lipídicas têm vindo a demonstrar a sua eficácia na regressão da doença hepática associada à nutrição parentérica. Não têm sido descritos efeitos indesejáveis, frequentes e/ou graves com estas terapêuticas inovadoras.

### **Conclusão**

As novas abordagens referidas e exploradas nesta revisão bibliográfica demonstraram diminuir a morbimortalidade da síndrome do intestino curto em idade pediátrica, reduzir as suas complicações e melhorar a qualidade de vida destes doentes. No entanto, serão sempre bem vindos novos estudos com maior robustez estatística que consolidem estes benefícios.

### **Palavras-chave**

“short bowel syndrome”; “pediatrics”; “pediatric intestinal failure”; “intestinal rehabilitation”; “teduglutide”; “lock therapy”; “lipid emulsions”; “intestinal transplant”

# **ABSTRACT**

## **Introduction**

The Short Bowel Syndrome in pediatric patients is a complex pathology with clinical characteristics associated with intestinal insufficiency as a result of a reduced dimension intestine. For some decades, the survival of these patients is due to the possibility of administering prolonged parenteral nutrition. However, the complexity of this pathology and the frequent and serious complications associated with it generate clinical challenges for the teams that follow them.

Recently, therapeutic innovations like glucagon-like peptide-2 analogs, the resource to central catheter lock therapy and the new lipidic emulsions have revolutionized the prognosis and quality of life of these patients.

This literature review will focus on the most recent advances in the approach to Short Bowel Syndrome in the pediatric age.

## **Objectives**

Literature review of the most recent advances in the treatment and complications control associated with Short Bowel Syndrome in pediatric age, in particular 1) glucagon-like peptide-2 analogs; 2) central catheter lock therapy; and 3) the new lipidic emulsions.

## **Methodology**

The search for scientific research articles, using PubMed®'s platform and the keywords defined, was the methodology used to redact this literature review. Thus, English articles that were more appropriate to the approached theme were selected, giving priority to those between 2000 and 2021, that focused on the 3 mentioned therapies, both in pediatric age and adults, when pertinent.

## **Discussion**

The main goal of the new approaches to short bowel syndrome was to achieve enteral autonomy, as well as avoid and control the complications associated with the disease and with

its management. GLP-2 analogs by stimulating the enterocyte mass have been revealing frank benefits in the reduction in the need for parental nutrition; central catheter lock therapy has shown to be very important in preventing catheter infections; and new lipidic emulsions have been demonstrating their effectiveness in repressing the parenteral nutrition hepatic disease. No undesirable, frequent and/or serious effects have been reported with these innovative therapies.

## **Conclusion**

The new approaches mentioned and explored in this literature review have been shown to reduce morbidity and mortality of short bowel syndrome in pediatric age, reduce its complications and improve the patients' quality of life. However, further studies with greater statistical robustness that consolidate these benefits will always be welcome.

## **Keywords**

“short bowel syndrome”; “pediatrics”; “pediatric intestinal failure”; “intestinal rehabilitation”; “teduglutide”; “lock therapy”; “lipid emulsions”; “intestinal transplant”

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AGE-** ácidos gordos essenciais

**ALT-** alanina aminotransferase

**APRI-** índice da razão AST/ plaquetas

**AST-** aspartato aminotransferase

**CVC-** cateter venoso central

**DHA-** ácido docosahexaenóico

**DHAFI-** doença hepática associada à falência intestinal

**DHANP-** doença hepática associada à nutrição parentérica

**ELA-** emulsão lipídica com azeite

**ELC-** emulsão lipídica combinada

**EL MCT/LCT-** emulsão lipídica de triglicerídeos de cadeia média e de cadeia longa

**ELOP-** emulsão lipídica de óleo de peixe

**ELOS-** emulsão lipídica de óleo de soja

**EPA-** ácido eicosapentaenóico

**FI-** falência intestinal

**GLP-2-** *glucagon-like peptide*

**IACV-** infeção associada ao cateter vascular

**LCT-** triglicerídeos de cadeia longa

**LILT-** *Longitudinal Intestinal Lengthening Technique*

**MCT-** triglicerídeos de cadeia média

**NE-** nutrição entérica

**NP-** nutrição parentérica

**SIC-** Síndrome do Intestino Curto

**STEP-** *Serial transverse enteroplasty*

**TE-** terapia de fecho de cateter central com etanol

**TT-** terapia de fecho de cateter central com taurolidina

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>i</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>vi</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>5</b>
<b>NOVAS ABORDAGENS</b> .....	<b>6</b>
<b>Análogos do GLP-2</b> .....	<b>6</b>
Adaptação Intestinal e Hormonas Intestinais .....	6
Teduglutido .....	7
Conclusões e limitações .....	8
<b>Terapia Profilática de Fecho de Cateteres Centrais</b> .....	<b>9</b>
Infeções associadas ao cateter vascular (IAVC) .....	9
Prevenção das IACV .....	9
Terapia de fecho de cateter central com Etanol (TE).....	10
Terapia de fecho de cateter central com Taurolidina (TT).....	11
Conclusões e limitações .....	12
<b>Emulsões Lipídicas</b> .....	<b>13</b>
Doença hepática associada à nutrição parentérica .....	13
Emulsão lipídica de óleo de soja (ELOS)- Intralipid® .....	14
Emulsão lipídica de triglicerídeos de cadeia média e de triglicerídeos de cadeia longa (EL MCT/LCT) - Lipofundin® MCT/LCT .....	15
Emulsão lipídica com azeite (ELA)- ClinOleic® .....	15
Emulsão lipídica combinada (ELC)- SmofLipid® .....	16
Emulsão lipídica de óleo de peixe (ELOP)- Omegaven® .....	17
Conclusões e limitações .....	18
<b>CONCLUSÃO FINAL</b> .....	<b>19</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>24</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela I- Etiologias da SIC em idade pediátrica .....	20
Tabela II- Composição das emulsões lipídicas .....	21

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- LILT.....	22
Figura 2- STEP .....	23

## INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino curto (SIC) consiste numa miríade complexa de características clínicas decorrentes de insuficiência intestinal como resultado de um intestino de reduzidas dimensões, após procedimentos cirúrgicos de ressecção intestinal massiva, em qualquer idade. Tal pode ser consequência da correção de malformações congénitas gastrointestinais, como a gastrosquisis ou a atresia intestinal, quer consequência de uma causa adquirida como a ressecção cirúrgica extensa do intestino, por enterocolite necrotizante, sendo esta a causa mais comum e responsável por cerca de um terço dos casos (Tabela 1). A sua incidência ronda assim os 3 a 5 por 100.000 partos por ano<sup>1</sup>. Para além disso, foi demonstrado igualmente que a sua incidência é superior em recém-nascidos pré-termo comparativamente com os recém-nascidos de termo<sup>2</sup>, sendo mais prevalente em recém-nascidos com peso à nascença inferior<sup>3</sup>.

Esta condição está associada a uma perda substancial da massa enterocitária com diminuição da absorção intestinal, manifestando-se por desequilíbrios hidroeletrólíticos, intolerância digestiva (diarreia induzida por má absorção, vômitos), malnutrição e défices nutricionais específicos, dependendo estas manifestações da secção anatómica do intestino ressecada e do comprimento e capacidade absorptiva da porção remanescente. Os fatores que determinam a gravidade da SIC incluem assim as semanas de gestação a que ocorreu o parto, o local de ressecção intestinal, a preservação da válvula ileocecal e a presença de cólon<sup>4</sup>. É de um modo geral considerado que o comprimento intestinal mínimo para aspirar à autonomia intestinal em idade pediátrica é de aproximadamente 40 cm com a válvula ileocecal intacta. A ressecção é classificada consoante o comprimento intestinal residual: curta quando persiste 100-150 cm, extensa quando persiste 40-100 cm e massiva quando persiste menos de 40 cm de intestino, tendo em conta que ao nascimento o seu comprimento normal do intestino é de cerca de 250 cm<sup>5</sup>. Relativamente à preservação da válvula ileocecal, várias razões têm vindo a ser apresentadas sobre a sua importância, nomeadamente o facto de atuar como barreira à translocação de bactérias do conteúdo cólico, particularmente no sentido retrógrado, e atrasar o trânsito intestinal<sup>6</sup>.

Desta forma, a SIC é uma das principais causas de falência intestinal nesta faixa etária, ou seja, a função intestinal residual passa a ser insuficiente para suprir as necessidades nutricionais e hídricas que o organismo necessita. Segundo a NASPGAHN, a definição de falência intestinal (FI) implica a necessidade de nutrição parentérica (NP) prolongada (por mais de 60 dias) devido a disfunção ou ressecção intestinal (comprimento intestinal remanescente inferior a

25% do expectável)<sup>7</sup>. Tal culmina numa quebra da homeostasia intestinal como um todo, sendo necessário um período de tempo mais ou menos longo de adaptação intestinal, que pode cursar com grande instabilidade clínica associada a um défice de macronutrientes, vitaminas e minerais, comprometendo o anabolismo<sup>8</sup>.

É assim necessário suporte nutricional parentérico para a sobrevivência destes doentes e para garantir as suas necessidades nutricionais e de fluídos, cuja duração se pode prolongar por vários anos e portanto, em algumas crianças de forma crónica<sup>9</sup>. Assim, o fornecimento nutricional por via parentérica obviará o circuito entérico enquanto este não possa ser utilizado pelo menos na sua máxima capacidade, dando o tempo necessário ao processo de readaptação do intestino remanescente. A NP com este propósito é geralmente veiculada através de cateter venoso central (CVC). Estes podem ser tunelizados, não tunelizados, implantáveis ou de inserção periférica, devendo ser adequados à duração do regime terapêutico e características individuais do doente<sup>10</sup>. No entanto, a NP de longa duração está associada a uma variedade de complicações que advêm do uso prolongado do CVC, como as infecciosas, trombóticas e mecânicas, bem como a sua contribuição para o desenvolvimento da doença hepática associada à falência intestinal (DHAFI)<sup>11</sup>. Para além disso, também importa ter em conta o impacto psicossocial e na qualidade de vida da nutrição parentérica domiciliária de longa duração, numa criança e adolescente em desenvolvimento, bem como no seu entorno familiar, escolar e comunitário.

O objetivo do clínico é suportar o processo de adaptação intestinal da melhor forma e tornar este processo mais célere, diminuindo sempre que possível a dependência a longo prazo da NP, de forma a atingir autonomia entérica; a par, deve ser assegurado o melhor crescimento e desenvolvimento em idade pediátrica e deve ser feita a prevenção das complicações associadas tanto à patologia em si, como as decorrentes do suporte nutricional parentérico<sup>12</sup>. É igualmente importante o início precoce da nutrição entérica (NE), logo após ressecção intestinal, mesmo que sem qualquer intuito nutricional (nutrição trófica), uma vez que esta promove o processo de adaptação intestinal através de vários mecanismos tróficos da mucosa, como a hiperplasia e a estimulação da secreção hormonal gastrointestinal e de secreções pancreaticobiliares<sup>13</sup>. Para além disso, também importa ter em conta o impacto psicossocial e na qualidade de vida da nutrição parentérica domiciliária de longa duração, numa criança e adolescente em desenvolvimento, bem como no seu entorno familiar, escolar e comunitário.

Nos últimos 50 anos, assistiu-se a uma grande evolução na perspetiva da orientação clínica destes doentes, surgindo opções terapêuticas alternativas e/ou adjuvantes como a

cirurgia de reconstrução intestinal e o transplante intestinal que apesar de parecerem promissores, os resultados não têm correspondido à expectativa inicial. De facto, a complexidade dos procedimentos cirúrgicos, as taxas de complicações e as taxas de sobrevivência destas técnicas não têm melhorado com o tempo. Assim, apenas em alguns casos muito particulares poderá ser ponderada a realização deste tipo de cirurgias reconstrutivas gastrointestinais autólogas de forma a aumentar a superfície absorptiva e corrigir algumas alterações anatomofuncionais existentes, sempre com o objetivo de atingir a autonomia intestinal. Correspondem a procedimentos de alongamento intestinal, como a *Longitudinal Intestinal Lengthening Technique* (LILT) e a *Serial transverse enteroplasty* (STEP)<sup>14,15</sup>. A LILT (Ilustração 1) consiste na divisão de um intestino gravemente dilatado, criando dois lúmenes de diâmetro inferior e duplicando assim o comprimento original do segmento intestinal. O STEP (Ilustração 2) por sua vez recorre a cortes transversais que criam um lúmen mais estreito e com maior comprimento<sup>16</sup>; pretender-se-á reduzir a estase de intestinos gravemente dilatados, permitindo possivelmente diminuir a presença de disbiose (que por sua vez tem impacto negativo na digestão e absorção de nutrientes)<sup>17</sup>. No entanto, os seus potenciais benefícios permanecem controversos, uma vez que existe risco de necrose e dano mesentérico, bem como de redilatação com insucesso no aumento da absorção intestinal, sendo assim abordagens que não permitem suspender a nutrição parentérica e com morbimortalidade considerável<sup>16</sup>. A escolha do tipo de cirurgia a realizar deve ter em conta as necessidades do paciente e a experiência do cirurgião, de forma a obter o melhor resultado possível.

O transplante intestinal pode ser igualmente tentado como último recurso nestes doentes, no entanto é um procedimento cuja eficácia não tem vindo a melhorar nos últimos anos. A sobrevivência geral destes doentes aos 10 anos pós-transplante é de cerca de 52% e a do enxerto de cerca de 33%, com um período médio entre o transplante e a morte de 4 meses, e mantendo em cerca de 40% dependência da NP. O equilíbrio entre a imunossupressão e as infeções e rejeição do enxerto é complicado, bem como a retransplantação é um processo difícil com elevada taxa de mortalidade<sup>18</sup>.

Em contraponto, tem sido dada relevância crescente à organização e estruturação de equipas multidisciplinares especializadas e de centros de reabilitação intestinal de forma a assegurar uma dinâmica terapêutica de seguimento personalizada e de proximidade no suporte do doente e família. Assim, a combinação do *expertise* de diversas áreas médicas e cirúrgicas, como a pediatria e nutrição, a cirurgia pediátrica, a gastroenterologia pediátrica, a pedopsiquiatrias, bem como de outras valências como os serviços farmacêuticos, a enfermagem especializada e o serviço social, permitirá uma abordagem mais abrangente e holística de toda

a complexidade da síndrome do intestino curto em idade pediátrica e essa sim, parece fazer diferença no prognóstico e qualidade de vida.

As inovações terapêuticas mais recentes incluem o teduglutido, um análogo recombinante humano do *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) que tem revelado bons resultados na promoção da adaptação intestinal e diminuição da necessidade de suporte nutricional parentérico, permitindo aspirar à autonomia intestinal num número significativo de casos. Também o recurso à terapia profilática de fecho dos cateteres centrais (*lock therapy*) nomeadamente com etanol ou taurolidina tem vindo a reduzir as infeções sistémicas relacionadas com o cateter. Ainda, os benefícios associados às novas emulsões lipídicas e a sua capacidade de reduzir a patologia hepática associada à nutrição parentérica, têm demonstrado um papel relevante na melhoria da sobrevida e qualidade de vida destes doentes.

Assim, serão apresentadas e discutidas estas novas abordagens da SIC em idade pediátrica, que apesar de se tratar de uma patologia rara apresenta uma morbimortalidade elevada, salientando que uma boa gestão e acompanhamento destes casos pode melhorar a autonomia e *outcome* clínico e pessoal destes doentes, bem como dar apoio e facilitar o papel dos seus cuidadores.

## **OBJETIVOS**

Revisão bibliográfica dos mais recentes avanços no tratamento e controlo das complicações associadas à Síndrome do Intestino Curto em idade pediátrica, nomeadamente:

- 1) uso de análogos do GLP-2;
- 2) terapia profilática de fecho de cateteres centrais, nomeadamente com etanol e taurolidina;
- 3) as novas emulsões lipídicas.

Igualmente será feita uma análise crítica e integração do estado da arte neste tema, dando especial relevo aos seus benefícios e limitações apresentados na literatura.

## **METODOLOGIA**

A metodologia utilizada para a redação desta revisão bibliográfica baseou-se na pesquisa de artigos científicos, tendo como base a plataforma PubMed® e as palavras-chave definidas: “short bowel syndrome”; “pediatrics”; “pediatric intestinal failure”; “intestinal rehabilitation”; “teduglutide”; “lock therapy”; “lipid emulsions”; “intestinal transplant”. Foram selecionados artigos científicos de investigação, revisão e meta-análise na língua inglesa que melhor abordam o tema em discussão, dando prioridade aos artigos publicados entre 2000 e 2021 e realizados com doentes em idade pediátrica. No entanto, e sempre que relevante e pertinente, foram igualmente mencionados estudos realizados em adultos e de outros anos, bem como foi realizada a pesquisa direta de artigos mencionados na bibliografia consultada.

# NOVAS ABORDAGENS

## Análogos do GLP-2

### Adaptação Intestinal e Hormonas Intestinais

Após a ressecção, o intestino remanescente sofre um processo chamado de adaptação intestinal, dependente da anatomia do intestino remanescente e da expressão e função de fatores de crescimento e hormonas que estimulam a mucosa. Este corresponde a uma resposta compensatória que pode durar meses e envolve alterações morfológicas e funcionais que aumentam a área da superfície absorptiva bem como maximizam a função intestinal. Estas modificações incluem aumento da altura das vilosidades e da profundidade das criptas, aumento do calibre intestinal, aumento do número de enterócitos, hiperplasia do epitélio intestinal e aumento da expressão de proteínas de transporte epiteliais. A extensão deste processo depende de vários fatores como a idade e o estado nutricional do doente, a anatomia e extensão do intestino remanescente e a história natural da doença subjacente<sup>19</sup>.

As hormonas intestinais, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e glucagon-like peptide-2 (GLP-2), são produzidas e libertadas pelas células enteroendócrinas do intestino. No caso da GLP-1, esta promove uma assimilação eficiente de nutrientes e controlo da proliferação dos ilhéus pancreáticos. A GLP-2 é co-secretada com a GLP-1 e regula a absorção intestinal e permeabilidade da mucosa<sup>20</sup>. Esta *glucagon-like peptide-2* (GLP-2), é produzida pelas células L intestinais, em resposta à presença de nutrientes no lúmen, principalmente ácidos gordos livres de cadeia longa e hidratos de carbono<sup>21</sup>. O interesse existente nesta molécula advém dos seus efeitos na promoção da expansão da mucosa intestinal, tanto ao nível da profundidade das criptas como do comprimento das vilosidades<sup>22</sup>, o que culmina assim com o aumento da área de absorção de nutrientes e fluídos. Para além disso apresenta igualmente outras propriedades como a redução da apoptose dos enterócitos, inibição da secreção ácida e esvaziamento gástrico e estimulação do fluxo sanguíneo intestinal e portal<sup>23</sup>.

## Teduglutido

Pela importância descrita acima da hormona GLP-2 foi criado um seu análogo recombinante tendo como base as suas características, o teduglutido. Este foi aprovado pela FDA e EMA (Gattex® e Revestive®, respetivamente) em 2012<sup>24</sup>, tendo sido posteriormente homologada a sua utilização acima do ano de idade. Este fármaco é assim a primeira hormona intestinal disponível para fins terapêuticos.

O teduglutido é muito semelhante à GLP-2, sendo a única diferença entre ambos a substituição de um aminoácido de alanina por um de glicina na segunda posição do N-terminal. Esta característica confere-lhe resistência à degradação *in vivo* pela enzima dipeptidil peptidase-IV, resultando numa semivida superior<sup>25</sup>: o GLP-2 endógeno tem uma semi-vida de cerca de 7 minutos<sup>20</sup>, enquanto o teduglutido tem uma semivida de cerca de 2 horas (embora pareça ser inferior nas crianças). É produzido com recurso a uma estirpe de *Escherichia coli* modificada por tecnologia de DNA recombinante. Liga-se ao recetores de GLP-2 do intestino e ativa a libertação de múltiplos mediadores como *insulin-like growth factor 1*, óxido nítrico e *keratinocyte growth factor* levando aos mesmo efeitos do GLP-2 endógeno. O teduglutido é administrado por via subcutânea, atingindo a sua concentração máxima em cerca de 3-5 horas e com uma biodisponibilidade de 88%<sup>25</sup>.

### Estudos científicos que suportam o seu uso

A segurança e eficácia do Teduglutido® foi avaliada num estudo clínico de fase III com uma duração de 24 semanas, com crianças da América do Norte e da Europa. Os resultados obtidos pareceram demonstrar uma redução superior em pelo menos 20% do volume de NP nos grupos tratados com teduglutido comparativamente aos controlos. Para além disto, também ocorreu redução do volume e calorias da NP com aumento substancial do volume e calorias de NE. Quanto ao nível de citrulina sérica verificou-se uma subida deste, tradutora de um aumento da massa epitelial intestinal, mas que 4 semanas após descontinuação do teduglutido diminuiu para os valores basais, reforçando a ideia de que é necessário um tratamento contínuo para manter o efeito trófico no epitélio intestinal. Os efeitos adversos foram ligeiros, tendo incluído dor abdominal e reação no local de injeção, não tendo nenhum levado a descontinuação do fármaco nem morte. Por fim, um total de 5 doentes dentro dos 50 a realizarem terapêutica com teduglutido atingiram autonomia entérica<sup>26</sup>. Em Espanha, Boluda et al., sugeriram igualmente

uma relação entre o tratamento com Teduglutido® e o atingimento de autonomia entérica. Seguiram 17 doentes pediátricos com FI associada a SIC a realizar tratamento com teduglutido. Os resultados observados incluíram o atingimento de autonomia intestinal por parte de 10 dos doentes, diminuição da necessidade de NP e calorías, com valores de citrulina sem alterações significativas. Estes autores não relataram igualmente efeitos adversos relevantes<sup>27</sup>.

Relativamente às alterações histológicas decorrentes da utilização do Teduglutido®, um estudo realizado por Tappenden et al. sugeriu um aumento significativo da altura das vilosidades intestinais e um aumento da concentração de RNA da mucosa intestinal<sup>28</sup>.

Relativamente ao impacto económico, o custo aproximado do teduglutido é de \$300,000 por ano por doente nos EUA. No entanto, parece ter uma boa relação custo/benefício, uma vez que o tratamento de um doente com FI associada a SIC pode variar entre \$150 e 500,000 por ano por doente<sup>29</sup>; de realçar que o benefício que pode advir em termos de qualidade de vida destas crianças não é quantificável.

### **Conclusões e limitações**

Em suma, estudos recentes realizados em doentes pediátricos sugerem que o teduglutido é eficaz na diminuição das necessidades de nutrição parentérica e em alguns casos pode cursar com atingimento de autonomia entérica. Para além disso, verificou-se igualmente tratar-se de um fármaco seguro com poucos efeitos adversos. Assim sendo, é promissor o seu uso, reduzindo indiretamente os efeitos adversos associados à utilização de cateter venoso central e assegurando um impacto muito positivo na qualidade de vida destes doentes ao promover autonomia entérica<sup>12</sup>.

## **Terapia Profilática de Fecho de Cateteres Centrais**

### **Infeções associadas ao cateter vascular (IACV)**

A mais prevalente das complicações associadas ao CVC de longa duração é a Infeção Associada ao Cateter Vascular (IACV). Thomas et al., relataram uma incidência de 6.3 IACV por 1000 dias de cateter<sup>30</sup>, no entanto é necessário ter em conta o paciente e as variáveis do cateter, quando se interpretam estes valores epidemiológicos. No caso das crianças com SIC e falência intestinal, a necessidade de acesso diário para administração de NP e colheitas de sangue para análise aumentam o risco infeccioso, bem como a translocação de bactérias através de um intestino dilatado, com dismotilidade e mucosa inflamada, e portanto com compromisso da barreira intestinal<sup>31</sup>. Estas infeções estão frequentemente associadas à formação de um biofilme no cateter, ou seja, de uma matriz constituída por plaquetas, plasma e fibrinogénio na qual os microrganismos se desenvolvem e atingem assim a corrente sanguínea<sup>32</sup>. As IACV apresentam uma elevada morbidade e mortalidade, bem com a necessidade de substituição do cateter vascular a miúdo, com perda progressiva de locais anatómicos para a sua colocação, pondo a vida destes doentes em risco<sup>33</sup>. Para além disso, acarretam elevados custos em saúde com necessidade de internamentos frequentes e/ou prolongados<sup>34</sup>.

Deste modo, é de extrema importância definir estratégias que permitam uma melhor abordagem e prevenção desta infeção, de forma a reduzir a morbidade e as readmissões hospitalares.

### **Prevenção das IACV**

Diversos métodos e técnicas são utilizados na prevenção das IACV, como a lavagem das mãos com técnica assética, inserção estéril do cateter, preparação da pele com técnica assética antes da inserção do cateter venoso com clorexidina a 0,5% antes da inserção e substituição atempada do penso que deve ser transparente para melhor monitorização de alterações no local de inserção. Para tal, é importante a educação e treino dos profissionais de saúde envolvidos, bem como dos cuidadores, antecipando a necessidade de nutrição parentérica domiciliária, e uma correta seleção do cateter e do local de inserção consoante o doente em causa<sup>33</sup>. No

período neonatal e em crianças pequenas os CVC devem ser colocados periféricamente, sendo desta forma mais seguro do que a punção venosa central direta<sup>35</sup>.

A solução mais recentemente estudada e usada pela escola americana, com eficácia satisfatória na profilaxia e tratamento destas infeções é a instilação de uma solução de etanol no cateter venoso. Para além desta, na Europa é maioritariamente utilizada a taurolidina como solução para fecho de cateter central, uma vez que previne a formação do biofilme e apresenta um grande espectro de ação bactericida e antifúngica.

### **Terapia de fecho de cateter central com Etanol (TE)**

O etanol apresenta propriedades bactericidas e fungicidas, demonstradas em estudos *in vitro*<sup>36</sup>, ajudando na prevenção de infeção quando instilado em cateteres venosos centrais. A técnica envolve preencher gradualmente o lúmen do cateter com uma solução constituída por etanol e permitir que a mesma permaneça durante um certo período de tempo no seu interior enquanto o cateter está em repouso, sem ser utilizado, de forma a esterilizá-lo, sendo posteriormente removido aquando da sua próxima utilização<sup>32</sup>. O etanol provoca a desnaturação não específica de proteínas e apresenta como benefício o facto de não provocar resistência antibacteriana<sup>37</sup>. Foi demonstrado que numa concentração de 70% apresenta características bactericidas em biofilmes após 4 horas de permanência na linha central<sup>36</sup>.

Em vários estudos de investigação, a TE na faixa etária pediátrica aparenta reduzir as taxas de IACV e conseqüentemente a necessidade de substituição do cateter central. Num estudo multicêntrico prospetivo, realizado de 2014 a 2018, um único curso de TE a 70%, diariamente durante 2 a 4 horas ao longo de 7 dias, pareceu ser eficaz na diminuição do número de IACV em 88% dos casos<sup>38</sup>. Mouw et al. observaram igualmente uma aparente redução das IACV, de 11.15 infeções por mil dias de cateter para 2.06 infeções por mil dias de cateter com a utilização de TE por 4 a 14 horas, durante um total de 1937 dias de cateter num CVC de silicone<sup>39</sup>.

A sua implementação no domicílio foi igualmente estudada por Ardura et al., que avaliaram a taxa de IACV e variáveis de segurança, como o número de inserções de CVC, reparações dos mesmos e hospitalizações, antes e depois da implementação da profilaxia com TE. Os resultados sugeriram uma diminuição das taxas de IACV, de 6.99 por mil dias de cateter para 0.42 infeções por mil dias de cateter após implementação da profilaxia com TE, a média de

inserções de CVC foi inferior ( $p=0.001$ ), no entanto não existiram diferenças estatisticamente significativas no número total de admissões hospitalares<sup>40</sup>.

Numa revisão retrospectiva de 23 crianças dependentes de nutrição parentérica, a instalação de TE a 70%, 3 vezes por semana, pareceu ser igualmente segura e eficaz na redução da taxa de infecção, com uma diminuição de 9.9 por mil dias de cateter antes da TE para 2.1 por mil dias de cateter durante a terapia. No entanto, verificou-se que nos doentes sem distúrbios da motilidade intestinal a redução foi de uma média de 9.9 infeções para 0 infeções por mil dias de cateter, enquanto os doentes com distúrbio da motilidade intestinal mantiveram uma elevada taxa de infeções, com uma média de 7.2 infeções por mil dias de cateter. Tal diferença pode estar associada a um défice do sistema imunitário dos doentes com distúrbios da motilidade intestinal, bem como a um sobrecrescimento bacteriano intestinal e fenómenos de translocação bacteriana<sup>41</sup>.

Apesar da diminuição da taxa de IACV, a utilização de TE pode apresentar efeitos adversos associados ao etanol, como náuseas, letargia ou alteração do estado mental, bem como efeitos mecânicos desta substância no cateter, tal como a degradação da linha, trombose e necessidade de substituição do CVC. No entanto, a prevalência destes efeitos é variável parecendo ser inferior em linhas centrais com diâmetro superior<sup>42</sup>. Estes efeitos adversos podem ser relevantes, no entanto deve-se ressaltar que foram acontecimentos raros, transitórios e com boa resposta ao tratamento dirigido.

### **Terapia de fecho de cateter central com Taurolidina (TT)**

A TT é uma solução a 2% que atua como agente antimicrobiano e antifúngico. A taurolidina liga-se de forma irreversível à parede celular dos microrganismos prevenindo assim a sua adesão às superfícies biológicas, bem como a formação de biofilme, o que permite reduzir a colonização bacteriana dos cateteres<sup>43</sup>.

Chu et al. observaram uma redução das IACV aquando da utilização de TT em comparação com soluções de heparina, de 8.6 para 1.1 infeções por mil dias de cateter, com uma duração média de 16.4 meses do período livre de infeção. Demonstraram assim uma provável eficácia da taurolidina na redução das IACV<sup>44</sup>. Em 2005, foi igualmente verificado este decréscimo, de 10.8 para 0.8 infeções por mil dias de cateter, num estudo que abordou a

utilização de taurolidina diariamente no domicílio, em doentes com infeções recorrentes<sup>45</sup>. Simon et al. avaliaram o mesmo efeito em doentes pediátricos a realizar quimioterapia; de facto nos doentes com o cateter central com heparina verificaram uma taxa de 47% infeções, enquanto os doentes com taurolidina uma percentagem de 12% de infeções, durante o período de vigilância<sup>46</sup>. Tal sugere uma eficácia na prevenção de IACV em crianças com o sistema imunitário comprometido.

O período livre de infeção com recurso à taurolidina pareceu igualmente superior a Bisseling et al., após a realização de um estudo clínico randomizado controlado, no qual foram comparados doentes que mantiveram nutrição parentérica com heparina (grupo controlo) e os que substituíram por taurolidina. No grupo da taurolidina apenas ocorreu 1 reinfeção num espaço temporal de 5370 dias de cateter, enquanto no grupo controlo 10 reinfeções foram observadas em 4939 dias de cateter.<sup>47</sup>

Os estudos supracitados não demonstraram ocorrência de efeitos adversos com a TT, nem presumível resistência bacteriana, o que revela possível segurança em doentes com nutrição parentérica de longa duração.

### **Conclusões e limitações**

Os diversos estudos realizados nesta temática sugerem a segurança e eficácia de um regime de TE na prevenção das IACV. A terapia com etanol deve ser ponderada caso a caso uma vez que pode apresentar complicações como as mencionadas anteriormente, que não invalidam a sua utilização (parecendo os benefícios superiores aos risco), devendo no entanto estar consciente da possibilidade do seu desenvolvimento e da capacidade de resolução das mesmas.

Relativamente à TT, estudos pareceram demonstrar uma redução igualmente eficaz das IACV com recurso à taurolidina, sem risco de indução de resistência bacteriana nem efeitos adversos. Desta forma, a evidência sugere a recomendação da utilização de taurolidina em crianças com NP de longa duração e que apresentam septicemias recorrentes.

## **Emulsões Lipídicas**

Ao longo dos últimos anos foram desenvolvidas diversas emulsões lipídicas para administração parentérica com composições diferentes, variando quanto ao conteúdo em ácidos gordos polinsaturados ( $\omega$ -3 e  $\omega$ -6), monoinsaturados e saturados, bem como à fonte de origem dos mesmos, desde a soja, ao coco, ao azeite e ao peixe. A composição das emulsões lipídicas encontra-se descrita na Tabela 2. As características diversas destas emulsões lipídicas que integram a nutrição parentérica parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da doença hepática associada à nutrição parentérica (DHANP).

### **Doença hepática associada à nutrição parentérica**

A DHANP, igualmente denominada de DHAFI, é definida pela presença de colestase com bilirrubina direta  $\geq 2$  mg/dl, durante pelo menos 2 semanas consecutivas, que não esteja associada a sépsis ou obstrução biliar<sup>48</sup>. Apesar da etiopatogenia desta patologia ser desconhecida, será certamente multifatorial, existindo fatores de risco, como a precocidade de início de NP, maior duração de NP, maior taxa de IACV, desequilíbrio na composição da NP<sup>49</sup>, ausência de nutrição entérica e a presença de fitoesteróis e outras características das emulsões lipídicas intravenosas<sup>50</sup>.

A sua apresentação pode variar entre colestase, esteatose, fibrose e cirrose com hipertensão portal e coagulopatia<sup>49</sup>. As estratégias usadas para prevenir e tratar a DHANP incluem iniciar nutrição entérica (pelo menos trófica), ciclar a NP (períodos inferiores a 24h), prevenir as IACV e a gestão do uso de emulsões lipídicas intravenosas disponíveis<sup>51,52</sup>.

## Emulsão lipídica de óleo de soja (ELOS)- Intralipid®

As ELOS foram as primeiras a ser utilizadas na nutrição parentérica como fonte de lípidos, com o objetivo de prevenir o déficit de ácidos gordos<sup>53</sup>, em particular os ácidos gordos essenciais, bem como contribuir para a carga calórica sendo os macronutrientes mais energéticos<sup>54</sup>. No entanto, as emulsões lipídicas sendo indispensáveis acarretam alguns problemas, podendo incluir componentes que provocam lesão hepática, dos quais se destacam os ácidos gordos polinsaturados  $\omega$ -6 (apesar de essenciais) e os fitoesteróis. Os primeiros encontram-se em grande quantidade nestas emulsões e são precursores de citocinas pró-inflamatórias<sup>55</sup>. Os segundos são esteróis derivados das plantas estando assim em maior concentração nos óleos vegetais (em diferentes proporções consoante o óleo em questão)<sup>56</sup> sendo as emulsões lipídicas à base de óleo de soja as que terão maior teor destes componentes. A primeira emulsão lipídica criada a partir da soja (Intralipid 20%) apresenta um conteúdo de fitoesteróis de cerca de 224 mg por 100g de emulsão<sup>57</sup>.

O efeito dos fitoesteróis no fígado tem vindo a ser estudado, nomeadamente a associação entre a fitoesterolemia e a colestase hepática. Clayton et al observaram maiores concentrações de fitoesteróis plasmáticos e uma possível incidência superior de doença hepática colestatia em crianças que receberam NP com maior concentração de lípidos, utilizando ELOS<sup>58</sup>. Llop et al verificaram uma maior concentração sérica de fitoesteróis em doentes com NP do que nos controlos ( $55.4 \pm 6.2$  vs  $14.8 \pm 2.3$   $\mu\text{g/mL}$ ), bem como uma provável correlação significativa desta com uma bilirrubina total e aspartato aminotransferase (AST) superiores<sup>59</sup>. Mutanen et al sugeriram igualmente a associação entre valores superiores de fitoesteróis e inflamação portal e colestase hepática<sup>60</sup>. Desta forma, foi demonstrado em diversos estudos que um maior conteúdo em fitoesteróis, da emulsão lipídica da NP, está associado a uma maior concentração destes no plasma bem como ao desenvolvimento de alterações hepáticas.

A estratégia de redução lipídica (ELOS a 1g/kg/d) foi aplicada de forma a minimizar a incidência de DHANP, em crianças dependentes de NP a longo prazo. No estudo de Sanchez et al., uma menor dose de ELOS ( $1.25 \pm 0.38$  g/kg/d vs  $2.1 \pm 0.39$  g/kg/d) provocou uma provável diminuição significativa da incidência de DHANP (43% para 22%), em relação a pacientes que receberam a dose *standard* de lípidos, bem como uma redução da hiperbilirrubinemia conjugada<sup>61</sup>. No entanto, Nehra et al compararam a utilização da dose de 1 g/kg/d e de 2-3 g/kg/d neste tipo de pacientes, não tendo sido demonstrada uma diferença significativa na

incidência de DHANP entre os 2 grupos (43.8% no grupo de 2-3 g/kg/d vs 51.7% no grupo de 1 g/kg/d)<sup>62</sup>.

### **Emulsão lipídica de triglicerídeos de cadeia média e de triglicerídeos de cadeia longa (EL MCT/LCT) - Lipofundin® MCT/LCT**

A Lipofundin® é uma emulsão lipídica constituída por triglicerídeos de cadeia média (MCT) e por triglicerídeos de cadeia longa (LCT). A mistura original combina MCT de óleo de coco (50%) e LCT de óleo de soja (50%), com um rácio de  $\omega$ -6 :  $\omega$ -3 de 7:1<sup>63</sup>.

Relativamente ao seu impacto na função hepática, Pichler et al. avaliaram a utilização de Lipofundin® e Smoflipid® em 127 crianças com FI (74 das quais previamente tratadas com Intralipid®), tendo-se verificado com ambas as emulsões lipídicas uma redução significativa dos valores da alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina, o que sugere que a adição que MCT e LCT ao óleo de soja confere um perfil menos hepatotóxico<sup>64</sup>.

Comparativamente à ELOS, a EL MCT/LCT parece melhorar a função imunitária<sup>65</sup> e cursa com uma menor beta-oxidação dos ácidos gordos essenciais (AGE), apesar de ambas as emulsões fornecerem valores plasmáticos de AGE semelhantes<sup>66</sup>. No entanto apresenta efeitos adversos como hipertrigliceridemia na infusão inicial, provavelmente devida a uma hidrólise mais rápida dos MCT e geração de cetonas que podem induzir um aumento da produção de insulina<sup>63</sup>.

### **Emulsão lipídica com azeite (ELA)- ClinOleic®**

A emulsão lipídica com base no azeite consiste numa alternativa com um maior conteúdo em  $\alpha$ -tocoferol (componente com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias) e menor teor em ácidos gordos polinsaturados ómega 6, aspetos que garantem uma maior proteção contra o dano oxidativo, por redução da peroxidação lipídica<sup>67</sup>. O ClinOleic® corresponde assim a uma mistura de azeite com óleo de soja, numa proporção de 80:20. A sua utilização apresenta

algumas possíveis vantagens na função hepática, *stress* oxidativo e função imunitária nas crianças dependentes de NP de longa duração<sup>68</sup>.

A ELA parece ser clinicamente segura, bem tolerada e sem impacto negativo na função hepática tanto em crianças prematuras<sup>69</sup>, como entre os 1 e 9 anos de idade<sup>70</sup>. Relativamente à sua repercussão no sistema imune, estudos *in vitro* sugeriram que a sua utilização poderia ter um efeito imunossupressor inferior às outras emulsões lipídicas, mantendo uma imunidade protetora e redução da resposta inflamatória<sup>71,72</sup>, características benéficas para estas crianças com maior risco de infeções e sépsis.

Por fim, é de ter em conta que o seu rácio de ómega 6:3 é de 9:1, com níveis de ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) muito baixos, sendo estes essenciais no desenvolvimento do tecido nervoso e da retina, o que em recém-nascidos prematuros é um tópico relevante<sup>73</sup>. Para além disso, a morbimortalidade, nesta faixa etária, aquando da utilização da ELA em comparação com as outras emulsões lipídicas é semelhante<sup>74</sup>.

#### **Emulsão lipídica combinada (ELC)- SmofLipid®**

Existem igualmente emulsões constituídas por uma combinação de diversos óleos, com um perfil lipídico mais diverso. A SmofLipid® contém óleo de soja (30%), azeite (25%), óleo de coco (30%) e óleo de peixe (15%)<sup>75</sup>. Em comparação com a ELOS contém menos fitoesteróis e ácidos gordos pro-inflamatórios e concentrações superiores de DHA, EPA e  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E)<sup>76</sup>. É igualmente importante salientar que estudos demonstraram ser necessária uma dose de pelo menos 2 g/kg/d de forma a prevenir e tratar o défice de AGE<sup>77,78</sup>.

Um estudo observacional retrospectivo comparou crianças com FI que receberam SMOFlipid® vs Intralipid® relativamente à função hepática. Neste verificou-se um nível de bilirrubina conjugada inferior nos que receberam SMOFlipid® (13 vs 37  $\mu\text{mol/L}$ , aos 3 meses), o que sugere um menor impacto hepático desta fórmula lipídica<sup>79</sup>.

Esta mesma emulsão foi igualmente estudada em pacientes pediátricos a realizar NP a longo prazo. Verificou-se uma diferença significativa na concentração de bilirrubina total ao 29º dia ( $-1.5 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$  no grupo que recebeu SmofLipid® 20% vs  $2.3 \pm 3.5 \mu\text{mol/L}$  no grupo que recebeu Intralipid® 20%), bem como um aumento no grupo SmofLipid® dos ácidos gordos EPA

e DHA, do rácio  $\omega$ -3 :  $\omega$ -6 e da concentração de  $\alpha$ -tocoferol plasmática. Tais resultados pareceram demonstrar segurança e boa tolerabilidade desta fórmula lipídica<sup>80</sup>.

### **Emulsão lipídica de óleo de peixe (ELOP)- Omegaven®**

Uma das fontes de lípidos utilizada e estudada é o óleo de peixe, como complemento para prevenir e tratar a DHAFI. Este apresenta uma maior concentração de  $\alpha$ -tocoferol antioxidante e ácidos gordos  $\omega$ -3 anti-inflamatórios, uma menor quantidade de ácidos gordos  $\omega$ -6, bem como não apresenta fitoesteróis, sendo que estas características parecem estar associadas a uma redução do risco de lesão hepática e melhoria da sua função<sup>81</sup>. No entanto, não são emulsões lipídicas completas e não podem ser usadas exclusivamente por períodos prolongados. Assim, apesar da melhoria da função hepática, foi posto em causa o óleo de peixe como única fonte de gordura destas crianças e se poderia causar défice de AGE e consequente comprometimento do crescimento. No entanto, Meijer *et al* demonstraram que a utilização de ELOP a 1g/kg/d como única fonte lipídica de calorías permite obter ácidos gordos suficientes (de forma a prevenir défice de AGE), com um rácio  $\omega$ -3:  $\omega$ -6 otimizado e crescimento adequado, durante uma duração média de 3.8 meses com NP exclusiva e Omegaven® em monoterapia<sup>82</sup>.

Um estudo retrospectivo analisou o efeito da combinação de óleo de peixe puro (10% Omegaven) com emulsão lipídica de 3ª geração (20% SmofLipid) na função hepática de crianças com NP de longo prazo. Foi assim verificada uma redução das concentrações média de bilirrubina total (de 22.23  $\mu$ mol/L para 10.26  $\mu$ mol/L) e direta (8.55  $\mu$ mol/L para 6.84  $\mu$ mol/L), bem como dos valores de ALT, AST e gama glutamil transferase, o que pareceu demonstrar que esta mistura de emulsão lipídica se apresenta como uma opção no tratamento de complicações hepáticas neste tipo de pacientes<sup>75</sup>.

Em 2021, foi igualmente estudada a utilização de emulsão de óleo de peixe em crianças com DHAFI. Para tal foi comparado o índice da razão AST/ plaquetas (APRI), um marcador não-invasivo de fibrose hepática, e taxas de transplante hepático e mortalidade entre crianças com DHAFI às quais foi administrada uma emulsão de óleo de peixe e controlos históricos nos quais foi administrada uma ELOS a 20%. Verificou-se assim que nos pacientes tratados com emulsão de óleo de peixe existiu uma resolução da colestase superior (65% vs 16% dos controlos), redução da bilirrubina direta, AST e ALT, diminuição do APRI (de 1.235 para 0.758, sendo que nos que receberam ELOS aumentou), necessidade de transplante hepático menor (4% vs 12%) mas taxa de mortalidade semelhante entre o grupo com administração de ELOP e o grupo com

ELOS. Demonstrou-se desta forma que o recurso a óleo de peixe pode ser uma fonte lipídica preferível em crianças com DHAFI cuja bilirrubina direta atinga um valor de 2 mg/dL, mas sem benefício em termos de sobrevida<sup>83</sup>.

Nandivada et al demonstrou que após terapêutica com óleo de peixe puro, numa dose de 1 g/kg/d, com intuito de tratar DHAFI, os parâmetros séricos hepáticos se mantiveram baixos. O valor médio do APRI diminuiu de  $1.9 \pm 1.8$  para  $0.5 \pm 0.3$  aos 12 meses pós resolução da colestase. As transaminases também diminuíram após resolução da colestase, mantendo-se igualmente baixas, bem como o valor médio de bilirrubina direta. Estes dados foram revelantes uma vez que estes pacientes não necessitaram de transplante hepático a longo prazo, o que demonstra a ausência de progressão da doença hepática aquando da utilização de ELOP<sup>84</sup>.

### **Conclusões e limitações**

As ELOS tem sido consideradas um fator preponderante no desenvolvimento e progressão da DHANP. Tal facto está associado à quantidade substancial de ácidos gordos  $\omega$ -6 e fitoesteróis que promovem inflamação e contribuem para a lesão hepática. Os estudos que têm decorrido nos últimos anos permitiram a formulação de novas emulsões lipídicas, as quais poderão prevenir ou atrasar o início de complicações hepáticas, que podem ter um grande impacto e aumento da morbilidade destes doentes. A utilização de ELOP, rica em  $\omega$ -3 é considerada uma emulsão complementar à ELOS, bem como uma terapia de resgate no caso da doença hepática avançada, devendo ser apenas utilizadas por períodos curtos.

Algumas das limitações associadas a estas emulsões e aos estudos realizados acerca das mesmas incluem a utilização de amostras pequenas e estudos de curta duração sem avaliação a longo prazo dos efeitos causados. Desta forma, estudos no futuro que avaliem a incidência de DHANP, aquando da utilização destas novas emulsões, a longo prazo poderão ser benéficos, tanto quanto ao estudo da progressão ou total remissão da doença, como ao desenvolvimento físico e neurocognitivo destas crianças.

## CONCLUSÃO FINAL

Uma abordagem individualizada dos doentes com SIC em idade pediátrica é fulcral de forma a lhes proporcionar não só maiores taxas de sobrevivência mas sobretudo melhor qualidade de vida, tendo em conta os desafios inerentes a esta complexa patologia. Desta forma, a abordagem de cada doente deve ser personalizada e o seguimento continuado por uma equipa multidisciplinar especializada na área.

O objetivo principal na gestão clínica desta patologia é a aquisição de autonomia entérica através de programas de reabilitação intestinal. Ao longo dos anos verificou-se uma diminuição da morbimortalidade destes casos devido aos avanços decorridos na sua abordagem. Um dos parâmetros chave da gestão destes doentes é a nutrição parentérica, que embora lhes tenha garantido a sobrevida, também trouxe complicações com necessidade de resolução e prevenção das mesmas. Alguns doentes, apesar de sujeitos a uma terapêutica médica agressiva e otimizada, nunca atingem a autonomia intestinal e por isso, sempre em risco de desenvolver complicações que impactem o prognóstico.

O teduglutido, um análogo do GLP-2, apresenta-se como um fármaco que permite diminuir a necessidade de nutrição parentérica (tanto em volume como em número de dias por semana) e em alguns casos até aspirar à autonomia intestinal, parecendo ter perfil seguro e eficaz em crianças. A terapia profilática de fecho de cateter central com etanol ou taurolidina parece permitir reduzir a taxa de IACV, uma das principais causas de morbimortalidade destas crianças, culminando assim numa utilização mais segura do cateter venoso central, essencial para a nutrição parentérica prolongada. Por fim, a DHANP com etiopatogenia complexa, de entre as quais poderá estar a utilização de uma composição lipídica lesiva para o fígado, diminuiu drasticamente após o surgimento de novas emulsões lipídicas com menor quantidade de fitoesteróis e  $\omega$ -6, como é o caso das emulsões que têm por base o óleo de peixe, azeite ou uma combinação de óleos de várias fontes. Apesar dos resultados maioritariamente positivos dos estudos mencionados nesta revisão bibliográfica, continuam a ser necessários mais estudos de investigação nesta área, nomeadamente maiores amostras e maior duração de seguimento, de forma a avaliar o impacto destas terapêuticas a longo prazo, uma vez que ainda estamos numa fase precoce da sua utilização.

Por fim, é de salientar que o doente pediátrico com SIC para além da sua estabilidade clínica necessita de um garante de que possa cumprir de forma adequada o crescimento, maturação biológica e desenvolvimento cognitivo inerentes à sua condição.

## ANEXOS

### Tabelas

Tabela I- Etiologias da SIC em idade pediátrica

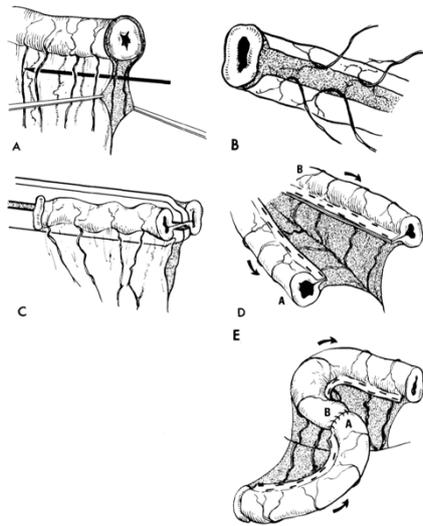
<b>Causas congénitas</b>	<b>Causas adquiridas</b>
Vólvulo intestinal	Enterocolite necrotizante
Atresia intestinal	
Gastrosquisis	
Doença de Hirschsprung	

Tabela II- Composição das emulsões lipídicas

<b>Emulsão Lipídica</b>	<b>Intralipid®</b>	<b>Lipofundin®</b>	<b>ClinOleic®</b>	<b>SmofLipid®</b>	<b>Omegaven®</b>
Óleo de soja	100%	50%	20%	30%	-
Azeite	-	-	80%	25%	-
Óleo de coco	-	50%	-	30%	-
Óleo de peixe	-	-	-	15%	100%
Rácio $\omega$ -6: $\omega$ -3	7:1	7:1	9:1	2.5:1	1:8
Fitoesteróis ( $\mu$ cg/m)	439.07 $\pm$ 5.72	278.14 $\pm$ 5.09	274.38 $\pm$ 2.6	207	NR
$\alpha$ -tocoferol (mg/L)	38	85 $\pm$ 20	32	200	150-296

NR- não reportado. Adaptado de Sadu Singh BK, Narayanan SS, Khor BH, et al. Composition and Functionality of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: Examining Evidence in Clinical Applications. *Front Pharmacol.* 2020;11:506.; Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776-792.

## Figuras



A- Separação das duas camadas do mesentério, que contém os vasos sanguíneos, para metade da circunferência do intestino. B- Criação de um túnel mesentérico para divisão do intestino dilatado. C,D- Divisão do intestino dilatado com agrafador cirúrgico em duas peças separadas, com metade do tamanho da ansa original dilatada. E- É realizada anastomose das duas ansas intestinais de forma isoperistáltica. (Retirado de *Bianchi A. Intestinal loop lengthening—A technique for increasing small intestinal length. J Pediatr Surg. 1980;15(2):145-151* com permissão de Elsevier)

Figura 1- LILT

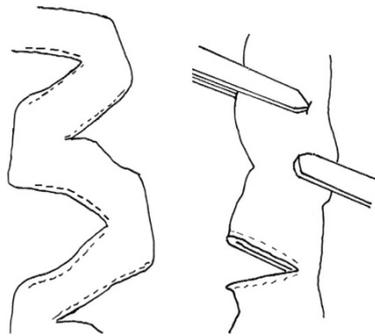


Figura 2- STEP

Aplicação transversa sérica, em lados alternados, de agrafador linear, a meia distância do bordo mesentérico e do anti-mesentérico, criando um zig-zag mais comprido, com lúmen mais estreito, que ao longo do tempo endireita. (Retirado de Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1794-1805 com permissão de Elsevier)

## BIBLIOGRAFIA

1. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, Bassas S, Siddiqi MF, Moore NM. Short Bowel Syndrome: Parenteral Nutrition Versus Intestinal Transplantation. Where Are We Today? *Dig Dis Sci.* 2007;52(4):876-892.
2. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg.* 2004;39(5):690-695.
3. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ, for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Very Low Birth Weight Preterm Infants With Surgical Short Bowel Syndrome: Incidence, Morbidity and Mortality, and Growth Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics.* 2008;122(3):e573-e582.
4. Bhatia J, Gates A, Parish A. Medical management of short gut syndrome. *J Perinatol.* 2010;30(S1):S2-S5.
5. Guerrero-Fernandez J, Cárton Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domingues J. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría.* 6ª edição. Editorial Médica Panamericana; 2018.
6. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr.* 1991;119(1):18-23.
7. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):588-596.
8. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(2):103-112.
9. Muto M, Kaji T, Onishi S, Yano K, Yamada W, Ieiri S. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surg Today.* Published online January 19, 2021.
10. Recomendações de boas práticas: Acessos Vasculares Centrais.pdf. Acedido a 22/05/2022. [https://www.aeop.pt/ficheiros/AVC.Doc.Final\\_.pdf](https://www.aeop.pt/ficheiros/AVC.Doc.Final_.pdf)
11. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and Cholestasis in Neonates with Intestinal Resection and Long-Term Parenteral Nutrition: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(2):131-137.
12. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short Bowel Syndrome: Highlights of Patient Management, Quality of Life, and Survival. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(4):427-437.
13. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, de Koning BAE, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):249-261.
14. Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1794-1805.

15. Lauro A, Coletta R, Morabito A. Restoring gut physiology in short bowel patients: from bench to clinical application of autologous intestinal reconstructive procedures. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):785-796.
16. Rege A. The Surgical Approach to Short Bowel Syndrome - Autologous Reconstruction versus Transplantation. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):1-1.
17. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(4):303.
18. Lacaille F, Irtan S, Dupic L, et al. Twenty-eight years of intestinal transplantation in Paris: experience of the oldest European center. *Transpl Int*. 2017;30(2):178-186.
19. Cisler JJ, Buchman AL. Intestinal Adaptation in Short Bowel Syndrome: *J Investig Med*. 2005;53(8):402-413.
20. Drucker DJ. Gut adaptation and the glucagon-like peptides. *Gut*. 2002;50(3):428-435.
21. Sigalet DL. Advances in glucagon like peptide-2 therapy. physiology, current indications and future directions. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(4):237-241.
22. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(15):7911-7916.
23. Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, Larsen S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):314-319.
24. Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(1):14-20.
25. Rosete BE, Wendel D, Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(7):727-733.
26. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(4):621-631.
27. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, et al. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: First Real-life Data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(6):734-739.
28. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide Enhances Structural Adaptation of the Small Intestinal Mucosa in Patients With Short Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):602-607.
29. Vipperla K, O'Keefe S. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block. *Clin Exp Gastroenterol*. Published online December 2014:489.
30. Thomas D, Parameswaran N, Harish BN. Catheter related blood stream infections in the paediatric intensive care unit: A descriptive study. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(3):135-139.
31. Modi BP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure and Vascular Access. *Surg Clin North Am*. 2012;92(3):729-743.
32. Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED. Ethanol Lock Technique: Review of the Literature.

*Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(11):1096-1108.

33. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162-e193.
34. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital\*: *Crit Care Med.* 2006;34(8):2084-2089.
35. Uygun I, Okur MH, Otcu S, Ozturk H. Peripherally inserted central catheters in the neonatal period. *Acta Cir Bras.* 2011;26(5):404-411.
36. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent microorganisms. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):193-196.
37. John BK, Khan MA, Speerhas R, et al. Ethanol Lock Therapy in Reducing Catheter-Related Bloodstream Infections in Adult Home Parenteral Nutrition Patients: Results of a Retrospective Study. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(5):10.
38. Chiba M, Yonekura T, Kaji T, et al. Ethanol lock therapy in pediatric patients: A multicenter prospective study. *Pediatr Int.* 2020;62(3):379-385.
39. Mouw E, Chessman K, Leshner A, Tagge E. Use of an ethanol lock to prevent catheter-related infections in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):1025-1029.
40. Ardura MI, Lewis J, Tansmore JL, Harp PL, Dienhart MC, Balint JP. Central Catheter-Associated Bloodstream Infection Reduction With Ethanol Lock Prophylaxis in Pediatric Intestinal Failure: Broadening Quality Improvement Initiatives From Hospital to Home. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):324.
41. Jones BA, Hull MA, Richardson DS, et al. Efficacy of ethanol locks in reducing central venous catheter infections in pediatric patients with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1287-1293.
42. Abu-El-Haija M, Schultz J, Rahhal RM. Effects of 70% Ethanol Locks on Rates of Central Line Infection, Thrombosis, Breakage, and Replacement in Pediatric Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):703-708.
43. Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, et al. Activities of Taurolidine In Vitro and in Experimental Enterococcal Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1720-1724.
44. Chu HP, Brind J, Tomar R, Hill S. Significant Reduction in Central Venous Catheter-related Bloodstream Infections in Children on HPN After Starting Treatment With Taurolidine Line Lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(4):403-407.
45. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: The key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr.* 2005;24(3):462-465.
46. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):102.
47. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in

patients on home parenteral nutrition: A heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr.* 2010;29(4):464-468.

48. Han SM, Knell J, Henry O, et al. Long-Term Outcomes and Disease Burden of Neonatal Onset Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Surg.* 2020;55(1):164-168.

49. Peyret B, Collardeau S, Touzet S, et al. Prevalence of liver complications in children receiving long-term parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(6):743-749.

50. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, et al. Parenteral nutrition—Related cholestasis in postsurgical neonates: Multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg.* 1996;31(4):604-606.

51. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, et al. Reversal of intestinal failure—associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg.* 2010;45(1):84-88.

52. Sigalet D, Boctor D, Robertson M, et al. Improved Outcomes in Paediatric Intestinal Failure with Aggressive Prevention of Liver Disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(06):348-353.

53. Gramlich L, Meddings L, Alberda C, et al. Essential Fatty Acid Deficiency in 2015: The Impact of Novel Intravenous Lipid Emulsions. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39(1\_suppl):61S-66S.

54. Schloerb PR. Glucose in Parenteral Nutrition: A Survey of US Medical Centers. *J Parenter Enter Nutr.* 2004;28(6):447-452.

55. Wales PW, Allen N, Worthington P, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition—Associated Liver Disease. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(5):538-557.

56. Yang R, Xue L, Zhang L, et al. Phytosterol Contents of Edible Oils and Their Contributions to Estimated Phytosterol Intake in the Chinese Diet. *Foods.* 2019;8(8):334.

57. Saubion J. The Role of Sterols in Lipid Emulsions for Parenteral Nutrition. *Nutrition.* 1998;14(5):477-478.

58. Clayton PT, Bowron A, Mills A, Milla J. Phytosterolemia in Children With Parenteral Nutrition- Associated Cholestatic Liver Disease. 1993;105(6):8.

59. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1145-1152.

60. Mutanen A, Nissinen MJ, Lohi J, Heikkilä P, Gylling H, Pakarinen MP. Serum plant sterols, cholestanol, and cholesterol precursors associate with histological liver injury in pediatric onset intestinal failure. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1085-1094.

61. Sanchez SE, Braun LP, Mercer LD, Sherrill M, Stevens J, Javid PJ. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *J Pediatr Surg.* 2013;48(3):573-578.

62. Nehra D, Fallon EM, Carlson SJ, et al. Provision of a Soy-Based Intravenous Lipid Emulsion at 1 g/kg/d Does Not Prevent Cholestasis in Neonates. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(4):498-505.

63. Sadu Singh BK, Narayanan SS, Khor BH, et al. Composition and Functionality of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: Examining Evidence in Clinical Applications. *Front Pharmacol.*

2020;11:506.

64. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(10):1161-1167.
65. Gogos CA, Kalfarentzos FE, Zoumbos NC. Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(1):119-122.
66. Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res.* 2006;47(2):404-411.
67. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(3):319-323.
68. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):165-174.
69. Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, et al. Parenteral Fat Emulsions Based on Olive and Soybean Oils: A Randomized Clinical Trial in Preterm Infants: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(2):161-167.
70. Goulet O, de Potter S, Antébi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):338-345.
71. Granato D, Blum S, Rössle C, Le Boucher J, Malnoë A, Dutot G. Effects of Parenteral Lipid Emulsions With Different Fatty Acid Composition on Immune Cell Functions In Vitro. *J Parenter Enter Nutr.* 2000;24(2):113-118.
72. Reimund JM, Scheer O, Muller CD, Pinna G, Duclos B, Baumann R. In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1324-1332.
73. Salama GSA, Kaabneh MAF, Almasaeed MN, Alquran MIA. Intravenous Lipids for Preterm Infants: A Review. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015;9:CMPed.S21161.
74. Zübarioğlu AU, Dursun M. Comparison of Alternative Lipid Emulsions on Morbidities in Very-Low-Birth-Weight Preterms. *Indian J Pediatr.* 2021;88(9):905-911.
75. Danko M, Żyła-Pawlak A, Książyk J, et al. A Retrospective Analysis of the Effect of Combination of Pure Fish Oil with Third Generation Lipid Emulsion on Liver Function in Children on Long-Term Parenteral Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(10):2495.
76. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Adv Nutr.* 2015;6(5):600-610.
77. Memon N, Hussein K, Hegyi T, Herdt A, Griffin IJ. Essential Fatty Acid Deficiency with SMOFlipid Reduction in an Infant with Intestinal Failure-Associated Liver Disease: Case Report. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(3):438-441.
78. Carey AN, Rudie C, Mitchell PD, Raphael BP, Gura KM, Puder M. Essential Fatty Acid Status in Surgical Infants Receiving Parenteral Nutrition With a Composite Lipid Emulsion: A Case Series. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(2):305-310.

79. Belza C, Wales JC, Courtney-Martin G, Silva N, Avitzur Y, Wales PW. An Observational Study of Smoflipid vs Intralipid on the Evolution of Intestinal Failure–Associated Liver Disease in Infants With Intestinal Failure. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(4):688-696.
80. Goulet O, Antébi H, Wolf C, et al. A New Intravenous Fat Emulsion Containing Soybean Oil, Medium-Chain Triglycerides, Olive Oil, and Fish Oil: A Single-Center, Double-Blind Randomized Study on Efficacy and Safety in Pediatric Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2010;34(5):485-495.
81. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of  $\omega$ -3 fish oil: *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):334-340.
82. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral Fish Oil as Monotherapy Prevents Essential Fatty Acid Deficiency in Parenteral Nutrition–dependent Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):212-218.
83. Gura KM, Premkumar MH, Calkins KL, Puder M. Fish Oil Emulsion Reduces Liver Injury and Liver Transplantation in Children with Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Multicenter Integrated Study. *J Pediatr.* 2021;230:46-54.e2.
84. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, et al. The Natural History of Cirrhosis From Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease After Resolution of Cholestasis With Parenteral Fish Oil Therapy. *Ann Surg.* 2015;261(1):172-179.

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

