

Suplementação de carnitina em nutrição parenteral neonatal: uma revisão sistemática

Carnitine supplementation in neonatal parenteral nutrition: a systematic review

DOI: 10.37111/braspenj.2021.36.4.14

Amanda Rubino Lotto¹
Mário Cícero Falcão²

Unitermos:

Carnitina. Nutrição parenteral. Revisão sistemática. Recém-nascido.

Keywords:

Carnitine. Parenteral nutrition. Systematic review. Infant, newborn.

Endereço para correspondência

Amanda Rubino Lotto
Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar
647 – Cerqueira César – São Paulo, SP, Brasil –
CEP: 05403-000
E-mail: amanda.lotto@hc.fm.usp.br

Submissão:

25 de outubro de 2021

Aceito para publicação:

19 de novembro de 2021

RESUMO

Introdução: Recém-nascidos apresentam deficiência de carnitina, quando em uso de nutrição parenteral sem esse nutriente. Essa deficiência pode diminuir a oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias. **Objetivos:** Avaliar os efeitos da suplementação de carnitina em recém-nascidos recebendo nutrição parenteral por meio de uma revisão sistemática. **Método:** As seguintes bases de dados eletrônicas foram consultadas retrospectivamente, de 2020 até 2000: Medline/PubMed, Cochrane, Scopus, Embase, SciELO e Lilacs, utilizando-se as seguintes palavras-chave: carnitina (*carnitine*) combinada com nutrição parenteral (*parenteral nutrition*) e recém-nascido (*infant newborn*). A presente busca se limitou aos artigos escritos em inglês e português. **Resultados:** Nas bases de dados pesquisadas, foram selecionados 140 artigos após leitura do título e resumo/*abstract*. Destes, 14 estudos foram catalogados para leitura completa e análise, sendo selecionados 6 artigos (4 randomizados e controlados, 1 revisão sistemática e 1 estudo caso-controle). A análise dessas pesquisas demonstrou que, apesar de ocorrer elevação da carnitina plasmática, não houve nenhum benefício clínico para os recém-nascidos, como ganho de peso, diminuição do tempo de internação hospitalar e diminuição de morbidade (apneia, infecção e retinopatia da prematuridade) e mortalidade. **Conclusões:** Os resultados obtidos nessa revisão sistemática não fundamentam a adição rotineira de carnitina na nutrição parenteral no período neonatal.

ABSTRACT

Introduction: Newborn infants have carnitine deficiency when using parenteral nutrition without carnitine. This deficiency can decrease the oxidation of fatty acids in mitochondria. **Objectives:** To value the effects of carnitine supplementation in newborns receiving parenteral nutrition through a systematic review. **Methods:** The following electronic databases were retrospectively consulted from 2020 to 2000: Medline/PubMed, Cochrane, Scopus, Embase, SciELO and Lilacs, using the following keywords: carnitine combined with parenteral nutrition and newborn nutrition. The present search was limited to articles written in English and Portuguese. **Results:** In databases surveyed, 140 articles were selected after reading the title and abstract. Of these, 14 studies were catalogued for complete reading and analysis. Six researches (4 randomized, controlled, 1 systematic review and 1 case-control study) were selected. The analysis of these studies showed that, despite the increase in plasma carnitine, there was no clinical benefit for the newborns, such as weight gain, decreased hospital stay and decreased morbidity (apnea, infection, and retinopathy of prematurity) and mortality. **Conclusions:** The results obtained in this systematic review do not support the routine addition of carnitine in parenteral nutrition in the neonatal period.

1. Médica Preceptora de Neonatologia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas - Instituto da Criança e do Adolescente, São Paulo, SP, Brasil.
2. Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Professor Colaborador da Disciplina de Neonatologia do Departamento de Pediatria - Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas - Instituto da Criança e do Adolescente, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Carnitina é um nutriente sintetizado em fígado e rins, a partir dos aminoácidos metionina e lisina. Esta síntese envolve uma série de reações bioquímicas, dependentes de diversos cofatores, destacando-se ácido ascórbico, ferro e vitaminas do complexo B^{1,2}.

Recém-nascidos e lactentes jovens têm maior risco de apresentar deficiência de carnitina devido a uma menor atividade de uma das principais enzimas envolvidas nesse processo, a butirobetano hidroxilase. Indivíduos com insuficiência hepática ou renal, bem como aqueles com deficiência de qualquer um dos cofatores, podem não estar aptos a sintetizar carnitina^{3,4}.

Carnitina é armazenada na musculatura esquelética, coração, fígado, cérebro e rins, além do plasma⁵. O estoque de carnitina em recém-nascidos é aproximadamente 25-50% menor, quando comparados a adultos. Recém-nascidos pré-termo possuem, ainda, menor estoque tecidual desse nutriente. As causas desse baixo estoque seriam: diminuição da capacidade de síntese, somada a menores estoques teciduais e deficiente passagem de carnitina pela placenta, sabendo-se que essa passagem ocorre no terceiro trimestre da gestação³.

Um dos papéis principais da carnitina é no mecanismo de oxidação de ácidos graxos. Sem a facilitação da carnitina, os ácidos graxos de cadeia longa são incapazes de atravessar a membrana mitocondrial para sofrerem a beta-oxidação lipídica e consequente produção de energia. A carnitina também está envolvida na oxidação de ácidos graxos de cadeia média^{5,6}.

Sob a ação da Acil Transferase I, a carnitina se liga à Acil CoA no citosol da mitocôndria, liberando CoA e formando a Acil Carnitina, que está pronta para o transporte pela Carnitina Translocase através da membrana mitocondrial. Dentro da mitocôndria, a carnitina é removida da Acil Carnitina pela Acil Transferase, deixando a Acil CoA disponível para a beta-oxidação².

Além de mediar o transporte dos ácidos graxos de cadeia longa, a carnitina possui outras três funções distintas: garantir uma reserva de CoA, tanto no citosol quanto na membrana da mitocôndria, necessário para diversos processos metabólicos, incluindo o Ciclo de Krebs, cetogênese e gliconeogênese. A formação de Acil Carnitina também é importante para a remoção da Acil CoA do interior da célula, para posterior eliminação pelos rins e fígado. Esse transporte de Acil Carnitina para o meio extracelular é importante por dois motivos: manter a disponibilidade de CoA na membrana da mitocôndria e proteger a célula de níveis tóxicos de Acil CoA^{2,4}.

A carnitina está presente em dietas de origem animal: carnes e derivados do leite. O leite humano é uma boa fonte

de carnitina - assumindo que a mãe possui níveis normais de carnitina. As fórmulas infantis são suplementadas com carnitina em doses semelhantes às encontradas no leite humano. As soluções de nutrição parenteral utilizadas na prática clínica não contêm carnitina⁶.

O benefício da suplementação de carnitina na nutrição pediátrica é pouco esclarecido. É sabido que nutrição parenteral sem carnitina em recém-nascidos de termo ou pré-termo resulta em menores concentrações plasmáticas de carnitina. Além disso, os recém-nascidos e lactentes são incapazes de manter produções endógenas em níveis adequados, dependendo de suprimento exógeno^{3,4}.

Na prática clínica, é difícil quantificar o status da carnitina, porque a quantidade circulante não reflete os estoques nos tecidos. A relevância clínica dos baixos níveis de carnitina é incerta. Estudos *in vitro* sugerem que a oxidação de ácidos graxos sofre prejuízo quando os níveis de carnitina nos tecidos estão abaixo de 10% do esperado². Sintomas clínicos de deficiência de carnitina em recém-nascidos e lactentes recebendo nutrição parenteral prolongada sem adição de carnitina não foram descritos^{3,4}.

Estudos realizados nas últimas décadas sugerem que pacientes pediátricos, especificamente recém-nascidos e lactentes jovens, apresentam deficiência de carnitina, quando em uso de nutrição parenteral sem carnitina. Suplementação de carnitina resultou em melhora da oxidação de ácidos graxos, porém, os dados disponíveis não são claros quanto aos benefícios e nos desfechos em longo prazo dos recém-nascidos. Além disso, a concentração de carnitina no sangue não corresponde à disponibilidade em plasma e tecidos, necessitando de métodos mais acurados para essa avaliação⁷.

Assim, essa pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de carnitina em recém-nascidos recebendo nutrição parenteral, descrevendo benefícios e riscos, bem como dosagens e formas de administração, por meio de uma revisão sistemática.

MÉTODO

A realização dessa revisão sistemática envolveu quatro pesquisadores, que avaliaram, de forma independente, a qualidade metodológica de cada artigo selecionado. Foi elaborado um protocolo de pesquisa que incluiu os seguintes itens: critérios de busca, critérios de inclusão e exclusão de cada artigo, desfechos, verificação da confiabilidade dos resultados, qualidade dos estudos e adequação do tratamento estatístico utilizado⁸.

A busca da evidência teve início com a definição de termos ou palavras-chave, seguida das estratégias de busca, definição das bases de dados e de outras fontes de

informação a serem pesquisadas⁹. Para tanto, as seguintes bases de dados eletrônicas foram consultadas retrospectivamente, de 2020 até o ano de 2000: Medline/PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Cochrane Library, Scopus, Embase Indexing, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Lilacs (*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), utilizando-se as seguintes palavras-chave: carnitina (*carnitine*) combinada com nutrição parenteral (*parenteral nutrition*) e recém-nascido (*infant newborn*). A presente busca se limitou aos artigos escritos em inglês e português.

A primeira fase da seleção dos estudos compreendeu a avaliação dos títulos e dos resumos (*abstracts*) por, pelo menos, dois pesquisadores, de forma independente e cega, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo de pesquisa¹⁰. Quando o título e/ou o resumo eram esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra, para não correr o risco de excluir estudos importantes da revisão sistemática⁸.

Todos os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por, no mínimo, dois autores, conforme os seguintes critérios: (1) ano de publicação, (2) ranking do periódico publicado, (3) tipo de estudo, (4) tamanho amostral, (5) dose de carnitina suplementada, (6) desfechos, para posterior análise minuciosa.

RESULTADOS

A Figura 1 demonstra a pesquisa nas bases de dados selecionadas, entre os anos de 2000 e 2020.

A busca inicial, aplicando-se os descritores/*keywords* carnitina/*carnitine* AND recém-nascido/*newborn infant* e utilizando-se somente a leitura do título da publicação, resultou em: Medline/PubMed (378 resultados), Cochrane Library (6), Scopus (680), Embase Indexing (153), SciELO (0) e Lilacs (0), perfazendo 1219 documentos.

O passo seguinte foi refazer a mesma busca, usando os seguintes descritores/*keywords*: carnitina/*carnitine* AND nutrição parenteral/*parenteral nutrition*, onde se encontrou: Medline/PubMed (27 resultados), Cochrane Library (29), Scopus (76), Embase Indexing (88), SciELO (0) e Lilacs (0), totalizando 140 documentos após exclusão dos artigos em duplicata, dos quais foram selecionados 44 artigos após a leitura do resumo/*abstract* (Tabela 1).

A Tabela 1 apresenta os resultados iniciais das buscas nas referidas bases de dados, assim como os artigos selecionados para se finalizar a revisão sistemática.

Tabela 1 – Estudos selecionados após leitura de título e resumo/*abstract*.

Base de dados	Resultados	Selecionados
Medline/PubMed	27	14
Cochrane Library	29	6
Scopus	76	14
Embase Indexing	88	10
SciELO	—	—
Lilacs	—	—
Total	140	44

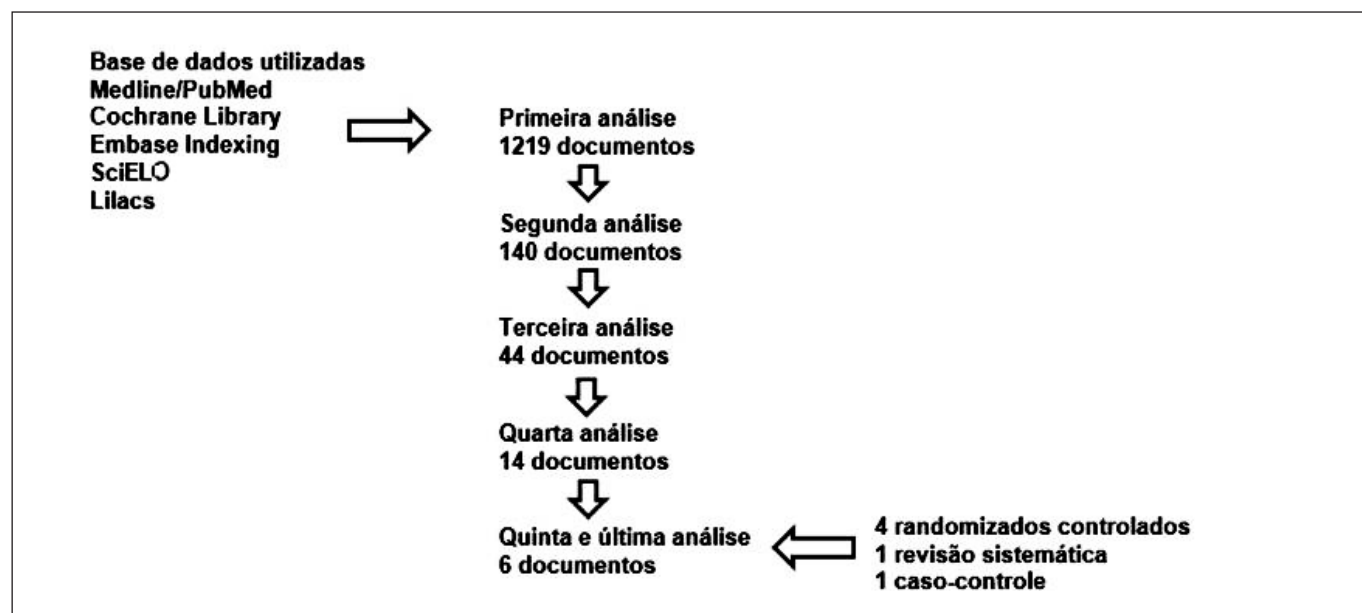


Figura 1 - Diagrama esquematizado da busca dos artigos.

Dos 44 artigos selecionados pela leitura de título e resumo/abstract, 14 estudos foram selecionados para leitura integral, por, pelo menos, dois pesquisadores, para se analisar com critério metodologia, análise estatística e desfechos. A Tabela 2 resume esses 14 artigos, segundo ordem decrescente do ano de publicação. Vale ressaltar que, em todas as buscas, não foi encontrado nenhum artigo sobre o tema escrito em português.

Após a leitura desses 14 artigos, foram excluídos 8 por não se adequarem à realização de revisão sistemática, a saber: duas revisões simples, três estudos retrospectivos,

um estudo transversal (pesquisa eletrônica sobre o uso de carnitina por neonatologistas), um estudo randomizado e controlado por utilizar suplementação de carnitina por via enteral e uma revisão sistemática seguida de metanálise por ter sido publicada no ano de 2000 e incluir estudos entre 1983 e 1995, anteriores ao prazo estipulado na metodologia da presente revisão sistemática (2000 a 2020).

Assim, obteve-se seis estudos (quatro randomizados e controlados, uma revisão sistemática e um estudo caso controle), conforme listados na Tabela 3.

Tabela 2 – Artigos selecionados para leitura e análise.

	Base de dados	Título do artigo	1º Autor	Periódico/ano de publicação Fator de impacto
1	Medline/ PubMed Scopus	Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach	Ramaswamy M	Int J Neonatal Screen. 2019;31;5(3):29 ¹¹ . Fator de impacto=1,1
2	Medline/ PubMed Scopus Embase	Carnitine longitudinal pattern in pre-term infants <1800g body weight: a case-control study	Baronio F	Pediatr Res. 2019;86(5):646-50 ¹² . Fator de impacto=3,9
3	Medline/ PubMed Scopus Embase	A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants	Salguero Olid A	Farm Hosp. 2018 Jul 1;42(4):168-73 ¹³ . Fator de impacto=0,6
4	Medline/ PubMed Scopus Embase	Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants	Clark RH	J Perinatol. 2017;37(5):566-71 ¹⁴ . Fator de impacto=2,5
5	Medline/ PubMed Scopus	Carnitine deficiency in preterm infants: A national survey of knowledge and practices	Clark MA	J Neonatal Perinatal Med. 2017;10(4):381-6 ¹⁵ . Fator de impacto=1,1
6	Medline/ PubMed Scopus Embase	Evaluation of carnitine deficit in very low birth weight preterm newborns small for their gestational age	Sánchez-Pintos P	J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(6):933-7 ⁷ . Fator de impacto=1,7
7	Medline/ PubMed Scopus Embase	The role of carnitine in the perinatal period	Kepka A	Dev Period Med. 2014;18(4):417-25 ³ . Fator de impacto=0,8

Continuação: Tabela 2 – Artigos selecionados para leitura e análise.

	Base de dados	Título do artigo	1º Autor	Periódico/ano de publicação Fator de impacto
8	Medline/ PubMed Cochrane Library Scopus Embase	L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants	Seong SH	Nutr Res. 2010;30(4):233-9 ¹⁶ . Fator de impacto=2,7
9	Medline/ PubMed Scopus Embase	The use of carnitine in pediatric nutrition	Crill CM	Nutr Clin Pract. 2007;22(2):204-13 ⁴ . Fator de impacto=2,5
10	Medline/ PubMed Cochrane Library	Relative bioavailability of carnitine supplementation in premature neonates	Crill CM	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(5):421-5.1611 ¹⁷ . Fator de impacto=4,0
11	Medline/ PubMed Cochrane Library Scopus	Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants	Pandey S	J Perinatol. 2005;25(7):470-7 ¹⁸ . Fator de impacto=2,5
12	Medline/ PubMed Cochrane Library Scopus	Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants	Whitfield J	Pediatrics. 2003;111(3):477-82 ¹⁹ . Fator de impacto=5,4
13	Medline/ PubMed Cochrane Library	Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial	O'Donnell J	Pediatrics. 2002;109(4):622-6 ²⁰ . Fator de impacto=5,4
14	Medline/ PubMed Cochrane Library Scopus Embase	Carnitine supplementation of parenterally fed neonates	Cairns PA	Cochrane Database Syst Rev. 2000;2000(4):CD000950 ²¹ . Fator de impacto=7,8

Tabela 3 – Autor, ano de publicação, tipo de estudo, nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine - 2001)²², objetivos, tamanho amostral e desfechos dos estudos selecionados (n=6).

Autor (ano)	Tipo de estudo	Nível de evidência	Objetivos	Tamanho amostral	Dose de carnitina	Desfechos
Salguero Olid A (2018) ¹³	Revisão sistemática	3A	Revisão da literatura sobre benefícios da carnitina na nutrição parenteral em prematuros	14 estudos	Variou de 8 a 48 mg/kg/ dia	Suplementação auxilia na elevação de carnitina, mas sem ações no perfil lipídico, ganho de peso, diminuição da morbimortalidade ou tempo de internação
Clark RH (2017) ¹⁴	Caso controle	2B	Suplementação de carnitina na nutrição parenteral e desfechos em prematuros	n=995 390 com carnitina, 592 sem carnitina	Sem informação de doses	Sem diferenças nos desfechos (ganho de peso, retinopatia, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e óbito)
Crill CM (2006) ¹⁷	Randomizado e controlado	2B	Comparar concentrações de carnitina plasmática em prematuros suplementados com carnitina por via parenteral e/ou enteral	16 prematuros 6 por via parenteral e 8 por via enteral	20 mg/kg/dia	A suplementação parenteral ou enteral de carnitina elevou as concentrações séricas acima da faixa de referência
Pande S (2005) ¹⁸	Randomizado e controlado	2B	Suplementação prolongada de carnitina em prematuros poderia acelerar ganho de peso e diminuir a internação	63 prematuros 32 com carnitina 31 com placebo	8 mg/kg/dia	Suplementação de carnitina não influenciou ganho de peso e tempo de internação em prematuros
Whitfield J (2003) ¹⁹	Randomizado e controlado	2B	Efeitos da suplementação de carnitina em prematuros	64 prematuros 33 com carnitina 31 com placebo	15 mg/kg/dia	Suplementação de carnitina não mostrou efeitos sobre crescimento, gravidade da apneia ou tempo de internação
O'Donnell J (2002) ²⁰	Randomizado e controlado	2B	Avaliar o papel da carnitina na apneia da prematuridade, ganho de peso, tempo para recuperar o peso ao nascer, tempo para alcançar alimentação plena e de internação	44 prematuros 23 com carnitina 21 com placebo	30 mg/kg/dia	Suplementação de carnitina não mostrou redução de apneias, tempo para recuperar peso ao nascer, tempo para alimentação enteral plena ou internação

DISCUSSÃO

Carnitina desperta grande interesse na nutrição perinatal por causa das suas ações biológicas. Dentre essas ações, destaca-se a facilitação da entrada, principalmente de ácidos graxos de cadeia longa na mitocôndria, permitindo a beta-oxidação lipídica e, conseqüentemente, geração de energia²³.

Sabendo-se que o crescimento adequado de prematuros implica em menor morbimortalidade, especialmente em menor morbidade neurológica, a geração de mais energia é benéfica, pois impacta em maior crescimento.

Além disso, a deficiência de carnitina pode ser um fator etiológico na capacidade limitada de prematuros em aproveitar utilizar lipídeos ofertados por via parenteral. Estudos *in vitro* demonstram que a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa é limitada quando os níveis teciduais de carnitina estão abaixo de 10%²³.

Assim, tem-se estudado muito o impacto da suplementação de carnitina na nutrição parenteral neonatal, mais especificamente, na nutrição parenteral do recém-nascido pré-termo.

Entretanto, em uma metanálise publicada em 2000 (estudo selecionado para a presente revisão sistemática e excluído posteriormente por utilizar dados anteriores ao período estipulado 2000-2020) e cujo objetivo principal foi analisar a suplementação de carnitina em recém-nascidos recebendo nutrição parenteral e ganho de peso, além de determinar o efeito dessa suplementação na tolerância lipídica e na cetogênese, os resultados foram limitados, pelo fato dos estudos examinados serem discrepantes. Apesar disto, entre os neonatos suplementados com carnitina, não houve evidência no efeito do ganho de peso, no perfil lipídico ou na cetogênese, não sendo encontradas evidências para apoiar a suplementação rotineira²¹.

Na discussão dos seis artigos selecionados para se realizar essa revisão sistemática, alguns pontos devem ser salientados, conforme segue abaixo.

Nível de Evidência dos Estudos

Com o advento da medicina baseada em evidências, ficou claro que a tomada de uma decisão precisa ter embasamento científico de boa qualidade. Embora o delineamento de estudo tenha aplicabilidade, vantagens e desvantagens, muitas vezes não são suficientes para responder à questão clínica, pois os estudos podem apresentar variabilidades (população, intervenção e desfechos). Assim, escalas foram criadas para uniformizar as evidências²⁴.

Em linhas gerais, evidências provenientes dos ensaios clínicos randomizados e controlados apresentam boa qualidade, enquanto estudos observacionais possuem menor qualidade.

Para se classificar os estudos dessa revisão sistemática foi utilizado o critério de nível de evidência do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine - 2001*²², que pontua os estudos de 1 a 5. Os estudos receberam pontuações 2B e 3A (randomizado de menor qualidade e revisão sistemática com homogeneidade de estudos caso-controle, ressaltando-se que nenhum artigo pontuou 1 (A, B ou C), demonstrando que não são de ótima qualidade.

Ranking dos Periódicos

O fator de impacto é a principal métrica utilizada para se avaliar revistas científicas. Esse cálculo é realizado da seguinte forma: soma de todas as citações que ela recebeu nos dois anos anteriores dividido pelo total de artigos publicados no mesmo período. Apesar dos benefícios, o fator de impacto também apresenta distorções por causa do seu cálculo, que estabelece o mesmo tempo de vida para todos os artigos. Mesmo com crítica, esse fator leva a uma competição saudável entre os periódicos e promove o desenvolvimento da ciência²⁵.

Os periódicos que publicaram os artigos dessa revisão sistemática receberam pontuações que variaram de 0,6 a 5,4 (0,6 - 2,5 - 4,0- 2,5 - 5,4) dos anos de 2019 e/ou 2020, sabendo-se que, quanto maior o fator de impacto, melhor

classificada é revista. Portanto, somente um dos periódicos tem baixo fator de impacto.

Tamanho Amostral

O tamanho da amostra interfere na confiabilidade da pesquisa em termos de poder dos testes de hipóteses. Tamanhos amostrais maiores fazem com que os testes de hipótese sejam mais sensíveis para identificar diferenças significativas, lembrando que tamanho amostral e confiabilidade se associam e estão diretamente relacionadas.

Dos seis artigos selecionados, cinco utilizaram amostras de recém-nascidos pré-termo. Entretanto, o tamanho amostral diferiu bastante, sendo que somente 1 apresentava uma amostra robusta (995 prematuros), três com amostra pequena (44, 63 e 64 prematuros) e um com uma amostra muito pequena (16 prematuros), dificultando a comparação dos estudos. Além disso, nem todos os estudos tinham cálculo amostral descrito.

Doses de Carnitina Suplementadas

Baixas concentrações de carnitina têm sido relatadas em pacientes recebendo nutrição parenteral, especialmente em crianças com peso inferior a 5 kg. A suplementação aumenta os níveis plasmáticos de carnitina, mas os resultados no metabolismo e nos desfechos clínicos são inconsistentes. Dado que recém-nascidos, especialmente prematuros, têm estoques limitados e biossíntese deficiente de carnitina, o monitoramento das concentrações plasmáticas e suplementação de carnitina, em doses entre 20 e 30 mg/kg/d podem ser consideradas individualmente em recém-nascidos (pré-termo e de termo) recebendo nutrição parenteral exclusiva por mais de quatro semanas, segundo a última recomendação sobre nutrição parenteral em Pediatria da Sociedade Europeia de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e enteral (ESPEN), European Society for Paediatric Research (ESPR) e Sociedade Chinesa de Nutrição Parenteral e Enteral (CSPEN), publicado em 2018²⁶.

As doses suplementadas de carnitina nos seis estudos avaliados variam de 8 a 48 mg/kg/dia, um artigo não informou a dose e só duas pesquisas se apresentavam dentro das recomendações supracitadas. Essa variabilidade de doses dificultou bastante a comparação mais importante dessa revisão sistemática, que são os desfechos clínicos.

Desfechos Clínicos

Os desfechos dos seis artigos foram:

1. Suplementação auxilia na elevação de carnitina, mas sem ações no perfil lipídico, ganho de peso, diminuição da morbimortalidade ou tempo de internação¹³;
2. Sem diferenças nos desfechos (ganho de peso, retinopatia, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e óbito)¹⁴;

3. A suplementação parenteral ou enteral de carnitina elevou as concentrações séricas acima da faixa de referência¹⁷;
4. Suplementação de carnitina não influenciou ganho de peso e tempo de internação em prematuros¹⁸;
5. Suplementação de carnitina não demonstrou efeitos sobre crescimento, gravidade da apneia ou tempo de internação¹⁹;
6. Suplementação de carnitina não demonstrou redução de apneias, tempo para recuperar peso ao nascer, tempo para alimentação enteral plena ou internação²⁰.

Dentre as limitações dessa revisão sistemática salientam-se: qualidade não uniforme dos artigos, diferentes desenhos dos estudos, diversas doses de suplementação de carnitina, duração da suplementação, bem como diferentes desfechos analisados. Faz-se necessária a realização de estudos mais homogêneos, principalmente em termos de desenho, bem como analisar a necessidade dessa suplementação em recém-nascidos, principalmente prematuros, que necessitem nutrição parenteral em longo prazo.

CONCLUSÃO

Concluindo-se, vários estudos demonstram que a suplementação rotineira pode elevar os níveis plasmáticos de carnitina, no entanto, sem melhora significativa no perfil lipídico. Além disso, as pesquisas também demonstraram não ocorrer aumento de incremento de peso, redução do tempo de hospitalização, nem redução da morbimortalidade. Assim, os resultados obtidos nessa revisão sistemática não fundamentam a adição rotineira de carnitina na nutrição parenteral no período neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(10):2422-35.
2. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñeiro AM. Significance of L-carnitine for human health. *IUBMB Life*. 2017;69(8):578-94.
3. Kepka A, Chojnowska S, Okungbowa OE, Zwierz K. The role of carnitine in the perinatal period. *Dev Period Med*. 2014;18(4):417-25.
4. Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(2):204-13.
5. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:30-41.
6. Sizova ZM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Ter Arkh*. 2019;91(1):114-28.
7. Sánchez-Pintos P, Pérez-Muñuzuri A, Cocho JÁ, Fernández-Lorenzo JR, Fraga JM, Couce ML. Evaluation of carnitine deficit in very low birth weight preterm newborns small for their gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):933-7.
8. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):83-9.
9. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med*. 2003;96(1):17-22.
10. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):845-8.
11. Ramaswamy M, Anthony Skrinska V, Fayez Mitri R, Abdoh G. Diagnosis of carnitine deficiency in extremely preterm neonates related to parenteral nutrition: two step newborn screening approach. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(3):29.
12. Baronio F, Righi B, Righetti F, Bettocchi I, Ortolano R, Faldella G, et al. Carnitine longitudinal pattern in preterm infants <1800 g body weight: a case-control study. *Pediatr Res*. 2019;86(5):646-50.
13. Salguero Olid A, Blanco Sánchez G, Alonso Ojembarrena A. A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants. *Farm Hosp*. 2018;42(4):168-73.
14. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. *J Perinatol*. 2017;37(5):566-71.
15. Clark MA, Stein REK, Silver EJ, Khalid S, Fuloria M, Esteban-Cruciani NV. Carnitine deficiency in preterm infants: a national survey of knowledge and practices. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):381-6.
16. Seong SH, Cho SC, Park Y, Cha YS. L-carnitine-supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants. *Nutr Res*. 2010;30(4):233-9.
17. Crill CM, Christensen ML, Storm MC, Helms RA. Relative bioavailability of carnitine supplementation in premature neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(5):421-5.
18. Pande S, Brion LP, Campbell DE, Gayle Y, Esteban-Cruciani NV. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol*. 2005;25(7):470-7.
19. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111(3):477-82.
20. O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA, Barrington KJ. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2002;109(4):622-6.
21. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4):CD000950.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
23. Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, Souto SB, Silva AM, Severino P, et al. The nutraceutical value of carnitine and its use in dietary supplements. *Molecules*. 2020;25(9):2127.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8.
25. Shanbhag VK. Journal impact factor. *Biomed J*. 2016;39(3):225.
26. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2324-36.

Local de realização do estudo: Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.