

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BIBLIOTECA - EMESCAM

VICTOR KIEFER FERREIRA

**USO DA GLUTAMINA NO PACIENTE GRANDE QUEIMADO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

VITÓRIA
2014

VICTOR KIEFER FERREIRA

BIBLIOTECA - EMESCAM

**USO DA GLUTAMINA NO PACIENTE GRANDE QUEIMADO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Álvaro Armando Carvalho de Moraes

VITÓRIA

2014

VICTOR KIEFER FERREIRA

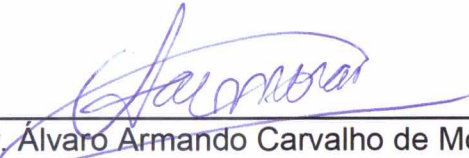
**USO DA GLUTAMINA NO PACIENTE GRANDE QUEIMADO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

BIBLIOTECA - EMESCAM

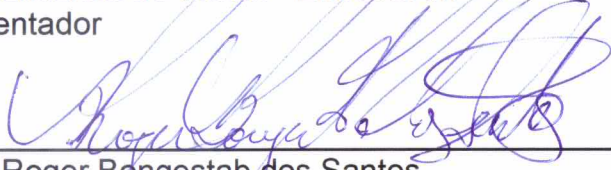
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau de médico.

Aprovado em 26 de março de 2014.

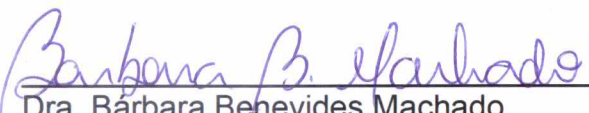
BANCA EXAMINADORA



Dr. Álvaro Armando Carvalho de Moraes
Membro titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e
Especialista em Nutrologia, Associação Médica Brasileira
e Associação Brasileira de Nutrologia
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientador



Dr. Roger Bongestab dos Santos
Membro adjunto do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e
Especialista em Nutrologia, Associação Médica Brasileira
e Associação Brasileira de Nutrologia
Hospital Evangélico de Vila Velha



Dra. Bárbara Benevides Machado
Especialista em Nutrologia, Associação Médica Brasileira
e Associação Brasileira de Nutrologia
Vitória Apart Hospital

Dedico ao meu avô Daniel (*in memoriam*),
a quem recorro em todos os meus
momentos de dificuldade.

AGRADECIMENTOS

Durante esses seis anos de curso, muitas foram as dificuldades enfrentadas para a conclusão da graduação e desta pesquisa. Dificuldades essas que não seriam superadas sem a ajuda de muitas pessoas. Algumas aqui serão lembradas, outras por mais que não sejam citadas, também foram de extrema importância para que eu chegasse até aqui. Portanto, quero agradecer.

À Deus que me guiou e me deu força em todos os momentos de dificuldade, mesmo quando eu achava que algo não seria possível.

Ao meu orientador Dr. Álvaro, pela paciência e pela ajuda desde o início desse projeto. Exemplo de pessoa e de profissional, pelo qual terei eterna admiração.

Aos meus pais, Gilmar e Edna, que sempre me apoiaram. Eles que acreditaram em mim antes que eu mesmo acreditasse. Sempre com uma palavra de incentivo, um gesto de carinho ou apenas um abraço de conforto quando tudo parecia mais difícil.

À minha irmã, Bárbara, que além da parceria e da amizade em todos os momentos da minha vida, me ajudou muito na produção deste trabalho. Sem ela eu não teria conseguido.

Aos meus avós, Daniel (*in memoriam*), Nilza, Agenor e Laurita, e aos tios e primos que fazem parte da minha jornada. Em especial, Ernesto, tio que sempre me fez acreditar que a gente pode tudo que a gente quer.

Aos meus amigos de faculdade e, principalmente, de internato, que por muitas vezes tiveram que assumir responsabilidades para que eu pudesse realizar meus projetos. Em especial ao meu parceiro, sócio e dupla de internato, Thales, que hoje considero um irmão que a vida me deu.

A todos os professores, médicos e funcionários da Emescam e do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, que mesmo não fazendo parte diretamente dessa

pesquisa, foram de extrema importância em algum momento da minha graduação.
Todo o meu carinho e agradecimento.

1P

“Se você faz o que todo mundo faz, chega aonde todos chegam. Se você quer chegar aonde a maioria não chega, precisa fazer algo que a maioria não faz.”

Roberto Shinyashiki, médico e escritor.

RESUMO

As respostas endócrina, inflamatória e metabólica em pacientes grande queimados são muito intensas e prolongadas. Já está bem estabelecido que esses pacientes se beneficiam de terapia nutricional. Porém, é possível melhorar o prognóstico desses pacientes com a modulação da resposta inflamatória e imunológica. Muitas substâncias têm sido testadas, mas a glutamina tem recebido bastante atenção ultimamente devido algumas de suas propriedades, sendo considerada uma das mais promissoras. A suplementação com glutamina no grande queimado está recomendada na maioria dos consensos modernos. Entretanto, um estudo recente avaliando a suplementação precoce de glutamina e antioxidantes em doentes críticos mostrou um aumento de mortalidade em 28 dias, quando o esperado era uma provável redução da mortalidade nesse período. Mesmo não tendo sido realizado em queimados, esse estudo mereceu atenção por se tratar de pacientes críticos com duas ou mais disfunções orgânicas graves. Portanto, é sensato que não seja realizada a suplementação com glutamina em pacientes grandes queimados nessas situações.

Palavras-chave: Grande Queimado. Terapia Nutricional. Glutamina.

ABSTRACT

Endocrine, metabolic and inflammatory responses in burned patients are very intense and prolonged. It is well established that these patients benefit from nutritional therapy. However, it is possible to improve the prognosis of these patients with the modulation of inflammatory and immune responses. Many substances have been tested, but the glutamine has received much attention lately due to some of its properties, and is considered one of the most promising. Supplementation with glutamine in major burn is recommended in most modern consensus. However, a recent study evaluating early supplementation of glutamine and antioxidants in critically ill patients showed an increase in mortality at 28 days, when it was expected a likely reduced mortality. Despite not being conducted in burned, this study deserves attention because it is critical patients with two or more severe organ dysfunction. Therefore, it is sensible that glutamine supplementation in major burn patients in these situations is not performed.

Keywords: Burned Patients. Nutritional Therapy. Glutamine.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 RESPOSTA SISTÊMICA ÀS AGRESSÕES	12
3 RESPOSTA SISTÊMICA ÀS AGRESSÕES NO GRANDE QUEIMADO	15
4 TERAPIA NUTRICIONAL PARA O GRANDE QUEIMADO	17
5 A GLUTAMINA	20
6 DIETAS IMUNOMODULADORAS NO GRANDE QUEIMADO	22
7 GLUTAMINA NO GRANDE QUEIMADO	23
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A resposta sistêmica às agressões, incluindo as respostas endócrina, inflamatória e metabólica, é muito intensa e prolongada no grande queimado. As consequências são óbvias e responsabilizam-se por inúmeras complicações que podem levar ao óbito.

O atendimento em unidades específicas, por profissionais especializados, capazes de proporcionar cuidados gerais e locais adequados tem reduzido o número de complicações e a mortalidade. O apoio metabólico e o nutricional são indispensáveis para o sucesso do tratamento. Terapia nutricional está indicada para adultos com superfície corporal queimada superior a 30%, para crianças com área queimada superior a 20% e em algumas situações especiais (NASCIMENTO et al., 2011). A terapia nutricional atenua a resposta inflamatória, harmoniza a resposta metabólica, diminui a perda de peso, o consumo de proteínas e a depressão imune, além de melhorar o processo cicatricial (DEMLING; SEIGNE, 2000). Mas, é possível melhorar o prognóstico com modulação da resposta inflamatória e imunológica. Vários medicamentos (glicocorticoides, beta bloqueadores), hormônios (hormônio do crescimento) e aminoácidos de cadeia ramificada têm sido testados (WILLIAMS et al., 2009). As dietas contendo estes nutrientes são denominadas imunomoduladoras.

A glutamina é considerada dos mais promissores, devido algumas de suas propriedades, com destaque para: combustível para as células de multiplicação rápida, ação anti-inflamatória e antioxidante, modulação da síntese de proteínas do choque térmico e substrato nitrogenado para síntese de outras proteínas. Além disto, o interesse cresceu quando se demonstrou que sua deficiência pode interferir na resposta do hospedeiro e na integridade intestinal, sendo, portanto, necessário o seu reabastecimento. (SOETERS; GRECU, 2012).

O resultado da suplementação de glutamina no grande queimado tem sido demonstrado em várias pesquisas experimentais e clínicas, o que levou a maioria dos consensos modernos a recomendar seu uso nestes pacientes. Mas, grande

meta-análise recente, analisando o efeito de sua suplementação em doentes críticos, mostrou resultados preocupantes. Por isso, resolveu-se fazer uma análise atual da suplementação de glutamina em grandes queimados, baseando-se principalmente em capítulos de livros atualizados e artigos selecionados no PUBMED, BIREME e SCIELO, nos últimos 10 anos.

2 RESPOSTA SISTÊMICA ÀS AGRESSÕES

Na primeira metade do século passado David Cuthbertson demonstrou que a resposta às grandes agressões evolui em duas fases: “ebb” e “flow” (CUTHBERTSON, 1930). A fase inicial ou “ebb” ocorre imediatamente após o trauma e dura, na maioria dos casos, de dois a três dias; manifesta-se por redução do débito cardíaco, da taxa de metabolismo basal e do consumo de oxigênio; instabilidade hemodinâmica é sua característica fundamental. Segue-se a fase “flow” com duração variável, de poucos dias até semanas ou meses, dependendo da dimensão do dano e do aparecimento de complicações; caracteriza-se por aumento do débito cardíaco, da frequência respiratória, do consumo de oxigênio, hiperglicemia, balanço nitrogenado negativo e redução da massa muscular esquelética. (FINNERTY et al., 2013)

No meado do século passado Francis Moore descreveu a resposta endócrino-metabólica ao trauma, desencadeada por estímulo do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Apesar de não ter separado as duas fases identificadas por Cuthbertson, descreveu a evolução da fase “flow” em quatro etapas: agressão, caracterizada principalmente por lipólise, proteólise e gliconeogênese; equilíbrio, em que cessa o catabolismo; anabolismo proteico, período em que se recupera a massa muscular; anabolismo lipídico, quando se recupera a massa gordurosa e o peso corporal (MOORE, 1959). Ele identificou os principais fatores desencadeantes desta resposta: lesão tissular, hipovolemia, choque, sepse, jejum e cirurgêneses (dor e algumas iatrogenias) (MOORE, 1976). Para que o paciente desencadeie uma resposta adequada é fundamental que a instabilidade hemodinâmica esteja controlada, ou seja, que não se encontre na fase “ebb”.

Tem sido destacado, na atualidade, o papel da inflamação sistêmica na resposta às agressões; ela está presente em insultos variados, tais como traumatismo, pancreatite aguda, infecção, isquemia-reperfusão e queimaduras graves. De acordo com critérios estabelecidos em 1992 pelo American College of Chest Physicians e pela Society of Critical Care Medicine, existe Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) quando estão presentes dois ou mais dos seguintes parâmetros:

temperatura retal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca $> 90/\text{minuto}$, frequência respiratória $> 20 \text{ rpm}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, leucócitos no sangue periférico $> 11.000 \text{ célula/mm}^3$ ou $< 4.000 \text{ células/mm}^3$ ou mais de 10% de formas imaturas. Esta resposta inflamatória resulta da ação de vários mediadores entre os quais se destacam: citocinas (fatores de necrose tumoral, interleucinas, interferons), eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos), endotelinas, óxido nítrico e outros. A dosagem destes mediadores é trabalhosa e cara, não estando disponível na grande maioria dos serviços clínicos em todo o mundo. Mas, existem alguns marcadores que permitem identificá-la com facilidade, dosando-se proteínas no plasma; algumas aumentam (proteína C reativa, amiloide A e outras) e são denominadas proteínas positivas de fase aguda; outras reduzem (albumina, pré-albumina, transferrina) e são denominadas proteínas negativas de fase aguda (BISTRAN, 1999). A inflamação sistêmica parece ser secundária à disfunção mitocondrial e à hiperprodução de radicais livres de oxigênio e nitrogênio, gerando estresse oxidativo, que estimula a expressão de genes responsáveis pela SRIS (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e NO sintase). Infere-se, portanto, que o estresse oxidativo modula a resposta inflamatória sistêmica (MANZANARES, 2013).

Admite-se, na atualidade, que a resposta às agressões resulta da ação simultânea e integrada da resposta hormonal e da resposta inflamatória. Dependendo da gravidade e duração do estresse e da resposta do traumatizado (idade, comorbidades), pode existir hipermetabolismo, hipercatabolismo, redução de massa gordurosa e muscular esquelética, e depressão da resposta imune. Hipermetabolismo significa aumento da necessidade de energia superior a 30% da basal; hipercatabolismo indica consumo exagerado de proteínas, estando o nitrogênio ureico urinário superior a 15 g/dL. Má nutrição é, portanto, consequência óbvia, capaz de aumentar a incidência de complicações e de mortalidade (RIBEIRO, 2013).

Uma das repercussões mais importantes da agressão é a redução de massa celular, que é o componente biologicamente ativo do organismo. A perda de 10% está associada à disfunção imune; se alcançar 20% interfere na cicatrização das feridas; atingindo 30% aumenta o risco de pneumonia e o surgimento de úlceras por

pressão; quando se perde 40% da massa corporal o risco de morte é superior a 90% (CHANG; DESANTI; DEMLING, 1998).

3 RESPOSTA SISTÊMICA ÀS AGRESSÕES NO GRANDE QUEIMADO

A resposta metabólica é muito intensa após queimaduras graves, proporcional à extensão da área queimada (WILLIAMS et al., 2009). A resposta é intensa porque todos os fatores desencadeantes, descritos por Moore, estão geralmente presentes no grande queimado: lesão tissular, hipovolemia, choque, infecção, jejum e dor (MOORE, 1976). A resposta fisiológica à queimadura vai muito além do sítio da lesão e envolve o funcionamento do fígado, coração, trato gastrointestinal, músculos, ossos e rins (HALL; SHAHROKHI; JESCHKE, 2012). Diferentemente de outras agressões, a resposta metabólica no grande queimado pode ser muito prolongada, persistindo por um a dois anos após o trauma (WILLIAMS et al., 2009).

Tanto a resposta endócrina quanto a inflamatória nos grandes queimados tem sido repetidamente demonstrada em pesquisas experimentais e clínicas. A geração de quantidades enormes de radicais livres também tem sido relatada. Catecolaminas, corticosteroides e citocinas são os primeiros mediadores a surgirem após queimaduras. Uma elevação de 10 a 20 vezes dos níveis plasmáticos de catecolaminas e corticosteroides ocorrem na maioria dos casos, podendo persistir por mais de nove meses. Imediatamente após a queimadura ocorre um pico nos níveis séricos de citocinas, retornando ao normal entre quatro a cinco semanas após o trauma. Proteínas positivas e negativas de fase aguda tendem a manter-se alteradas enquanto os enfermos permanecem hospitalizados (WILLIAMS et al., 2009).

O hipermetabolismo está sempre presente no grande queimado, podendo chegar a 150 – 200% do basal (DEMLING; SEIGNE, 2000). Quando a área queimada ultrapassa 50% - 60% da superfície corporal o aumento adicional no gasto energético é mínimo (CURRERI; LUTERMAN, 1978). Uma hiperglicemia moderada parece ser útil, pois ajuda na oferta de energia para o organismo e reduz o consumo de proteínas. Existe catabolismo muscular após queimaduras em conjunto com o aumento das taxas metabólicas (COPE et al., 1953). Apesar de haver aumento da síntese proteica, a degradação é muito mais intensa, levando a um balanço nitidamente negativo (JESCHKE et al., 2008). O catabolismo proteico pode ser

elevado, chegando a 20 – 25 g/m² de pele queimada (HERNDON; TOMPKINS, 2004); a taxa de oxidação de aminoácidos essenciais e não essenciais é 50% mais alta do que em indivíduos saudáveis (WILLIAMS et al., 2009). Os aminoácidos das proteínas musculares são utilizados para gliconeogênese, reparação tecidual, produção de proteínas de fase aguda e imunidade celular. O hipercatabolismo está presente e pode durar até nove meses (HERNDON; TOMPKINS, 2004). Em consequência ao catabolismo proteico exagerado ocorre perda de massa celular, em especial da muscular, causando diminuição de força, da cicatrização de feridas, da pega de enxertos, deprime o sistema imunológico e retarda a reabilitação (HART, 2000); caquexia letal pode ser alcançada em menos de 30 dias. (HERNDON; TOMPKINS, 2004).

4 TERAPIA NUTRICIONAL PARA O GRANDE QUEIMADO

O fornecimento correto de macro, micronutrientes e antioxidantes é essencial para atenuar o estado hipermetabólico e hipercatabólico resultante da queimadura, assim como prover substratos para a reparação tecidual e a função imunológica. A incapacidade ou impossibilidade de resolver as alterações metabólicas desencadeadas pela queimadura pode ter resultados catastróficos (HALL; SHAHROKHI, JESCHKE, 2012). Estudo realizado em pacientes com superfície corporal queimada (SCQ) superior a 40% mostrou que apenas com dieta oral houve redução de mais de 25% do peso anterior ao trauma em apenas 21 dias. Quando se empregou nutrição enteral ou parenteral ou ambas, fornecendo 25 Kcal/Kg/dia mais 40 Kcal/%SCQ/dia, houve redução significativa da perda peso (WILLIAMS et al., 2009).

Identificação de risco nutricional deve ser feita em todos os pacientes com queimadura nas primeiras 48 horas após o trauma. Considerar extensão da área queimada, traumas associados, idade, comorbidades, condições que dificultam ou impedem a ingestão de alimentos como queimadura da face e queimadura por inalação. O diagnóstico de desnutrição prévia ou de desnutrição já instalada nos casos de início tardio do apoio nutricional é muito importante, mas bastante difícil. Pode ser impossível avaliar peso, dobras cutâneas e circunferências; mesmo quando factível, a interpretação estará dificultada pela presença da queimadura e de edema.

A avaliação bioquímica tradicional não pode ser valorizada; redução do valor plasmático de albumina e transferrina não indica má nutrição, mas sim inflamação sistêmica. Uma das formas mais eficientes para diagnosticar a desnutrição no grande queimado é a avaliação subjetiva global que considera: evolução do peso, evolução da alimentação, manifestações digestivas nas duas últimas semanas, avaliação funcional, estresse metabólico e exame físico (redução de gordura subcutânea e de massa muscular esquelética, edemas) (DETSKY et al., 1987).

A indicação de terapia nutricional para o grande queimado está bem definida e baseia-se, principalmente na idade do paciente e na extensão de área queimada. Ela está indicada para adultos com mais de 30% e para crianças com mais de 20% de superfície corporal queimada. Mesmo que a área queimada não atinja estes limites, pode-se indicar terapia nutricional nos casos de desnutrição prévia e nas situações em que não se consegue a ingestão de alimentos, em função da própria queimadura (face, cavidade oral, vias respiratórias), de traumas associados (neurológico, raquimedular, abdominal) ou de outros fatores (sepse, assistência ventilatória mecânica) (SERRA et al., 2011).

Quando indicada, a terapia nutricional deve ser iniciada o mais rápido possível, mas é indispensável controlar a instabilidade hemodinâmica. A escolha da terapia nutricional é bastante simples. Sempre que possível optar pela nutrição enteral, pois além de um custo inferior, mantém o trofismo do trato digestivo, reduzindo a translocação microbiana e, conseqüentemente a incidência de complicações infecciosas, em especial de infecção respiratória e de sepse. A nutrição parenteral será utilizada nos casos em que o trato digestivo não estiver utilizável ou quando não se conseguir toda a oferta de nutrientes empregando-se apenas a via enteral (NASCIMENTO et al., 2011).

É importante iniciar a nutrição enteral precocemente, o que é possível, na maioria das vezes, entre seis e 12 horas após a lesão. Com isto reduz-se a resposta inflamatória, minimiza-se a perda de proteínas corporais, melhora a resposta metabólica e a cicatrização do tecido lesado. Quando se utiliza a nutrição parenteral ou associação de nutrição enteral e parenteral o risco de hiperalimentação é maior, o que pode levar a falência hepática, resposta imune inadequada, aumentar a incidência de infecções e a mortalidade (WILLIAMS et al., 2009).

Ofertar energia para o grande queimado é fundamental. A maneira mais correta para estimar a necessidade de energia é a calorimetria indireta, um método pouco disponível na grande maioria dos hospitais em todo o mundo, devido ao custo elevado do calorímetro (DIENER, 1997). Por isto utilizam-se algumas fórmulas, sendo mais tradicional a de Curreri (CURRERI; LUTERMAN, 1978): $GET \text{ (Kcal)} = 25 \times \text{peso corporal habitual (Kg)} + 40 \text{ Kcal por \% de SCQ}$. Outras utilizadas são:

Pennisi, McLaurin, Ireton-Jones e fórmula de Toronto. Todas, exceto a última, tendem a superestimar a necessidade de energia (RAMOS JUNIOR; VASCONCELOS, 2013). As Diretrizes Brasileiras de Terapia Nutricional recomendam a oferta de 25 Kcal/Kg/dia (NASCIMENTO et al., 2011).

A oferta adequada de proteínas de alto valor biológico é importante para reduzir a saída de aminoácidos dos músculos e maximizar a síntese de proteínas para a cicatrização e a função imunológica (PRELACK; DYLEWSKI; SHERIDAN, 2007). Há evidências do sucesso desta reposição (YU et al., 1995). Recomenda-se um aporte proteico no mínimo de 1,5 – 2,0 g/kg de peso corporal por dia. (SAFFLE, 2007). O DITEN recomenda 2,0 g/Kg/dia. Valores mais altos de suplementação podem levar a um aumento da produção de ureia sem um ganho efetivo de massa magra. (PATTERSON et al., 1997).

Recomenda-se que a energia seja oferecida predominantemente em forma de carboidratos, correspondendo a 60 – 65% das calorias totais. Os carboidratos fornecem energia para as células da queimadura, estimulam a produção de insulina, que é anabolizante, e poupam o consumo de proteínas (RAMOS JUNIOR; VASCONCELOS, 2013). Admite-se que dietas ricas em carboidratos aumentam a síntese proteica, em especial da proteína muscular. (HERNDON et al., 2001).

A oferta adequada de micronutrientes é fundamental, mas não se sabe bem o que é adequado para o doente crítico, em especial para o grande queimado. Admite-se que a necessidade está aumentada, principalmente daqueles com ação antioxidante como as vitaminas A, C e E, e os minerais como zinco e selênio (DEMLING; SEIGNE, 2000), assim como daqueles que atuam na cicatrização como zinco, vitamina C e ácido fólico. Os valores reduzidos destes micronutrientes no plasma nem sempre indicam deficiência, pois pode decorrer da diminuição dos níveis de albumina e de hemodiluição (PRELACK; DYLEWSKI; SHERIDAN, 2007).

5 A GLUTAMINA

O interesse pela glutamina aumentou ao longo das últimas duas décadas porque foi sugerido que sua deficiência poderia interferir na resposta do hospedeiro e na integridade intestinal, sendo, portanto, necessário seu reabastecimento.

A glutamina é sintetizada a partir do glutamato pela enzima glutamina sintetase e degradada pela enzima glutaminase. (NEWSHOLME et al., 2003). O principal tecido que sintetiza, estoca e libera glutamina é o tecido muscular esquelético. (VAN DE POLL et al., 2004). A taxa de síntese da glutamina nesse tecido é maior do que de qualquer outro aminoácido. (NEWSHOLME et al., 2003). Isso confere à musculatura esquelética um papel metabólico na regulação da glutaminemia em situações em que se observa que o consumo de glutamina excede a capacidade de síntese corporal, como ocorre em cirurgias de grande porte, câncer e queimaduras (PARRY-BILLINGS et al., 1989).

Pesquisas básicas demonstraram seu papel no metabolismo dos enterócitos e das células do sistema imune há mais de quarenta anos. A glutamina possui papel importante no metabolismo e está altamente concentrada no plasma e nos tecidos, sendo um importante carreador de nitrogênio, estimuladora da proliferação e do crescimento celular. (SOETERS; GRECU, 2012). A resposta apoptótica celular está relacionada com as proteínas de choque térmico (*heat shock proteins* – HSPs) e, a glutamina pode modular a atividade dessas proteínas. (GABAI; SHERMAN, 2002). As HSPs atuam no remodelamento de proteínas danificadas durante o período de estresse, além de auxiliar na síntese de novas proteínas. (BURG; FERRARIS; DMITRIEVA, 2007). Estudos demonstram que o aumento da expressão das HSPs proporcionado pela maior disponibilidade de glutamina, mantém a capacidade da célula em resistir às lesões. (SANDRES; KON, 1991).

A glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial no estresse metabólico (WINDLE, 2006). Isso ocorre porque em situações de estresse, como traumas, cirurgias e exercícios exaustivos, a síntese de glutamina não supre a demanda exigida pelo organismo. (WRAY; MAMMEN; HASSELGREN, 2002). O fornecimento de quantidades adequadas de glutamina é essencial para a

manutenção da integridade da mucosa intestinal, para a preservação do *pool* de glutamina muscular e para melhorar a economia de nitrogênio global durante condições de estresse. (FÜRST; ALBERS; STEHLE, 1989).

A instabilidade durante a esterilização por calor, o armazenamento prolongado e a baixa solubilidade (35g/L à 20°C) são algumas características que limitam o uso da glutamina na sua forma livre na prática clínica, principalmente via intravenosa. (FÜRST, 2001) Essas limitações levaram a busca por formas alternativas. Surgiram então os dipeptídeos sintéticos Alanil-Glutamina (ALA-GLN) e Glicil-Glutamina (GLY-GLN), que são estáveis e altamente solúveis. Essas propriedades tornaram os dipeptídeos constituintes adequados para preparações nutricionais. (FÜRST, 2001).

Existem fortes evidências que a terapia nutricional com suplementação de glutamina-dipeptídeo influencia positivamente a excreção de nitrogênio, o estado imune, a integridade intestinal, morbidade e reabilitação do doente grave (FÜRST, POGAN, STEHLE, 1997).

6 DIETAS IMUNOMODULADORAS NO GRANDE QUEIMADO

Apesar de a glutamina ser um nutriente imunomodulador, de maneira geral ela não está incluída nas dietas descritas como moduladoras do sistema imune. Elas contêm concentrações e associações variadas de arginina, ácidos graxos ômega-3, nucleotídeos e micronutrientes antioxidantes. Para compor um estudo de revisão, publicado em 2010, foram encontrados cinco estudos com uso isolado de arginina (três resumos), três com uso isolado de óleo de peixe e seis combinando alguns nutrientes. Estes estudos não proporcionam evidências seguras para indicar dietas imunomoduladoras para os queimados (KURMIS; PARKER; GREENWOOD, 2010).

7 GLUTAMINA NO GRANDE QUEIMADO

Nos estados inflamatórios as concentrações de glutamina no plasma e nos tecidos diminuem consideravelmente. (SOETERS; GRECU, 2012). Pacientes em estado crítico, como os grandes queimados, podem apresentar redução em até 25% de glutamina intracelular, com consequências prejudiciais para mucosa intestinal e para o sistema imune (ZHOU et al., 2003). Esta depleção contribui para redução de massa muscular, perda de peso e risco aumentado de infecção. A suplementação de glutamina é capaz de minimizar esses efeitos e reduzir as taxas de mortalidade e o tempo de permanência hospitalar. (WINDLE, 2006).

Meta-análise recente, englobando quatro estudos controlados e randomizados, envolvendo 155 pacientes, demonstrou redução do número de pacientes com bacteremia por bactérias gram-negativas e de mortalidade hospitalar em queimados críticos suplementados com glutamina (LINN et al., 2013).

Segundo a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN) a adição de glutamina na dieta enteral deve ser considerada em pacientes queimados, vítimas de trauma e doentes graves internados em unidade de terapia intensiva (ASPEN, 2009). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Terapia Nutricional, deve-se administrar glutamina para queimados quando a superfície corporal queimada superior a 30% (NASCIMENTO et al., 2011).

Poucos e pequenos estudos monocêntricos sobre suplementação com glutamina em pacientes queimados vêm sendo realizados, porém existem variações nas doses, na via de administração, na duração da suplementação, na população estudada e nos objetivos. (WISCHMEYER et al., 2001; PENG et al., 2005). Por isso, atualmente é difícil recomendar uma dose precisa, a via de administração e a duração da suplementação. São indicadas doses empregadas em outras situações críticas, geralmente 0,3 g/kg/dia, mantidas por cinco a dez dias. Em crianças vítimas de queimaduras, a suplementação por menos de três dias não tem demonstrado benefício (SHERIDAN et al., 2004).

Até recentemente as pesquisas mostravam que a suplementação de glutamina para doentes críticos era eficiente e segura, mesmo empregando-se doses elevadas (VANEK et al., 2011). Um estudo recente, apesar de não realizado em queimados merece consideração. Trata-se do estudo REDOX (REducing Deaths due to OXidative Stress), realizado com objetivo de avaliar o efeito da suplementação precoce de glutamina e antioxidantes em doentes críticos. A principal hipótese era de que a suplementação desses nutrientes deveria reduzir a mortalidade em 28 dias. Contudo, o resultado foi uma tendência de aumento da mortalidade em 28 dias entre os pacientes que receberam glutamina em comparação com os que não receberam. Além disso, a glutamina não mostrou efeito sobre as taxas de falência orgânica ou complicações infecciosas (HEYLAND et al., 2013). Todavia, faz-se necessária uma análise crítica do REDOX, pois foi administrada uma dose excessiva de glutamina, tanto por via enteral (30 g de glutamina) quanto por via parenteral (0,35 g de glutamina por kg de peso ideal). Além disso, os doentes estudados eram muito graves, pois para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter no mínimo disfunção de dois órgãos relacionada com a doença aguda (HEYLAND; DHALIWAL, 2013).

Portanto, considerando-se os resultados do estudo REDOX é prudente não suplementar glutamina para pacientes com duas ou mais disfunções orgânicas graves como, por exemplo, síndrome da angústia respiratória aguda e insuficiência renal grave, dentre outras. Até que se prove o contrário, não se deve utilizar glutamina no grande queimado nessas situações.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Já está bem demonstrado que o grande queimado se beneficia com terapia nutricional. Ela está indicada para adultos com SCQ maior que 30% e crianças com SCQ maior que 20%. O fornecimento correto de macro, micronutrientes e antioxidantes é fundamental para compensar o hipermetabolismo e o hipercatabolismo induzidos pelo trauma térmico. A oferta adequada de proteínas de alto valor biológico é importante para reduzir a saída de aminoácidos dos músculos e maximizar a síntese de proteínas para a cicatrização e a função imunológica. Apesar de promissoras, ainda não se comprovou a eficiência das dietas imunomoduladoras, contendo associações e concentrações variadas de alguns nutrientes como arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos. O papel da glutamina, por outro lado, está bem demonstrado e sua suplementação está indicada em consensos nacionais e internacionais. A oferta de glutamina em quantidades adequadas é essencial para manutenção da integridade da mucosa intestinal, para preservação do *pool* de glutamina muscular e para melhorar a economia de nitrogênio nas condições de estresse. Estudo recente, descrito como REDOX, analisou o efeito da suplementação de glutamina e de selênio em doentes críticos, e serviu para questionar a segurança do uso de glutamina em algumas condições. Apesar do estudo não incluir queimados, é prudente não suplementar este aminoácido para qualquer doente com duas ou mais disfunções orgânicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BISTRIAN, B.R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 3, p. 452-453, 1999.

BURG, M. B.; FERRARIS, J. D.; DMITRIEVA, N. I. Cellular response to hyperosmotic stresses. **Physiological Research**, v. 87, p. 1441-1474, 2007.

CHANG, D. W.; DESANTI, L.; DEMLING, R. H. Anticatabolic and anabolic strategies in critical illness: a review of current treatment modalities. **Shock**, v. 10, p. 155-160, 1998.

COPE, O. et al. Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man. **Annals of Surgery**, v. 137, n. 2, p. 165-174, 1953.

CURRERI, P.; LUTERMAN, A. Nutritional support of the burned patient. **Surgical Clinics of North America**, v. 58, n. 6, p. 1151-1156, 1978.

CUTHBERTSON, D. P. Effect of injury on metabolism. **Biochem Journal**, v. 2, 1244-1248, 1930.

DEMLING, R. H.; SEIGNE P. Metabolic management of patients with severe burns. **World Journal of Surgery**, v. 24, n. 6, p. 673-680, 2000.

DETSKY, A. S. et al. What is subjective global assessment of nutritional status. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 11, p. 8-13, 1987.

DIENER, J. R. C. Calorimetria indireta. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 245-253, 1997.

FINNERTY, C. C. et al. The Surgically Induced Stress Response. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, p. 21, 2013.

FÜRST P. Glutamine Metabolism: Nutritional and Clinical Significance. **Nutrition**, v. 131, p. 2562-2568, 2001.

FÜRST P.; POGAN, K.; STEHLE P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. **Nutrition**, v. 13, n. 7-8, p. 731-737, 1997.

FÜRST, P.; ALBERS, S.; STEHLE, P. Evidence for a nutritional need for glutamine in catabolic patients. **Kidney International Supplements**, v. 27, p. 287-292, 1989.

GABAI, V. L.; SHERMAN, M. Y. Interplay between molecular chaperones and signaling pathways in survival of heat shock. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, p. 1743-1748, 2002.

HALL, K. L.; SHAHROKHI, S.; JESCHKE, M. G. Enteral Nutrition Support in Burn Care: A Review of Current Recommendations as Instituted in the Ross Tilley Burn Centre. **Nutrients**, v. 4, p. 1554-1565, 2012.

HART, D. W. et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. **Surgery**, v. 128, p. 312-319, 2000.

HERNDON D. N.; TOMPKINS R. G. Support of the metabolic response to burn injury. **Lancet**, v. 363, p. 1895-1902, 2004.

HERNDON, D. N. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 1223-1229, 2001.

HEYLAND, D. K. et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 16, p. 1489-1497, 2013.

HEYLAND, D. K.; DHALIWAL R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOX study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 442-443, 2013.

JESCHKE, M. G. et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. **Annals of Surgery**, v. 248, p. 387-401, 2008.

KURMIS, R.; PARKER, A.; GREENWOOD, J. The use of immunonutrition in burn injury care: where are we? **Journal of Burn Care & Research**, v. 31, n. 5, p. 677-691, 2010.

LINN, J. J. et al. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. **Burns**, v. 39, n. 4, p. 565-570, 2013.

MANZANARES, W. Vitaminas e oligoelementos em pacientes cirúrgicos. In: CAMPOS, A. C. L. **Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 864-874, 1992.

MOORE, F. D. La maladie post-opératoire: is there order in variety? The six stimulus-response sequences. **Surgical Clinics of North America**, v. 56, n. 4, p. 803-815, 1976.

MOORE, F. D. **The metabolic care of the surgical patient**. Philadelphia: Saunders. 1959.

NASCIMENTO, J. E. A. et al. DITEN – Diretrizes de Terapia Nutricional. Associação Médica Brasileira, 2011.

NEWSHOLME, P. et al. Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochemistry and Function**, v. 21, p. 1-9, 2003.

PARRY-BILLINGS, M. et al. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. **International Journal of Biochemistry**, v. 21, p. 419-423, 1989.

PATTERSON, B. W. et al. Urea and protein metabolism in burned children: effect of dietary protein intake. **Metabolism**, v. 46, p. 573-578, 1997.

PENG, X. et al. Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules-supplemented enteral nutrition in severely burned patients. **Burns**, v. 31, p. 342-346, 2005.

PRELACK K.; DYLEWSKI, M.; SHERIDAN, R. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. **Burns**, v. 33, n. 1, p. 14-24, 2007.

RAMOS JÚNIOR, O.; VASCONCELOS, M. I. L. Terapia nutricional no grande queimado. In: CAMPOS, A. C. L. **Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

RIBEIRO, P. C. Impacto da sepse e da resposta inflamatória sistêmica no estado nutricional. In: CAMPOS, A. C. L. **Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

SAFFLE, J. R. Nutritional support of the burned patient. In: HERNDON, D. N. **Total burn care**. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 398–419.

SANDRES M. M.; KON, C. Glutamine is a powerfull effector of heat shock protein expression in drosophila Kc cells. **American Journal of Physiology**, v. 146, p. 180-190, 1991.

SERRA, M. C. V. F. et al. Terapia nutricional no paciente queimado. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 3, p. 93-95, 2011.

SHERIDAN, R. L. et al. Short-term enteral glutamine does not enhance protein accretion in burned children: a stable isotope study. **Surgery**, v. 135, p. 671-678, 2004.

SOETERS, P.B.; GRECU, I. Have We Enough Glutamine and How Does It Work? **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 60, p. 17–26, 2012.

VAN DE POLL, M. C. G. et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.79, p. 185-197, 2004.

VANEK, V. W. et al. ASPEN position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 26, n. 4, p. 479-553, 2011.

- WILLIAMS, F. N. et al. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: Temperature, nutrition, and drugs. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 208, p. 489–502, 2009.
- WINDLE, E. M. Glutamine supplementation in critical illness: evidence, recommendations, and implications for clinical practice in burn care. **Journal of Burn Care & Research**, v. 27, n. 6, p 764-772, 2006.
- WISCHMEYER, P. E. et al. Glutamine administration reduces gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. **Critical Care Medicine**, v. 29, p. 2075-2080, 2001.
- WRAY, C. J.; MAMMEN, J. M. V.; HASSELGREN, P. Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. **Nutrition**, v. 18, p. 971-977, 2002.
- YU, Y. M. et al. Plasma arginine and leucine kinetics and urea production rates in burn patients. **Metabolism**, v. 44, p. 659-666, 1995.
- ZHOU, Y. P. et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, doubleblind, controlled clinical trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 241-245.