



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO**

**ELISEUDA MARINHO DA SILVA**

**EFEITO DA COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA  
PARENTERAL PRECOCE NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NOS  
ÍNDICES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS APÓS CIRURGIA DE  
GRANDE PORTE ABDOMINAL**

**João Pessoa  
2020**

**ELISEUDA MARINHO DA SILVA**

**EFEITO DA COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA  
PARENTERAL PRECOCE NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NOS  
ÍNDICES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS APÓS CIRURGIA DE  
GRANDE PORTE ABDOMINAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências da Nutrição.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria José de Carvalho Costa

**João Pessoa  
2020**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S586e Silva, Eliseuda Marinho da.

Efeito da complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral precoce nos marcadores inflamatórios e nos índices prognósticos em pacientes críticos após cirurgia de grande porte abdominal / Eliseuda Marinho da Silva. - João Pessoa, 2020.  
123 f.

Orientação: Maria José de Carvalho Costa.  
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Nutrição parenteral total. 2. Aminoácidos. 3. Cirurgia. 4. Inflamação. 5. Resultados de cuidados crítico. 6. Evolução clínica. I. Costa, Maria José de Carvalho. II. Título.

UFPB/BC

CDU 612.39(043)

ELISEUDA MARINHO DA SILVA

**EFEITO DA COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA  
PARENTERAL PRECOCE NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NOS  
ÍNDICES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS APÓS CIRURGIA DE  
GRANDE PORTE ABDOMINAL**

Tese aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profª Drª Maria José de Carvalho Costa**  
**Orientador Titular e Presidente da Banca- UFPB/Centro de Ciências da Saúde/PPGCN**

---

**Profª Drª Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves**  
**Membro Interno Titular- UFPB/Centro de Ciências da Saúde/PPGCN**

---

**Profª Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães**  
**Membro Interno Titular- UFPB/ Centro de Ciências da Saúde/PPGCN**

---

**Profª Drª Flávia Emília Leite de Lima Ferreira**  
**Prof. Membro Interno Suplente- UFPB/Centro de Ciências da Saúde/PPGCN**

---

**Prof. Dr. Hemílio Fernandes Campos Coelho**  
**Membro Externo Titular- UFPB/ Centro de Ciências Exatas e da Natureza/ PPGMDS**

---

**Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz**  
**Membro Externo Titular- UFPE/ Centro de Ciências da Saúde/DN**

---

**Profª Drª Rafaella Cristhine Pordeus Luna**  
**Membro Externo Suplente- UFPI/Centro de Ciências da Saúde/DN**

---

Dedico este trabalho a **Deus**, que nos adotou com amor eterno, soberano em toda ciência e sabedoria. **A meus pais e irmãos** que são meu suporte de amor ágape. A minha **professora Maria José de Carvalho Costa** pelos ensinamentos, exemplo e amizade. Ao **professor Hemílio Fernandes Campos Coelho** pela disponibilidade sem limites e amizade. **Aos pacientes e familiares** da pesquisa pela disponibilidade.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me adotado como filha por meio de Jesus, onde posso em meio a aflições e alegrias, ter a salvação completa em todas as etapas da vida.

A meus pais queridos, Manacés Marinho da Silva e Miriam Marinho da Silva sempre presentes e investindo com grande amor em minha vida, sempre torceram juntos: rindo e chorando. Revestindo minha vida de oração e aconselhando nos desafios da vida.

A minha irmã Elisama Marinho da Silva pelas orações e ser um exemplo de fé e confiança em Deus em qualquer situação da vida e ao meu irmão Eliseu Marinho da Silva por incentivar a acreditar na vitória, em meios a dificuldades que surgem.

A minha excelente professora, orientadora, conselheira e defensora Dr<sup>a</sup> Maria José de Carvalho Costa, exemplo e marco na Ciência da Nutrição por sua competência, perseverança, coragem e amizade. Nunca esquecerei quando foi conosco no HULW para rever questões injustas e nos defendeu como mãe. Muito obrigada por acreditar em mim!

Ao professor e amigo Dr. Hemílio Fernandes Campos Coelho, pela disposição, paciência, conselhos, gentileza e bondade em me ajudar na análise dos dados da pesquisa. Muito obrigada por acreditar em mim!

A Fresenius Kabi Brasil por disponibilizarem o dipeptídeo para pesquisa e expondo sempre a ausência de conflito de interesse na pesquisa, mesmo sendo o único produtor mundial.

Aos professores da banca examinadora, por tão gentilmente terem aceitado o convite para participarem nesta banca, e por terem contribuído com valiosos acréscimos a este trabalho.

Aos pacientes e familiares que confiaram e contribuíram com a Ciência da Nutrição nesta pesquisa e entenderam que é para melhorar a assistência nutricional dos pacientes críticos.

Aos farmacêuticos que no decorrer da pesquisa foram minha bússola para identificar os pacientes para pesquisa nos avisando do início das prescrições de nutrição parenteral dos pacientes, após meu afastamento da assistência na UTI.

Aos profissionais da UTI que cooperaram na administração do dipeptídeo e monitoramento nos pacientes.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, a todos os professores do programa por contribuírem com nosso aperfeiçoamento profissional. Aos funcionários Carlos e Marcos, pela dedicação e paciência.

Aos colegas do doutorado, por terem dado suas contribuições na leitura do projeto e troca de conhecimento.

Por fim, a todos que de alguma forma colaboraram para conclusão desta pesquisa. Muito obrigada!

*“Não fui Eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.” (Josué 1:9)... “E Deus é poderoso para fazer abundar em vós toda a graça, a fim de que tendo sempre, em tudo, toda a suficiência, abundeis em toda a boa obra.” (2 Coríntios 9:8)*

## RESUMO

Baixas concentrações de glutamina estão presentes no plasma em pacientes admitidos em UTI (Unidades de Terapia Intensiva), com destaques para cirurgias de grande porte abdominal, que estão associadas ao aumento de complicações e mortalidade. Assim, esta tese teve como objetivo avaliar o efeito da complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral precoce nos marcadores inflamatórios e nos índices prognósticos em pacientes críticos após cirurgia de grande porte abdominal. Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego constituído de dois grupos, um intervenção e outro controle, de indivíduos submetidos à cirurgia de grande porte abdominal e com nutrição parenteral na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Foram coletados dados demográficos, antropométricos, índices prognósticos, diagnósticos, exames hematológicos e bioquímicos, tempo de intervenção, motivos da suspensão da intervenção, tempo de internação na UTI e no hospital, bem como mortalidade. A amostra foi composta por 12 pacientes, sendo 6 pacientes em cada grupo em uma base de 1:1 em 30 meses. Evidenciando uma significância estatística, no grupo intervenção observou-se, que proteínas totais séricas no grupo, antes da intervenção, tiveram como média  $4,50 \pm 0,87$  e após  $5,17 \pm 0,82$  com  $p = 0,046$ , albumina sérica antes da intervenção apresentou-se com média de  $1,97 \pm 0,39$  e após  $2,35 \pm 0,63$  com  $p = 0,026$ , PCR (Proteína C Reativa) sérica antes da intervenção apresentou-se com uma média de  $199,36 \pm 91,73$  e após  $132,53 \pm 103,81$  com  $p = 0,028$  e a relação PCR/ albumina antes da intervenção apresentou-se com média de  $105,79 \pm 49,75$  e após  $59,76 \pm 49,44$  com  $p = 0,028$ . Considerando o grupo intervenção sem os dois pacientes que foram reabordados cirurgicamente, observou-se entre os dois grupos após a intervenção uma redução da glicemia no grupo intervenção com média de  $136,67 \pm 58,78$  versus  $144,00 \pm 40,97$  no grupo controle com  $p = 0,019$  e a redução do tempo de internação na UTI com médias de  $3,5 \pm 0,58$  versus  $12 \pm 6,36$  dias no grupo controle com  $p = 0,019$ . Houve uma maior mortalidade no grupo controle de 33,3 % e no grupo intervenção de 16,7%. Constatou-se uma forte correlação, com o total de aminoácido do suporte nutricional contendo a complementação do dipeptídeo alanilglutamina, em relação as hemácias e hematócrito, como do complemento de dipeptídeo alanilglutamina em relação as hemácias, com  $p = 0,033$  e  $R^2 = 0,720$ ,  $p = 0,004$  e  $R^2 = 0,682$ ,  $p = 0,043$  e  $R^2 = 0,682$ , respectivamente. Conclui-se que a complementação individualizada de forma precoce na fase aguda da doença crítica em pacientes após cirurgia de grande porte abdominal tem efeito positivo significativo nas proteínas de fase aguda, na razão PCR/albumina e correlação positiva significativa nos parâmetros hematológicos no grupo intervenção, bem como efeito significativo na redução da glicemia e do tempo de internação na UTI no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Percebe-se, que há benefícios clínicos, que podem interferir nos desfechos dos pacientes críticos com cirurgia de grande porte abdominal, o que podem contribuir para as diretrizes, que não apresentam consenso.

**Palavras-chave:** Nutrição Parenteral Total. Aminoácidos. Cirurgia. Inflamação. Resultados de Cuidados Crítico. Evolução Clínica.

## ABSTRACT

Low concentrations of glutamine are present in the plasma of patients admitted to the ICU (Intensive Care Unit), with emphasis on major abdominal surgeries, which are associated with increased complications and mortality. Thus, this thesis was intended to evaluate the effect of complementation of the early parenteral alanylglutamine dipeptide on inflammatory markers and prognostic indexes in critically ill patients after major abdominal surgery. It is a randomized controlled double-blind clinical trial consisted of two groups, one named intervention and another named control, made up by individuals who underwent major abdominal surgery and with the use of parenteral nutrition in the Intensive Care Unit of the Hospital University student Lauro Wanderley. Demographic and anthropometric data, prognostic indexes, diagnoses, hematological and biochemical tests, time of intervention, reasons for discontinuing the intervention, length of stay in ICU and hospital, as well as mortality rates, were collected. The sample was composed of 12 patients, 6 patients in each group on a 1: 1 basis in 30 months. Highlighting statistical significance, in the intervention group, it was observed that total serum proteins in the group before the intervention had an average of  $4.50 \pm 0.87$  and after, it was  $5.17 \pm 0.82$  with  $p = 0.046$ , serum albumin before the intervention presented an average of  $1.97 \pm 0.39$  and after, it was  $2.35 \pm 0.63$  with  $p = 0.026$ , serum CRP (C Reactive Protein) before the intervention presented with an average of  $199.36 \pm 91.73$  and after, it was  $132.53 \pm 103.81$  with  $p = 0.028$  and the CRP/albumin ratio before the intervention presented an average of  $105.79 \pm 49.75$  and after, it was  $59.76 \pm 49.44$  with  $p = 0.028$ . When considering the intervention group without the two patients who were surgically re-approached, after the intervention, it was observed between the two groups that there was a reduction in blood glucose in the intervention group, with an average of  $136.67 \pm 58.78$  versus  $144.00 \pm 40.97$  in the control group with  $p = 0.019$ , as well as a reduction in length of stay in ICU with an averages of  $3.5 \pm 0.58$  versus  $12 \pm 6.36$  days in the control group with  $p = 0.019$ . There was a higher mortality rate in the control group, reaching 33.3% and in the intervention group it was 16.7%. A strong correlation was found, with the total amino acid content of the nutritional support containing the complementation of the alanylglutamine dipeptide in relation to the erythrocytes and hematocrit, as well as in the complement of the alanylglutamine dipeptide in relation to the erythrocytes, with  $p = 0.033$  and  $R^2 = 0.720$ ,  $p = 0.004$  and  $R^2 = 0.682$ ,  $p = 0.043$  and  $R^2 = 0.682$ , respectively. It is concluded that early individualization in the acute phase of critical illness in patients after major abdominal surgery has a significant positive effect on acute phase proteins, a reduction in the CRP/albumin ratio and a significant positive correlation in hematological parameters in the intervention group, as well as a significant effect on the reduction in blood glucose and reduction a length of stay in ICU in the intervention group compared to the control group. It is noticed that there are clinical benefits, which can interfere in the outcomes of critical patients with major surgery, which can contribute to the guidelines that do not have consensus.

**Keywords:** Total Parenteral Nutrition. Amino Acids. Surgery. Inflammation. Critical Care Results. Clinical Evolution.

## LISTA DE FIGURAS DA TESE

|                   |                                                                 |           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1</b> - | Produção e utilização de glutamina na saúde e na doença.....    | <b>24</b> |
| <b>Figura 2</b> - | Destinos e funções da glutamina.....                            | <b>25</b> |
| <b>Figura 3</b> - | Mecanismos de suprimento da glutamina enteral e parenteral..... | <b>26</b> |
| <b>Figura 4</b> - | Consequências da depleção de glutamina n organismo.....         | <b>31</b> |
| <b>Figura 5</b> - | Desenho metodológico.....                                       | <b>46</b> |

## LISTA DE FIGURA DO ARTIGO 1

|                   |                           |           |
|-------------------|---------------------------|-----------|
| <b>Figura 1</b> - | Desenho metodológico..... | <b>70</b> |
|-------------------|---------------------------|-----------|

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

|                   |                                                                                                                                                       |            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 1</b> - | Desenho metodológico.....                                                                                                                             | <b>97</b>  |
| <b>Figura 2</b> - | Correlação dos aminoácidos componentes do suporte parenteral e do dipeptídeo alanilglutamina no grupo intervenção com os hematócritos e hemácias..... | <b>101</b> |

## LISTA DE TABELAS DA TESE

|                   |                                                                                        |           |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1</b> - | Estudos publicados sobre o efeito da glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos..... | <b>38</b> |
| <b>Tabela 2</b> - | Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa.....           | <b>49</b> |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

|                   |                                                                              |           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1</b> - | Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa..... | <b>74</b> |
| <b>Tabela 2</b> - | Características da casuística.....                                           | <b>77</b> |
| <b>Tabela 3</b> - | Exames bioquímicos.....                                                      | <b>79</b> |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

|                   |                                                                                |            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tabela 1 -</b> | Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa.....,, | <b>98</b>  |
| <b>Tabela 2 -</b> | Índices prognósticos.....,,.                                                   | <b>100</b> |

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

|                              |                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>ACR</b>                   | Aminoácido de Cadeia Ramificada                                       |
| <b>AGPA</b>                  | Alfa Glicoproteína Ácida                                              |
| <b>APACHE</b>                | <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>                 |
| <b>AST</b>                   | Aspartato Aminotransferase                                            |
| <b>ASL</b>                   | Aminotransferase de Alanine                                           |
| <b>ASPEN</b>                 | <i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>          |
| <b>ATP</b>                   | Adenosina Trifosfato                                                  |
| <b>CAAE</b>                  | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética                     |
| <b>CEP</b>                   | Conselho de Ética e Pesquisa                                          |
| <b>CTL</b>                   | Contagem Total de Linfócitos                                          |
| <b>EROs</b>                  | Espécies Reativas de Oxigênio                                         |
| <b>ESPEN</b>                 | <i>European Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>          |
| <b>FNK<math>\beta</math></b> | <i>Fator Nuclear kappa <math>\beta</math></i>                         |
| <b>FI</b>                    | Fator de Impacto                                                      |
| <b>GGT</b>                   | Gama Glutamil Transpeptidase                                          |
| <b>HIV</b>                   | <i>Human Immunodeficiency Virus</i>                                   |
| <b>HSP 70</b>                | <i>Heat Shock Protein 70</i>                                          |
| <b>HULW</b>                  | Hospital Universitário Lauro Wanderley                                |
| <b>IgA</b>                   | Imunoglobulina A                                                      |
| <b>IMC</b>                   | Índice Massa Corporal                                                 |
| <b>mTORC1</b>                | <i>mammalian Target Of Rapamycin Complex 1</i>                        |
| <b>mTORC</b>                 | <i>mammalian Target Of Rapamycin</i>                                  |
| <b>NADPH</b>                 | Nicotinamina Adenina Fosfato                                          |
| <b>NUTRIC</b>                | <i>The Nutrition Risk in Critically Ill</i>                           |
| <b>MAP</b>                   | <i>Mitogen Activated Protein</i>                                      |
| <b>PCR</b>                   | Proteína C Reativa                                                    |
| <b>PROTINVENT</b>            | <i>PROTein INTake VENTilation</i>                                     |
| <b>REBEC</b>                 | Registros Brasileiros de Ensaios Clínicos                             |
| <b>REDOXs</b>                | <i>Reducing Deaths due to Oxidative Stress</i>                        |
| <b>ROC</b>                   | <i>Receiver Operating Characteristic</i>                              |
| <b>SBNPE</b>                 | Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral                 |
| <b>SIGNET</b>                | <i>Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial</i> |
| <b>SOFA</b>                  | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>                            |

|             |                                            |
|-------------|--------------------------------------------|
| <b>TCLE</b> | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| <b>UTI</b>  | Unidade de Terapia Intensiva               |

## SUMÁRIO

|          |                                                                                    |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                             | <b>17</b> |
| <b>2</b> | <b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>                                                    | <b>21</b> |
| 2.1      | GLUTAMINA: BIOQUÍMICA E METABOLISMO.....                                           | 21        |
| 2.2      | A GLUTAMINA E O SISTEMA IMUNOLÓGICO.....                                           | 27        |
| 2.3      | SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA ENDOVENOSA EM PACIENTES CRÍTICOS E CIRURGICOS.....      | 31        |
| <b>3</b> | <b>ABORDAGEM METODOLÓGICA.....</b>                                                 | <b>43</b> |
| 3.1      | DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO.....                                                   | 43        |
| 3.2      | CASUÍSTICA.....                                                                    | 43        |
| 3.3      | QUESTÕES ÉTICAS.....                                                               | 43        |
| 3.4      | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....                                                         | 44        |
| 3.5      | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....                                                         | 44        |
| 3.6      | DESENHO METODOLÓGICO.....                                                          | 45        |
| 3.7      | TRIAGEM E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....                                               | 47        |
| 3.8      | NUTRIÇÃO PARENTERAL.....                                                           | 47        |
| 3.9      | COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA AMINOÁCIDOS OFERTADOS.....            | 49        |
| 3.10     | PARÂMENTROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS.....                                       | 50        |
| 3.11     | ÍNDICES PROGNÓSTICOS.....                                                          | 51        |
| 3.12     | ESTATÍSTICA.....                                                                   | 51        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                                                             | <b>52</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                            | <b>53</b> |
|          | <b>APÊNDICES</b>                                                                   |           |
|          | APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....                       | 62        |
|          | APÊNDICE B - Formulário da Pesquisa com Dipeptídeo Alanilglutamina Parenteral..... | 64        |
|          | APÊNDICE C - Artigo 1.....                                                         | 65        |
|          | APÊNDICE D - Artigo 2.....                                                         | 92        |
|          | APÊNDICE E - Outros Resultados.....                                                | 107       |

## **ANEXOS**

|                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....                               | <b>109</b> |
| ANEXO B - NUTRIC Score ( <i>The Nutrition Risk in Critically ill</i> ).....                         | <b>114</b> |
| ANEXO C - Classificação Nutricional pelo IMC e Cálculo de Peso Teórico.....                         | <b>115</b> |
| ANEXO D - Composição da Emulsão Lipídica da Nutrição Parenteral.....                                | <b>116</b> |
| ANEXO E - Composição do Polivitamínico Parenteral.....                                              | <b>117</b> |
| ANEXO F - Composição dos Oligoelementos Parenteral.....                                             | <b>118</b> |
| ANEXO G - Composição da Solução do Dipeptídeo Alanilglutamina.....                                  | <b>119</b> |
| ANEXOS H - Composição da Solução de Aminoácidos da Nutrição Parenteral.                             | <b>120</b> |
| ANEXO I - Valores de Referência dos Exames Laboratoriais do HULW.....                               | <b>121</b> |
| ANEXO J - APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease<br>Classification System II) ..... | <b>122</b> |
| ANEXO L - SOFA ( <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> ).....                                  | <b>123</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A glutamina é um aminoácido mais abundante, não essencial e versátil do corpo, é sintetizado principalmente pelo músculo esquelético e durante situações catabólicas/hipercatabólicas, a glutamina pode tornar-se um aminoácido condicionalmente essencial para função metabólica devido à alteração da homeostase do metabolismo inter tecidual de aminoácidos, considerando o consumo aumentado pelo sistema imunológico, intestino e fígado (VANEK *et al.*, 2011, CRUZAT *et al.*, 2018, WISCHMEYER, 2019). Valores de glutamina endógena tornam-se esgotados em aproximadamente 25 a 35% dos pacientes admitidos em UTIs (Unidades de Terapia Intensiva), sendo esse esgotamento orgânico associado com o aumento da mortalidade (RODAS *et al.*, 2012, HEYLAND *et al.*, 2013).

Cabe salientar que o paciente interno nessas unidades intensivas possui maior risco de infecção hospitalar, devido sua condição clínica e a variedade de procedimentos invasivos que são realizados, o que pode agravar ainda mais seu estado de saúde (MOREIRA *et al.*, 2013). Nesse sentido, Lima, Andraden e Haas (2007), ressaltam que os pacientes da UTI apresentam probabilidade 5 a 10 vezes maior de contrair infecção o que pode representar cerca de 20% do total das infecções de um hospital.

A doença crítica e a condição cirúrgica são caracterizadas pelo esgotamento da glutamina devido ao aumento da demanda metabólica essencial para manter a integridade e a função intestinal, sustentar a resposta imunológica e manter o equilíbrio antioxidante. A disponibilidade endógena insuficiente de glutamina pode prejudicar os desfechos clínicos e consequentemente, é um componente necessário para completar qualquer nutrição parenteral, visto que no músculo esquelético para manter os níveis de glutamina no sangue, acontece à proteólise, atrofia e caquexia muscular (STEHLER; KUHN, 2015, CRUZAT *et al.*, 2018).

Pacientes podem perder 17 a 30 % de seu músculo nos primeiros 10 dias de UTI. (PARRY, 2015) e 40 a 50% dos pacientes morrem no primeiro ano pós alta da UTI, sendo que dos sobreviventes metade não voltam a trabalhar no primeiro ano pós alta (WISCHMEYER *et al.*, 2016). Isso porque acontece um silêncio elétrico muscular, disfunção mitocondrial, estresse energético, inflamação, aumento de citocinas, desnervação, imobilização, falência orgânica, redução da ingestão proteica, fluxo sanguíneo periférico reduzido e a resistência insulínica estão fortemente relacionados à proteólise e alteração da autofagia caracterizando o consumo muscular agudo devido à redução da síntese proteica. E mesmo após alta da UTI há prejuízo do crescimento, diminuição da hipertrofia e/ou

capacidade regenerativa levando a atrofia muscular persistente, que afeta 25 e 100% dos pacientes de UTI, além de ser um preditor independente da morbimortalidade do paciente e da perda de autonomia funcional à longo prazo (TOLEDO, *et al.*, 2017, BATT; HERRIDGE; SANTOS, 2017).

Nos tecidos musculares, a suplementação com glutamina permite uma redução na morte celular associada a choque de calor. Este efeito de glutamina resulta em parte da capacidade de aminoácidos de aumentar a expressão do gene de HSP-70 (KIM; KIM, 2017).

Bioquimicamente, a glutamina apresenta-se como um ácido diamino monocarboxílico, sendo necessária para a síntese de glutatona, a principal molécula antioxidante endógena. Esse aminoácido também está envolvido na modulação da resposta inflamatória, por meio da sua ação inibidora sobre o FNK  $\beta$  (*Factor Nuclear Kappa  $\beta$* ), como também na síntese de proteínas de choque térmico e na liberação de incretinas (WESSNER *et al.*, 2003). Assim, em condições caracterizadas por hipercatabolismo e esgotamento da glutatona, define a oportunidade para suplementação exógena (STRAATEN *et al.*, 2001).

Como um combustível preferido para enterócitos, a glutamina pode reduzir translocação bacteriana através da parede do intestino e, assim, o risco de sepse. Isto parece especialmente importante para os indivíduos suscetíveis, ou seja, no pós-operatório, câncer, muito baixo peso, alto estresse, baixas reservas de energia e proteína e os que são tratados com glicocorticóides catabólicos (ÇEKMEN; AYDIN; ERDEMLI, 2011).

Com base em ensaios clínicos realizados nos últimos 20 anos a glutamina parece reduzir a mortalidade, infecções e complicações em UTIs, bem como o tempo de internação hospitalar (WISCHMEYER *et al.*, 2008), na dose recomendada entre 0,3 g / kg / dia e no máximo de 0,5 g /kg/dia apenas por via endovenosa (WISCHMEYER, 2014). Contudo com discrepância em metanálises de ensaios controlados e a maioria dos resultados não atingiram significância estatística (MARC, 2017).

Outro autor relata que a suplementação com glutamina em pacientes com hipercatabolismo, não diminui a quebra de proteína muscular e até mesmo aumenta a liberação de glutamina. A razão para isto ocorrer, pode ser que, a degradação das proteínas depende do grau de inflamação, o que se percebe rapidamente em células imunes do fígado, principais consumidoras de glutamina na sepse. Suprir as células do sistema imunológico é a maior exigência da degradação de proteína muscular em glutamina, o que parece ser regulado por glutaminólises para células do sistema imune e, assim, por estímulos inflamatórios (WISCHMEYER, 2014).

Há uma hipótese que a infusão de glutamina em pacientes com sepse grave ou falência de múltiplos órgãos pode aumentar ainda mais a resposta inflamatória, nesse processo inflamatório complexo pode ter efeitos imprevisíveis e mais estudos são necessários para evitar danos e selecionar os pacientes que podem se beneficiar com suplementação (STRAATEN; ZANTEN, 2014).

Logo, quanto a administração parenteral de glutamina, não há nenhuma evidência de que glutamina por via parenteral seja prejudicial e não há absoluta contraindicação para o uso de glutamina parenteral, mas essa administração deve ser monitorada em todos pacientes, sendo necessário mais investigação sobre a suplementação de glutamina nas populações de doentes adultos (VANEK et al., 2011).

Baixas concentrações de glutamina estão presentes no plasma em pacientes admitidos em UTI e estão associadas ao aumento das taxas de mortalidade, enfatizando que tais pacientes possuem um grau inflamatório alto, devido a procedimentos invasivos e quadro clínico associado. Com base na literatura, a glutamina está envolvida em várias funções orgânicas imunomoduladoras, se fazendo necessário o acompanhamento de marcadores inflamatórios no plasma e índices prognósticos, sendo as proteínas de fase aguda portadoras da capacidade de aumentar ou diminuir a sua concentração plasmática em resposta ao estado inflamatório que ocorre em infecções, ferimentos, cirurgias, trauma ou outras lesões teciduais.

Essas alterações indicam um reforço nos mecanismos de defesa do organismo que inibem ou neutralizam as enzimas lisossomais liberadas pelos leucócitos fagocitários durante a necrose tissular ou reação metabólica ao trauma. O interesse essencial de dosar as proteínas de fase aguda é permitir o registro de surtos inflamatórios, desde o início até o fim do processo e acompanhar as flutuações da doença, bem como avaliar a ação das terapêuticas anti-inflamatórias (ENGLEBIENNE, 1989).

O interesse essencial de dosar as proteínas de fase aguda, no presente estudo é que essas variáveis permitem avaliar a complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral, visto que tais pacientes críticos e cirúrgicos possuem um grande potencial inflamatório que pode levar a óbitos, para isso durante o processo pode-se facilmente monitorar o percentual de sobrevivência em UTIs pelos índices prognósticos, avaliando funções fisiológicas e orgânicas dos pacientes.

No entanto, não se encontram na literatura consultada estudos relacionados a complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral, averiguação de marcadores

inflamatórios de fase aguda e índice prognóstico antes e após a intervenção em pacientes críticos após cirurgia de grande porte abdominal, dessa forma não há consensos em diretrizes.

O estudo teve como objetivo geral avaliar o efeito da complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral precoce nos marcadores inflamatórios e nos índices prognósticos em pacientes críticos após cirurgia de grande porte abdominal e os específicos: averiguar os dados demográficos e antropométricos da casuística, avaliar os escores dos índices prognósticos, averiguar os tipos de diagnósticos indicativos das cirurgias, averiguar a mortalidade hospitalar, avaliar os valores de exames hematológicos e bioquímicos, indicados na evolução de pacientes críticos, avaliar o estado inflamatório por meio da concentração sérica dos marcadores Alfa Glicoproteína Ácida (AGPA), Proteína C Reativa (PCR), albumina e razão PCR/Albumina, avaliar o tempo de permanência na UTI e no hospital.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 GLUTAMINA: BIOQUÍMICA E METABOLISMO

A glutamina ( $C_5H_{10}N_2O_3$ ) é um L- $\alpha$ -aminoácido, com peso molecular de aproximadamente 146,15kda e pode ser sintetizada por todos os tecidos do organismo. Fazem parte de sua composição química centesimal as seguintes quantidades de carbono (41,09%), oxigênio (32,84%), nitrogênio (19,17%) e hidrogênio (6,90%). É classificada de acordo com seu grupamento R como não carregada, mas é polar, o que significa uma característica mais hidrofílica, sendo facilmente hidrolisada por ácidos ou bases (ROGERO; TIRAPEGUI, 2003).

Entre os 20 aminoácidos descritos no código genético, glutamina fornece o melhor exemplo da versatilidade do metabolismo de aminoácidos e a função imunitária. A glutamina é o aminoácido mais abundante em tecidos e versátil no corpo, de importância fundamental para o metabolismo intermediário: troca azoto através do grupo amino, transportando entre os tecidos e a homeostase do pH. Em quase todas as células, glutamina pode ser utilizado como um substrato para a síntese dos nucleotídeos (purinas, pirimidinas e glicoproteínas), Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH), antioxidantes, a doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese e muitas outras vias biosintéticas envolvidas na manutenção da integridade celular e função (CRUZAT *et al.*, 2014).

Mediante a conversão de glutamato em glutamina e da utilização da amônia como fonte de nitrogênio e com consumo de Trifosfato de Adenosina (ATP), a glutamina sintetase é a enzima chave para a síntese da glutamina e para a regulação do metabolismo celular do nitrogênio. A glutamina sintetase é uma aminotransferase amplamente distribuída entre os organismos vivos, sendo sua atividade fundamental para a manutenção da vida de microrganismos e de animais (HISCOCK; PEDERSEN, 2002).

Os fatores que regulam a atividade da glutamina sintetase são diversos, tais como glicocorticoides, hormônios tireoidianos, hormônio do crescimento e insulina. No cérebro, é utilizada como um importante agente na redução da concentração de amônia, com consequente desintoxicação e síntese de glutamina para nova síntese de glutamato. No pulmão e no musculo esquelético, é responsável pela manutenção da concentração de glutamina plasmática, sendo essencial em situações patológicas ou de estresse (PINEL *et al.*, 2006). Nos rins, a glutamina sintetase é imprescindível para o controle do metabolismo do

nitrogênio e manutenção do pH no organismo (SANTOS; CAPERUTO; COSTA ROSA, 2007).

A glutaminase é a enzima que catalisa a hidrólise de glutamina em glutamato e íon amônio. A hidrólise da glutamina representa o primeiro passo na sua utilização a partir da síntese do glutamato. Outras reações podem ocorrer principalmente na via que permite o consumo de glutamina no ciclo do ácido tricarboxílico (RENNIE *et al.*, 2001).

Em mamíferos, a glutaminase pode ser encontrada sob duas isoformas nas mitocôndrias, uma (menos abundante) no fígado e outra (mais abundante) nos demais tecidos, tais como rins, cérebro, leucócitos e trato gastrointestinal. (LABOW; SOUBA; ABCOUWER, 2001).

Indivíduos pesando aproximadamente 70kg apresentam cerca de 70-80g de glutamina, distribuída por diversos tecidos corporais, no sangue a concentração de glutamina é em torno de 500-700 $\mu$ mol/L. Tanto a concentração tecidual quanto a concentração sanguínea de glutamina podem ser influenciadas pela atividade da glutamina sintetase ou da glutaminase. Alguns tipos de células, tais como células do sistema imune, rins e intestino, apresentam elevada atividade de glutaminase, sendo assim considerados tecidos consumidores de glutamina (VAN DE POL *et al.*, 2004).

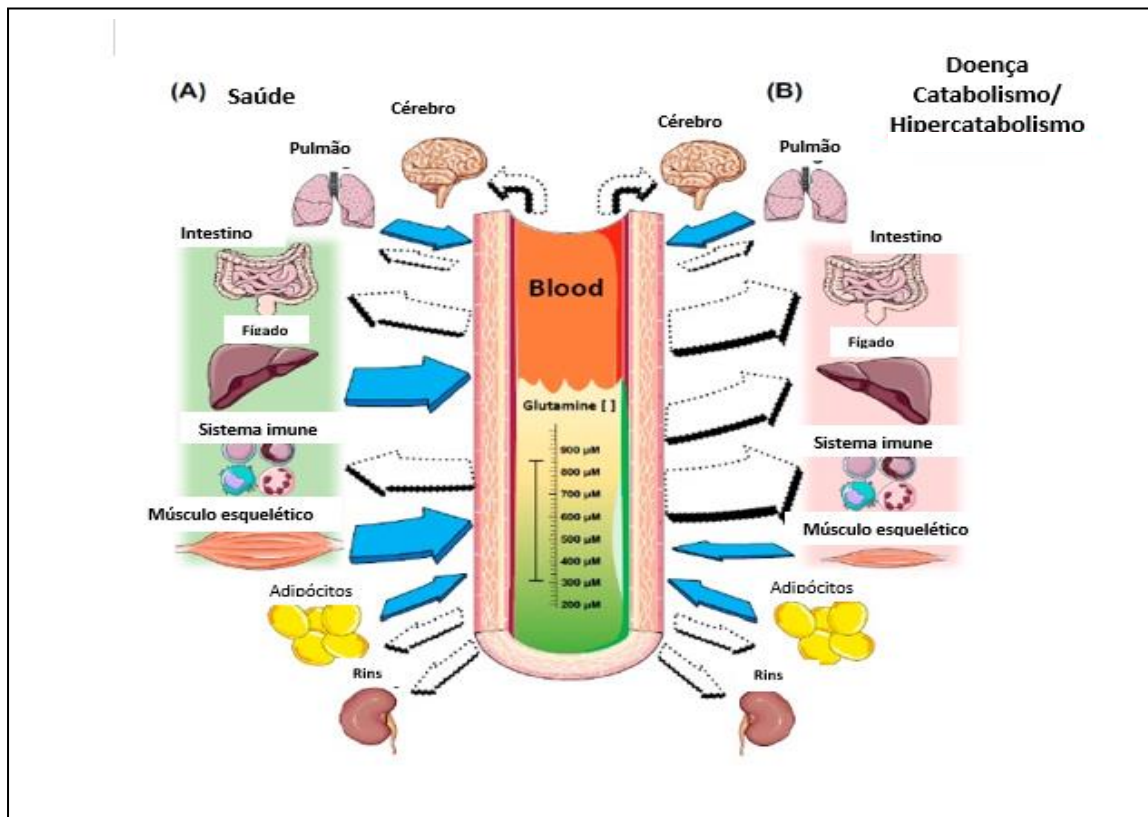
Por outro lado, os músculos esqueléticos, os pulmões, o fígado, o cérebro e, possivelmente, o tecido adiposo apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase, sendo assim considerados tecidos sintetizadores de glutamina. No fígado e nos músculos esqueléticos, a concentração de glutamina é ainda maior do que no plasma, o que representa cerca de 40% a 60% do conjunto total de aminoácidos. Em ambos: plasma e tecidos, a concentração de glutamina é 10 a 100 vezes maior do que qualquer outro aminoácido, e por esta razão, a glutamina é considerado aminoácido mais abundante do corpo. Quantitativamente, o principal tecido de síntese, estoque e liberação de glutamina é o tecido muscular esquelético. A taxa de síntese de glutamina no músculo esquelético humano é de aproximadamente 50 mmol/h, sendo maior do que qualquer outro aminoácido (NEWSHOLME *et al.*, 2003; CRUZAT *et al.*, 2007; CRUZAT; NEWSHOLME, 2017; CRUZAT *et al.*, 2018).

A elevada capacidade de síntese e liberação de glutamina, principalmente em situações em que há aumento na sua demanda por outros órgãos e tecidos, confere ao músculo esquelético um papel metabólico essencial na regulação da glutaminemia. Eventos cirúrgicos, queimaduras, HIV (*Vírus da Imunodeficiência Humana*), câncer e exercícios físicos intensos e

prolongados são algumas situações em que se observa que o consumo de glutamina excede a capacidade de síntese corporal (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1989).

De acordo com Cruzat *et al.* (2018), todas as células do corpo expressam glutamina sintetase e glutaminase, suas expressões predominantes e atividades ditarão se o tecido tem maior probabilidade de produzir ou consumir glutamina na saúde ou na doença. Setas cheias abaixo, indicam tecidos que exibem atividade de glutamina sintetase e, portanto, produzem glutamina e setas em branco indicam tecidos que exibem maior atividade da glutaminase e, portanto, consomem glutamina. Na saúde e/ou em estados de boa nutrição, os estoques de glutamina estão em equilíbrio e são mantidos constantemente, principalmente pelo fígado e músculos esqueléticos.

Por outro lado, as células do sistema imunológico são extremamente dependentes de glicose e glutamina em situação (A), e ainda mais na situação (B), o intestino aumenta o consumo, o fígado torna-se um grande consumidor para manter a gliconeogênese e o músculo esquelético para mantê-los os níveis de glutamina, seguido de proteólise, atrofia e caquexia muscular. Os pulmões e o tecido adiposo podem produzir e consumir glutamina nas situações (A) e (B). O cérebro e os rins dependem principalmente da disponibilidade de glutamina no plasma em situações (A) e (B) (**Figura 1**) (CRUZAT *et al.*, 2018).

**Figura 1** - Produção e utilização de glutamina na saúde e na doença

**Fonte:** Cruzat *et al.*, 2018

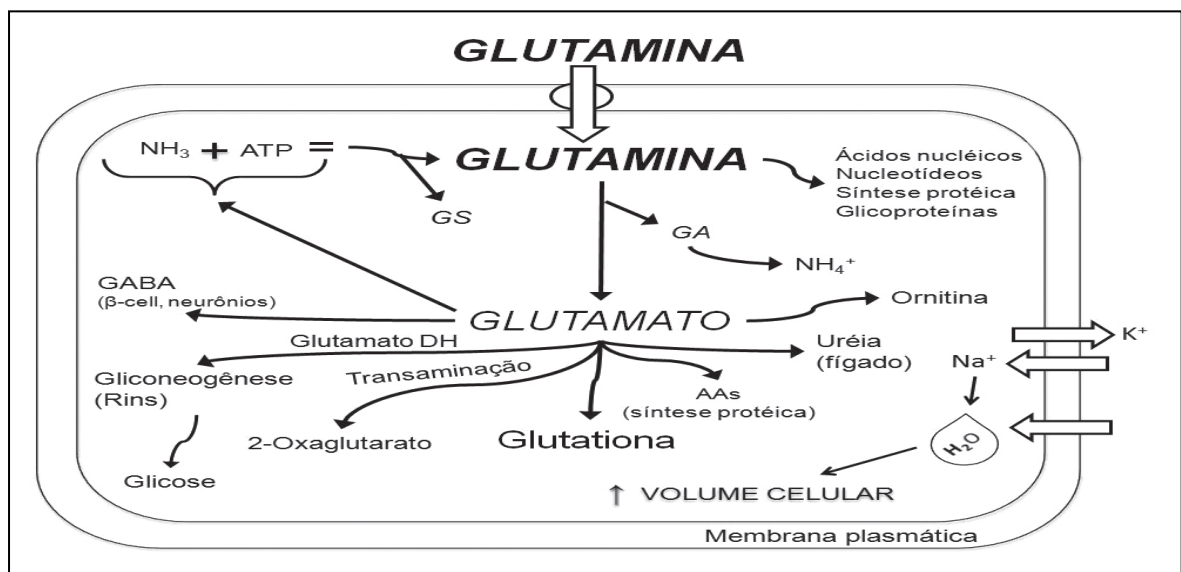
A síntese da glutamina no músculo esquelético, durante o estado pós-absortivo, ocorre por meio da captação de glutamato, a partir da circulação sanguínea. O glutamato é responsável por 40% da síntese de glutamina (NEWSHOLME *et al.*, 2003). O catabolismo proteico leva a produção de glutamina de forma direta e também a síntese de Aminoácidos de Cadeia Ramificada (ACR), glutamato, aspartato e asparagina (RENNIE *et al.*, 2001).

Hormônios como a insulina e os fatores de crescimento semelhantes a insulina estimulam o transporte de glutamina para o meio intracelular (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1989), ao passo que glicocorticoides estimulam a liberação de glutamina para o meio extracelular (ROGERO; TIRAPEGUI, 2003).

Considerando-se que o gradiente transmembrana através da célula muscular é elevado para a glutamina, sua difusão livre através da membrana celular é restrita (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1989). Dessa forma, a glutamina necessita ser transportada de forma ativa para o interior das células, por meio de um sistema dependente de sódio ( $\text{Na}^+$ ), que resulta em gasto de ATP. Dentre todos os 20 aminoácidos, o transporte de glutamina através da membrana da célula muscular é o mais veloz (NEWSHOLME *et al.*, 2003).

A partir da glutamina, o glutamato é sintetizado por meio da ação da enzima glutaminase. O glutamato pode ser convertido no aminoácido  $\gamma$ -amino butírico, 2-oxaglutarato, glicose, ornitina, ureia e síntese de outros aminoácidos ou glutathione. Quando associado a amônia e ATP, sob a ação da enzima glutamina sintetase, o glutamato converte-se novamente em glutamina. A glutamina, ao ser transportada para dentro da célula, promove, concomitantemente, a absorção de água e a liberação de potássio ( $K^+$ ), fato que aumenta o estado de hidratação e influencia o volume celular (**Figura 2**). Embora ainda controverso, o aumento no volume celular pode estimular a síntese proteica, o que é considerado como um sinal anabólico (CRUZAT *et al.*, 2007).

**Figura 2** - Destinos e funções da glutamina



Fonte: Newsholme *et al.*, 2003

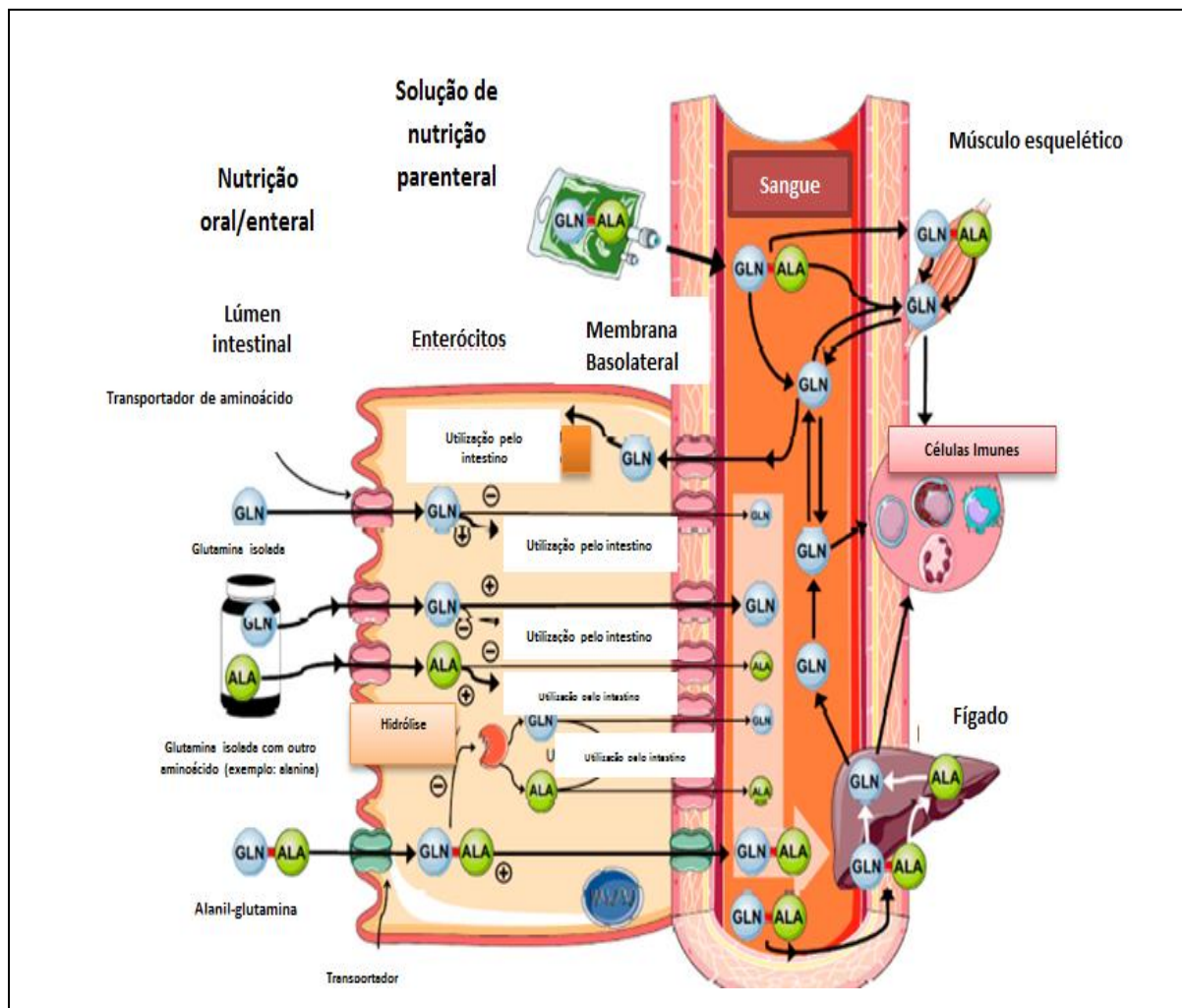
Possivelmente, para manter a massa muscular ideal, a força e função física, a combinação de nutrição (especialmente proteínas) e os exercícios podem ter maior impacto na recuperação física nos sobreviventes de doença. O paciente crítico deve ser visto como um atleta, com o mesmo olhar quanto à nutrição e treinamento, para reduzir o desperdício muscular e alcançar um melhor resultado (TOLEDO; GIORELLI; CASTRO, 2017).

Segundo Cruzat *et al.* (2018), a glutamina é um importante substrato para células que se dividem rapidamente, como enterócitos. Este é um dos principais locais de consumo de glutamina obtido de forma exógena / dieta (membrana luminal) e / ou glutamina endógena (membrana basolateral). A suplementação livre de glutamina é metabolizada principalmente no intestino e pouco contribuir para a glutaminemia e estoques de tecidos. Por outro lado,

dipeptídeos de glutamina escapam da metabolização intestinal e fornecem rapidamente glutamina ao plasma e tecidos alvo.

Este efeito é atribuído principalmente ao transportador de oligopeptídeos, localizado em a membrana luminal dos enterócitos. Já como qualquer outro nutriente a administração parenteral aumenta mais rapidamente no plasma do que alimentação oral / enteral. A decisão de usar soluções parenterais deve se basear em vários parâmetros nutricionais, como mau estado nutricional, redução drástica do peso corporal e do índice de massa corporal, albumina plasmática baixa, e / ou perda severa de nitrogênio e função do tecido, considerando que supre o plasma, músculo e sistema imune com mais rapidez (**Figura 3**) (CRUZAT *et al.*, 2018).

**Figura 3** - Mecanismos de suprimento da glutamina enteral e parenteral



Fonte: Cruzat *et al.*, 2018

O debate da glutamina na nutrição clínica continua por anos e está centrado no potencial que esse aminoácido versátil pode melhorar os resultados em pacientes críticos, cirúrgicos e com câncer (WISCHMEYER, 2019).

## 2.2 A GLUTAMINA E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Os aminoácidos podem ser obtidos de forma endógena e / ou exógena, e a sua disponibilidade é de importância fundamental para a sobrevivência da célula, manutenção e proliferação. Mamíferos, em particular, desenvolveram vias bioquímicas e metabólicas para controlar a infecção por agentes patogênicos, aumentando o catabolismo de aminoácidos para ajudar as respostas imunes, restringindo, assim, a disponibilidade de nutrientes aos microorganismos externos e as células do sistema imune frequentemente têm que funcionar em microambientes com nutrientes restritos (GROHMANN *et al.*, 2017). Este mecanismo evolutivo torna vantajoso para o hospedeiro controlar as respostas a infecções inflamatórias (CRUZAT *et al.*, 2018).

Em condições saudáveis, a glutamina é um aminoácido não essencial. No entanto, após a lesão, o consumo de glutamina aumenta, em particular pelas células imunes, o fígado e rins. A glutamina plasmática, como uma série de substâncias endógenas, mantém a homeostase, isto é, a concentração é aproximadamente constante como resultado de um equilíbrio entre a produção endógena e taxas de consumo. Apesar do aumento da síntese e liberação da glutamina, a resposta longa a uma lesão muito grave leva a um esgotamento de reservas de glutamina, sendo um dos responsáveis pela morbidade e talvez mortalidade devido aos inúmeros papéis deste aminoácido, como precursor de glutatona, ativador síntese de proteína de choque térmico e inibidor da síntese de mediadores da resposta inflamatória (SACKS, 2011).

A glutamina pode ser um aminoácido condicionalmente essencial em pacientes com doença catabólica, pois se demonstrou que as concentrações circulantes de glutamina plasmática caem durante a doença crítica e após cirurgia de grande porte (WISCHMEYER, 2007). Esta queda pode ser devido ao papel central da glutamina no transporte de nitrogênio dentro do corpo, com a glutamina contribuindo tanto para os precursores quanto para a síntese de ácidos nucleicos, bem como para as defesas antioxidantes através da produção de glutatona (WISCHMEYER, 2008).

A glutamina é altamente utilizada por linfócitos, principalmente como uma fonte de nitrogênio para precursores de carbono na síntese de macromoléculas tais como purinas e

pirimidinas e como um combustível para oxidação. Além disso, os linfócitos utilizam glutamina em taxa significativamente superior ao necessário para energia e precursores (CALDER, 1994).

Taxas elevadas de glutaminólises fornecem condições ideais para a provisão de substratos intermediários quando necessário em condições que exigem o aumento, como a rápida proliferação de células imunes e essas independem da disponibilidade momentânea de glutamina. Disponibilidade rápida de glutamina para esta alta taxa de glutaminólise é para divisão das células imunes, proporcionada através da proteólise nos músculos. Além disso, se os linfócitos são ativados, a taxa de glutaminólise aumenta ainda mais (ANDAWI, 1988).

A falha intestinal e subsequente translocações bacterianas podem estar envolvidas em choque séptico em pacientes críticos. Em vários estudos sobre o efeito de suplementação de glutamina em ratos sépticos onde foi avaliado os efeitos à curto prazo (dentro de 24 h) de uma única dose de alanilglutamina versus solução salina no intestino, observou-se uma porcentagem maior de linfócitos intraepiteliais intestinais, mais precisamente, redução apoptose destas células e um menor nível de inflamação. Mortalidade foi baixa em ambos os grupos. Além desses efeitos no intestino, a glutamina também ajudou a preservar a integridade intestinal (LEE *et al.*, 2012; TUNG *et al.*, 2013; FAN *et al.*, 2018).

Em estudos com animais, a glutamina diminuiu a atrofia da mucosa intestinal quando suplementada na nutrição parenteral, mantendo função imunológica, preservação morfológica intestinal e de função, permitindo assim, a integridade do tecido e a absorção adequada de nutrientes. Além disso, a glutamina também reduziu a translocação bacteriana na corrente sanguínea em modelos experimentais (BUCHMAN, 1996; KIM; KIM, 2017).

Assim, a glutamina é o combustível preferido para células que se dividem rapidamente, como enterócitos no intestino delgado e células imunes, como linfócitos, monócitos e macrófagos. Para alguns pacientes, a síntese e a liberação de glutamina do músculo esquelético são insuficientes para atender às demandas, e uma deficiência na glutamina pode levar à lesão da mucosa do intestino delgado seguida de maior permeabilidade à parede e translocação bacteriana (WISCHMEYER, 2006).

Além disso, a glutamina afeta positivamente a proliferação de linfócitos, a produção de citocinas, a fagocitose de macrófagos e a secreção de imunoglobulina A, sendo a imunoglobulina intestinal o que reduz ainda mais a adesão bacteriana e evita a translocação (NEWSHOLME, 2001). Portanto, a glutamina desempenha um papel crítico na proteção da barreira imune intestinal e leva a uma maior resistência à translocação bacteriana e, portanto,

reduz as taxas de complicações infecciosas. Este fato é apoiado por uma meta-análise que apresentou mudanças benéficas nos marcadores de inflamação intestinal e permeabilidade da mucosa com pacientes com cirurgia abdominal (SHU *et al.*, 2016).

A suplementação de glutamina aumenta a produção de proteína de choque térmico celular e a expressão de glutathione, que protegem as células e aumentam a sobrevivência celular. As proteínas de choque térmico estão envolvidas no reparo e remoção de proteínas danificadas e a glutathione reage diretamente com espécies reativas de oxigênio para prevenir danos oxidativos. Ambos mecanismos de ação reduzem a probabilidade de apoptose celular (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

As propriedades imunorreguladoras da glutamina não se limitam ao intestino. Em camundongos, a administração de glutamina (0,75g/kg) reduziu a inflamação em outros órgãos, com diminuição da resposta inflamatória e estresse oxidativo no rim. Isto foi ilustrado adicionalmente em um modelo de lesão pulmonar aguda induzida em animais que receberam 0,75 g de alanilglutamina/kg/dia (0,46 g de glutamina/kg/dia) ou solução salina por gavagem em 9 dias. Percentagens de células T reguladoras e níveis de interleucina- 2 em líquido alveolar aumentaram, enquanto as células Th17 foram suprimidas e a expressão de genes pró-inflamatórios em tecidos pulmonares diminuíram no grupo tratado com glutamina (HU *et al.*, 2012; HOU *et al.*, 2013).

Contudo, em registros de revisão sistemática, estudos demonstram que a produção de interleucina-2 por linfócitos e interleucina-1 por macrófagos depende da concentração de glutamina, bem como, bem como a infusão de glutamina exógena em pacientes com inflamação em condições como sepse e falência de vários órgãos podem não apenas aumentar a competência imune, mas também pode potencialmente aumentar a resposta inflamatória e, assim, negativamente influenciar o resultado (CALDER, 1994).

Esta "hipótese de inflamação" pode explicar os resultados aparentemente contraditórios dos estudos sobre suplementação de glutamina: como resultados positivos em perioperatórios ou em pacientes de UTI com nutrição parenteral prolongada e neutra ou resultados negativos quando administrados durante a fase aguda de inflamação ou insuficiência grave de órgãos múltiplos (HEYLAND *et al.*, 2013).

A degradação das proteínas é independente das concentrações plasmáticas de glutamina, mas é provavelmente controlada pelo grau de inflamação. Acredita-se que as células que utilizam a glutamina adicional, poderiam ser as células do sistema imune, fígado ou células intestinais (MORI *et al.*, 2014).

A degradação de glutamina esplâncnica na sepse é similar a um período de jejum e também a degradação de leucina é aumentada. A absorção da glutamina por enterócitos diminui para conversão em citrulina. As concentrações mais baixas de glutamina nesses pacientes sépticos ocorrem devido ao aumento da depuração pelo fígado e por outras células, enquanto que a absorção intestinal diminui. Em contraste, em pacientes não sépticos, suplementação com glutamina observou-se efeitos benéficos, como descritos acima, sobre a integridade da mucosa intestinal e da função barreira (TREMEL *et al.*, 1994).

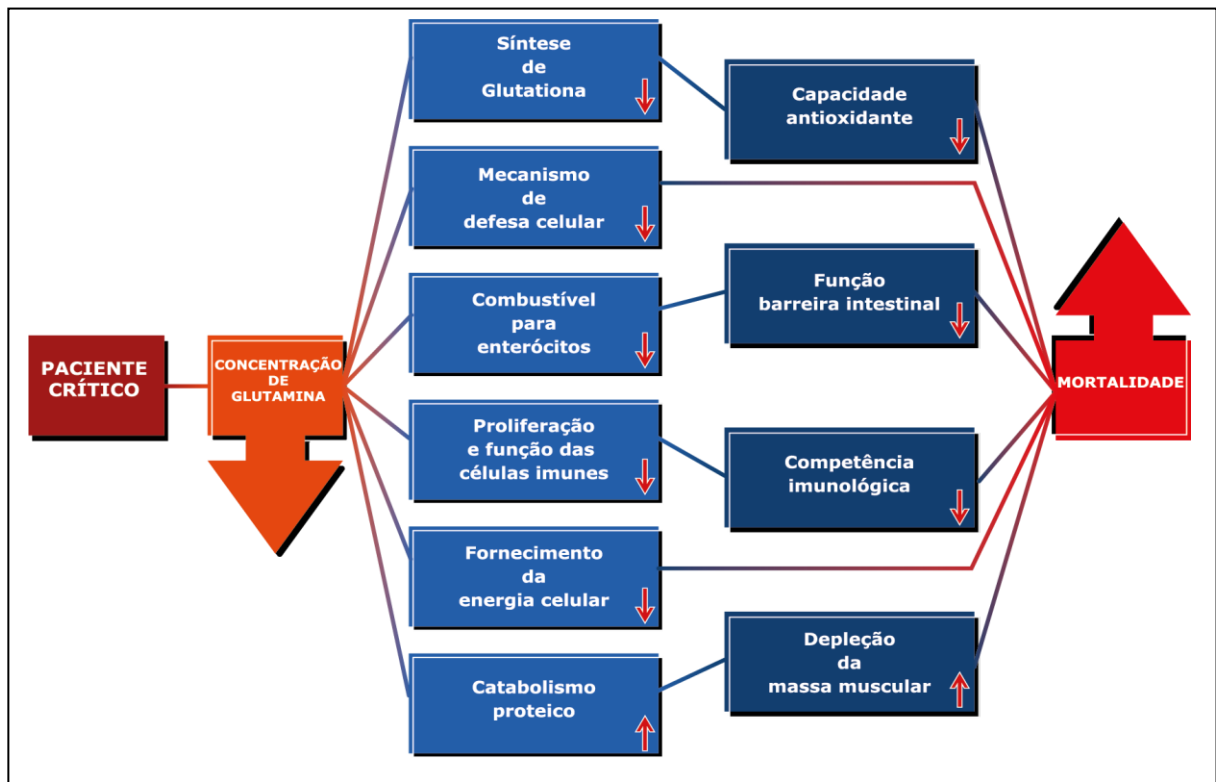
Neste contexto, a autofagia é um processo celular de degradação que também desempenha um papel importante na infecção viral. Assim, a glutamina é um substrato essencial para a síntese de glutathione, que é o composto contendo tiol mais abundante dentro das células e desempenha um papel fundamental na defesa antioxidante e na sinalização intracelular. Existe um conjunto de tipos de glutathione celular endógena que consiste em duas formas de glutathione, isto é, a forma reduzida e uma forma oxidada. A forma reduzida serve como um antioxidante intracelular para manter a homeostase celular resgatando radicais livres e outras EROs (Espécies Reativas de Oxigênio) que podem levar à autofagia. Sob condições fisiológicas, a concentração da forma oxidada é apenas cerca de 1% do total de glutathione, enquanto a condição de estresse pode resultar em um aumento transitório dessa forma oxidada (LI *et al.*, 2019).

A ativação da autofagia e a elevação da síntese de glutamina representam as principais adaptações para manter o equilíbrio de aminoácidos durante a privação e a mTORC1 (*mammalian Target Of Rapamycin Complex 1*) é uma enzima que regula o crescimento e a proliferação celular no organismo. A suplementação de glutamina por si só é suficiente para restaurar a atividade da mTORC1 durante a privação prolongada de aminoácidos. A inibição da autofagia abole o efeito restaurador da glutamina, sugerindo que a reativação da mTORC1 é autofagia-dependente. A inibição da glutaminólise prejudica a reativação da mTORC1 mediada pela glutamina, através da sua conversão em glutamato e restauração do conjunto de aminoácidos não essenciais. Assim, o metabolismo da glutamina e autofagia constituem um programa metabólico específico que restaura a atividade da mTORC1 durante a privação de aminoácidos, por meio da restauração da sensibilidade à insulina do mTORC1 (TAN; SIM; LONG, 2017).

A depleção de glutamina é perceptível por reduções acentuadas de glutamina no músculo, tecidos imunológicos e em muitos casos, no sangue, como consequências da redução da síntese proteica, perda muscular e fadiga física. Essas alterações metabólicas e

deficiências limitam a função dos tecidos e células-chave, particularmente do sistema imunológico, bem como o sistema celular e mecanismos de resposta ao estresse (**Figura 4**), levando ao aumento de mortalidade (SCHLEMMER *et al.*, 2015).

**Figura 4** - Consequências da depleção de glutamina no organismo



Fonte: Adaptado de Wischmeyer, 2003

Assim, a suplementação de glutamina está associada a melhor síntese proteica, preservação da função barreira, melhora da cicatrização de feridas, redução do estresse oxidativo, melhora do balanço nitrogenado, melhora do metabolismo da glicose e modulação do sistema imunológico. A glutamina atua não apenas como precursor para síntese de proteínas e glutathiona, mas também como combustível preferido para enterócitos, colonócitos, leucócitos, bem como macrófagos e outras células envolvido no reparo de feridas, melhora a expressão das proteínas de choque e promove a proliferação linfocitária (SOETERS; GRECU, 2012).

### 3.3 SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA ENDOVENOSA EM PACIENTES CRÍTICOS E CIRÚRGICOS

A Terapia Nutricional em UTI no passado era um cuidado adjuvante em fornecer combustível exógeno para preservar massa, mas hoje representa a terapia nutricional, em que a nutrição é pensada para ajudar a atenuar as alterações metabólicas, resposta ao estresse, prevenir a lesão celular oxidativa, modular as respostas imunes e apoio durante a resposta ao estresse (MCCLAVE *et al.*, 2016).

Devido a restrições físico-químicas, a glutamina está ausente em soluções padrão de nutrição parenteral. Por isso, é necessário complementar em pacientes criticamente doentes para evitar um esgotamento de glutamina devido às propriedades biológicas deste aminoácido, de particular importância em pacientes de UTI (LUC; JEAN-PASCAL, 2014).

Um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, o estudo REDOXs (*Reducing Deaths due to Oxidative Stress*), realizado com pacientes criticamente doentes com falha múltiplas de órgãos em ventilação mecânica, que incluiu 1.223 pacientes de 40 UTI em toda a Europa, Canadá e os Estados Unidos, onde comparou-se mortalidade de 28 dias entre quatro grupos de paciente: sendo o primeiro grupo suplementado com glutamina endovenosa e enteral (0,35g/kg/dia e 30g/dia, respectivamente), o segundo grupo suplementado com glutamina endovenosa e antioxidantes entéricos, o terceiro grupo com antioxidantes entéricos e último grupo com placebo (HEYLAND *et al.*, 2013).

Inesperadamente, houve uma tendência para aumentar mortalidade aos 28 dias em pacientes que receberam glutamina em comparação com aqueles que não receberam (32,4% versus 27,2%,  $p = 0,05$ ). Mortalidade intra-hospitalar e mortalidade a seis meses foram significativamente maiores para pacientes que receberam glutamina comparado com os que não receberam (37,2% versus 31%,  $p = 0,02$ ; 43,7% e 37,2%,  $p = 0,02$ , respectivamente). Embora a insuficiência hepática tenha sido um critério de exclusão, cerca de 36% dos participantes apresentaram disfunção renal. Essas características não foram incluídas anteriormente em outros estudos. O momento da suplementação precoce na população crítica também pode ter afetado os resultados do REDOXs. Outros estudos iniciaram tratamento entre 48-72 horas e após uma semana. Assim, iniciação tardia da glutamina pode ser mais apropriada, pois é quando a deficiência de glutamina é mais provável de se desenvolver (ESTÍVARIZ *et al.*, 2008; HEYLAND *et al.*, 2013).

No estudo REDOX a dose de glutamina foi de 0,7g/kg/dia e aumentou mortalidade em UTIs, isso aumentou preocupações com o uso em pacientes cirúrgicos que recebem até a dose padrão de 0,5 g/ kg/dia. Já a ESPEN (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) recomenda que a suplementação parenteral de glutamina em pacientes cirúrgicos pode ser

considerada em quem precisa de nutrição parenteral exclusiva com grau de recomendação B e consenso de 76%, sendo rebaixado pelo grupo de trabalho durante o processo de finalização de acordo com o estudo multicêntrico citado abaixo e não há provas convincentes para recomendar o uso de glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos, apesar de estudos clínicos menores randomizados e controlados demonstrarem redução tempo de internação pós-operatória, complicações, homeostase intra e pós-operatória da glicose e insulina, bem como a recuperação da função intestinal (WEIMANN *et al.*, 2017).

Um Estudo multicêntrico em 11 hospitais, duplo-cego, randomizado, controlado com 150 adultos após cirurgia gastrointestinal, vascular ou cardíaco em UTIs e sem doença renal ou hepática significativa. Os pacientes do grupo controle (n: 75) e o grupo glutamina (n: 75) receberam o dipeptídeo alanilglutamina na porção de 0,5 g/kg/dia e 1,5 g/kg/dia de aminoácidos. A taxa de óbitos em 14,7% no grupo intervenção e 13 óbitos no grupo controle (17,3%; diferença, 2,6%; intervalo de confiança de 95%, 14,6% a 9,3%;  $p = 0,66$ ). A mortalidade acumulada em seis meses foi de 31,4% no grupo glutamina e 29,7% no grupo padrão ( $p = 0,88$ ) e taxa de infecção de corrente sanguínea incidente foi de 9,6 e 8,4 por 1.000 dias de hospital nos grupos, respectivamente ( $p = 0,73$ ). Assim, a nutrição parenteral suplementada com o dipeptídeo alanilglutamina foi segura, mas não alterou os resultados clínicos entre os pacientes das UTIs (ZINGLER *et al.*, 2016).

Em estudo duplo cego e multicêntrico realizado com 142 pacientes traumáticos onde os pacientes foram randomizados para receber 0,5 g/kg/dia de glutamina endovenosa (n = 71) e placebo (n = 71) durante cinco dias, observou-se que concentrações séricas de glutamina inicialmente permaneceram baixas em 58% no grupo de tratamento e 62% no grupo placebo. As concentrações séricas de glutamina no sexto dia baixaram em 39% no grupo de tratamento e 57% no grupo placebo. As concentrações de glutamina no sexto dia foram de 380 versus 322  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente com  $p = 0,012$ , mas não houve diferença nos indicadores de infecção, duração da permanência na UTI ou mortalidade entre os grupos (PÉREZ-BÁRCENA *et al.*, 2014).

Em outro estudo randomizado e multicêntrico, 428 pacientes foram submetidos à cirurgia de grande porte abdominal de câncer sendo randomizados para receber 0,4 g/ kg/dia (n = 212) de glutamina endovenosa e outro grupo que não recebeu suplementação (n = 216). O tratamento começou no dia antes da cirurgia e continuou por pelo menos cinco dias. Os pesquisadores não encontraram diferença sobre complicações infecciosas, de morbidade, duração da estadia da UTI ou complicações pós-operatórias (GIANOTTI *et al.*, 2009). Isso

também levantou preocupações com o uso em pacientes cirúrgicos que recebem até a dose padrão de 0,5 g/kg/dia (ZINGLER *et al.*, 2016).

Em um estudo randomizado com 60 pacientes submetidos à ressecção do cólon com infusão de glutamina parenteral na dose de 0,5 g/kg/dia em 24 h antes e 1 h após a cirurgia provou ser significativamente benéfico para homeostase da glicose, da insulina intra e pós-operatória e recuperação da função intestinal com tempo reduzido para a primeira passagem de fezes após a ressecção do cólon (CUI *et al.*, 2014).

No estudo SIGNET (*Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial*), em estudo realizado em dez Unidades de Terapia Intensiva escocesas, duplo-cego, randomizados com um total de 502 pacientes de UTI médica e cirúrgica. O desenho do estudo incluiu pacientes com insuficiência gastrointestinal fazendo uso de nutrição parenteral por até sete dias, sendo um grupo suplementado com glutamina endovenosa (20,2 g/dia; n = 126), outro com selênio endovenoso (500 µg/dia; n = 127), o terceiro grupo com uma combinação de glutamina e selênio endovenosos (n = 124) e quarto grupo com placebo (n = 125). A conclusão do estudo foi que a suplementação com glutamina isolada ou combinada não afetou a mortalidade ou infecção durante seis meses, nem alterou a duração da permanência na UTI, uso de antibiótico ou modificação na pontuação do SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (ANDREWS *et al.*, 2011).

Este estudo foi criticado por causa de sua baixa dose de suplementação de glutamina (aproximadamente 0,25 g/kg/dia) e outros problemas metodológicos, tais como números de abandono de pacientes, valores faltantes e dados incompletos de acompanhamento. O apoio nutricional no Reino Unido não é individualizado para cada paciente, de modo que as formulações de nutrição parenteral são projetadas para atender os requisitos médios estimados para a maioria dos pacientes. A nutrição parenteral com suplementação de glutamina com ou sem selênio variou de 5-5,1 dias. Os escores médios de severidade do paciente revelaram inicialmente APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) e SOFA de 20 (intervalo 16-25) e 5 (intervalo 3-8), respectivamente. Em comparação, os escores médios de APACHE II e SOFA em pacientes do estudo REDOXs foram de 26,6 e 8,4, respectivamente (HEYLAND *et al.*, 2014).

Em contraste com o estudo REDOX, nenhum paciente com disfunção orgânica severa ou risco elevado de sobrevida foi acrescido no estudo SIGNET. As discrepâncias nos resultados dos pacientes podem estar relacionadas às diferenças na gravidade da doença e à baixa dose de glutamina administrada durante um curto período de tempo (MULHERI; SACKS, 2015)

A melhor sobrevivência em curto prazo com suplementação de glutamina está associada a ensaios clínicos de um único centro e aqueles ensaios publicados antes de 2003. Uma meta-análise de cinco ensaios multicêntricos envolvendo 2.463 pacientes observou-se mortalidade significativamente maior naqueles pacientes que receberam glutamina do que naqueles que foram randomizados ao placebo (35% versus 31%, respectivamente,  $p = 0,015$ ). Isso contrasta fortemente com uma meta-análise de um único centro, envolvendo 1.645 pacientes em que houve uma diminuição significativa na mortalidade observada em pacientes que receberam glutamina em comparação com os controles (20% versus 23%, respectivamente,  $p = 0,019$ ) (FADDA *et al.*, 2013; PASIN; LANDONI; ZANGRILLO, 2013).

Em uma análise de metanálise confirmou-se que, quando pacientes graves são suplementados com dipeptídeo de glutamina parenteral de acordo com diretrizes clínicas em conjunto com o suporte nutricional adequado, a suplementação serve como precursora em vias biossintéticas e não simplesmente como combustível. Reduz significativamente a mortalidade hospitalar, número de dias em ventilação mecânica, taxas de complicações infecciosas, e tempo de internação em UTI e no hospital. Os dois últimos efeitos indicam que a suplementação de dipeptídeo de glutamina também confere benefícios econômicos neste cenário. Assim, pesquisas com suplementação de glutamina parenteral como um componente do apoio nutricional devem continuar para melhorar os resultados em condições críticas (WISCHMEYER *et al.*, 2014; STEHLE *et al.*, 2017).

No entanto, há muita discrepância quanto à comparação de ensaios controlados aleatórios únicos sobre os efeitos da suplementação de glutamina nos parâmetros clínicos, tais como taxas de infecção, duração da internação e mortalidade (MUNDI *et al.*, 2016).

Esta discrepância pode ser devido a diferenças no design do estudo, populações de pacientes selecionadas, gravidade da doença, estado nutricional do paciente e/ou diferenças na suplementação de glutamina em relação a diferentes formas (forma livre ou dipeptídica), doses e métodos de administração (parenteral ou enteral). E a suplementação com glutamina para pacientes críticos ou cirúrgicos por via parenteral ou enteral parece reduzir a taxa de complicações infecciosas adquiridas no hospital e pode reduzir o tempo, pareceu reduzir a taxa de mortalidade hospitalar, mas a maioria dos resultados das metanálises não atingiu significância estatística. No entanto, os pesquisadores devem apreciar os resultados positivos com cautela à luz do fato de que existe heterogeneidade estatisticamente significativa para a maioria das metanálises e viés de publicação em quase metade dos estudos (MARC, 2017).

Se a suplementação de glutamina pode reduzir a incidência de complicações infecciosas adquiridas no hospital, então, quando avaliado em média em um grande número de pacientes, isso pode resultar em um período de permanência curto no hospital. Se um paciente crítico ou cirúrgico adquire uma complicação infecciosa, isso prolongará a duração do paciente no hospital e vai requerer mais recursos. As infecções adquiridas no hospital elevam os custos hospitalares e estima-se que as infecções adquiridas no hospital possam prolongar a duração de permanência de um paciente em pelo menos 4 dias e isso pode ter um impacto financeiro significativo no custo da hospitalização (WANG *et al.*, 2010). O custo adicional do tratamento suplementado com glutamina é totalmente compensado pela redução de custos nos cuidados hospitalares (PRADELLI *et al.*, 2015).

As baixas concentrações de glutamina plasmática em pacientes internados em hospitais são preditores independente de morte prematura, mas não está claro se o declínio da glutamina circulante contribui para a morte, ou se é um marcador simples de gravidade da doença (RODAS *et al.*, 2012).

Supondo que o principal mecanismo de ação da glutamina suplementar seja na prevenção de infecções adquiridas no hospital, então é compreensível por que não houve alterações significativas observadas nas taxas de mortalidade de algumas pesquisas. Para começar, a taxa de mortalidade para pacientes internados em hospitais é de aproximadamente 2% (BAKER *et al.*, 2004)). Além disso, as infecções adquiridas no hospital ocorrem em aproximadamente 4% de todos os pacientes admitidos e apenas aproximadamente 6% dos pacientes com infecção hospitalar morreram durante a internação (MAGILL *et al.*, 2014).

A partir desses dados, pode-se estimar que a taxa de mortalidade por infecções adquiridas no hospital para todos os pacientes internados em hospitais é de aproximadamente 0,25%, o que representa apenas um oitavo de todas as taxas de mortalidade hospitalar. Portanto, para a maioria das metanálises que não identificaram uma diferença significativa nas taxas de mortalidade, isso provavelmente deve-se ao fato de que a maioria dos estudos clínicos utilizados nessas metanálises era muito pequena e também insuficiente para detectar essas pequenas mudanças nas taxas de mortalidade (MARC, 2017).

Quatro de seis metanálises que realizaram análises de subgrupos na suplementação de glutamina com doses altas versus doses baixas de suplementação observou-se que a taxa de mortalidade foi menor com altas doses em comparação com a suplementação com baixa dose de glutamina, mas as diferenças entre os grupos nunca foram estatisticamente significativas (OLDANI *et al.*, 2015; SANDINI *et al.*, 2015).

A ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) sugere que a suplementação parenteral do dipeptídeo glutamina deve ser administrada precocemente e em doses entre 0,3 a 0,5 g/kg/dia (MCCLAVE et al., 2009). E a ESPEN indica a suplementação do dipeptídeos de glutamina em doses de 0,3 a 0,6g/kg/dia, em combinação com um suporte nutricional adequado em pacientes críticos que estejam estabilizados hemodinâmica e metabolicamente (SINGER et al., 2009).

Em relação aos efeitos colaterais, apenas 11 das 22 análises de metanálises (50%) abordaram este tópico, em seis delas verificou-se que não foram observados efeitos colaterais e os autores de cinco metanálises mencionaram o estudo REDOX que indicava pacientes com doença crítica suplementados com glutamina > 0,5g/kg/dia, apresentavam maiores concentrações de ureia e maiores taxas de mortalidade. No entanto, observou-se que houve problemas com o estudo REDOX, uma vez que 30% dos pacientes no grupo de suplementação de glutamina apresentaram insuficiência renal basal na admissão, o que é um critério de exclusão muito comum para a maioria dos estudos. Na análise do REDOX, os autores do estudo concluíram que a suplementação de glutamina com altas doses só estava associada ao aumento da mortalidade em pacientes críticos com falência de vários órgãos (NOVAK et al., 2002; ZHENG et al., 2006; AVENELL, 2009; ZHONG, LIANG, GONG, 2013; TAO et al., 2014; CHEN et al., 2014; VAN ZANTEN et al., 2015; HEYLAND et al., 2015; OLDANI et al., 2015; MOTTAGHI et al., 2016; WISCHMEYER et al., 2016).

Uma metanálise realizada na China (2006), sobre suplementação de glutamina parenteral em pacientes com cirurgia abdominal de grande porte, observou que a glutamina é eficaz e segura para diminuir infecção, tempo de internação e melhora do balanço de nitrogenado em pacientes submetidos à cirurgia, conduziu mais ensaios de alta qualidade em crianças e pacientes críticos são necessários. Vários estudos sugeriram, que estudos randomizados e controlados com tamanho e rigor metodológico devem ser realizados e citam dentre vários os estudos descritos abaixo (**Tabela 1**), e que a mortalidade e os custos hospitalares devem ser considerados no futuro, embora o tempo de internação demonstra um desfecho clínico e econômico. E os fatores influenciadores são: cicatrização e recuperação de integridade da mucosa intestinal, impedindo infecções, sendo benéfico para pacientes submetidos às cirurgias graves (ZHENG et al., 2006).

**Tabela 1.** Estudos publicados sobre o efeito da glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos

| Estudo                              | Revista                                                    | Nº de pacientes (Gln/Con) | Desenho do estudo        | Indicação/ Procedimento                  | Dias de administração | Efeito                                                                      |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Stehle, P <i>et al.</i> , 1989      | The Lancet<br>F. I: 59.102                                 | 12 (6/6)                  | Controlado e randomizado | Ressecção de colón ou reto devido câncer | 5 dias                | Redução da perda muscular de glutamina e melhora balanço de nitrogênio.     |
| Hammarqvist F. <i>et al.</i> , 1988 | Annals of Surgery<br>F. I.: 9.476                          | 15 (6/9)                  | Controlado e randomizado | Colecistectomia                          | 3 dias                | Redução da perda de proteínas musculares e melhora o balanço de nitrogênio. |
| Berard M. P. <i>et al.</i> , 2002   | Journal of Parenteral and Enteral Nutrition<br>F.I.: 4.109 | 13 (6/7)                  | Controlado e randomizado | Cirurgia abdominal na UTI                | 5 dias                | Melhora o balanço de nitrogênio                                             |

**Legenda:** Gln: Glutamina; Con: Controle; FI: Fator de Impacto.

Em outra metanálise chinesa realizada em 2010, sobre os resultados clínicos da suplementação de glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos, observou-se que a heterogeneidade clínica dos estudos ainda existe, como: os tipos de cirurgias nas pesquisas realizadas e as doenças subjacentes variam o que levou a variação no número de cirurgias, estresse e estado nutricional. Os resultados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista os vieses das publicações e a má qualidade dos pequenos estudos. A administração do dipeptídeo de glutamina no perioperatório é benéfica na redução do tempo de internação e tem tendência a reduzir complicações infecciosas. Embora os resultados sejam promissores, mais estudos são claramente necessários para determinar o mecanismo subjacente do efeito positivo por via parenteral total, como também, o melhor tempo de administração e a dose em condições catabólicas específicas (WANG *et al.*, 2010).

Em metanálise realizada na Suíça em 2013, com pacientes suplementados com glutamina parenteral em UTIs, observou-se que existe diferença nos estudos sobre a gravidade da doença ou tipos de cirurgias realizadas e se foram tratados nas UTIs. A gravidade da doença, o tempo da administração e implicações clínicas da deficiência condicional de glutamina pode diferir entre pacientes com diferentes condições, nutrição e níveis de estresse.

A gravidade da doença pode modificar o efeito da suplementação no tempo de internação, contudo muitos dos estudos consideraram apenas de maneira limitada esse aspecto. Uma redução significativa de complicações infecciosas e redução do tempo de internação foi observada. No entanto, houve viés de publicação e o efeito no tempo de internação não era visível em ensaios de qualidade. A eficácia da suplementação em terapia intensiva permanece incerta e são necessários ensaios clínicos randomizados adicionais (BOLLHALDER *et al.*, 2013).

Outra metanálise chinesa de 2014, expondo que a suplementação de glutamina reduz infecções hospitalares entre pacientes críticos. No entanto, ao contrário de outras metanálises, a suplementação de glutamina não conferiu redução na mortalidade em pacientes críticos. A administração de glutamina em pacientes cirúrgicos de UTI resultou em redução significativa de complicações infecciosas e pode reduzir a mortalidade nesses pacientes. Além disso, as análises de subgrupos observaram-se que a suplementação de glutamina em alta dosagem (acima de 0,5 g/kg/dia) aumentou significativamente a mortalidade nos pacientes críticos observados. Logo, observar a concentração no plasma de glutamina e monitorar pode ser um alvo de tratamento, a eficácia da suplementação em pacientes críticos permanece incerta, sendo necessário, resultados de ensaios clínicos randomizados adicionais (CHEN *et al.*, 2014).

Resultados de outra metanálise italiana realizada em 2015, não apoiam a suplementação rotineira de glutamina em pacientes submetidos a grande cirurgia abdominal, contudo não excluem que em coortes selecionadas de pacientes de alto risco, como aqueles gravemente desnutridos, a glutamina pode ser útil para melhorar os resultados primários e as complicações no pós-operatório, apesar de não serem muitas vezes especificadas nos estudos (SANDINI *et al.*, 2015).

Já outra metanálise realizada na Alemanha em 2017, associando a suplementação de glutamina parenteral a melhora clínica de pacientes críticos, os autores concluíram que a suplementação do dipeptídeo de glutamina parenteral, reduziu a taxa de complicações infecciosas, tempo de internação na UTI, internação hospitalar, o número de dias em ventilação mecânica e a taxa de mortalidade hospitalar. Em todos os ensaios clínicos incluídos, a administração do dipeptídeo de glutamina era inteiramente consistente com as diretrizes clínicas, ou seja, em doses aprovadas e recomendadas (0,3 e 0,5 g/kg/dia; máx. 30% do suprimento prescrito de nitrogênio), em combinação com nutrição adequada e em pacientes hemodinamicamente e metabolicamente estabilizados (STEHLE *et al.*, 2017).

Recentemente em uma metanálise realizada na Rússia em 2018, em uma revisão de suplementação de glutamina parenteral em pacientes críticos cirúrgicos, expôs os vieses das pesquisas: a falta de confiabilidade e o número pequeno dos estudos afetam a validade. Apesar de ensaios recentes explanarem o benefício da suplementação de glutamina, ficou em desuso, devido a divergências sobre os benefícios consistentes da suplementação de glutamina em nutrição parenteral nos pacientes críticos, e também como é observado em complicações cirúrgicas agudas. Conduto acredita-se existir benefícios aos pacientes com patologias gastrointestinais, e reforçam a heterogenicidade dos estudos, das condutas e as medidas dos resultados que levam a erros. Logo, em pacientes críticos cirúrgicos a suplementação pode oferecer benefício, mas o tamanho e a qualidade dos estudos levam a uma incerteza considerável, o que significa que é necessário um ensaio clínico randomizado em larga escala (LEDGARD *et al.*, 2018).

Metanálise brasileira de 2020, com sete ensaios clínicos, sobre o efeito da suplementação parenteral de glutamina em pacientes cirúrgicos críticos, concluíram que a suplementação parenteral de glutamina foi associada a uma redução não significativa de 24% na mortalidade ( $R^2 = 0,76$ ; IC 95%: 0,50-1,15), as infecções foram reduzidas significativamente ( $R^2 = 0,60$ ; IC 95%: 0,45-0,80) e o tempo de internação hospitalar foi reduzido para 4,09 dias (IC 95%: - 6,71 a -1,46), o que parece diminuir a infecção e o tempo de internação, mas não podemos demonstrar uma redução significativa na mortalidade (PIMENTEL; FERNANDES, 2020).

Em metanálise realizada na Alemanha em 2020, expondo dezessete revisões sistemáticas associadas à metanálises de ensaios clínicos randomizados e com vias enterais e/ou parenterais de administração de glutamina, concluíram que a suplementação de glutamina em pacientes críticos pode reduzir a taxa de complicações infecciosas, tempo de internação, no entanto, futuros estudos com melhor qualidade confirmariam esta descoberta (APOSTOLOPOULOU *et al.*, 2020).

A falta de avaliação da qualidade dos estudos clínicos publicados é problemática, uma vez que estudos clínicos de muito baixa qualidade podem ter sido incluídos nestas metanálises, o que pode potencialmente influenciar seus resultados globais. Apesar dos problemas de heterogeneidade, viés de publicação e avaliação de qualidade, os benefícios potenciais observados nas revisões gerais sugerem que a suplementação parenteral e enteral de glutamina como componente do suporte nutricional pode ser considerada como uma abordagem para melhorar os resultados de pacientes críticos e cirúrgicos. Finalmente, no que

se refere a determinar se há efeito benéfico na redução das taxas de mortalidade hospitalar com suplementação de glutamina, são necessários ensaios clínicos randomizados e bem desenhados. (MARC, 2017).

O comitê da ASPEN em 2009 sugere, que a suplementação de glutamina parenteral provavelmente deve ser administrada precoce e em doses entre 0,3 e 0,5 g/kg/dia. E na diretriz mais recente, recomenda que a suplementação glutamina parenteral não seja utilizado rotineiramente em UTIs, com qualidade de evidência moderada, citando o aumento da mortalidade do estudo REDOX, contrastando com resultados neutros do estudo SIGNET e melhora da sobrevida e redução da mortalidade em ensaios clínicos (MCCLAVE *et al.*, 2009; MCCLAVE *et al.*, 2016).

Já o comitê da ESPEN em 2009, expõe para pacientes críticos um grau de recomendação A, quanto ao uso da glutamina parenteral, destacando que, quando a nutrição parenteral é indicada em pacientes de UTI, a solução de aminoácidos deve conter 0,2 - 0,4 g/kg/dia de L-glutamina (por exemplo, 0,3 - 0,6g/kg/dia do dipeptídeo de alanilglutamina). Já na diretriz mais recente de 2018, sugerem, que pacientes de UTIs instáveis e complexos, particularmente com insuficiência renal e hepática, o uso de dipeptídeo alanilglutamina por via parenteral não deve ser administrado, com grau de recomendação A e um forte consenso (92,31%) (SINGER *et al.*, 2009; SINGER *et al.*, 2018).

As diretrizes internacionais de cuidados intensivos se mostram indecisas ao longo dos anos sobre a suplementação de glutamina. O nível de glutamina no soro, como muitas outras moléculas fica deficiente durante o estresse e a severidade da deficiência está associada a maus resultados e esta é devido à gravidade da doença e não o contrário. É necessário fazer uma distinção de dose farmacológica, que causaram efeitos danosos e doses fisiológicas, que mostraram benefícios. A heterogeneidade dos ensaios dificulta uma conclusão significativa. As intervenções são aplicadas independentemente dos níveis séricos basais em pacientes, mas há a falta de disponibilidade imediata de testes para níveis séricos, bem como podem não refletir o nível tecidual, isso pode refletir os resultados discrepantes e a falta de benefício da reposição de glutamina em alguns estudos. É importante realizar pesquisa translacional, para elucidar o mecanismo de ação dessas moléculas associando a resultados clínicos. (TODI, 2019).

O comitê da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE) sugere, que em pacientes graves suplementados com glutamina parenteral, conforme as diretrizes clínicas e como integrante de uma terapia nutricional parenteral bem indicada parece trazer benefícios

ao desfecho clínico de pacientes graves. Está contra indicado em pacientes com disfunção orgânica múltipla, disfunção hepática ou instabilidade hemodinâmica. Em outras situações, em associação com nutrição parenteral bem indicada e elaborada, pode trazer benefícios clínicos aos pacientes graves, podendo ser considerado caso a caso, com nível de evidência sendo opinião de especialista (CASTRO *et al.*, 2018).

Os comitês das Sociedades de Nutrição Parenteral e Enteral se apoiam em trabalhos, como uma revisão sobre o emprego da nutrição parenteral em pacientes com aumento das concentrações de aminoácidos e, também, das calorias, assim como ratificaram aos efeitos danosos da administração da glutamina na fase precoce da doença grave. Essas evidências seriam explicadas pela supressão induzida da autofagia, como nutrição precoce (GUNST; VAN DEN BERGHE, 2017).

E expondo a controversa e indicação por meio de metanálise com critérios rígidos de elegibilidade, selecionando somente ensaios clínicos controlados e randomizados em UTIs, pacientes sem falência hepática e/ou renal, que estavam hemodinamicamente e/ou metabolicamente estáveis, utilizando o dipeptídeo alanilglutamina ( 0,3 a 0,5 g/kg/dia). E 15 desses ensaios com o total de 842 pacientes de UTIs, e houve no grupo da intervenção, redução de complicações infecciosas ( $p < 0,0001$ ), tempos de internação ( $p < 0,04$ ), e no hospital ( $p < 0,01$ ), e tempo de ventilação mecânica ( $p < 0,02$ ) e a taxa de mortalidade em 45 % ( $p < 0,03$ ), contudo sem efeito sobre a mortalidade. Reforçando que o uso conforme as diretrizes clínicas, os desfechos clínicos tornam-se realidade significativa e que há impacto positivo no custo. Visto que, os níveis plasmáticos de glutamina têm se mostrado repetidamente baixos durante doença crítica e valores baixos estão associado a um desfecho desfavorável (STEHLE *et al.*, 2017).

Os pontos chaves da discussão da glutamina é que a complementação de glutamina na nutrição parenteral é diferente da dose farmacológica em cirurgias e cuidados intensivos. Ensaio grandes com doses farmacológicas em pacientes na fase aguda, com choque séptico, com vasopressores ou com insuficiência renal na admissão sem diálise demonstram riscos. A literatura recente também continua confirmando que tanto os níveis séricos baixos de glutamina e altos em UTI estão associados ao aumento mortalidade e desfechos clínicos ruins. As áreas de pesquisas futuras sobre o uso da glutamina em UTI e cirurgia para melhorar os resultados incluem: uso em terapia de substituição renal contínua onde perdas de glutamina podem ser altas, uso em pacientes oncológicos requerendo nutrição parenteral mais de 7 dias

após a cirurgia e/ou em UTI, em queimaduras e em ambientes de trauma (WISCHMEYER, 2019).

### 3. ABORDAGEM METODOLÓGICA

#### 3.1 Delineamento do Experimento

A presente pesquisa é um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego, de caráter quantitativo, constituído de dois grupos de indivíduos adultos e idosos, com idade superior a 18 e inferior de 90 anos, submetidos à ventilação mecânica e com o uso de nutrição parenteral nas Unidades de Terapia Intensivas do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), em um período de 30 meses (06/2017 à 12/2019).

#### 3.2 Casuística

O cálculo amostral foi baseado para testar evidência de diferença estatística entre os grupos e ser representativa da população em uso de nutrição parenteral nas Unidades de Cuidados Intensivos do HULW, foi utilizado o *software* Core R. Development Team (2009), obtido gratuitamente no seguinte endereço eletrônico: [www.r-project.org](http://www.r-project.org). Foi realizado o cálculo para o tamanho da casuística a função *power.t.test*, do pacote *stats*, onde  $\beta = 20\%$ , implicando em um poder de  $80\%$ ,  $\alpha = 0.05$ , revelando um nível de confiança de  $95\%$  e  $\delta = 1$ , considerando um cenário em que a diferença estatística entre as médias seja igual a 1 e utilizando a fórmula  $n = \sigma_d [z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}]^2 / \delta$ .

Resultando assim, em total de 12 indivíduos que foram aleatoriamente designados para compor dois grupos com 6 participantes numa base de 1: 1, de forma computadorizada. As pastas de randomização foram monitoradas pelo médico da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional do hospital e foram designados em estrita ordem cronológica crescente dentro de cada grupo.

#### 3.3 Questões éticas

O protocolo da pesquisa ao qual está vinculado o estudo proposto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HULW com o número do Certificado de

Apresentação para apreciação ética (CAAE): 51789515.7.0000.5183, segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes na Resolução 466/2013 do Conselho Nacional da Saúde/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, gerando o Parecer Consubstanciado do Conselho de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (ANEXO A).

Os familiares ou responsáveis pelos indivíduos internados nas Unidades Intensivas foram previamente esclarecidos quanto aos propósitos e procedimentos a que foram submetidos e solicitados para assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - (APÊNDICE A), atendendo a Resolução 466, de 16 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo também está registrado com número RBR-4jx82p no REBEC (Registros Brasileiros de Ensaios Clínicos), listrado na plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde.

### 3.4 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 a 90 anos;
- Cirurgia de grande porte abdominal em UTI;
- Contra indicação ou fracasso da nutrição enteral em 48 horas;
- Uso de nutrição parenteral pelo menos de 7 dias (MCCLAVE *et al.*, 2009);
- Ausência de histórico de doença renal ou hepática;
- Assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.5 Critérios de exclusão

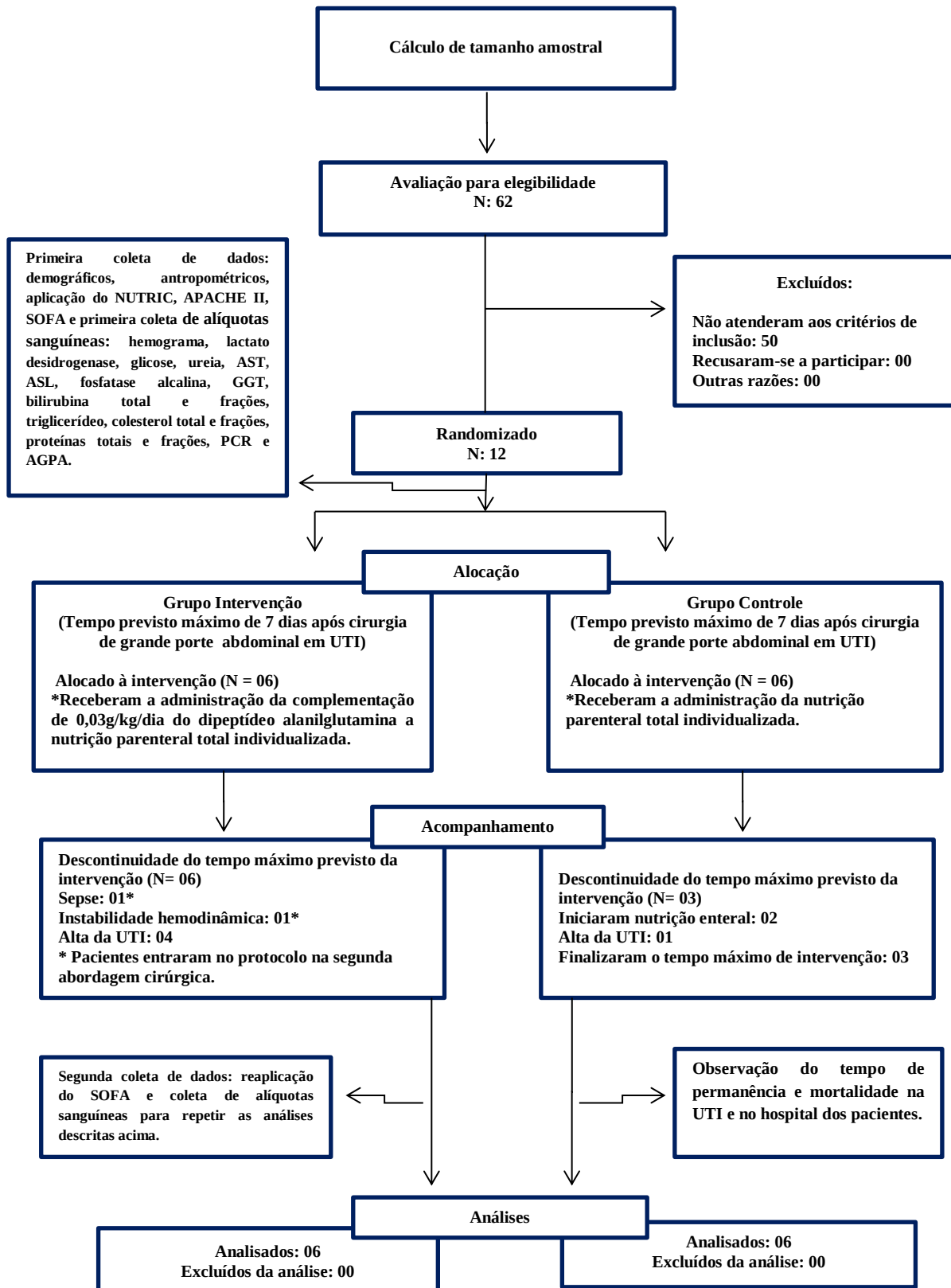
- Expectativa de vida < 7 dias, ou seja, cuidados paliativos (MCCLAVE *et al.*, 2009);
- Estado hemodinâmico instável (Hipovolemia, disfunção cardíaca, choque distributivo (sepse) ou obstrutivo (embolia pulmonar). Monitorização estática da macrocirculação: frequência cardíaca, da pressão arterial e da saturação de oxigênio. Monitorização dinâmica da hemodinâmica: variação da pressão de pulso, resposta à elevação passiva das pernas e variação da saturação venosa central de O<sub>2</sub> (SILVA, 2013);
- Insuficiência renal crônica onde a diálise é insuficiente;
- História anterior de sepse grave em 24 horas;
- Insuficiência hepática com encefalopatia hepática ou hipertensão portal;

- Desordens endócrinas pré-existente;
- Infusão contínua de Propofol em 24 horas;
- Manutenção crônica de terapia com esteróide sistêmico;
- Imunocomprometimento;
- Gravidez ou lactação;
- Lesão cerebral grave;
- Desordem de apreensão com medicação anticonvulsiva;
- Câncer metastático de linfoma IV;
- História psiquiátrica;
- Familiares incapazes de compreenderem a natureza e escopo do estudo;

### 3.6 Desenho metodológico

O experimento foi conduzido com base no desenho metodológico ilustrado na Figura 5. E todos os dados foram anotados em formulário próprio (APÊNDICE B).

Figura 5 - Desenho Metodológico



**Legenda:** NUTRIC: The Nutrition Risk in Critically Ill; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AST: Aspartato Aminotransferase; ASL: Aminotransferase de Alanine; GGT: Gama Glutamyl Transferase; PCR: Proteína C Reativa; AGPA: Alfa 1 Glicoproteína Ácida; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

### 3.7 Triagem e avaliação nutricional

O NUTRIC score (*The Nutrition Risk in Critically Ill*) é recomendado pela ASPEN para ser feito na admissão (ANEXO B). Esse é projetado para quantificar o risco de pacientes críticos em desenvolver eventos adversos que podem ser modificados pela terapia nutricional. A pontuação é de 1 a 9 sem a Interleucina 6, e baseia-se em 6 variáveis: idade, APACHE, SOFA, número de comorbidades e dias de admissão na UTI. Os pacientes identificados com pontuação entre 5-9, possui alto risco nutricional e está associado aos piores resultados clínicos (mortalidade, ventilação mecânica) e esses pacientes são os mais propensos a se beneficiar da terapia nutricional intensa. E a pontuação de 0-4 apresentam baixo risco e esses pacientes apresentam baixo risco de desnutrição (HEYLAND, *et al.*, 2011).

A avaliação nutricional foi feita utilizando o Índice de Massa Corporal (IMC) (ANEXO C), conduzido segundo a ASPEN (2016), a antropometria não é fidedigna, devido a alteração dos compartimentos corpóreos que o paciente em UTI apresenta, contudo algumas recomendações da própria Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral trazem recomendações de calorias e proteínas baseadas no IMC para UTI, como no caso de pacientes obesos. Para tanto foi utilizado o peso admissional para efeito de cálculos. A classificação do IMC foi baseada na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995; MCCLAVE *et al.*, 2016).

### 3.8 Nutrição parenteral

A apresentação das bolsas de nutrição parenteral dos dois grupos foi idêntica a do padrão do hospital. O grupo intervenção recebeu a nutrição parenteral total individualizada e separadamente diluído em soro fisiológico, o dipeptídeo alanilglutamina também individualizado pela via parenteral central e o grupo controle recebeu apenas a nutrição parenteral total individualizada. Todos os pacientes, familiares e a pesquisadora não ficaram cientes de alocação do tratamento diferenciado e permaneceram cegos à alocação do tratamento até que a avaliação estatística final fosse finalizada.

As soluções de nutrição parenteral foram oferecidas aos dois grupos sendo calculadas para suprir as necessidades de calorias e nutrientes individuais (**Tabela 2**), de modo que não menos do que 80% das necessidades basais de energia foram ofertadas diariamente de forma gradual, ou seja, em torno de 25cal/kg/dia do peso teórico mínimo ou máximo (ANEXO C)

mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso, os pesos admissionais dos eutróficos foram mantidos para os cálculos das necessidades nutricionais e para pacientes com IMC de 30 a 50 kg/m<sup>2</sup> ofertamos em torno de 14cal/kg/dia do peso real (ÇEKMEN, AYDIN, ERDEMLI, 2011; MCCLAVE *et al.*, 2016), considerando também, o diagnóstico e condição clínica, seguindo o protocolo da pesquisa.

A emulsão lipídica a 20%, onde 1g equivale a 10 kcal, aproximadamente 2 kcal/ml (conforme fabricante), a oferta variou de 0,5 a 1g/kg/dia, dependendo da tolerância, visto que a emulsão é composta em sua maior parte por óleo de soja. A ingestão recomendada pela ESPEN é de não exceder 1,5 g/kg/dia e deve ser adaptada a tolerância individual (SINGER *et al.*, 2018). A glicose ofertada foi a monohidratada, onde 1 g equivale a 3,4 kcal, conforme fabricante. O polivitamínico e os oligoelementos foram adicionados de 2,5 mL/dia e 2,0 mL/dia, respectivamente, seguindo a recomendação do fabricante. Os eletrólitos (principalmente potássio, magnésio e fosfato), foram adicionados dependendo das necessidades individuais e seguindo o protocolo hospitalar para manipulação, segundo a apresentação comercial de concentração (ANEXOS D, E e F) e prescrição, bem como administração.

**Tabela 2.** Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa

| Composição                 | Grupo intervenção               | Grupo Controle                  |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                            | <b>*Aminoven® a 10%</b>         |                                 |
| Isoleucina                 | 4,73 ± 1,91 (2,91- 8,40)        | 5,04 ± 1,28 (3,75-7,33)         |
| Leucina                    | 7,00 ± 2,83 (4,30-12,45)        | 7,46 ± 1,90 (5,55-10,85)        |
| Acetato de Lisina          | 8,80 ± 3,56 (5,41-15,67)        | 9,39 ± 2,39 (6,98- 13,66)       |
| metionina                  | 4,07 ± 1,65 (2,50-7,24)         | 4,34 ± 1,10 (3,23-6,30)         |
| Fenilalanina               | 4,82 ± 1,95 (2,97-8,58)         | 5,15 ± 1,31 (3,83-7,48)         |
| Treonina                   | 4,16 ± 1,69 (2,56-7,41)         | 4,44 ± 1,13 (3,30-6,45)         |
| Triptofano                 | 1,89 ± 0,77 (1,16 -3,37)        | 2,02 ± 0,51 (1,50-2,93)         |
| Valina                     | 5,86 ± 2,37 (3,61-10,43)        | 6,25 ± 1,59 (4,65-9,09)         |
| Arginina                   | 11,35 ± 4,59 (6,98-20,20)       | 12,10 ± 3,08 (9,00-17,60)       |
| Histidina                  | 2,84 ± 1,15 (1,74-5,05)         | 3,03 ± 0,77 (2,25-4,40)         |
| Alanina                    | 13,08 ± 5,00 (8,14-22,62)       | 14,12 ± 3,60 (10,50-20,53)      |
| Glicina                    | 10,40 ± 4,21(6,40-18,51)        | 11,10 ± 2,82 (8,25-16,13)       |
| Prolina                    | 10,59 ± 4,29 (6,51-18,85)       | 11,30 ± 2,88 (8,40-16,43)       |
| Serina                     | 6,15 ± 2,49 (3,78-10,94)        | 6,56 ± 1,67 (4,88-9,53)         |
| Tirosina                   | 0,38 ± 0,15 (0,23-0,67)         | 0,40 ± 0,10 (0,30-0,59)         |
| Taurina                    | 0,94 ± 0,38 (0,58-1,68)         | 1,01 ± 0,26 (0,75-1,47)         |
| Total de aminoácidos       | 97,04 ± 38,99 (59,78-172,07)    | 103,69 ± 26,41 (77,12-150,77)   |
| Total de N <sub>2</sub>    | 15,35 ± 6,15 (9,68-27,26)       | 16,80 ± 4,28 (12,49-24,42)      |
| Calorias                   | 388,17 ± 155,94 (239,12-688,28) | 414,77 ± 105,64 (308,48-603,08) |
| <b>*Lipovenos® a 20%</b>   |                                 |                                 |
| Óleo de soja               | 35,75 ± 17,21 (19,35-64,00)     | 30,53 ± 3,75 (27,38 -36,67)     |
| Glicerol                   | 4,47 ± 2,15 (2,42-8,00)         | 3,83 ± 0,46 (3,45-4,58)         |
| Lecitina de ovo            | 1,75 ± 1,11 (0,59-3,84)         | 1,84 ± 0,22 (1,66-2,20)         |
| Calorias                   | 356,60 ± 172,73 (193,50-640,00) | 305,33 ± 37,49 (273,80-366,70)  |
| <b>*Glicose a 50%</b>      |                                 |                                 |
| Glicose                    | 187,56 ± 34,04 (150,00-239,23)  | 171,94 ± 104,46 (21,34-273,53)  |
| Calorias                   | 637,70 ± 115,75 (510-813,38)    | 584,58 ± 355,17 (72,56- 930,00) |
| <b>**Dipeptiven® a 20%</b> |                                 |                                 |
| Alanina                    | 7,48 ± 2,53 (4,76-12,18)        | -                               |
| Glutamina                  | 12,28 ± 4,14 (7,81-19,99)       | -                               |
| Total de aminoácidos       | 19,76 ± 6,67(12,57-32,17)       | -                               |
| Total de N <sub>2</sub>    | 3,53 ± 1,19 (2,24-5,74)         | -                               |
| Calorias                   | 79,05 ± 26,68 (50,28-128,68)    | -                               |

**Observações:** Médias com desvios- padrões calculados baseados na Fresenius Kabi de acordo com a especificação por unidade de bolsa de nutrição parenteral e recomendações das calorias e nutrientes recomendados por diretrizes, segundo avaliação nutricional individual. \* Composição de macronutrientes da solução de nutrição parenteral total. \*\*Administrado separadamente da bolsa de nutrição parenteral total.

### 3.9 Complementação do dipeptídeo alanilglutamina e aminoácidos ofertados

A solução do dipeptídeo de L- Alanina e L- Glutamina (ANEXO G) foi administrada separadamente da nutrição parenteral e procedeu da farmácia do hospital com a identificação dos pacientes (Tabela 2).

Na suplementação de dipeptídeo de L- Alanina e L- Glutamina, os pacientes elegíveis foram randomizados para uma dose endovenosa com uma suplementação fornecida com 0,30 g de N<sub>2</sub>/ kg / dia do dipeptídeo Alanil-Glutamina (MCCLAVE *et al.*, 2009), durante 7 dias de

(MCCLAVE estadia na UTI (MCCLAVE *et al.*, 2009). Os gramas totais dos aminoácidos ofertados (ANEXO H) por meio do dipeptídeo alanilglutamina foram reduzidos dos gramas totais dos aminoácidos ofertados nas soluções individualizadas de 1.8g/kg/dia do peso teórico mínimo ou máximo (ANEXO C) mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso, os eutróficos foram mantidos para os cálculos o peso admissional, conduzido para pacientes obesos com IMC de 30-40kg/m<sup>2</sup> foram utilizados 2.0g/kg/dia utilizando o peso ideal (ajustado) para não sobrecarregar a função renal e seguir as recomendações para pacientes de UTI (OMS, 1995; MCCLAVE *et al.*, 2016; SINGER *et al.*, 2018).

### 3.10 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

As alíquotas sanguíneas foram coletadas por técnicos habilitados do HULW, acondicionadas em embalagens apropriadas e enviadas ao laboratório do próprio hospital, onde seguiram a rotina de métodos, parâmetros específicos e valores de referência (ANEXO D): as determinações do hemograma foram por citometria de fluxo pelo analisador Sysmex® XN 1000 e as determinações bioquímicas realizadas pelo analisador automatizado Architect® C 8000.

Os métodos empregados para desidrogenase láctica foi pelo lactatopiruvato (NADH)- UV otimizado, ureia pela urease, creatinina pelo Jaffé- Picrato alcalino, clearance de creatinina pela estimativa da fórmula Cockcroft- Gault, Aminotransferase de Alanine (ASL) e o Aspartato Aminotransferase (AST) pelo NADH (sem piridoxal- fosfato), Fosfatase alcalina pelo paranitrofenil fosfato, Gama Glutamil Transferase (GGT) pelo Szasz modificado, Bilirrubina total e direta com sal de diclorofenildiazonio, a bilirrubina indireta pelo cálculo bilirrubina total – bilirrubina direta, colesterol total pela esterase oxidase, High Density Lipoprotein- Cholesterol (HDL-C) pelo homogêneo bireagente, (Low Density Lipoprotein- Cholesterol) LDL-C pela fórmula de Friedewald, (Very Low Density Lipoprotein- Cholesterol) VLDL-C pelo cálculo colesterol total – HDL-C e LDL-C, triglicerídeo por aglutinação, glicose pela hexoquinase, proteínas totais pelo Biureto, albumina pelo verde bromocresol, globulina pelo cálculo a partir das proteínas totais e albumina, PCR e a AGPA foram por aglutinação da amostra do soro via imunoturbidimetria.

### 3.11 Índices prognósticos

O Ministério da Saúde, através da Portaria N° 3432, de 12 de agosto de 1998, institui o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*) (ANEXO J), como ferramenta a ser utilizada para análise da gravidade dos pacientes adultos (APÊNDICE M), admitidos em UTIs (BRASIL, 1998). O escore de gravidade supracitado leva em consideração a idade do paciente, as condições crônicas de sua saúde e as suas variáveis fisiológicas, tais quais: temperatura; frequência cardíaca; frequência respiratória; saturação de oxigênio; pH arterial; análise de sódio, potássio, creatinina e hemograma; e a escala de coma de Glasgow (FERREIRA, NOLASCO, ESPÍNDULA, 2010).

O SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (ANEXO L), foi realizado antes e após a intervenção, criado em 1995 e expõe a pontuação de acordo com o grau de disfunção de cada órgão individualmente, baseado em uma escala, que avalia a morbidade de forma descritiva, a falência orgânica de forma diária, considerando sua frequência, as intervenções/tratamento e o impacto sobre a sobrevida. Os itens que a compõem são: valor da pressão parcial de oxigênio (sistema respiratório), número de plaquetas (sistema hematológico), dosagem de bilirrubinas (sistema hepático), valor da pressão arterial média (sistema cardiovascular), valor da contagem da Escala de Coma de Glasgow (sistema neurológico) e a dosagem da creatinina (sistema renal) (VINCENT, FERREIRA, MORENO, 2000).

### 3.12 Estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão. Para comparação entre valores basais e finais no grupo intervenção e no grupo controle, bem como para avaliar possíveis diferenças entre os momentos pré e pós-intervenção, entre os grupos, foi utilizado os testes Mann-Whitney. Com o interesse de investigar quais variáveis influenciaram na ocorrência da variável resposta, usamos um modelo de regressão linear.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do Core R Development Team (2009), adotou-se um nível de significância de 5% como referência para testar a hipótese de nulidade.

#### 4. RESULTADOS

No primeiro artigo, explanamos a nutrição parenteral com complementação de alanilglutamina em dose mínima personalizada versus nutrição parenteral personalizada, em pacientes cirúrgicos críticos: resultado de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, demonstrando que houve um efeito benéfico nas proteínas de fase aguda no grupo intervenção, bem como redução da glicemia e tempo de internação no grupo intervenção em relação ao controle, em pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte.

No segundo artigo, abordamos o efeito da complementação com dipeptídeo alanilglutamina parenteral nos valores da razão PCR/albumina e parâmetros hematológicos em pacientes críticos cirúrgicos, demonstrando benefícios clínicos na atenuação do processo inflamatório, decorrente das alterações metabólicas consequentes da resposta ao estresse, observado na redução dos valores da razão PCR/albumina e correlação positiva significativa de hemácias e hematócritos no grupo intervenção dos pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte.

## REFERÊNCIAS

ANDAWI, M.S.M. Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes. **Metabolism**, v. 37, p. 99-103, 1988.

ANDREWS, P.J. *et al.* Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. **British Medical Journal**, v. 342, p. 1542, 2011.

APOSTOLOPOULOU, A. *et al.* Effects of glutamine supplementation on critically ill patients: focus on efficacy and safety. **Nutrition**, v.78, p. 1-10, 2020.

AVENELL, A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. **Nutrition Society Nutrition Society**, v. 68, p. 261-268, 2009.

BAKER, G.R. *et al.* The Canadian adverse events study: The incidence of adverse events among hospital patients in Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v. 170, p. 1678-1686, 2004.

BATT, J.; HERRIDG, M.; SANTOS, C. Mechanism of ICU-acquired weakness: skeletal muscle loss in critical illness. **Intensive Care Medicine**, v. 43, p. 1844–1846, 2017.

BERARD, M.P. *et al.* Qualitative manipulation of amino acid supply during total parenteral nutrition in surgical patients. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v. 26, n. 2, p. 136- 143, 2002.

BOLLHALDER, L. *et al.* A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. **Clinical Nutrition**, v. 32, p. 213-223, 2013.

BRASIL Resolução N° 3432/1998. **Estabelece critérios de classificação para as unidades de tratamento intensivo–UTI**. DF. Ministério da Saúde (MS), 1998.

BRASIL Resolução 466/2013. **Dispõe sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília, DF.: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), 2013.

BUCHMAN, A.L. Glutamine: is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system? **The American College of Nutrition**, v. 15, p.199-205, 1996.

CALDER, P.C..Glutamine and the immune system. **Clinical Nutrition**, v. 13, p. 2-8, 1994.

CASTRO, M.G. Diretriz brasileira de terapia nutricional no paciente crítico. **BRASPEN Journal**, v. 33, p. 2-36, 2018.

ÇEKMEN, N.; AYDIN, A.; ERDEMLI, O. The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients e-SPEN, **The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 6, p. 64- 67, 2011.

CHEN, Q.H. *et al.* The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care**, v. 18, p.1-8, 2014.

CUTTS, M.E. *et al.* Predicting energy needs in ventilator-dependent critically ill patients: effect of adjusting weight for edema or adiposity. **American Journal Clinical Nutrition**. n.66, v.5, p.1250-6, 1997.

CUI, Y. *et al.* Intravenous alanyl-L-glutamine balances glucose-insulin homeostasis and facilitates recovery in patients undergoing colonic resection - a randomised trial. **European Journal Anaesthesiology**. v. 31, p. 212-220, 2014.

Development Core Team R: **Alanguagem and Environment for Statistical Computing**. R. Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Disponível: <http://www.R-projet.org>. Acesso em: 30/03/18.

CRUZAT, V.F. *et al.* Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira Medicina do Esporte**, v. 13, p. 336-342, 2007.

CRUZAT, V.F. *et al.* Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: Effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. **Journal Nutrition Biochemical**. v. 25, p. 345-352, 2014.

CRUZAT, V. F.; NEWSHOLME, P. An introduction to glutamine metabolism. **In Glutamine**, p.1-18, 2017.

CRUZAT V. F. *et al.* Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. **Nutrients**, v.10, p.1564-1595, 2018.

D'SOUZA R.; TUCK J.P. Glutamine supplements in the critically ill. **Journal of the Royal Society of Medicine** v. 97, p. 425-427, 2004.

ENGLEBIENNE P. Human serum steroid - binding proteins and malignancy. **Anticancer Research**, v. 9, p. 1769-1776, 1989.

ESTÍVARIZ, C.F. *et al.* Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients, **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** v. 32, p. 389-402, 2008.

FADDA, V. *et al.* Temporal trend of short-term mortality in severely ill patients receiving parenteral glutamine supplementation. **Clinical Nutrition**, v. 32, p. 492-493, 2013.

FAN, J. *et al.* Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and Peyer's patch apoptosis in severely burned rats. **Nutrition**. v. 47, p. 97-103, 2018.

FERREIRA, N. L. V.; NOLASCO, M. L.; ESPÍNDULA, B. M. Principais Infecções Hospitalares que se desenvolvem nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e quais os procedimentos básicos para evitar sua proliferação. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 1, p. 1-13, 2010.

GLYNN, C.C. *et al.* Predictive versus measured energy expenditure using limits-of-agreement analysis in hospitalized, obese patients. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, n.23, v. 3, p. 147-54, 1999.

GIANOTTI, L. *et al.* Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. **The Annals of Surgery**, v. 250, p. 684-90, 2009.

GROHMANN, U. *et al.* Amino-acid sensing and degrading pathways in immune regulation. **Cytokine Growth Factor**, v. 35, p. 37–45, 2017.

GUNST, J, VAN DEN BERGHE, G. Parenteral nutrition in the critically ill. **Current Opinion in Critical Care**, n. 23, v.2, p. 149-158, 2017.

HAMMARQVIST, M. D. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. **Annals of Surgery**. v. 209, p. 455-461, 1988.

HEYLAND, D.K. *et al.* Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. **Critical Care**, v. 6, p. 257-268, 2011.

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

HEYLAND, D. K. *et al.* Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, p. 401- 409, 2014.

HEYLAND, D. K. *et al.* Canadian Critical Care Trials Group: Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: A post hoc analysis of a large-scale randomized trial. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, v. 39, p. 401-409, 2015.

HISCOCK, N.; PEDERSEN, B.K. Exercise-induced immunodepression – plasma glutamine is not the link. **Journal Applied Physiology**, v. 93, p. 813-22, 2002.

HOU, Y. C. *et al.* Alanyl-glutamine resolves lipopolysaccharide- induced lung injury in mice by modulating the polarization of regulatory T cells and T helper 17 cells. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 1555-1563, 2013.

HU, Y.M. *et al.* Glutamine administration ameliorates sepsis induced kidney injury by down regulating the high-mobility group box protein- 1-mediated pathway in mice. **American Journal of Physiology**, v. 302, p. 150- 158, 2012.

LABOW, B. I.; SOUBA, W. W.; ABCOUWER, S. F. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism – glutaminase and glutamine synthetase. **Journal Nutrition**, v. 131, p. 2467-2474, 2001.

LIMA, M. E.; ANDRADE, D.; HAAS, V. J. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, n. 19, p. 342- 347, 2007.

LI, C. *et al.* Glutamine starvation inhibits snakehead vesiculovirus replication via inducing autophagy associated with the disturbance of endogenous glutathione pool. **Fish and Shellfish Immunology**, v. 86, p.1044–1052, 2019.

LEE, W.Y. *et al.* Glutamine modulates sepsis-induced changes to intestinal intraepithelial gdT lymphocyte expression in mice. **Shock**, v. 38, p. 288-293, 2012.

LUC C., B.; JEAN-PASCAL B., B. Glutamine in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, v. 17, n. 1, 2014.

LEDGARD, K. *et al.* What is the evidence for the use of parenteral nutrition (PN) in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis K. **Techniques in Coloproctology**, v. 22, p. 755–766, 2018.

KIM, M.H.; KIM, H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. **International Journal Molecular Sciences**, n.18, p 1-15, 2017.

MAGILL, S.S. *et al.* Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, p. 1198-1208, 2014.

MARC, P. M. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. **Biomedical Reports**, v.6, p. 576-584, 2017.

MCCLAVE, S. A. *et al.* Clinical guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, n. 33, v.3, p. 277-316, 2009.

MCCLAVE, S. A. *et al.* Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, v. 40, p. 159-211, 2016.

MOREIRA, E. T. *et al.* Perfil e gravidade dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva: uma revisão de literatura. **Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde Fits**, v. 1, p. 45-52, 2013.

MORI, M. *et al.* Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine supplementation. **Critical Care**, v. 18, p. 68-72, 2014.

MOTTAGHI, A. *et al.* Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Asia Pacific Clinical Nutrition Society**, v. 25, p. 504-512, 2016.

MULHERI, D. W.; SACKS, G. S. Uncertainty about the safety of supplemental glutamine: an editorial on “A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients”. **Hepato Biliary Surgery Nutrition**, v. 4, p.76-79, 2015.

MUNDI, M.S.; SHAH, M.; HURT, R.T. When is it appropriate to use glutamine in critical illness? **Nutrition in Clinical Practice**, v.31, p.445-450, 2016.

NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? **Journal Nutrition**, v. 9, p. 2515-2524, 2001.

NEWSHOLME, P. *et al.* Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 153-163, 2003.

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.

NOVAK, F. *et al.* Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. **Critical Care Medicine**, v. 30, p. 2022-2029, 2002.

OLIVEIRA, G. P. *et al.* Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. **Academia Brasileira Ciências**, v. 82, p. 417-430, 2010.

OLDANI, M. *et al.* Glutamine supplementation in intensive care patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine**, v. 94, p. 13-19, 2015.

OMS-Organização Mundial de Saúde. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, 1995.

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

PASIN, L.; LANDONI, G.; ZANGRILLO, A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, n. 369, v. 5, p. 482-484, 2013.

PÉREZ-BÁRCENA, J. *et al.* A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. **Intensive Care Medicine**, v. 40, p. 539-547, 2014.

PIMENTEL, R.F.W.; FERNANDES, S.L. Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. **Nutricion Hospitalaria**. n.34, v.3, p. 616-621, 2020.

PINEL, C. *et al.* Alterations in glutamine synthetase activity in rat skeletal muscle are associated with advanced age. **Nutrition**, v. 22, p.778-785, 2006.

PRADELLI, L. *et al.* Updated cost-effectiveness analysis of supplemental glutamine for parenteral nutrition of intensive-care patients. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 546-551, 2015.

- RENNIE, M. J. *et al.* Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. **Journal of Nutrition**, v. 131, p. 2488-2490, 2001.
- ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. O. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. **Journal Metabolic Nutrition**, v. 7, p. 106-117, 2003.
- ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. O. Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física. **Nutrire**. v. 25, p. 87-112, 2003.
- ROTH, E. Nonnutritive effects of glutamine. The **Journal of Nutrition**. v. 138, p. 2025-2031, 2008.
- RODAS P. C. *et al.* Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. **Clinical Science**, v. 122, p. 591-597, 2012.
- SACKS, G. S. Effect of glutamine-supplemented parenteral nutrition on mortality in critically ill patients. **Nutrition Clinical Practice**, v. 26, p. 44-47, 2011.
- SANTOS, R. V. T.; CAPERUTO, E. C.; COSTA ROSA, L. F. B. P. Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. **Life Science**, v. 80, p. 573-578, 2007.
- SANDINI, M. *et al.* Effect of glutamine dipeptide supplementation on primary outcomes for elective major surgery: systematic review and meta-analysis. **Nutrients**. v. 7, p. 481-499, 2015.
- SCHLEMMER, M. *et al.* “Is glutamine deficiency the link between inflammation, malnutrition, and fatigue in cancer patients?” **Clinical Nutrition**. n. 34, v. 6, p. 1258- 1265, 2015.
- SINGER, P. *et al.* ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. **Clinical Nutrition**. v. 28, p.387- 400, 2009.
- SOETERS, P. B.; GRECU, I. Have we enough glutamine and how does it work? A clinician’s view. **Annals of Nutrition and Metabolism**. v. 60, p. 7-26, 2012.
- SILVA, W. O. Monitorização Hemodinâmica no Paciente Crítico. **Revista HUPE**. v. 12, p. 57-65, 2013.
- SHU, X.L. *et al.* Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. **Experimental Therapeutic Medicine**. v.12, p. 3499-3506, 2016.
- SINGER, P. *et al.* ESPEN Guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, p.1-32, 2018.
- STEHLE, P. *et al.* Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. **The Lancet**. v. 331, p. 231-233, 1989.

STEHLE, P., KUHN, K. S. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. **Bio Med Research International**. v. 1, p.1-7, 2015.

STEHLE, P. *et al.* Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomized controlled trials, **Clinical Nutrition**. v.17, p. 75-85, 2017.

STRAATEN, H. M. O. *et al.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. **Intensive Care Medicine**. v. 27, p. 84-90, 2001.

STRAATEN, H. M. O; ZANTEN, A. R. Glutamine supplementation in the critically ill: friend or foe. **Critical Care**. v. 18, p. 1-3, 2014.

TAN, H.W.S.; SIM, A.Y.L.; LONG, Y.C. Glutamine metabolism regulates autophagy-dependent MTORC1 reactivation during amino acid starvation. **Nature Communication**, v. 8, p. 338-346, 2017.

TAO, K. M. *et al.* Glutamine supplementation for critically ill adults. **Cochrane Database Systematic Review**, 2014.

TODI, SUBHASH . Glutamine Supplementation: The Pendulum Keeps on Swinging. **Indian Journal Critical Care Medicine**., n. 23, v. 8, p.335-350, 2019.

TOLEDO, D. O. *et al.* Ultrassom à beira do leito como ferramenta prática para avaliação da massa muscular **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v.29, p. 476-480, 2017.

TOLEDO, D. T.; GIORELLI G.; CASTRO, M. G. The critically ill patient: an athlete who never rest World. **Journal of Advance Healthcare Research**, v. 2. p. 1-4, 2019.

TREMEL H, *et al.* Glutamine dipeptide supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. **Gastroenterology**, v. 107, p. 1595-1601, 1994.

TUNG, J.N. *et al.* Glutamine modulates CD8a $\alpha$  TCR $\alpha$  $\beta$  intestinal intraepithelial lymphocyte expression in mice with polymicrobial sepsis. **Nutrition**. v. 29, p. 911–917, 2013.

WANG, Y. *et al.* The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**. v. 34, p. 521-529, 2010.

WEIMANN, A. *et al.* ESPEN Guideline: clinical nutrition in surgery. **Clinical Nutrition**. v. 36, p. 623-650, 2017.

WESSNER, B. *et al.* Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R, S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. **Clinical Nutrition**, v. 22, p. 515- 522, 2003.

WISCHMEYER, P.E. “Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future.” **Nutrition in Clinical Practice**, n. 18, v. 5, p. 377–385, 2003.

WISCHMEYER, P.E. Glutamine: Role in gut protection in critical illness. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, p. 607-612, 2006.

WISCHMEYER, P.E. Glutamine: Mode of action in critical illness. **Critical Care Medicine**, v. 9, p. 541-544, 2007.

WISCHMEYER, P.E. Glutamine: Role in critical illness and ongoing clinical trials., **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 24, p. 190-197, 2008.

WISCHMEYER, P. E. Parenteral glutamine supplementation inn critical illness: a systematic review. **Critical Care**, v. 18, p. 1-17, 2014.

WISCHMEYER, P. E. Are we creating survivors...or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes. **Current Opinion Critical Care**. v. 22, p. 279-84, 2016.

WISCHMEYER, P. E. The glutamine debate in surgery and critical care. **Current Opinion Critical Care**, v. 25, p. 322–328, 2019.

VAN DE POLL, M.C.G. *et al.* Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 79, p.185-97, 2004

VANEK, V.W. *et al.* Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors: A.S.P.E.N. position paper: Parenteral nutrition glutamine supplementation. **The New England Journal of Medicine**. v. 26, p. 479-494, 2011.

VANEK, V.W. *et al.* A.S.P.E.N. Position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. **Nutrition Clinical Practice**. v. 26, p. 479- 494, 2011.

VAN ZANTE, D. M. *et al.* Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**. v. 19, p. 290-294, 2015.

VINCENT, J.L.; FERREIRA, F., MORENO, R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. **Critical Care Clinical**. v. 16, p. 353-366, 2000.

ZIEGLER, T.R. *et al.* Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: An American multicenter randomized controlled trial. **Annals of Surgery**. v. 263, p. 646- 655, 2016.

ZHENG, Y. M. *et al.* Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. **World Journal Gastroenterology**. v. 12, p.7537-7541, 2006.

ZHONG, X.; LIANG, C.P.; GONG, S. Intravenous glutamine for severe acute pancreatitis meta-analysis. **World Journal Critical Care Medicine**. v. 2, p. 4-8, 2013.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**BASEADO NAS DIRETRIZES CONTIDAS NA RESOLUÇÃO CNS Nº466/2012, MS.**

Prezado (a) Senhor (a) responsável

Esta pesquisa é sobre **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE UMA PROTEÍNA PRÓPRIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA VEIA E OBSERVAÇÃO DOS VALORES SANGUÍNEOS E MORTALIDADE EM PACIENTES DE UTI (Unidade de Terapia Intensiva)** e está sendo desenvolvida por Eliseuda Marinho da Silva, do Curso de Pós Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do(a) Prof.<sup>a</sup> Maria José de Carvalho Costa.

Os objetivos do estudo é verificar idade, gênero, sexo, peso estimado, altura estimada, peso ideal na admissão, os tipos de doenças na admissão, exames de sangue na evolução de pacientes, o tempo de permanência e mortalidade nas UTIs. A finalidade deste trabalho é contribuir na conduta de profissionais de saúde nas UTIs, principalmente na melhora do quadro clínico em processos inflamatórios de pacientes de UTI e consequente redução da mortalidade.

Solicitamos a sua colaboração para suplementar tal proteína no seu parente durante 7 dias caso entre no grupo intervenção, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome e do paciente, o qual é responsável será mantido em sigilo absoluto. Informamos que essa pesquisa apresenta riscos comuns inerentes à nutrição parenteral, como complicações mecânicas, infecção, glicose alta no sangue ou gordura no fígado, que serão prevenidos ou minimizados com cuidado especializado na colocação do acesso venoso, higienização do acesso e no manuseio da fórmula, bem como mudança na composição da nutrição pela veia. Será interrompida a pesquisa se houver a necessidade de realizar grandes procedimentos no âmbito hospitalar com subsequente interrupção da nutrição parenteral durante mais 24hrs, intolerância a nutrição parenteral, evento adverso grave decorrente da doença, qualquer intercorrência da doença susceptível com a capacidade de interferir no estudo, violação do protocolo de estudo, ou saída do consentimento do paciente por familiares.

Esclarecemos que sua participação como responsável legal do paciente no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (se for o caso). Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

---

Assinatura do (a) pesquisador(a) responsável

Considerando, que fui informado (a) dos objetivos e da importância do estudo proposto, de como será minha participação e do paciente o qual sou responsável, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar

da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

João Pessoa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_



Impressão dactiloscópica

---

Assinatura do participante ou responsável legal

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) Eliseuda marinho da Silva, Telefone: 083 87039926 ou para o Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley -Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW – 2º andar. Cidade Universitária. Bairro: Castelo Branco – João Pessoa - PB. CEP: 58059-900. E-mail: [comitedeetica@hulw.ufpb.br](mailto:comitedeetica@hulw.ufpb.br) Campus I – Fone: 32167964.

# APÊNDICE B - Formulário da Pesquisa com Dipeptídeo Alanilglutamina Parenteral

|                                  |  |                     |  |                          |  |             |  |
|----------------------------------|--|---------------------|--|--------------------------|--|-------------|--|
| Nome:                            |  | Prontuário:         |  | Ala:                     |  | Box:        |  |
| Diagnóstico:                     |  | Endereço:           |  | Procedência:             |  | Telefone:   |  |
| Idade:                           |  | Altura admissional: |  | Peso admissional:        |  | IMC:        |  |
|                                  |  |                     |  | Peso ideal/ ajustado:    |  | IMC ideal:  |  |
|                                  |  |                     |  |                          |  | Data de UTI |  |
| DADOS                            |  | DADOS DE BASE       |  | DADOS APÓS A INTERVENÇÃO |  |             |  |
| APACHE II                        |  |                     |  |                          |  |             |  |
| SOFA                             |  |                     |  |                          |  |             |  |
| NUTRIC                           |  |                     |  |                          |  |             |  |
| EXAMES HEMATOLOGICOS:            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Hemácias                         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Hematócrito                      |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Hemoglobina                      |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Linfócitos totais                |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Leucócitos                       |  |                     |  |                          |  |             |  |
| SAIS MINERAIS:                   |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Sódio                            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Potássio                         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Magnésio                         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Cálcio                           |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Fosforo                          |  |                     |  |                          |  |             |  |
| EXAMES BIOQUÍMICOS:              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Lactato desidrogenase            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Glicose                          |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Ureia                            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Creatinina                       |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Colesterol de creatinina         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| AST                              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| ALT                              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Fosfatase alcalina               |  |                     |  |                          |  |             |  |
| GGT                              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Bilirrubina total                |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Bilirrubina direta               |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Bilirrubina indireta             |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Colesterol total                 |  |                     |  |                          |  |             |  |
| HDL-C                            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| LDL-C                            |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Triglicérides                    |  |                     |  |                          |  |             |  |
| PARÂMETROS NUTRICIONAIS:         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Proteínas totais                 |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Albumina                         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Globulina                        |  |                     |  |                          |  |             |  |
| MARCADORES INFLAMATÓRIOS         |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Alb-1 glicoproteína              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| PCR                              |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Data de Permanência na UTI:      |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Data de Permanência no Hospital: |  |                     |  |                          |  |             |  |
| Mortalidade:                     |  |                     |  |                          |  |             |  |

**APÊNDICE C - Artigo 1****ARTIGO 1**

**Nutrição parenteral com complementação de alanilglutamina em dose mínima personalizada versus nutrição parenteral personalizada em pacientes cirúrgicos críticos: resultado de um ensaio clínico randomizado duplo-cego**

**Título da Revista:** Critical Care

**Área:** Médica clínica

**Qualis:** A1

**INSS:** 1364-8535

**Fator de Impacto:** 2.384

## ARTIGO 1

### **Nutrição parenteral personalizada com complementação precoce de alanilglutamina em dose mínima versus nutrição parenteral personalizada em pacientes cirúrgicos críticos: resultado de um ensaio clínico duplo-cego randomizado**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Baixas concentrações de glutamina estão presentes no plasma em pacientes críticos submetidos a cirurgias de grande porte abdominal, estando associadas ao aumento de complicações e mortalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da nutrição parenteral personalizada com complementação precoce de alanilglutamina em dose mínima versus nutrição parenteral personalizada em pacientes cirúrgicos críticos: resultado de um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

**Método:** Estudo de intervenção, randomizado e controlado, duplo-cego, realizado a partir de 62 indivíduos críticos pós-cirúrgicos investigados para elegibilidade, sendo inclusos 12 indivíduos que foram avaliados quanto a exames bioquímicos, dias de intervenção e dias de internação. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos: grupo intervenção e controle. Ambos receberam suporte nutrição parenteral contendo os mesmos nutrientes calculados individualmente e o grupo intervenção recebeu complementação com 0,3g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina parenteral nas recomendações das proteínas totais.

**Resultados:** No grupo intervenção, houve aumento dos valores das proteínas totais e albumina e redução da Proteína C Reativa (PCR). Entre os grupos, excluindo os reoperados, que complicaram por sepse e instabilidade hemodinâmica e não completaram o tempo de intervenção de 7 dias, houve redução da glicemia e do tempo de internação na unidade intensiva.

**Conclusão:** Conclui-se que a nutrição parenteral personalizada com complementação precoce com o dipeptídeo de alanilglutamina em dose mínima resultou em benefícios clínicos que interferiram no desfecho de pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte.

**Palavras-chaves:** Nutrição parenteral total, Aminoácidos, Cirurgia, Inflamação, Resultados de cuidados intensivos, Evolução Clínica, Glicose no sangue, Tempo de internação

## INTRODUÇÃO

A glutamina é o aminoácido mais abundante, não essencial [1,2], versátil [2] do corpo, sendo sintetizada principalmente pelo músculo esquelético e durante situações catabólicas/hipercatabólicas, a glutamina pode tornar-se um aminoácido condicionalmente essencial [3-4] para função metabólica devido à alteração da homeostase do metabolismo inter tecidual de aminoácidos, considerando o consumo aumentado pelo sistema imunológico, intestino e fígado [4].

Nesse sentido, a glutamina é responsável pela manutenção da integridade celular e função, sendo uma molécula antioxidante, responsável pela síntese de proteínas de choque térmico, síntese de nucleotídeos e *Nicotinamina Adenina Fosfato* (NADPH), troca de azotos [5,6], modulação da resposta inflamatória, síntese da glutathione, liberação de incretinas [7], doação de carbonos para gliconeogênese [4] e prevenção da translocação bacteriana [8].

A glutamina sérica está esgotada em aproximadamente 25 a 35% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) [9,10-11], ou seja, em condições catabólicas/hipercatabólicas [4,12]. Isso devido ao aumento da demanda metabólica essencial para manter a integridade e a função intestinal, sustentar a resposta imunológica e manter o equilíbrio antioxidante, assim a insuficiência endógena de glutamina pode prejudicar os desfechos clínicos [12], sendo esse esgotamento orgânico associado com o aumento da mortalidade [9,11].

As complicações após grandes cirurgias abdominais continuam sendo a principal preocupação com base em seu considerável impacto nos resultados de curto e longo prazo, como qualidade de vida e custos associados à saúde [13-14]. A patogênese da morbidade pós-operatória é multifatorial, assim o efeito do trauma cirúrgico em várias vias homeostáticas e metabólicas pode exceder a produção endógena de glutamina [14-15].

Os comitês das Sociedades de Nutrição Parenteral e Enteral se apoiam em trabalhos que ratificaram os efeitos danosos da administração da glutamina na fase aguda no período precoce, ou seja, até 48 horas da doença crítica. [16]. Essas evidências seriam explicadas pela supressão da autofagia induzida com nutrição na fase aguda no período precoce da doença crítica [17].

Em estudo, multicêntrico randomizado com suplementação de glutamina na dose de 0,5g/kg/dia em um grupo de pacientes submetidos a vários tipos de cirurgias como: cirurgia gastrointestinal, vascular ou cardíaca em UTIs e sem doença renal ou hepática significativa, observou-se que essa quantidade era segura, mas que não alterou os resultados clínicos entre os pacientes das UTIs [18], assim como no estudo *REducing Deaths Due to OXidative Stress* (REDOX) com doses ofertadas de 0,7g/kg/dia em pacientes críticos, a glutamina foi associada a um aumento na mortalidade entre pacientes criticamente enfermos com falência de múltiplos órgãos [10], levantou-se a preocupação em pacientes cirúrgicos que receberam até a dose máxima da recomendação suplementar com o dipeptídeo alanilglutamina parenteral [19].

O debate sobre a glutamina na nutrição clínica existe e continua a vários anos, estando centrado no potencial que esse aminoácido versátil pode contribuir na evolução de pacientes críticos, cirúrgicos e com câncer, ressaltando-se que a glutamina como complementação da nutrição parenteral, ou seja, fornecendo a glutamina para completar a recomendação de aminoácidos, segundo as diretrizes, é bastante diferente da dose farmacológica recomendada em cirurgias e cuidados intensivos. Nesse sentido, em metanálises incluindo estudos obedecendo as diretrizes clínicas atuais, observa-se redução de mortalidade, infecções e melhores resultados clínicos [2], embora resultados ainda não consensuais na literatura [18], sendo importante realizar pesquisas envolvendo grupos específicos para melhor fundamentação desses resultados.

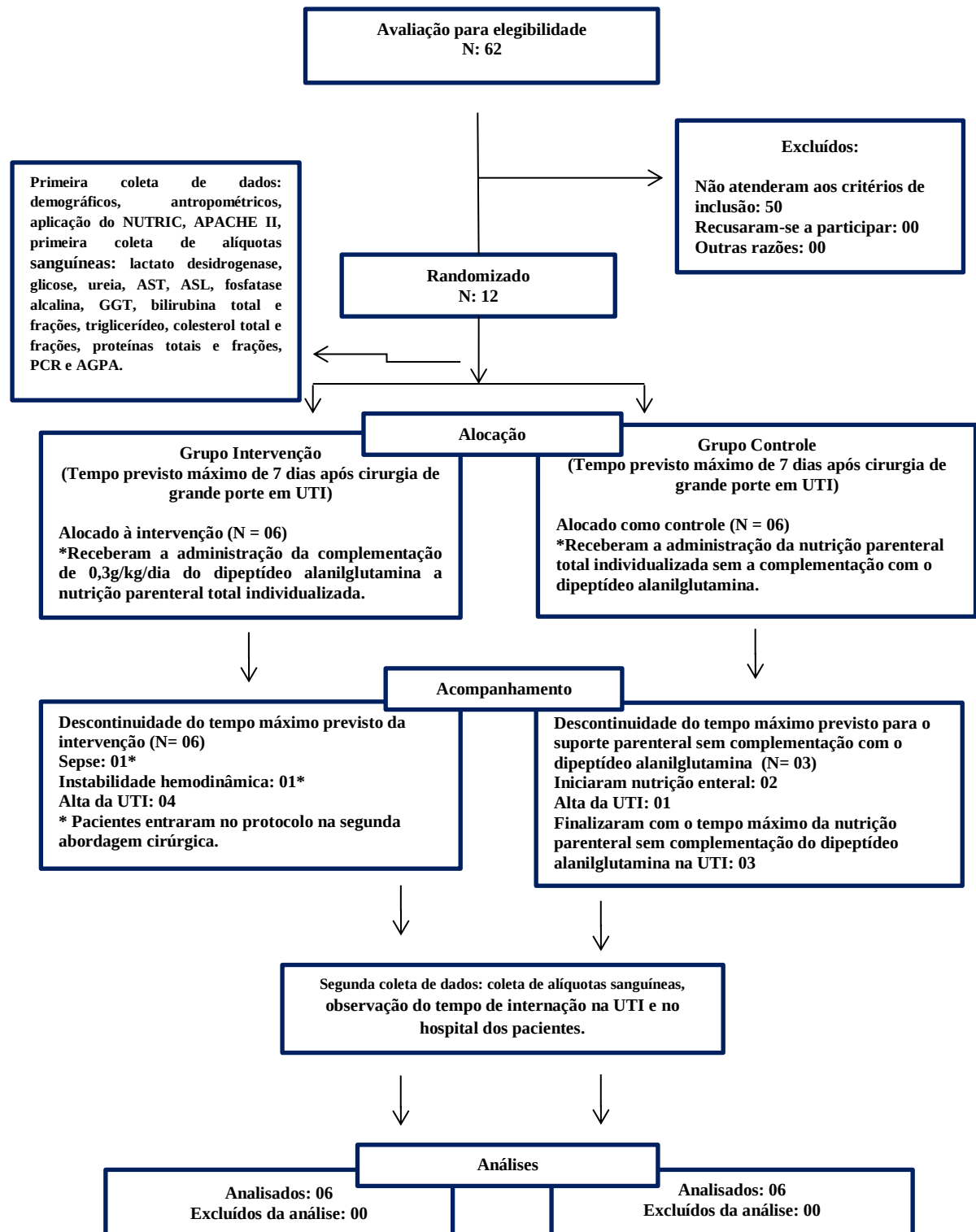
O presente estudo é relevante e inédito, considerando a inclusão no protocolo da metodologia a adequação personalizada das necessidades dos nutrientes componentes da nutrição parenteral, a complementação com o dipeptídeo alanilglutamina na fase aguda do período precoce da doença crítica, a complementação com dipeptídeo alanilglutamina na dose mínima recomendada e a inclusão de pacientes apenas com um tipo de abordagem cirúrgica, ou seja, com cirurgia abdominal de grande porte.

Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da nutrição parenteral personalizada com complementação precoce de alanilglutamina em dose mínima versus nutrição parenteral personalizada em pacientes cirúrgicos críticos: resultado de um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

### 2.1 Desenho do Experimento e Plano de Avaliação

Este estudo é um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado, paralelo com dois braços, de caráter quantitativo, a fim de avaliar o efeito da administração isolada do dipeptídeo alanilglutamina (Dipeptiven®) parenteral em pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte, na dose mínima de 0,3g/kg/dia [16], complementando a nutrição parenteral total individualizada no grupo intervenção, recomendada como segura e durante no mínimo 7 dias [20]. Quando a duração foi menor que 7 dias, esta ficou apenas durante o tempo de estadia na UTI ou até quando o paciente apresentou alguma complicação como sepse ou instabilidade hemodinâmica. O grupo controle paralelo permaneceu apenas com nutrição parenteral total individualizada e ambos grupos obedeceram aos mesmos protocolos de tempo de intervenção, motivos de suspensão para finalização da intervenção ou verificação e mesmos cuidados na unidade intensiva do hospital (Figura 1).

**Figura 1.** Desenho metodológico

**Legenda:** NUTRIC: The Nutrition Risk in Critically Ill; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; AST: Aspartato Aminotransferase; ASL: Aminotransferase de Alanine; GGT: Gama Glutamil Transferase; PCR: Proteína C Reativa; AGPA: Alfa 1 Glicoproteína Ácida; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

O protocolo da pesquisa ao qual está vinculado o presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de João Pessoa- Brasil com o número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 51789515.7.0000.5183, segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos. Os familiares ou responsáveis pelos indivíduos internados nas unidades intensivas foram previamente esclarecidos quanto aos propósitos e procedimentos a que foram submetidos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, segundo o Conselho Nacional de Saúde. O estudo também está registrado com número RBR-4jx82p no Registros Brasileiros de Ensaios Clínicos (REBEC), listrado na plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde.

## 2.2 Participantes

Um total de 62 participantes foram avaliados para elegibilidade e 12 foram incluídos e randomizados seguindo o protocolo, sendo adultos e idosos submetidos à cirurgia abdominal de grande porte e com o uso de nutrição parenteral total nas UTIs do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW).

Os critérios de inclusão foram faixa etária de 18 a 90 anos, pós-operatório de grande porte abdominal em unidade intensiva, contraindicação ou fracasso da nutrição enteral em 48 horas, uso de nutrição parenteral total pelo menos de sete dias [20], ausência de histórico de doença renal ou hepática.

Os critérios de exclusão foram expectativa de vida menor que 7 dias, ou seja, cuidados paliativos [20], estado hemodinâmico instável, insuficiência renal crônica onde a diálise é insuficiente, história anterior de sepse grave em 24 horas, insuficiência hepática com encefalopatia hepática ou hipertensão portal; desordens endócrinas pré-existente, infusão contínua de propofol em 24 horas; manutenção crônica de terapia com esteroide sistêmico, imunocomprometimento, gravidez ou lactação, lesão cerebral grave, desordem de apreensão com medicação anticonvulsiva, câncer metastático de linfoma IV, história psiquiátrica, familiares incapazes de compreenderem a natureza e escopo do estudo.

Um total de 12 participantes obedeceram aos critérios de inclusão e foram alocados em dois braços, considerando 50 participantes que foram excluídos pelos critérios estabelecidos. Os grupos foram alocados aleatoriamente para compor os grupos do estudo numa base de 1:1, de forma computadorizada segundo *software* Core R. Development Team (2009) [21] por

estatístico independente, e foram inscritos e designados para intervenção, bem como monitorados pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional do hospital, onde a designação foi em estrita ordem cronológica crescente dentro de cada grupo.

O tamanho da amostra foi baseado para gerar a percepção de significância estatística entre os grupos e ser representativa da população em uso de nutrição parenteral nas unidades de cuidados intensivos do Hospital Universitário Lauro Wanderley com base no *software* Core R. Development Team (2009) [21]. Foi realizado o cálculo para o tamanho da casuística a função *power.t.test*, do pacote *stats*, onde  $\beta = 0.20$ , implicando em um poder de 80%,  $\alpha = 0.05$ , revelando um nível de confiança de 95% e  $\delta = 1$ , considerando um cenário em que a diferença estatística entre as médias seja igual a 1 e utilizando a fórmula  $n = \sigma_d [z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}]^2 / \delta$ .

Os dados coletados dos participantes foram organizados em pastas do aplicativo do Microsoft Office®, o Microsoft Excel®, separadas por grupo com dados de base e após a intervenção, utilizando códigos como 1 para grupo controle e 2 para grupo intervenção.

Os participantes e familiares, bem como o estatístico se mantiveram cegos no processo de intervenção e finalização da análise do banco de dados, respectivamente. Os primeiros não eram informados a que grupo iriam pertencer e o estatístico analisou os grupos como 1 e 2, sem conhecimento de quem era os participantes do grupo intervenção ou do controle.

### 2.3 Triagem e avaliação nutricional

O *Nutrition Risk in Critically Ill* (NUTRIC) foi utilizado para quantificar o risco dos participantes em desenvolver eventos adversos que podem ser modificados pela terapia nutricional. A pontuação é de 1 a 9 sem a Interleucina 6 e baseia-se em 6 variáveis: idade, *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System I* (APACHE), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), número de comorbidades e dias de admissão na UTI. Os pacientes identificados com pontuação entre 5-9, possui alto risco nutricional e está associado aos piores resultados clínicos (mortalidade, ventilação mecânica) e esses pacientes são os mais propensos a se beneficiar da terapia nutricional intensa. E a pontuação de 0-4 apresentam baixo risco e esses pacientes apresentam baixo risco de desnutrição [22].

A avaliação nutricional foi feita pelo Índice de Massa Corporal (IMC), conduzido segundo o comitê da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), relatam não ser fidedigna a antropometria devido à alteração dos compartimentos corpóreos que o paciente

em UTI é submetido, conduzido o próprio comitê traz recomendações de calorias e proteínas baseadas no IMC para pacientes de UTI, sendo o caso de pacientes obesos [23]. Para tanto foi utilizado o peso admissional para efeito de cálculos. A classificação do IMC baseou-se na Organização Mundial da Saúde [24].

## 2.4 Nutrição parenteral

As apresentações das bolsas de nutrição parenteral dos dois grupos foram idênticas as do padrão do hospital. E as soluções de nutrição parenteral foram oferecidas aos dois grupos sendo calculadas para suprir as necessidades de calorias e nutrientes individuais (**Tabela 1**), de modo que não menos do que 80% das necessidades basais de energia [8] foram ofertadas diariamente de forma gradual, ou seja, em torno de 25cal/kg/dia [23,25] do peso teórico mínimo ou máximo mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso [24], para os eutróficos foram mantidos nos cálculos o peso admissional. E para pacientes com IMC de 30 a 50 kg/m<sup>2</sup> ofertou-se em torno de 14 cal/kg/dia do peso real [23], considerando também, o diagnóstico e condição clínica, seguindo o protocolo da pesquisa.

Os gramas totais dos aminoácidos ofertados por meio do dipeptídeo alanilglutamina de 0,3g/kg/dia [16] foram reduzidos dos gramas totais dos aminoácidos ofertados nas soluções individualizadas de até 1.8 g/kg/dia [23] do peso teórico mínimo ou máximo mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso [24], os eutróficos foram mantidos para os cálculos o peso admissional, conduzido para pacientes obesos com IMC de 30-40kg/m<sup>2</sup> foram utilizados 2.0g/kg/dia utilizando o peso ideal [23] (ajustado) para não sobrecarregar a função renal e seguir as recomendações para pacientes de UTI.

A emulsão lipídica (Lipovenos®) foi a 20%, onde 1g equivale a 10 kcal, aproximadamente 2 kcal/ml (conforme fabricante), a oferta variou de 0,5 a 1g/kg/dia, dependendo da tolerância, visto que a emulsão é composta em sua maior parte por óleo de soja. A ingestão recomendada pela comissão europeia é de não exceder 1,5 g/kg/dia e deve ser adaptado para tolerância individual [25]. A glicose ofertada foi a monohidratada, onde 1 g equivale a 3,4 kcal, conforme fabricante. O polivitamínico (Cerne 12®) e os oligoelementos (Oligo-Trat®) foram adicionados 2,5 mL/dia e 2,0 mL/dia, respectivamente, seguindo a recomendação diária do fabricante. Os eletrólitos (principalmente potássio, magnésio e fosfato), foram adicionados dependendo das necessidades individuais e seguindo o protocolo

hospitalar para manipulação, segundo a apresentação comercial de concentração e prescrição, bem como administração.

**Tabela 1.** Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa.

| Composição                  | Grupo intervenção               | Grupo Controle                  |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>*Aminoven® a 10%</b>     |                                 |                                 |
| Isoleucina                  | 4,73 ± 1,91 (2,91- 8,40)        | 5,04 ± 1,28 (3,75-7,33)         |
| Leucina                     | 7,00 ± 2,83 (4,30-12,45)        | 7,46 ± 1,90 (5,55-10,85)        |
| Acetato de Lisina metionina | 8,80 ± 3,56 (5,41-15,67)        | 9,39 ± 2,39 (6,98- 13,66)       |
| Fenilalamina                | 4,07 ± 1,65 (2,50-7,24)         | 4,34 ± 1,10 (3,23-6,30)         |
| Treonina                    | 4,82 ± 1,95 (2,97-8,58)         | 5,15 ± 1,31 (3,83-7,48)         |
| Triptofano                  | 4,16 ± 1,69 (2,56-7,41)         | 4,44 ± 1,13 (3,30-6,45)         |
| Valina                      | 1,89 ± 0,77 (1,16-3,37)         | 2,02 ± 0,51 (1,50-2,93)         |
| Arginina                    | 5,86 ± 2,37 (3,61-10,43)        | 6,25 ± 1,59 (4,65-9,09)         |
| Histidina                   | 11,35 ± 4,59 (6,98-20,20)       | 12,10 ± 3,08 (9,00-17,60)       |
| Alanina                     | 2,84 ± 1,15 (1,74-5,05)         | 3,03 ± 0,77 (2,25-4,40)         |
| Glicina                     | 13,08 ± 5,00 (8,14-22,62)       | 14,12 ± 3,60 (10,50-20,53)      |
| Prolina                     | 10,40 ± 4,21(6,40-18,51)        | 11,10 ± 2,82 (8,25-16,13)       |
| Serina                      | 10,59 ± 4,29 (6,51-18,85)       | 11,30 ± 2,88 (8,40-16,43)       |
| Tirosina                    | 6,15 ± 2,49 (3,78-10,94)        | 6,56 ± 1,67 (4,88-9,53)         |
| Taurina                     | 0,38 ± 0,15 (0,23-0,67)         | 0,40 ± 0,10 (0,30-0,59)         |
| Total de aminoácidos        | 0,94 ± 0,38 (0,58-1,68)         | 1,01 ± 0,26 (0,75-1,47)         |
| Total de N <sub>2</sub>     | 97,04 ± 38,99 (59,78-172,07)    | 103,69 ± 26,41 (77,12-150,77)   |
| Calorias                    | 15,35 ± 6,15 (9,68-27,26)       | 16,80 ± 4,28 (12,49-24,42)      |
| <b>*Lipovenos® a 20%</b>    |                                 |                                 |
| Óleo de soja                | 388,17 ± 155,94 (239,12-688,28) | 414,77 ± 105,64 (308,48-603,08) |
| Glicerol                    | 35,75 ± 17,21 (19,35-64,00)     | 30,53 ± 3,75 (27,38 -36,67)     |
| Lecitina de ovo             | 4,47 ± 2,15 (2,42-8,00)         | 3,83 ± 0,46 (3,45-4,58)         |
| Calorias                    | 1,75 ± 1,11 (0,59-3,84)         | 1,84 ± 0,22 (1,66-2,20)         |
| <b>*Glicose a 50%</b>       |                                 |                                 |
| Glicose                     | 187,56 ± 34,04 (150,00-239,23)  | 171,94 ± 104,46 (21,34-273,53)  |
| Calorias                    | 637,70 ± 115,75 (510-813,38)    | 584,58 ± 355,17 (72,56- 930,00) |
| <b>**Dipeptiven® a 20%</b>  |                                 |                                 |
| Alanina                     | 7,48 ± 2,53 (4,76-12,18)        | -                               |
| Glutamina                   | 12,28 ± 4,14 (7,81-19,99)       | -                               |
| Total de aminoácidos        | 19,76 ± 6,67(12,57-32,17)       | -                               |
| Total de N <sub>2</sub>     | 3,53 ± 1,19 (2,24-5,74)         | -                               |
| Calorias                    | 79,05 ± 26,68 (50,28-128,68)    | -                               |

**Observação:** Médias calculadas com desvios- padrões baseados na Fresenius Kabi de acordo com a especificação por unidade de bolsa de nutrição parenteral e recomendações das calorias e nutrientes recomendados por diretrizes e segundo avaliação nutricional individual. \* Composição de macronutrientes da solução de nutrição parenteral total. \*\*Administrado separadamente da bolsa de nutrição parenteral total.

## 2.5 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

As alíquotas sanguíneas foram coletadas por técnicos habilitados do hospital, acondicionadas em embalagens apropriadas e enviadas ao laboratório do próprio hospital, onde seguiram a rotina de métodos, parâmetros específicos e valores de referência: as

determinações bioquímicas realizadas pelo analisador automatizado Architect® C 8000. Os métodos empregados para desidrogenase láctica foi pelo lactatopiruvato (NADH)- UV otimizado, ureia pela urease, creatinina pelo Jaffé- Picrato alcalino, clearance de creatinina pela estimativa da fórmula Cockcroft- Gault, Aminotransferase de Alanine (ASL) e o Aspartato Aminotransferase (AST) pelo NADH (sem piridoxal- fosfato), Fosfatase alcalina pelo paranitrofenil fosfato, Gama Glutamil Transpeptidase (GGT) pelo Szasz modificado, Bilirrubina total e direta com sal de diclorofenildiazonio, a bilirrubina indireta pelo cálculo bilirrubina total – bilirrubina direta, colesterol total pela esterase oxidase, *High Density Lipoprotein- Cholesterol* (HDL- C) pelo homogêneo bireagente, *Low Density Lipoprotein- Cholesterol* (LDL- C) pela fórmula de Friedewald, *Very Low Density Lipoprotein- Cholesterol* (VLDL-C) pelo cálculo colesterol total – HDL-C e LDL- C, triglicerídeo por aglutinação, glicose pela hexoquinase, proteínas totais pelo biureto, albumina pelo verde bromocresol, globulina pelo cálculo a partir das proteínas totais e albumina, PCR e a Alfa-1 Glicoproteína Ácida (AGPA) foram por aglutinação da amostra do soro via imunoturbidimetria.

## 2.6 Índice prognóstico

O *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE II) foi utilizado para análise da gravidade dos pacientes adultos e idosos, admitidos em UTIs. O escore de gravidade supracitado leva em consideração a idade do paciente, as condições crônicas de sua saúde e as suas variáveis fisiológicas, tais quais: temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, ph arterial, análise de sódio, potássio, creatinina, hemograma e a escala de coma de Glasgow [26].

O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi aplicado antes do estudo nos dois grupos, este índice demonstra a pontuação de acordo com o grau de disfunção de cada órgão individualmente, baseado em uma escala, que avalia a morbidade de forma descritiva; como a falência orgânica, considerando sua frequência, as intervenções/tratamento e o impacto sobre a sobrevivência. Os itens que a compõem são: valor da pressão parcial de oxigênio (sistema respiratório), número de plaquetas (sistema hematológico), dosagem de bilirrubinas (sistema hepático), valor da pressão arterial média (sistema cardiovascular), valor da contagem da Escala de Coma de Glasgow (sistema neurológico) e a dosagem da creatinina (sistema renal) [27].

## 2.5 Estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão. Para comparação entre valores basais e finais no grupo intervenção e no grupo controle, bem como para avaliar possíveis diferenças entre os momentos pré e pós-intervenção, entre os grupos, foi utilizado os testes Mann-Whitney.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* R Development Team (2009) [22] e adotou-se um nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

## 3. RESULTADOS

O estudo envolveu 62 participantes, sendo 12 aleatoriamente incluídos no estudo, onde 06 ficaram no grupo intervenção e 06 no grupo controle, sem perdas e exclusões após a randomização, sendo realizado em um período de 30 meses, junho de 2017 a dezembro de 2019.

Não se observou diferença significativa nos dados de base ( $p < 0,05$ ), com exceção da faixa etária e analisando os grupos sem os pacientes que entraram no protocolo na segunda abordagem cirúrgica abdominal, considerando que um deles foi suspenso da intervenção antes do sétimo dia por causa de sepse e o outro por instabilidade hemodinâmica, houve uma redução significativa de dias de internação na UTI no grupo intervenção em relação ao controle (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características da Casuística

| Características                                              | Intervenção                  | Controle                     | p     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| Nº de pacientes                                              | 06                           | 06                           |       |
| Idade                                                        | 51,83 ± 13,59 (35 - 75)      | 70,67 ± 12,21 (57-84)        | 0,015 |
| Sexo (m/f)                                                   | 2/4                          | 2/4                          |       |
| Peso admissional (Kg)                                        | 64,15 ± 29,78 (40 - 120)     | 70,63 ± 14,66 (50 - 92)      | 0,310 |
| Altura (m)                                                   | 1,63 ± 0,17 (1,44 - 1,71)    | 1,58 ± 0,08 (1,47- 1,68)     | 0,699 |
| IMC (kg/m²)                                                  | 23,32 ± 6,41 (14,70 - 32,00) | 28,34 ± 4,59 (19,53 - 32,62) | 0,180 |
| Classificação do Estado Nutricional                          |                              |                              |       |
| Desnutrição grau 1                                           | 1 (16,67%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Desnutrição grau 3                                           | 1 (16,67%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Eutrófia                                                     | 2 (33,33%)                   | 1 (16,67%)                   |       |
| Excesso de peso                                              | 1 (16,67%)                   | 3 (50%)                      |       |
| Obesidade grau 1                                             | 1 (16,67%)                   | 2 (33,33%)                   |       |
| NUTRIC                                                       | 3,00 ± 1,27 (1-4)            | 3,67 ± 1,97 (2 - 7)          | 0,818 |
| APACHE II                                                    | 16,83 ± 6,97 (7-28)          | 16,17 ± 4,71 (9 - 23)        | 1,000 |
| Diagnósticos                                                 |                              |                              |       |
| Fístula                                                      | 1 (16,67%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Oclusão gástrica                                             | 0 (0%)                       | 2 (33,33%)                   |       |
| Úlcera péptica e duodenal perforadas                         | 2 (33,33%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Hérnia encarcerada/complicações                              | 0 (0%)                       | 2 (33,33%)                   |       |
| Isquemia mesentérica                                         | 1 (16,67%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Oclusão gástrica/duodenal                                    | 0 (0%)                       | 1 (16,67%)                   |       |
| Oclusão intestinal                                           | 1 (16,67%)                   | 0 (0%)                       |       |
| Oclusão retal                                                | 1 (16,67%)                   | 1 (16,67%)                   |       |
| Dias de intervenção na UTI (dias)                            | 3,17 ± 0,75 (2-4)            | 4,83 ± 2,48 (2-7)            | 0,394 |
| 7 dias/4 dias/3 dias/2 dias                                  | 0/2/3/1                      | 3/1/1/1                      |       |
| Motivos da suspensão da intervenção                          |                              |                              |       |
| Alta da UTI/ Início de NE/ sepsse/instabilidade hemodinâmica | 4/0/1/1                      | 1/2/0/0                      |       |
| Tempo de internação na UTI (dias)                            | 19,50 ± 31,41 (3-82)         | 12,00 ± 6,36 (4- 20)         | 0,485 |
| Tempo de internação hospitalar enfermagem (dias)             | 23,50 ± 18,56 (0-48)         | 9,00 ± 8,462 (0-19)          | 0,240 |

Legenda: m: masculino; f: feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; NUTRIC: The Nutrition Risk in Critically Ill; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. OBS: Considerando que dois pacientes do grupo intervenção iniciaram o protocolo em segunda abordagem cirúrgica abdominal, um deles foi suspenso a intervenção antes dos 7 dias por causa de sepsse e o outro por instabilidade hemodinâmica. Assim, averiguando a significância estatística sem esses dois pacientes, observou-se que no grupo intervenção houve uma média ± DP de 3,5 ± 0,58 (3-4) e no grupo controle, uma média ± DP de 1,2 ± 6,36 (4-20) com p = 0,019, demonstrando uma redução significativa de dias de internação na UTI no grupo intervenção em relação ao controle. Valor de p de acordo com teste Mann-Whitney, com significância de p ≤ 0,05

Em relação aos exames bioquímicos (**Tabela 3**), observou-se que houve diferença significativa no grupo intervenção após a intervenção em relação a proteínas totais (g/dL), albumina (g/dL) e PCR (mg/L) no sangue e no grupo controle em relação à Aspartato Aminotransferase AST (U/L). E verificou-se a significância estatística sem esses dois pacientes que complicaram, havendo significância estatística entre os dois grupos antes da intervenção em relação à Uréia (mg/dL), AST (U/L) e Triglicerídeo (mg/dL). Além disso, observou-se que houve significância estatística entre os dois grupos após a intervenção, com redução da glicemia (mg/dL) sem uso de insulina no grupo intervenção, demonstrada na parte inferior da figura 3.

Tabela 3. Exames bioquímicos

| Valores                          | Intervenção          |                    |       |                      | Controle           |       |   |   | I e C antes I e C após |   |   |       |
|----------------------------------|----------------------|--------------------|-------|----------------------|--------------------|-------|---|---|------------------------|---|---|-------|
|                                  | Antes da Intervenção | Após a intervenção | p     | Antes da Intervenção | Após a intervenção | p     | p | p | p                      | p | p | p     |
| Desidrogenase láctea (U/L)       | 358,98 ± 107,78      | 409,13 ± 191,65    | 0,600 | 377,05 ± 191,30      | 340,05 ± 142,13    | 0,686 |   |   | 1,000                  |   |   | 0,485 |
| Ureia (mg/dL)                    | 33,33 ± 15,63        | 41,83 ± 10,30      | 0,176 | 58,00 ± 35,41        | 59,33 ± 35,00      | 0,917 |   |   | 0,093                  |   |   | 0,589 |
| Creatinina (mg/dL)               | 0,70 ± 0,25          | 0,72 ± 0,30        | 0,917 | 1,03 ± 0,57          | 0,88 ± 0,64        | 0,463 |   |   | 0,394                  |   |   | 0,818 |
| Clearance de creatinina (mL/min) | 99,02 ± 35,39        | 100,16 ± 47,74     | 0,917 | 82,42 ± 42,86        | 104,80 ± 56,18     | 0,345 |   |   | 0,589                  |   |   | 1,000 |
| AST (U/L)                        | 23,00 ± 19,06        | 27,67 ± 28,71      | 0,496 | 78,50 ± 92,59        | 45,50 ± 48,46      | 0,004 |   |   | 0,180                  |   |   | 0,485 |
| ALT (U/L)                        | 23,00 ± 13,39        | 28,83 ± 28,21      | 0,752 | 49,67 ± 34,01        | 39,67 ± 30,32      | 0,400 |   |   | 0,132                  |   |   | 0,240 |
| Fosfatase alcalina (U/L)         | 174,30 ± 151,93      | 186,23 ± 145,52    | 0,463 | 322,87 ± 604,28      | 319,13 ± 531,78    | 0,599 |   |   | 0,589                  |   |   | 0,589 |
| GTT (U/L)                        | 73,00 ± 58,22        | 133,01 ± 114,60    | 0,075 | 125,18 ± 99,28       | 198,52 ± 137,77    | 0,463 |   |   | 0,310                  |   |   | 0,589 |
| Bilirrubina total (mg/dL)        | 0,91 ± 0,66          | 0,82 ± 0,49        | 0,248 | 0,55 ± 0,30          | 0,51 ± 0,22        | 0,244 |   |   | 0,394                  |   |   | 0,240 |
| Bilirrubina direta (mg/dL)       | 0,52 ± 0,49          | 0,41 ± 0,32        | 0,416 | 0,31 ± 0,23          | 0,22 ± 0,08        | 0,500 |   |   | 1,000                  |   |   | 0,699 |
| Bilirrubina indireta (mg/dL)     | 0,39 ± 0,19          | 0,41 ± 0,30        | 0,753 | 0,24 ± 0,13          | 0,29 ± 0,14        | 0,917 |   |   | 0,180                  |   |   | 0,699 |
| Coletérol total (mg/dL)          | 85,15 ± 37,06        | 86,80 ± 44,88      | 0,753 | 120,80 ± 34,81       | 115,60 ± 41,81     | 0,293 |   |   | 0,132                  |   |   | 0,240 |
| HDL (mg/dL)                      | 18,83 ± 13,72        | 17,95 ± 10,99      | 0,463 | 25,88 ± 15,10        | 22,77 ± 15,69      | 0,173 |   |   | 0,485                  |   |   | 0,699 |
| LDL (mg/dL)                      | 40,07 ± 33,69        | 27,70 ± 28,22      | 0,207 | 54,25 ± 30,78        | 49,62 ± 34,18      | 0,116 |   |   | 0,699                  |   |   | 0,240 |
| VLDL (mg/dL)                     | 34,07 ± 29,66        | 41,13 ± 34,93      | 0,249 | 40,67 ± 14,89        | 43,22 ± 18,30      | 0,463 |   |   | 0,132                  |   |   | 0,485 |
| Triglicérideo (mg/dL)            | 108,12 ± 25,85       | 148,25 ± 67,54     | 0,116 | 201,07 ± 74,89       | 210,27 ± 92,37     | 0,173 |   |   | 0,009                  |   |   | 0,310 |
| Glicose (mg/dL)                  | 138,00 ± 62,97       | 136,66 ± 58,87     | 0,528 | 126,50 ± 68,47       | 144,00 ± 40,97     | 0,207 |   |   | 0,485                  |   |   | 0,240 |
| Proteínas totais (g/dL)          | 4,50 ± 0,87          | 5,17 ± 0,82        | 0,046 | 4,72 ± 0,70          | 4,72 ± 0,74        | 0,786 |   |   | 0,485                  |   |   | 0,310 |
| Albumina (g/dL)                  | 1,97 ± 0,39          | 2,35 ± 0,63        | 0,026 | 2,38 ± 0,570         | 2,18 ± 0,64        | 0,068 |   |   | 0,132                  |   |   | 0,485 |
| Globulina (g/dL)                 | 2,37 ± 0,81          | 2,82 ± 0,95        | 0,078 | 2,33 ± 0,20          | 2,53 ± 0,46        | 0,340 |   |   | 0,485                  |   |   | 1,000 |
| PCR (mg/L)                       | 199,36 ± 91,73       | 132,53 ± 103,81    | 0,028 | 173,70 ± 89,45       | 168,28 ± 86,68     | 0,917 |   |   | 0,818                  |   |   | 0,589 |
| Alfa 1, glicoproteína (mg/dL)    | 178,10 ± 51,48       | 164,27 ± 95,92     | 0,249 | 155,91 ± 56,11       | 191,78 ± 107,46    | 0,345 |   |   | 0,589                  |   |   | 0,310 |

**Legenda:** I: Intervenção; C: Controle; ALT: Aminotransferase de Alanine; AST: Aspartato Aminotransferase; GTT: Gama Glutamil Transpeptidase; HDL: High Density Lipoproteins; LDL: Low Density Lipoproteins; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; PCR: Proteína C Reativa. OBS: Considerando que dois pacientes do grupo intervenção iniciaram o protocolo em segunda abordagem cirúrgica abdominal, um deles foi suspenso a intervenção antes dos 7 dias por causa de seps e o outro por instabilidade hemodinâmica. Assim, averiguando a significância estatística sem esses dois pacientes, observou-se que houve significância estatística entre os dois grupos antes da intervenção em relação a Ureia, AST e Triglicérideo, com média = DP no grupo intervenção de 26,00 ± 6,48 (20-35), 17,25 ± 7,89 (12-29) e 97,93 ± 16,28 (74,02- 104-30), respectivamente e com média = DP no grupo controle de 58 ± 35,41 (30-126), 49,67 ± 34,01(19-99) e 201,07 ± 74,90 (140-330,40), com p de 0,038; 0,038 e 0,010, respectivamente. Como também, observou-se que houve significância estatística entre os dois grupos após a intervenção em relação a glicose com média = DP no grupo intervenção de 136,67 ± 58,78 (100- 254) e com média = DP no grupo controle de 144,00 ± 40,97 (109-223), com p de 0,019 demonstrando redução da glicose no grupo intervenção após a mesma. Valor de p de acordo com teste Mann-Whitney, com significância de  $p \leq 0,05$ .

#### 4. DISCUSSÃO

Observou-se no presente estudo o impacto da complementação com dipeptídeo alanilglutamina precoce com dose mínima após cirurgia de grande porte abdominal em UTI, influenciando estatisticamente no aumento das proteínas totais e albumina, proteína de fase aguda negativa e redução da PCR, proteína de fase aguda positiva. Observou-se também redução significativa da glicemia sem tratamento com insulina no grupo intervenção em relação ao grupo controle e dos dias de internação na UTI, excluindo os pacientes que iniciaram o protocolo na segunda abordagem cirúrgica. No grupo controle, constatou-se resultados significativos em relação à redução da AST.

As complicações após grandes cirurgias abdominais continuam sendo a principal preocupação com base em seu considerável impacto nos resultados a curto e longo prazo, na qualidade de vida e custos associados à saúde [13]. A patogênese da morbidade pós-operatória é multifatorial, e entre os fatores reconhecidos estão o efeito trauma cirúrgico na renovação associado à síntese de proteínas, resistência à insulina, resposta imune, permeabilidade intestinal, função orgânica e alterações de várias outras vias homeostáticas e metabólicas [13,28], observando-se que durante estados catabólicos, como grandes cirurgias, trauma ou sepse, o consumo de glutamina pode exceder sua produção endógena [29].

Durante situações catabólicas/hipercatabólicas, a glutamina pode tornar-se um aminoácido condicionalmente essencial para função metabólica devido à alteração da homeostase do metabolismo intertecidual de aminoácidos, considerando o consumo aumentado pelo sistema imunológico, intestino e fígado [4]. A disponibilidade endógena insuficiente de glutamina pode prejudicar os desfechos clínicos, sendo a glutamina um componente necessário para completar qualquer nutrição parenteral, visto que no músculo esquelético, para manter os níveis de glutamina no sangue, acontece à proteólise, atrofia e caquexia muscular [4,12].

Quanto as proteínas totais, no presente estudo ocorreu aumento da síntese desses nutrientes no grupo intervenção, devido a complementação com o dipeptídeo alanilglutamina, já o resultado encontrado em pacientes com pancreatite aguda [30], não corrobora com o presente estudo. Considerando que na patogênese da morbidade pós-operatória encontra-se o efeito do trauma cirúrgico na renovação e síntese de proteínas [13,28], esperava-se que no grupo controle ocorresse redução desses níveis sanguíneos devido a não complementação do dipeptídeo alanilglutamina.

No presente estudo observou-se aumento dos valores séricos de albumina no grupo intervenção, corroborando com os resultados de estudos realizados com pacientes cirúrgicos predominantemente abordando cirurgias abdominais, como em pacientes cirúrgicos em geral [31], em metanálise com pacientes de cirurgia de tumor gastrointestinal [32], bem como em um estudo com pacientes críticos e administração de 0,5g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina [8]. No entanto, um estudo com pacientes após cirurgia abdominal de grande porte, difere do presente estudo, pois a intervenção foi do 1º dia pré-operatório ao 6º dia pós-operatório com administração de 100 mL/dia do dipeptídeo alanilglutamina no grupo intervenção, com calorias padrão em ambos os grupos, foi observado além da albumina sérica, os níveis de glutathione dissulfeto, imunoglobulinas e variação de linfócitos [33].

E não corroborando com um estudo em pacientes após cirurgia gastrointestinal com administração de 100mL/dia do dipeptídeo alanilglutamina [34]. A maioria dos estudos randomizados a significância foi em relação ao grupo controle após a intervenção, com exceção do estudo após cirurgia gastrointestinal que foi significativo no grupo intervenção e do estudo em pacientes críticos que foram significativos no grupo intervenção e em relação ao grupo controle, após a intervenção.

Após procedimento cirúrgico, o balanço hídrico muda de positivo para negativo. Conduzindo a hiperhidratação e aumento do débito urinário se os pacientes têm boa função renal e cardíaca. Curiosamente, o aumento de volume intersticial e volume vascular representam a distribuição do volume de eletrólitos, de albumina e outros elementos plasmáticos, explicando a rápida diminuição da concentração de albumina após a cirurgia. Uma albumina sérica persistentemente baixa é, portanto, um bom parâmetro para saber se a recuperação ou não foi bem-sucedida após uma alteração metabólica [35]. Como também, reduções de albumina sérica pós-operatórias podem ser utilizadas como marcadores da resposta ao estresse cirúrgico e preditor precoce no resultado clínico [36,37].

As proteínas totais e albuminas séricas são indicadores para infecção de feridas, vazamento duodenal e risco de reoperações para o tratamento de complicações e podem ser usados para estudar a resposta ao estresse cirúrgico no câncer gástrico, por exemplo [38].

Não ocorreu estatisticamente redução da Alfa glicoproteína, sendo uma das proteínas de fase aguda positiva, pois possui vida média de aproximadamente 5,5 dias [39]. Como a maioria das proteínas de fase aguda, sua concentração sérica aumenta em resposta a lesão tecidual sistêmica, inflamação ou infecção e a expressão do gene é controlada por uma combinação dos principais mediadores reguladores, ou seja, glicocorticóides e uma rede de

citocinas [40]. Já a PCR possui vida média de 4 a 9 horas e retornam rapidamente a valores basais após a melhora do processo [41], sendo um bom indicador para detectar inflamação precoce no pós-operatório de cirurgia de grande porte [37]. A elevação de parâmetros inflamatórios como a PCR, reflete complicações, como vazamento anastomótico ou abscesso intra-abdominal após cirurgias abdominais [19]. Na UTI, é o biomarcador de infecção mais utilizado, sendo relevante para diagnosticar e criar estratégias de intervenção [42].

Dessa forma, podendo ser justificado o benefício clínico a partir do valor reduzido e significativo, observado na PCR no presente estudo, mas não nos valores da alfa glicoproteína, pois, como exemplo, no grupo intervenção nenhum paciente permaneceu na UTI acima de 4 dias. Logo os valores de alfa glicoproteína não foram alterados, devido provavelmente a vida média desta atingir o limite máximo com 5,5 dias [39]., como citado acima

Quanto a redução dos valores de PCR após a intervenção com dipeptídeo alanilglutamina, esse benefício também foi encontrado no estudo realizado em pacientes críticos [8] e não corroborando com estudo em pacientes com cirurgia gastrointestinal [34], ambos já citados acima e com significância no grupo intervenção.

Quanto à resistência à insulina, esta é considerada um mecanismo de resposta à fome predominantemente causada pela inibição da oxidação da glicose, ou seja, mecanismo evolutivo de “sobrevivência” poupador de proteínas [9]. Assim, a hiperglicemia é uma resposta comum a doença aguda e sepse grave, podendo levar a piores desfechos e recomenda-se em ambiente de UTI, que níveis séricos estejam entre 140-180 mg/dL [23]. Esse aumento da glicemia estimula a produção e/ou expressão de mediadores pró-inflamatórios, adesão de leucócitos, alterações na integridade endotelial, diminuição da quimiotaxia e atividade fagocítica e liberação de *Espécies Reativas de Oxigênio* (EROs) por neutrófilos [43]. Dessa forma, altas doses de insulina são necessárias para reduzir os níveis de PCR em pacientes críticos [44].

Este efeito redutor de glicose sérica no grupo intervenção excluindo os reabordados cirurgicamente do estudo, também foi confirmado em pacientes críticos com trauma múltiplo, onde a administração do dipeptídeo alanilglutamina foi de 0,4g/kg/dia e dose padrão de aminoácidos na nutrição parenteral, impediu o agravamento da resistência à insulina [43]. Uma possível explicação para esses resultados seria que a glutamina melhorou a sensibilidade do tecido adiposo à insulina, diminuiu a oxidação de ácidos graxos e lipólise e subsequentemente melhorou o metabolismo da glicose [1].

Corroborando o resultado de glicemia sérica encontrado no presente estudo no grupo intervenção sem uso de insulina, com a significância no grupo intervenção em relação ao controle nos estudos em pacientes críticos com administração de 0,5g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina [46] e em pacientes críticos politraumatizados, também com 0,5g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina [47] e não corroborando com outro estudo em pacientes críticos, com mesma dose do dipeptídeo dos estudos anteriores, no grupo intervenção [8].

Quanto ao tempo de internação na UTI, observou-se no presente estudo que os pacientes do grupo intervenção excluindo os reabordados cirurgicamente permaneceram menos 8,5 dias na UTI. Esses resultados corroboram significativamente com os resultados da metanálise de ensaios clínicos randomizados em pacientes de UTI [48] e em pacientes críticos com lesão hepática aguda com administração de 0,4g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina [49] e não concorda com outra metanálise de ensaios clínicos randomizados em pacientes de UTI [50] e com outros dois estudos com pacientes críticos [8, 46], já citados.

A correlação entre glutamina e proteínas de choque térmico, demonstra que a suplementação com glutamina parenteral pode aumentar a expressão da proteína de choque térmico, que potencialmente regula a resposta inflamatória em pacientes críticos com lesão hepática aguda, refletida nos níveis séricos também das enzimas hepáticas, como AST [49]. Essas proteínas parecem ser cruciais para a capacidade da célula de sobreviver a lesões e atenuar a lesão pró-inflamatória e oxidante associada à resposta hiperdinâmica observada durante uma doença crítica [51] como também na proteção celular durante vários processos metabólicos e estresse físico [52]. Auxiliam assim, na recuperação celular após lesões e protegem contra lesões e falhas de órgãos-alvo [53], como exemplo, o fígado.

Assim, quanto a AST, o resultado encontrado no grupo intervenção, após complementação com dipeptídeo alanilglutamina corroboram com dois estudos nos grupos intervenções em pacientes após cirurgia gastrointestinal [34] e em pacientes críticos [8], bem como não corroborou com estudo em pacientes críticos com lesão hepática aguda entre os grupos intervenção e controle [49], já citados acima.

O monitoramento da resposta metabólica é um dos principais desafios, porque se baseia em informações clínicas de marcadores bioquímicos inespecíficos que refletem: infecções, complicações, insuficiências, atrofia e fraqueza muscular, em contraste, hiperglicemia grave, esteatose hepática, insuficiência respiratória com hipercapnia e depressão imune, também levando a complicações infecciosas aumentadas [54], podendo esses últimos pontos estarem relacionados a superalimentação [55]. Por esse motivo, no presente estudo foram utilizados 25

cal/kg/dia de forma gradual e a complementação do dipeptídeo alanilglutamina em dose mínima na recomendação dos aminoácidos no suporte nutricional parenteral total individualizado. Respeitou-se também o tempo do processo agudo da doença crítica, evitando bloquear a autofagia com dose mínima e ao mesmo tempo criando mecanismo para tentar a estimulação da autofagia pela própria glutamina.

Considerando a existência de registros enfatizando que a glutamina induz a autofagia em condições basais e em estresse evita apoptose sob estresse térmico através da regulação das vias mammalian *Target Of Rapamycin* (mTOR) e p38 *Mitogen-Activated Protein* (MAP) quinase, propõe-se que a glutamina contribua para a sobrevivência celular durante o estresse fisiológico devido indução de autofagia [56], reforçando que a suplementação com glutamina isolada é suficiente para restaurar a atividade da mammalian *Target Of Rapamycin Complex* 1) (mTORC1) durante a privação prolongada de aminoácidos [57].

A autofagia insuficiente em doenças críticas pode causar remoção inadequada de proteínas danificadas e mitocôndrias, essa remoção incompleta de células danificadas causadas por doenças também são agravadas por hiperglicemia, sendo possivelmente a explicação da falta de recuperação de falência de órgãos em pacientes com doença crítica prolongada e fornece perspectivas potenciais para terapias que ativem a autofagia [58].

Nas doenças críticas, a perda de massa corporal magra, juntamente com inatividade física, está associada ao aumento da proteólise. Em dados observacionais verificou-se que uma grande ingestão de proteína foi associada a melhores resultados em um estudo e efeitos contraditórios em outro [59,60]. Com base no exposto, segundo recomendações, utilizou-se no presente estudo solução de aminoácido de 1.5 a 1,7g/kg/dia [23], associado a 0,3g/kg/dia do dipeptídeo de alanilglutamina [16] no grupo intervenção, mediante a classificação do estado nutricional com base no IMC.

Como no estudo REDOX a infusão de glutamina parenteral foram doses supra fisiológicas, múltiplas vias e em falha de órgãos, o desfecho foi o aumento da mortalidade em UTIs. [10]. Já resultados do estudo multicêntrico com dose de 0,5g/kg/dia em pacientes com variações cirúrgicas, a suplementação observou-se segura, mas sem resultados clínicos. [18]. Esse fato aumentou a preocupação com o uso da glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos que recebem mesmo a dose máxima padrão de 0,5 g/kg/dia [19]. Provavelmente os resultados do presente estudo, tenham sido relevantes devido a dose mínima de 0,3g/kg/dia em fase aguda crítica e a seleção de um grupo homogêneo em relação ao tipo de procedimento cirúrgico e ausência de falha de órgãos pregressa, conforme destacado na Figura 1.

As equipes científicas das sociedades americanas e europeias se mostram indecisas ao longo dos anos nas diretrizes para suplementação de glutamina parenteral em pacientes críticos [16,20,23-25]. Nesse sentido, o comitê da sociedade europeia reforçou recentemente, que em pacientes cirúrgicos pode ser considerada em nutrição parenteral exclusiva com grau de recomendação B e consenso de 76%, relatando que não há provas convincentes para recomendar o uso de glutamina parenteral em pacientes cirúrgicos, apesar de observa-se benefícios clínicos em estudos randomizados e controlados [19]. Além do que, metanálises de ensaios clínicos demonstram redução da mortalidade, complicações infecciosas e o tempo de internação hospitalar, havendo benefícios econômicos [48]. Podemos reforçar que se houve redução do processo inflamatório pelos marcadores inflamatórios, glicemia e tempo de UTI no presente estudo, há benefícios clínicos e econômico, reforçado por outro estudo, onde se observou o custo e efetividade da conduta [61].

Além disso, a glutamina muscular se esgota em resposta ao jejum perioperatória e estresse operatório, que abastece os níveis intravasculares [62]. Assim, a terapia nutricional com complementação de glutamina, atenuou no presente estudo as alterações metabólicas, resposta ao estresse, preveniu a lesão celular oxidativa e modulou as respostas imunes [23]. E esse controle metabólico e redução de fatores que exacerbam o catabolismo relacionado ao estresse corroboraram com citações de análises recentes [19,23], ajudando a atenuar a desnutrição relacionada ao processo inflamatório [16].

Considerando que a degradação das proteínas musculares depende do grau de inflamação. Suprir as células do sistema imunológico é a maior exigência da degradação de proteína muscular em glutamina regulado por estímulos inflamatórios [11,63] o que provavelmente ocorreu no presente estudo no grupo intervenção, com redução sérica de PCR e aumento das proteínas totais e albumina.

Segundo Cruzat e colaboradores (2018), a complementação do dipeptídeo alanilglutamina por via parenteral, repõe de forma mais rápida o suprimento das células do sistema imunológico e o músculo, visto que não passa pelo metabolismo intestinal, considerando que pela via enteral, o intestino é o principal local de consumo de glutamina obtida a partir da síntese exógena/dieta (membrana luminal) e/ou glutamina endógena (membrana basolateral), pouco contribuindo para glutaminemia e estoques de tecidos [4].

Os pontos chaves da discussão da glutamina é que a complementação de glutamina na nutrição parenteral é diferente da dose farmacológica em cirurgias e cuidados intensivos. Ensaio grandes com doses farmacológicas em pacientes na fase aguda, com choque séptico,

com vasopressores ou com insuficiência renal na admissão sem diálise demonstram riscos. A literatura recente também continua confirmando que tanto os níveis séricos baixos de glutamina como altos em UTI estão associados ao aumento da mortalidade e desfechos clínicos ruins [2].

Assim, as diretrizes internacionais de cuidados intensivos se mostram indecisas ao longo dos anos, especificamente sobre a suplementação de glutamina, sendo necessário fazer uma distinção entre as reposições de doses farmacológicas, que causaram efeitos danosos e que reposições de doses fisiológicas, que são necessárias para suprir o estado de deficiência, se mostraram benéficas [64].

Ressaltamos que os estudos existentes e citados nessa discussão que averiguaram algumas das variáveis do nosso estudo eram com suplementação da glutamina na nutrição parenteral padrão e na maioria com pacientes possuindo diferentes diagnósticos ou cirurgias em UTI e não complementação com nutrição parenteral personalizada em grupo específico de pacientes observando as variáveis citadas, visto que, incluímos apenas pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte, uma das relevâncias do presente estudo.

E há discrepância quanto à comparação de ensaios controlados devido diferenças no design do estudo, populações de pacientes selecionadas, gravidade da doença, estado nutricional do paciente e/ou diferenças na suplementação de glutamina em relação a diferentes formas, doses e métodos de administração, mesmo assim a suplementação com glutamina para pacientes críticos ou cirúrgicos por via parenteral ou enteral parece reduzir a taxa de complicações infecciosas adquiridas no hospital, o tempo de internação, a taxa de mortalidade hospitalar, mas a maioria dos resultados das metanálises não atingiu significância estatística. No entanto, os pesquisadores devem apreciar os resultados com cautela à luz do fato de que existe heterogeneidade estatisticamente significativa para a maioria das metanálises e viés de publicação em quase metade dos estudos [65].

Considerando que nos pacientes que são submetidos à cirurgia há um desequilíbrio entre a resposta referente à carga metabólica e a extensão da cirurgia, e que esses pacientes possuem um alto risco de deiscência, presença de inflamação/ seps e mortalidade [19], além do que pacientes de UTI possuem alto estresse metabólico, aumento de infecção, morbidade múltipla de órgão, intensa resposta inflamatória, hospitalização prolongada e alta mortalidade [23]. Assim, pesquisas com utilização de glutamina parenteral como um componente do apoio nutricional devem continuar para melhorar os resultados em condições críticas e/ou cirúrgicas e quando segundo as recomendações das diretrizes, a história da glutamina é relevante em resultados de pesquisas na UTI [2].

O presente estudo apresenta como limitação a não realização da dosagem da glutamina sérica como na maioria dos estudos expostos, contudo a dosagem pode não refletir o nível tecidual, intervindo nos resultados discrepantes das comparações dos estudos [64].

## 5. CONCLUSÕES:

Com base nos resultados do presente estudo, a nutrição parenteral personalizada com complementação precoce com o dipeptídeo de alanilglutamina em dose mínima deve ser realizada considerando o efeito benéfico nas proteínas de fase aguda, glicemia e tempo de internação em UTI de pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte, conforme metodologia adotada.

## REFÊRENCIAS

1. Roth, E. Nonnutritive effects of glutamine. *J. Nutr.* **2008**, 138, 2025-2031.
2. Wischmeyer, P. E. The glutamine debate in surgery and critical care. *Curr. Opin. Crit. Care* **2019**, 25, 322-328.
3. Smedberg, M.; Wernerman, J. Is the glutamine story over? *Crit. Care* **2016**, 20, 361.
4. Cruzat, V. F.; Rogero, M. M.; Keane, K. N. 1; Curi, R.; Newsholme, P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* **2018**, 10, 1564-1595.
5. Curi, R.; Lagranha, C.J.; Doi, S.Q.; Sellitti, D.F.; Procopio, J.; Pithon-Curi, T.C.; Corless, M.; Newsholme, P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J. Cell. Physiol.* **2005**, 204, 392- 401.
6. Cruzat, V.F; Pantaleão, L.C.; Donato, J. J.; Bittencourt, P.I.; Tirapegui, J. Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: Effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. *J. Nutr. Bioch.* **2014**, 25, 345-352.
7. Wessner, B.; Strasser, E.M.; Spittler, U.; Roth, E. Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R, S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin. Nutr.* **2003**, 22, 515- 522.
8. Çekmen, N.; Aydin, A.; Erdemli, O. The impact of L-alanil-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients e-SPEN, *Eur. J. Clin. Nutr. Metab.* **2011**, 6, 64- 67.
9. Rodas, P. C.; Rooyackers, O.; Hebert, C.; Norberg, Å.; Wernerman, J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin. Sci.* **2012**, 122, 591-597.
10. Heyland, D. K.; Muscedere, J.; Wischmeyer, P.E.; Cook, D.; Jones, G., Albert, M.; Elke, L.; Berger, M.M. , Dia, A.G. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **2013**, 368, 1489-1497
11. Wischmeyer, P. E. Parenteral glutamine supplementation inn critical illness: a systematic review. *Crit. Care*, **2014**, 18,1-17.
12. Stehle, P.; KUHN, K. S. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *Bio Med. Res. Int.* **2015**, 1-7.

13. Vonlanthen, R.; Slankamenac, K.; Breitenstein, S.; Puhon, M.A.; Muller, M.K.; Hahnloser, D.; Hauri, D.; Graf, R.; Clavien, P.A. The impact of complications on costs of major surgical procedures: A cost analysis of 1200 patients. *Ann. Surg.* **2011**, 254, 907-913.
14. Sandini, M.; Nespoli, L.; Oldani, M.; Bernasconi, D.P.; Gianotti, L. Effect of glutamine dipeptide supplementation on primary outcomes for elective major surgery: systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **2015**, 7, 481-499.
15. Marik, P.E.; Flemmer, M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2012**, 73, 801-808.
16. Singer, P.; Blaser, A. R.; Berger, M.M.; Alhazzani, W.; Calder, P. C.; Casaer, M. P.; Hiesmayr, M.; Mayer, K.; Montejo, J. C.; Pichard, C.; Preiser, J.C. I, Van Zanten, A.R.H.; Oczkowski, S.; Szczeklik, W.; Bischoff, S.C. ESPEN Guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **2019**, 1-32.
17. Gunst, J, Van Den Berghe, G. Parenteral nutrition in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care* **2017**, 2, 149-158.
18. Ziegler, T.; Maio, A.K.; Hebbard, L.; Easley, K.A.; Griffith, D.P.; Dave, N.; Collier, B.R.; Cotsonis, G.A.; Hao, G.; Leong, t. Manatunga, A.K.; Rosenberg, E.S.; Jones, D.P.; Martin, G.S.; Jensen, G.L.; Sax, H.C.; Kudsk, K.A.; Galloway, J.R.; Blumberg H.M.; Evans, M.E.; Wischmeyer, P.E. Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: an American multicenter randomized controlled trial. *Ann. Surg.* **2016**, 263, 646-655.
19. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Waitzberg, D.L.; Cantor, P. ESPEN Guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, 36, 623-650.
20. McClave, S. A.; Taylor, B.E.; Martindale, R.G.; Warren, M.M.; Johnson D.R.; Braunschweig, C.; McCarthy, M.S.; Davanos, E.; Cresci, G.A.; Gervasio, J.M.; Compher, C. Clinical guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2009**, 33, 277-316.
21. Development Core Team R: Language and Environment for Statistical Computing. R. Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Disponível: <http://www.R-project.org>. Acesso em: 27/09/19.
22. Heyland, D.K.; Dhaliwal, R.; Jiang, X.; Dia, A.G. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit. Care.* **2011**, 257-268.
23. McClave, S. A.; Martindale, R.G.; Warren, M.M.; Johnson, D.R.; Braunschweig, C.; Davanos, E.; Arroz, T.W.; Cresci, G.A.; Gervasio, J.M.; Sacks, G.S.; Roberts, P.R.; Compher, C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2016**, 40,159-211.
24. Organização Mundial de Saúde – OMS. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, **1995**.
25. Singer, P; Berger, M.M.; Van den Berghe, G.; Biolo, G.; Calder, P.; Forbes, A.; Griffiths, R.; Kreyman, G.; Leverve, X.; Pichard, C. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* **2009**, 387-400.
26. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.; Zimmerman, J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care. Med.* **1985**, 818-829.

27. Vincent, J.L. Organ dysfunction as an outcome measure: the SOFA score. *Sepsis* **1997**, 53-54.
28. Marik, P.E.; Flemmer, M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2012**, v. 73, 801-808.
29. Coster, J.; Mc Cauley, R.; Hall, J. Glutamine: metabolism and application in nutrition support. *Asia Pac. J. Clin Nutr.* **2004**, 13, 25-31.
30. Sahin, H.; Mercanligil, S.M.; Inanc, I.; Ok, E. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2007**, 61, 1429-1434.
31. Gomez, I.Y.; Jimenez, R.R.; Alonso, I.M.; Alfaro, B. M.; Pinto, A. L.; Sanchez, R. G.; Manzorro, A. G.; Sanchez, A. R.; Fernandez, L. C.; Saez, M. S. Effect of parenteral glutamine supplement on blood albumin levels. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2012**, 19, 2, 176.
32. Kang, K; Shu1, X; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhao, G. Effect of Glutamine Enriched Nutrition Support on Surgical Patients with Gastrointestinal Tumor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chinese Medical Journal*, **2015**, 2, 128, 245-251.
33. Fan, Y.P. ; Yu, J.C.; Kang, W.M.; Zhang Q. Effects of glutamine supplementation on patients undergoing abdominal surgery. *Chin. Med. Sci. J.* **2009**, 2, 1, 55-59.
34. Yeh, C.N.; Lee, H.L.; Yu-Yin Liu; Chiang, K.C.; Hwang, T. L. ; Jan, Y. Y.; Chen, M.F. The role of parenteral glutamine supplement for surgical patient perioperatively: result of a single center, prospective and controlled study. *Langenbeck's Arch. Surg.* **2008**, 393, 849-855.
35. Hübner, M.; Mantziari, S.; Demartines, N.; François Pralong, F.; Coti-Bertrand, P.; Schäfer, M. Postoperative albumin drop is a marker for surgical stress and a predictor for clinical outcome: a pilot study. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2016**, 1-8.
36. Fleck, A; Raines, G.; Hawker, F.; Trotter, J.; Wallace, P.I.; Ledingham, I.M.; Calman, K.C. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* **1985**, 781-784.
37. Basile-Filho, A.; Lago, A. F.; Menegheti, M. G.; Nicolini, E. A.; Rodrigues, L. A. B.; Nunes, R. S.; Martins; Ferez, M. A. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients. *Medicine* **2019**, 98, 26, 1-7.
38. Munteanu, A.; Munteanu, D.; Tigan, S.; Bartos, A.; Iancu, C. How do surgical stress and low perioperative serum protein and albumin impact upon short term morbidity and mortality in gastric cancer surgery? *Clujul. Medical*, 2017, 90, 1, 71-85.
39. Ganrot, K. Plasma protein response in experimental inflammation in the dog. *Res. Exp. Med.* **1973**, 161, 4, 251-261.
40. Fournier, T.; Medjoubi-n. N.; Porquet, D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2000**, 1482, 1-2, p. 157-171.
41. Clyne, B.; Olshaker, J.S. The C-Reactive Protein. *J. Emerg. Med.* **1999**, 17, 1019-1025.
42. Lelubre, C.; Anselin, S.; Boudjeltia, K. Z.; Biston, P.; Piagnerelli, M. Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients, Hindawi Publishing Corporation, *BioMed. Res. Int.* **2013**, 1-8.
43. Weekers, F.; Giulietti, A.P.; Michalaki, M; Coopmans, W.; Van Herck, E.; Mathieu, C.; Berghe, G. V. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* **2003**, 144, 5329-5338.
44. Vlasselaers, D.; Milants, I.; Desmet, L.; Wouters, P.J.; Vanhorebeek, I.; Van der Heuvel, I.; Mesotten, D.; Casaer, M.P. L.; Ingel, C.; Muller, J.; Schetz, M.; Van den Berghe, L. Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet.* **2009**, 373, 547-556.

45. Bakalar, B.; Duska, F.; Pacht, J.; Fric, M.; Otahal, M.; Pazout, M.; Andel, M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* **2006**, v. 34, 381–386.
46. Grau, T.; Bonet, A.; Miñambres, E.; Piñeiro, L.; Irles, J. A.; Angel Robles, A.; Acosta, J.; Herrero, I.; Palacios, V.; Lopez, J.; Blesa, A.; Martínez, P. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **2011**, 39, 6, 1263-1268.
47. Grintescu, I. M.; Vasiliu, I. L.; Badica, I. C.; Mirea, L.; Pavelescu, D.; Balanescu, A. The Influence of Parenteral Glutamine Supplementation on Glucose Homeostasis in Critically Ill Polytrauma patients-A Randomized-Controlled Clinical Study. *Clin. Nutr.* **2015**, 34, 3, 377-382.
48. Stehle, P.; Ellger, B.; Kojic, D.; Feuersenger, A.; Schneid, C.; Stover, J.; Scheiner, D.; Westphal, M. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomized controlled trials, *Clin. Nutr.* **2017**, 17, 75-85.
49. Ni, H.; Zhang, Z.; Qin, H. Protective effect of glutamine in critical patients with acute liver injury. *World J. Emerg. Med.* **2011**, 2, 3, 210-215.
50. Bollhalder, L.; Pfeil, A. M.; Tomonaga, Y.; Schwenkglenks, M. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials of Parenteral Glutamine Supplementation. *Clin Nutr.* **2013**, 32, 2, 213-223.
51. Xun, W.; Zhang, Y.; Ruan, Z.; Yu, H.; Wu, Z.; Wu, G. Roles of heat-shock protein 70 in protecting against intestinal mucosal damage. *Front Biosci.* **2013**, 18:356–365.
52. Nose, K.; Yang, H.; Sun, X.; Nose, S.; Koga, H.; Feng, Y.; Miyasaka, E.; Teitelbaum, D. H. Glutamine prevents total parenteral nutrition-associated changes to intraepithelial lymphocyte phenotype and function: a potential mechanism for the preservation of epithelial barrier function. *J. Interferon Cytokine Res.* **2010**, 30, 2, 67-80.
53. Rosenthal, M. D.; Vanzant, E. L.; Martindale, L. G.; Moore, F. A. Evolving paradigms in the nutritional support of critically ill surgical patients. *Curr. Probl. Surg.* **2015**, 147-182.
54. Singer, P.; Anbar, R.; Cohen, J.; Shapiro, H.; Shalita-Chesner, M.; Lev, S.; Grozovski, E.; Theilla, H.; Frishman, S.; Madar, Z. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **2011**, 37, 601-609.
55. Ziegler, T.R. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N. Engl. J. Med.* **2009**, 361, 1088-1097.
56. Sakiyama, T.; Mark W.; Musch, M. W.; Ropeleski, M. J.; Tsubouchi, H.; Chang, E. B. Glutamine increases autophagy under basal and stressed conditions in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* **2009**, 136, 3, 924–932.
57. Tan, H.W. S.; Sim, A. Y. L.; Lon, Y. C. Glutamine metabolism regulates autophagy-dependent mTORC1 reactivation during amino acid starvation. *Nat Commun.* **2017**, 8, 338, 1-10.
58. Vanhorebeek, I.; Gunst, J.; Derde, S.; Derese, I.; Boussemaere, M.; Güiza, F.; Martinet, W.; Timmermans, J.P.; D'Hoore, A.; Wouters, P.J., Van den Berghe, G. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Meta.* **2011**, 96, 633- 645.
59. Weijs, P.J.; Stapel, S.N.; Groot, S.D.; Driessen, R.H.; Jong, E.; Girbes, A.R.; Strack van Schijndel, R.J.; Beishuizen, A. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2012**, 36, 60- 68.

60. Allingstrup, M.J.; Esmailzadeh, N.; Wilkens Knudsen, A.; Espersen, K.; HartvigJensen, T.; Wiis, J.; Perner, Um; Kondrup, J. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* **2012**, 31, 462-468.
61. Pradelli, L.; Povero, M.; Muscaritoli, M.; Eandi, M. Updated cost-effectiveness analysis of supplemental glutamine for parenteral nutrition of intensive-care patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, 69, 546-551.
62. Zheng, Y. M.; Li, F.; Zhang, F. M. M.; Wu, X. T. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 46, 7537-7541.
63. Wischmeyer, P.E. Glutamine: Role in critical illness and ongoing clinical trials., *Cur. Opin. Gastroenterol.* **2008**, 24, 190-197.
64. Todi, S. Glutamine Supplementation: The Pendulum Keeps on Swinging. *Ind. J. Crit. Care Med.* **2019**, 23, 8, 335-350.
65. Marc, P. M. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed. Rep.* **2017**, 6, 576-584.

## APÊNDICE D - Artigo 2

**ARTIGO 2**

**Efeito da complementação com dipeptídeo alanilglutamina parenteral nos valores da razão PCR/albumina e parâmetros hematológicos em pacientes críticos cirúrgicos**

**Título da Revista:** Critical Care Medicine

**Área:** Médica clínica

**Qualis:** A2

**INSS:** 0090-3493

**Fator de Impacto:** 7.414

## ARTIGO 2

### **Efeito da complementação com dipeptídeo alanilglutamina parenteral nos valores da razão PCR/albumina e parâmetros hematológicos em pacientes críticos cirúrgicos**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o efeito da complementação com dipeptídeo alanilglutamina parenteral nos valores da razão Proteína C Reativa (PCR)/albumina e parâmetros hematológicos em pacientes críticos cirúrgicos.

**Designer:** Estudo de intervenção, randomizado e controlado, duplo-cego.

**Intervenção:** Realizado em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), partir de 62 indivíduos críticos pós-cirúrgicos investigados para elegibilidade, sendo elegíveis 12 indivíduos, segundo os critérios de inclusão e foram avaliados quanto a índices prognósticos e exames laboratoriais. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos: grupo intervenção e controle. Ambos receberam suporte nutrição parenteral contendo os nutrientes calculados individualmente e o grupo intervenção recebeu complementação com 0,3g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina parenteral nas recomendações das proteínas totais.

**Medições e resultados principais:** No grupo intervenção, houve redução significativa dos valores da razão PCR/albumina e correlação positiva significativa dos aminoácidos associados ao dipeptídeo alanilglutamina com aumento de hematócritos e hemácias séricas, bem como do dipeptídeo isolado com aumento de hemácias no pós-operatório.

**Conclusão:** Assim, com base no presente estudo, observou-se que a complementação do dipeptídeo alanilglutamina gerou benefícios clínicos na atenuação do processo inflamatório decorrente das alterações metabólicas consequência da resposta ao estresse, refletidos na redução da razão PCR/albumina e aumento de hemácias e hematócritos.

**Palavras Chaves:** Nutrição parenteral total, Aminoácidos, Cirurgia, Resultados de cuidados intensivos, Inflamação, Hemácias, Hematócrito.

## 1. INTRODUÇÃO:

A glutamina sérica está esgotada em aproximadamente 25 a 35% dos pacientes admitidos em UTIs (1-2-3), em condições catabólicas/hipercatabólicas (4-5), devido a demanda metabólica essencial para manter a integridade e a função intestinal, sustentar a resposta imunológica e manter o equilíbrio antioxidante, assim a insuficiência pode prejudicar os desfechos clínicos (5), que pode aumentar da mortalidade (1-3).

Estudiosos avaliaram parâmetros ou biomarcadores utilizados para predição de prognóstico em pacientes críticos para determinar a direção do tratamento e evitar complicações cirúrgicas, contudo esses instrumentos prognósticos são difícil de determinar e a aplicação imediata de tais informações prognósticas é complicada ao lidar com pacientes instáveis. Sendo necessário um parâmetro simples, rápido e acessível para confirmar resposta ao tratamento e prever mortalidade em pacientes em UTI, como a razão PCR/albumina (6).

Parâmetros hematológicos tendem a baixar após cirurgia abdominal de grande porte, considerando que a perda sanguínea após cirurgia abdominal é evidente e a nutrição precoce no pós-operatório reduz tempo de internação, complicações e mortalidade (7). Por isto, a indicação dos requisitos de reposição de elementos sanguíneos com precisão e rapidez é muito importante para a recuperação desses pacientes (8).

A razão entre a PCR /albumina, bem como parâmetros hematológicos podem ser usados como marcadores preditivos de complicações e mortalidade em pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte. No entanto, existem relativamente poucos estudos realizados com foco em pacientes em terapia intensiva (9).

O presente estudo é relevante e inédito, considerando a inclusão no protocolo da metodologia a avaliação o efeito da complementação com dipeptídeo alanilglutamina parenteral nos valores da razão PCR/albumina, bem como nas hemácias e hemátocritos em pacientes de UTI após cirurgia abdominal de grande porte.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo é um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado, paralelo com dois grupos, de caráter quantitativo. De um total de 62 participantes foram avaliados para elegibilidade e 12 foram incluídos, sendo estes submetidos à cirurgia abdominal de grande

porte e com indicação de nutrição parenteral nas UTIs do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Os critérios de inclusão foram faixa etária de 18 a 90 anos, cirurgia de grande porte abdominal em unidade intensiva, contraindicação ou fracasso da nutrição enteral em 48 horas, indicação de nutrição parenteral total pelo menos de sete dias (10), ausência de histórico de doença renal ou hepática.

Os critérios de exclusão foram expectativa de vida menor que 7 dias, ou seja, cuidados paliativos (10), estado hemodinâmico instável, insuficiência renal crônica onde a diálise é insuficiente, história anterior de sepse grave em 24 horas, insuficiência hepática com encefalopatia hepática ou hipertensão portal; desordens endócrinas pré-existente, infusão contínua de Propofol em 24 horas; manutenção crônica de terapia com esteroide sistêmico, imunocomprometimento, gravidez ou lactação, lesão cerebral grave, desordem de apreensão com medicação anticonvulsiva, câncer metastático de linfoma IV, história psiquiátrica, familiares incapazes de compreenderem a natureza e escopo do estudo.

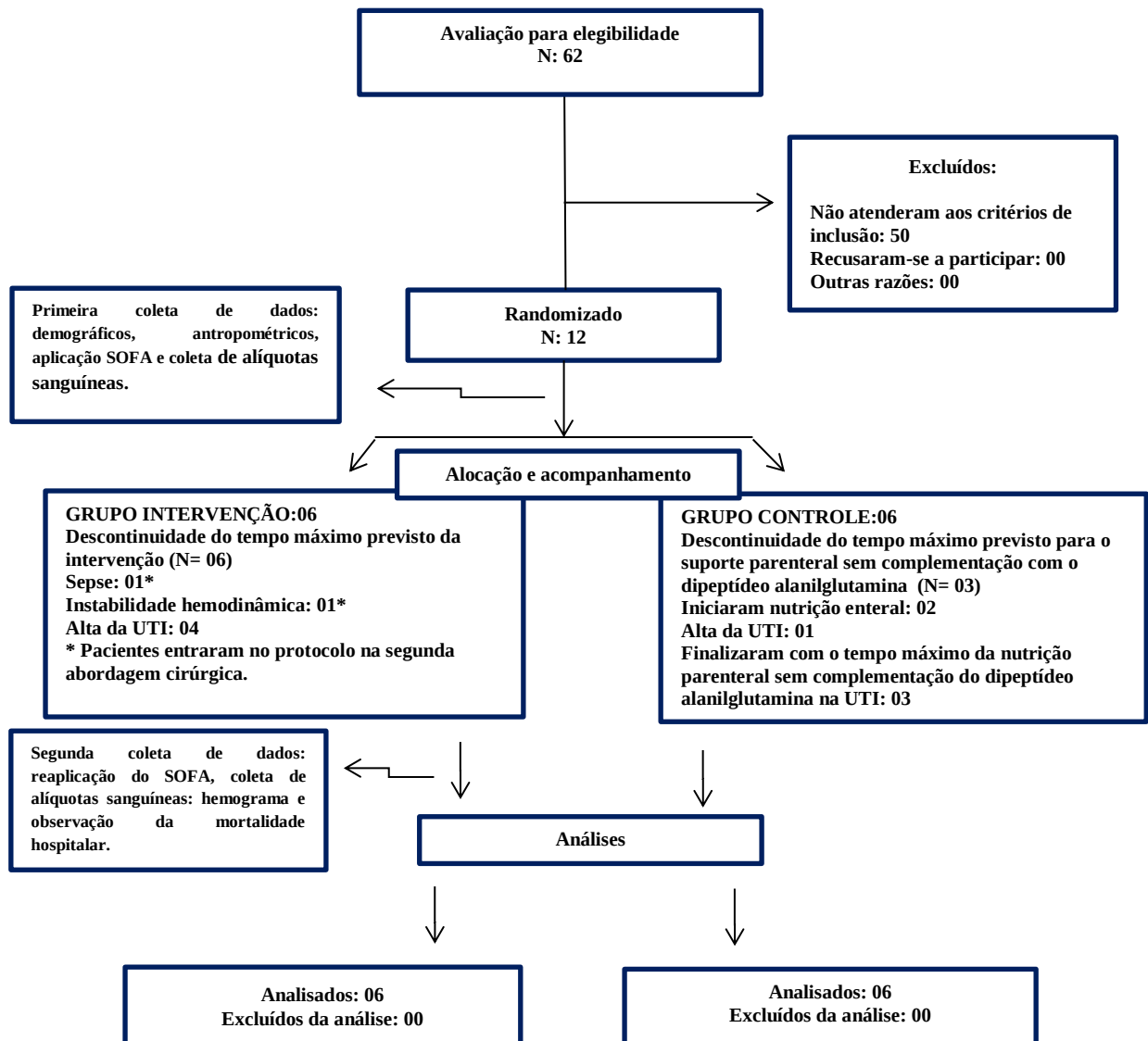
O protocolo da pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HULW com o número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 51789515.7.0000.5183, segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo também está registrado com número RBR-4jx82p no REBEC (Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos), listrado na plataforma Internacional de Registros de Ensaio Clínicos da Organização Mundial de Saúde.

O tamanho da amostra foi estimado para gerar a percepção de significância estatística entre os grupos e ser representativa da população em uso de nutrição parenteral nas unidades de cuidados intensivos do Hospital Universitário Lauro Wanderley com base no *software* Core R. Development Team (2009) (11). Foi realizado o cálculo para o tamanho da casuística, considerando a função *power.t.test*, do pacote *stats*, onde  $\beta = 0.20$ , implicando em um poder de 80%,  $\alpha = 0.05$ , revelando um nível de confiança de 95% e  $\delta = 1$ , assim como um cenário em que a diferença estatística entre as médias seja igual a 1 e utilizando a fórmula  $n = \sigma_d [z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}]^2 / \delta$ .

Os indivíduos foram alocados aleatoriamente para compor os grupos do estudo numa base de 1:1, de forma computadorizada segundo *software* Core R. Development Team (2009) (11) por estatístico independente, e foram inscritos e designados para intervenção, bem como monitorados pela Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional do hospital, onde a designação foi em estrita ordem cronológica crescente dentro de cada grupo.

Os dados coletados dos participantes foram organizados em pastas do aplicativo do Microsoft Office®, o Microsoft Excel®, separadas por grupo com dados de base e após a intervenção, utilizando códigos como 1 para grupo controle e 2 para grupo intervenção. Os participantes e familiares, bem como o estatístico se mantiveram cegos no processo de intervenção e finalização da análise do banco de dados, respectivamente.

O grupo intervenção recebeu uma dose mínima de 0,3g/kg/dia do dipeptídeo alanilglutamina, complementando a quantidade de aminoácidos recomendada e calculada individualmente, assim como o cálculo da nutrição parenteral total foi individualizada e recomendada como segura, sendo a mesma administrada durante no máximo 7 dias (10). O grupo controle paralelo permaneceu apenas com nutrição parenteral total individualizada e ambos grupos obedeceram aos mesmos protocolos de tempo de intervenção, motivos de suspensão para finalização da intervenção ou verificação e mesmos cuidados na unidade intensiva do hospital (Figura1).

**Figura 1.** Desenho metodológico.

**Legenda:** SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UTI: Unidade de Terapia.

As apresentações das bolsas de nutrição parenteral dos dois grupos foram idênticas as do padrão do hospital e as soluções de nutrição parenteral foram oferecidas aos dois grupos sendo calculadas para suprir as necessidades de calorias e nutrientes individuais (Tabela 1), de modo que não menos do que 80% das necessidades basais de energia foram ofertadas diariamente de forma gradual, ou seja, 25cal/kg/dia do peso teórico mínimo ou máximo mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso, para os eutróficos foram mantidos nos cálculos o peso admissional e para pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) de 30 a 50 kg/m<sup>2</sup> ofertou-se 14 cal/kg/dia do peso real (10-12), considerando também, o diagnóstico e condição clínica, seguindo o protocolo da pesquisa.

**Tabela 1.** Macronutrientes ofertados na nutrição parenteral nos grupos da pesquisa.

| Composição                 | Grupo intervenção               | Grupo Controle                  |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>*Aminoven® a 10%</b>    |                                 |                                 |
| Total de aminoácidos       | 97,04 ± 38,99 (59,78-172,07)    | 103,69 ± 26,41 (77,12-150,77)   |
| Total de N <sub>2</sub>    | 15,35 ± 6,15 (9,68-27,26)       | 16,80 ± 4,28 (12,49-24,42)      |
| Calorias                   | 388,17 ± 155,94 (239,12-688,28) | 414,77 ± 105,64 (308,48-603,08) |
| <b>*Lipovenos® a 20%</b>   |                                 |                                 |
| Óleo de soja               | 35,75 ± 17,21 (19,35-64,00)     | 30,53 ± 3,75 (27,38 -36,67)     |
| Glicerol                   | 4,47 ± 2,15 (2,42-8,00)         | 3,83 ± 0,46 (3,45-4,58)         |
| Lecitina de ovo            | 1,75 ± 1,11 (0,59-3,84)         | 1,84 ± 0,22 (1,66-2,20)         |
| Calorias                   | 356,60 ± 172,73 (193,50-640,00) | 305,33 ± 37,49 (273,80-366,70)  |
| <b>*Glicose a 50%</b>      |                                 |                                 |
| Glicose                    | 187,56 ± 34,04 (150,00-239,23)  | 171,94 ± 104,46 (21,34-273,53)  |
| Calorias                   | 637,70 ± 115,75 (510-813,38)    | 584,58 ± 355,17 (72,56- 930,00) |
| <b>**Dipeptiven® a 20%</b> |                                 |                                 |
| Alanina                    | 7,48 ± 2,53 (4,76-12,18)        | -                               |
| Glutamina                  | 12,28 ± 4,14 (7,81- 19,99))     | -                               |
| Total de aminoácidos       | 19,76 ± 6,67(12,57- 32,17))     | -                               |
| Total de N <sub>2</sub>    | 3,53 ± 1,19 (2,24- 5,74))       | -                               |
| Calorias                   | 79,05 ± 26,68 (50,28- 128,68))  | -                               |

**Legenda:** Médias calculadas baseada na Fresenius Kabi de acordo com a especificação por unidade de bolsa de nutrição parenteral e recomendações das calorias e nutrientes recomendados por diretrizes e segundo avaliação nutricional individual. \* Composição de macronutrientes da solução de nutrição parenteral total. \*\*Administrado separadamente da bolsa de nutrição parenteral total.

Os gramas totais dos aminoácidos ofertados por meio do dipeptídeo alanilglutamina de 0,3g/kg/dia (13) foram reduzidos dos gramas totais dos aminoácidos ofertados nas soluções individualizadas de até 1.8 g/kg/dia (14) do peso teórico mínimo ou máximo mediante o diagnóstico nutricional de baixo peso ou excesso de peso (15), os eutróficos foram mantidos para os cálculos o peso admissional, conduzido para pacientes obesos com IMC de 30-40kg/m<sup>2</sup> foram utilizados 2.0g/kg/dia utilizando o peso ideal [14] (ajustado) para não sobrecarregar a função renal e seguir as recomendações para pacientes de UTI.

As alíquotas sanguíneas foram coletadas por técnicos habilitados do hospital, acondicionadas em embalagens apropriadas e enviadas ao laboratório do próprio hospital, onde seguiram a rotina de métodos, parâmetros específicos e valores de referência: as determinações do hemograma foram por citometria de fluxo pelo analisador (Sysmex® XN

1000, Susmex) e as determinações bioquímicas realizada pelo analisador automatizado (Architec® C 8000, Abbott).

O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi aplicado antes e após o estudo nos dois grupos, que avalia a morbidade de forma descritiva, a falência orgânica. Já a relação PCR/albumina foi realizada no cálculo da razão dos valores séricos de PCR e albumina, segundo proposto pelo comitê especializado europeu em cirurgias e avaliado antes e após a intervenção. Além de ser um preditor independente de mortalidade (16).

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão. Para comparação entre valores basais e finais nos grupos e entre os grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney. Com o interesse de investigar quais variáveis influenciaram na ocorrência da variável resposta, usamos um modelo de regressão linear. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* R Development Team (2009) (30) e adotou-se um nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

### 3.RESULTADOS

Quanto as características da amostra, observou-se que a única variável com que houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle foi a idade, sendo a idade média no grupo intervenção de  $51,83 \pm 13,59$  e no grupo controle  $70,67 \pm 12,21$  com  $p = 0,015$ . Outras variáveis, não houve diferença significativa. Só havia pacientes desnutridos pelo IMC no grupo intervenção com 33,34%, bem como mais pacientes eutróficos (33,34%) que o grupo controle (16,67%). Já o excesso de peso foi mais representado no grupo controle com 50%, enquanto no grupo intervenção existiam 16,67% e a obesidade grau 1 no grupo controle mais representativo com 33,33% versus 16,67% no grupo intervenção (resultados não demonstrados). Houve maior mortalidade no grupo controle, chegando a 33,3% e no grupo intervenção, foi de 16,7%.

Em relação aos índices prognósticos (Tabela 2), não houve significância estatística em relação ao SOFA, mas em relação à média dos valores da razão da PCR/ albumina no grupo intervenção ocorreu diferença significativa com  $p = 0,028$ , após intervenção com o dipeptídeo alanilglutamina.

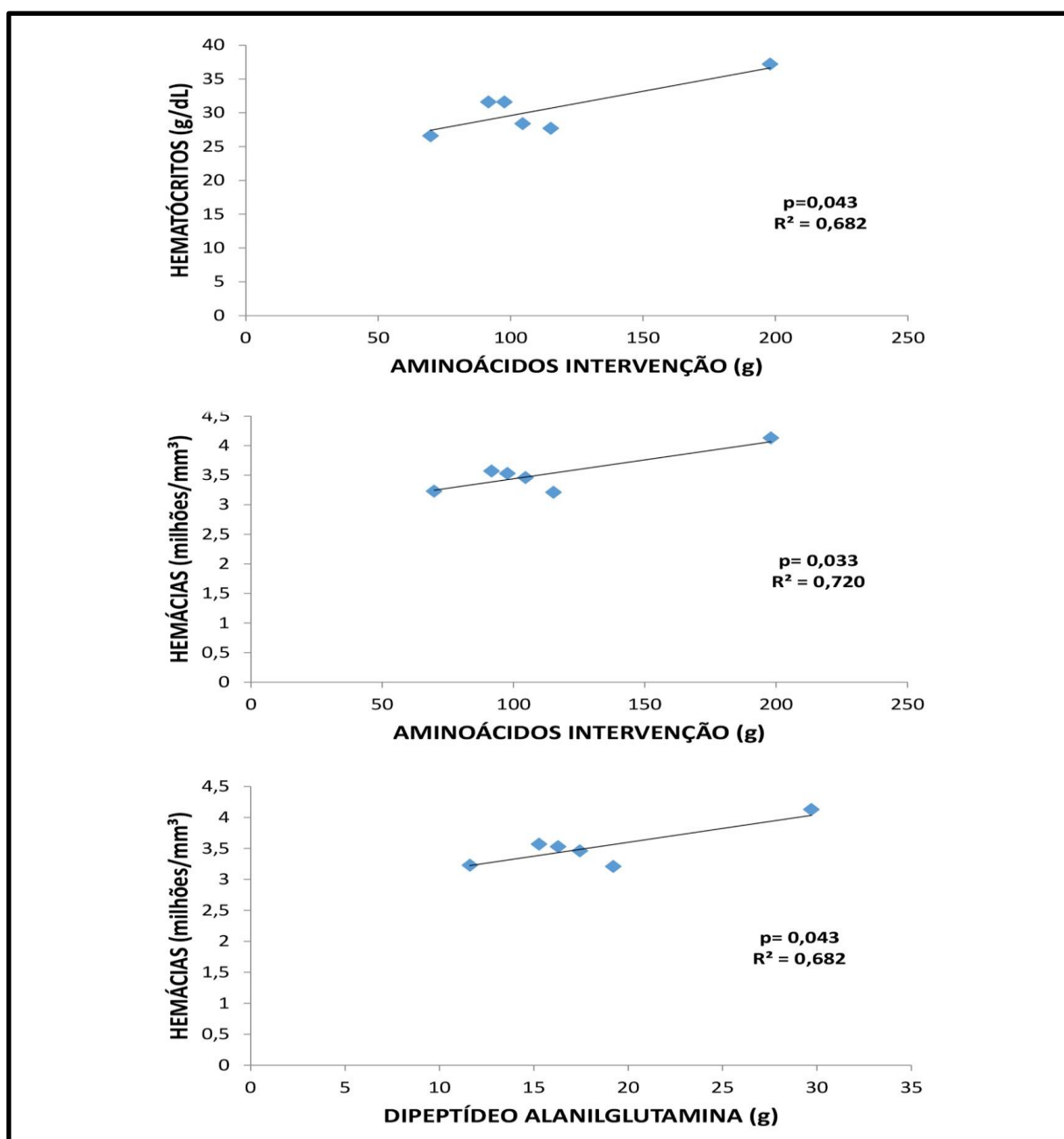
**Tabela 2.** Índices prognósticos

|                              | Intervenção                      |                               |       | Controle                        |                                 |       | I com C antes |   | I com C após |  |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------|---------------------------------|---------------------------------|-------|---------------|---|--------------|--|
|                              | ANTES                            | APÓS                          | P     | ANTES                           | APÓS                            | P     | p             | p | p            |  |
| Score SOFA                   | 3,50 ± 2,59<br>(1-7)             | 2,33 ± 4,27<br>(0-11)         | 0,180 | 3,00 ± 2,97<br>(0-8)            | 1,83 ± 1,60<br>(0-4)            | 0,699 | 0,818         |   | 0,160        |  |
| PCR/Albumina<br>(mg dL/g dL) | 105,79 ± 49,75<br>(29,78-163,68) | 59,76 ± 49,44<br>(4,9-122,04) | 0,028 | 79,33 ± 49,74<br>(19,22-153,35) | 77,19 ± 36,54<br>(26,47-132,25) | 0,753 | 0,485         |   | 0,485        |  |

**Legenda I:** Intervenção; C: Controle; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Valor de p de acordo com teste Mann-Whitney, com significância de  $p \leq 0,05$ .

Com o interesse de investigar quais variáveis influenciaram na ocorrência da variável resposta, usamos modelo de regressão linear, (Figura 2), correlação positiva significativa dos aminoácidos associados ao dipeptídeo alanilglutamina com hematócritos e eritrócitos séricos, bem como do dipeptídeo isolado com os eritrócitos.

**Figura 2.** Correlação dos aminoácidos componentes do suporte parenteral e do dipeptídeo alanilglutamina no grupo intervenção com os hematócritos e hemácias.



**Observação:** Os gramas dos aminoácidos da intervenção é o somatório dos gramas dos aminoácidos recomendados e ofertados complementados com os gramas do dipeptídeo alanilglutamina recomendado e ofertado aos pacientes do grupo intervenção.

#### 4. DISCUSSÃO

Observou-se no presente estudo que a complementação com o dipeptídeo alanilglutamina parenteral influenciou estatisticamente na redução da razão PCR/albumina e no aumento de parâmetros hematológicos de pacientes críticos cirúrgicos.

Como intervenções cirúrgicas levam a uma compreensão de respostas metabólicas, neuroendócrinas e imunológicas, as respostas ao estresse à cirurgia contribuem para o aumento de complicações pós-operatórias (4) que podem se agravar devido a deficiência de glutamina em pacientes críticos (1,3).

Assim, citocinas pró-inflamatórias aumentarão devido a lesão cirúrgica, o que leva a alterações das proteínas da fase aguda circulantes, como albumina e PCR (4), sendo a PCR utilizada para detectar complicações pós-operatórias resultante de lesão cirúrgica (17). Como também baixos níveis de albumina, devido provavelmente ao aumento do vazamento capilar de albumina que é considerada uma das características da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), levando a baixos níveis plasmáticos dessa proteína em pacientes submetidos a cirurgias abdominais importantes (18). Essas alterações nos valores de PCR e albumina ocorreram nos resultados do presente estudo no pós-operatório, antes da intervenção com o dipeptídeo, corroborando com a literatura (4,18).

Consequentemente, a razão PCR/albumina é um marcador mais sensível para predizer inflamação do que valores de PCR ou albumina isoladamente, devido a suas duas direções diferentes, ou seja, aumento sérico da PCR e diminuição da albumina em processo inflamatório (19), destacando que no presente estudo essa afirmação foi confirmada, ao observa-se que ocorreu diferença significativa após intervenção com o dipeptídeo, tanto com a redução sérica da PCR como aumento da albumina, resultados não demonstrados, assim como com a redução da razão PCR/albumina (Tabela 2).

Como a razão PCR/Albumina é baseada em apenas dois dados de laboratório, pode ser uma ferramenta útil, simples, um prognóstico convencionalmente disponível e barato marcador, é altamente estável, pois compreende variáveis contínuas e é um marcador prognóstico independente, comparando com outros escores prognósticos de inflamação (20).

Resultados de estudos observacionais transversais em pacientes cirúrgicos ou críticos, demonstraram que níveis elevados da relação PCR/albumina aumentaram o surgimento de estomas, perda de sangue, inflamação (21), complicações pós-operatórias maior tempo de hospitalização no pós-operatório, aumento de infecções no local cirúrgico (17), reinternações

e reoperações (19), reduziram sobrevida (22), bem como aumentaram taxas de mortalidade (6, 19).

Quanto aos valores da razão PCR/Albumina encontrados na literatura consultada em diferentes situações, observou-se em um estudo retrospectivo de coorte realizado com 875 pacientes admitidos em UTI, uma razão PCR/ albumina entre os não sobreviventes (245) de  $50.9 \pm 54.3$  e entre os sobreviventes (630) de  $43.9 \pm 46.9$ ,  $p= 0.032$ , tendo como ponto de corte  $> 34,3$  e  $\leq 34,3$ . Como também com base em análise de regressão os altos valores de PCR/albumina foram preditores independentes de mortalidade em 28 dias, com maior mortalidade quando a razão PCR/albumina  $> 34,3$  em pacientes críticos, considerando a razão realizada com as unidades de PCR em mg/L e albumina em g/dL (6).

O cálculo da razão no estudo de Park (2018) foi semelhante nas unidades realizadas no presente estudo (6), onde se observou que os valores encontrados dessa relação nos pacientes antes da intervenção situaram-se entre  $105,79 \pm 49,75$  no grupo intervenção com glutamina e  $79,33 \pm 49,74$  no controle, só reduzindo significativamente no grupo intervenção com o dipeptídeo para  $59,76 \pm 49,44$ . Logo, a casuística do presente estudo apresentava maior nível de inflamação, mas após a intervenção com o dipeptídeo os valores da razão reduziram para valores próximos dos sobreviventes do estudo citado anteriormente. Os outros estudos não citam médias de valores absolutos apenas se estavam acima ou abaixo do ponto de corte estabelecido pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) (17,21- 22), que não foi objetivo do presente estudo.

Referente ao SOFA que avalia a falência orgânica de forma diária, considerando sua frequência, as intervenções/tratamento e o impacto sobre a sobrevida (23), no presente estudo, os valores de SOFA não apresentaram significativos em nenhum dos grupo ou entre os grupos, como exposto (Tabela 3) e valores basais inferiores foram menor aos da literatura consultada com suplementação de glutamina com 0,25g/kg/dia (24) e 0,7 g/kg/dia (2) durante 7 dias sem individualização da nutrição.

Para os pacientes do presente estudo a oferta de calorias foi de 8,3cal/kg/dia no primeiro dia do estudo, no segundo de 16,6 cal/kg/dia e no terceiro de 25 cal/kg/dia e pendurando até o final da fase aguda crítica. Os gramas por quilo de peso corporal diário de aminoácidos na nutrição parenteral com ou sem a dose mínima (0,3g/kg/dia) da complementação do dipeptídeo alanilglutamina, variou de 0,57 a 0,67g/kg/dia no primeiro dia, evoluiu para 1,14 a 1,34 g/kg/dia no segundo dia e no final do terceiro dia de 1,7 a 2,0g/kg/dia nos grupos. Acontecendo gradativamente a administração de calorias e aminoácidos com dose mínima de

complementação no grupo intervenção na fase aguda da doença crítica associado as recomendações nutricionais baseadas na variabilidade do estado nutricional admissional, como exemplo, para pacientes obesos as recomendações nutricionais foram aumentadas em aminoácidos (15). Corroborando em partes com a metodologia das recomendações nutricionais do estudo retrospectivo *PROTein INtake VENTilation* (PROTINVENT), onde também se observou benefícios clínicos (25).

Quanto as hemácias e hematócritos, a glutamina é citada como um aminoácido neutro que é usado rapidamente na divisão de células como hemácias, linfócitos e fibroblastos, conduzido sem evidências estatísticas no contexto desta referência (26).

Em um estudo com paciente apresentando sepse pós-operatória observou-se a associação da capacidade reduzida de transportar aminoácidos para as hemácias e que a administração da infusão de aminoácidos não mostrou efeito nas concentrações plasmáticas de eritrócitos, ou dos aminoácidos sanguíneos durante o período de sepse. No entanto, quando a sepse era resolvida, a recuperação do paciente foi associada a aumentos acentuados de todos os aminoácidos, principalmente dos eritrócitos. O caso ilustra o potencial dos eritrócitos como marcador da utilização de aminoácidos e demonstra a associação da sepse com efeitos na captação celular (27).

O que pode ser reforçado pelos dados estatísticos do presente estudo no grupo intervenção após a complementação do dipeptídeo alanilglutamina, onde houve uma redução dos resultados médios da razão PCR/albumina (Tabela 1), sinalizando melhora do processo inflamatório após cirurgia abdominal de grande porte em pacientes de UTI que também apresentaram perda sanguínea no procedimento, refletindo no aumento dos hematócritos, percentagem de volume ocupada pelas hemácias no volume total de sangue (28), com  $R^2 = 68\%$ ,  $p=0,04$  após oferta dos gramas de aminoácidos do grupo intervenção complementados com os gramas do dipeptídeo alanilglutamina e aumento das hemácias com  $R^2 = 72\%$ ,  $p=0,03$  e  $R^2 = 68\%$ ,  $p=0,04$ , quando houve a oferta dos gramas de aminoácidos do grupo intervenção complementados com os gramas do dipeptídeo alanilglutamina ou com os gramas do dipeptídeo isolado, respectivamente, via correlação linear com significância estatística no gráfico 2.

## 5. CONCLUSÃO:

Assim, observou-se benefícios clínicos da complementação em dose mínima de forma precoce do dipeptídeo alanilglutamina atenuando o processo inflamatório decorrente das alterações metabólicas consequentes da resposta ao estresse, observado na redução dos valores da razão PCR/albumina e aumento de hemácias e hematócritos dos pacientes críticos após cirurgia abdominal de grande porte.

## REFERÊNCIAS

1. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, et al: Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci* 2012, 122: 591-597.
2. Heyland DK, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013, 368: 1489-1497.
3. Wischmeyer PE: Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014, 18:1-17.
4. Cruzat VF, Rogero MM, Keane, KN, et al: Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* 2018, 10: 1564-1595.
5. Stehle P, Kuhn KS: Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *Bio Med Res Int* 2015: 1-7.
6. Park, JE, Chung, KS, Song, JH, et al: The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med* 2018, 7: 333, 3-10.
7. Osland E, Yunus RM, Khan S, et al: Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN* 2011, 35: 473-487
8. Zhang JJ, Yu WK, May TG et al: Thromboelastography Can Identify Postoperative Active Bleeding and Evaluate Blood Product Requirements in Abdominal Surgery. *Hepatogastroenterology* 2014, 61, 131: 628-632.
9. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, et al: C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One* 2013, 8, 3: 1-8.
10. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al: Clinical guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN* 2009, 33: 277-316.
11. Development Core Team R: Language and Environment for Statistical Computing. R. Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Available at: <http://www.R-project.org>. Accessed September 27, 2019.
12. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al: ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009, 28: 387- 400.
13. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al: ESPEN Guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019, 38: 48-79.
14. McClave SA, Martindale RG, Warren MM, et al: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2016, 40:159-211.

15. Organização Mundial de Saúde – OMS. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995.
16. Kim MH, Ahn, JY, Song JE, et al: The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS One* 2015,10, 7: 1-13
17. Ge X, Cao Y, Wang H, et al: Diagnostic accuracy of the postoperative ratio of C-reactive protein to albumin for complications after colorectal surgery. *World J Surg Oncol* 2017, 15:1-7.
18. Bongers T, Griffiths RD, Mc Ardle A: Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med* 2007, 35, 9: 545-552.
19. Kahraman, S, Dogan AC, Demirci1 G, et al: The Prognostic Value of C-reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Isolated Degenerative Aortic Valve Stenosis Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019,35,3: 1-8.
20. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al: The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation- Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015, 22: 803- 810.
21. Hashimoto S, Tominaga T, Nonaka T, et al: The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complications in oldest-old patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020, 35:423-431.
22. Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, et al: C-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of esophagogastric junction and upper gastric cancer. *J Gastroen Hepatol* 2019, 34: 355-363.
23. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R: Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit. Care Med* 2000, 16: 353-366.
24. Andrews PJD, Alison Avenell A, Noble DW, et al: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients *BMJ*, 2011: 1-8.
25. Koekkoek WAC, Setten CH, Olthof LE, et al: Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2019, 38, 2: 883-890.
26. Kucuktulu E, Ali Guner A, Kahraman I, et al. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Support Care Cancer* 2013, 21: 1071-1075.
27. Roberts NB, Chem RW. Decreased Amino Acid Uptake by Erythrocytes During Postoperative. *Sepsis* 1995, 41, 3: 462-464.
28. Massad, E (Eds): Método Quantitativo em Medicina. Barueri, São Paulo, 2004.

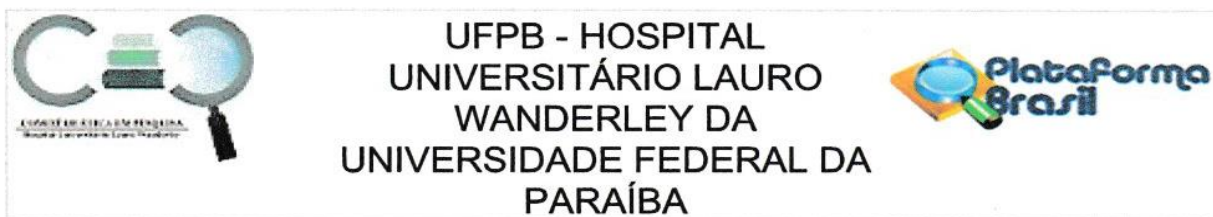
Tabela 1. Parâmetros hematológicos

| Valores                               | Intervenção             |                         |       | Controle                |                         |       | I e C antes |       |       | I e C após |       |       |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------------------------|-------|-------------|-------|-------|------------|-------|-------|
|                                       | Antes da Intervenção    | Após a intervenção      | p     | Antes da Intervenção    | Após a intervenção      | p     | p           | p     | p     | p          | p     | p     |
| Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> )   | 3,41 ± 0,32             | 3,52 ± 0,33             | 0,600 | 3,55 ± 0,98             | 2,89 ± 0,70             | 0,075 | 0,818       | 0,818 | 0,093 | 0,818      | 0,818 | 0,093 |
| Hematócrito (g/dL)                    | 28,82 ± 6,57            | 30,52 ± 3,87            | 0,345 | 28,23 ± 12,71           | 22,16 ± 9,20            | 0,075 | 0,937       | 0,937 | 0,132 | 0,937      | 0,937 | 0,132 |
| Hemoglobina (%)                       | 9,73 ± 2,44             | 10,20 ± 1,61            | 0,463 | 12,88 ± 7,73            | 11,23 ± 7,99            | 0,116 | 0,589       | 0,589 | 0,394 | 0,589      | 0,589 | 0,394 |
| Linfócitos totais (/mm <sup>3</sup> ) | 1.264,33 ± 322,55       | 1.109,67 ± 466,22       | 0,248 | 1.266,17 ± 342,70       | 1.042,33 ± 198,20       | 0,173 | 0,589       | 0,589 | 0,485 | 0,589      | 0,589 | 0,485 |
| Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )        | 15.626,67 ± 5.502,47    | 15.176,50 ± 9.980,66    | 0,753 | 12.465,00 ± 2.832,40    | 12.308,33 ± 2.365,21    | 0,753 | 0,394       | 0,394 | 0,937 | 0,394      | 0,394 | 0,937 |
| Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )         | 311.666,67 ± 130.868,89 | 448.666,67 ± 347.865,87 | 0,345 | 299.000,00 ± 127.483,33 | 354.000,00 ± 188.456,89 | 0,116 | 0,818       | 0,818 | 0,818 | 0,818      | 0,818 | 0,818 |

Legenda: I: Intervenção; C: Controle. Valor de p de acordo com teste Mann-Whitney, com significância de  $p \leq 0,05$ .

## **ANEXOS**

## ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** EFEITO DA COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA PARENTERAL PRECOCE NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NOS ÍNDICES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS APÓS CIRURGIAS DE GRANDE PORTE ABDOMINAL

**Pesquisador:** ELISEUDA MARINHO DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 51789515.7.0000.5183

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal da Paraíba

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.344.647

**Apresentação do Projeto:**

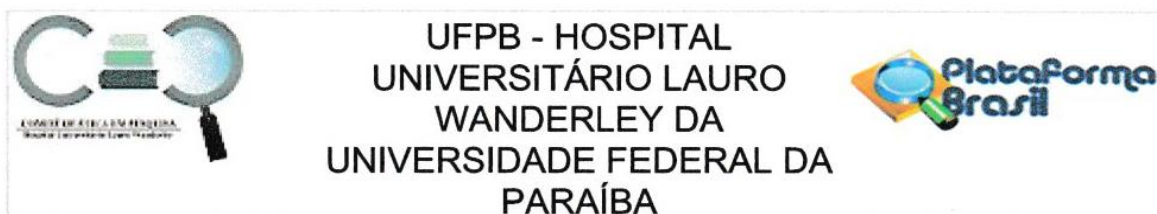
Trata-se da terceira versão do protocolo de pesquisa, no formato EMENDA\_01, da pesquisadora Eliseuda Marinho da Silva, do Curso de Pós Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do(a) Prof(a) Maria José de Carvalho Costa.

As informações abaixo foram extraídas dos seguintes documentos: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1613255\_E1.pdf e Projetoajustado.pdf(05/10/2020))

A presente Emenda tem como propósito informar alteração no protocolo de pesquisa original aprovado pelo CEP/HULW em 22/01/2016, com parecer nº1.393.447.

1. Alteração no título da pesquisa, de "EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO L-ALANINA E LGLUTAMINA PARENTERAL NOS VALORES DE MARCADORES SÉRICOS INFLAMATÓRIOS E ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES CRÍTICOS COM VENTILAÇÃO MECÂNICA" para "EFEITO DA COMPLEMENTAÇÃO DO DIPEPTÍDEO ALANILGLUTAMINA PARENTERAL PRECOCE NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NOS ÍNDICES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES CRÍTICOS APÓS

**Endereço:** Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.344.647

GRANDE PORTE ABDOMINAL", considerando que "a atualização do termo no título, "complementação" é mais adequado que suplementação e os pacientes que eram elegíveis nos critérios de inclusão não utilizavam ventilação mecânica, conduto eram pacientes que tinham sido submetidos a cirurgia abdominal de grande porte";

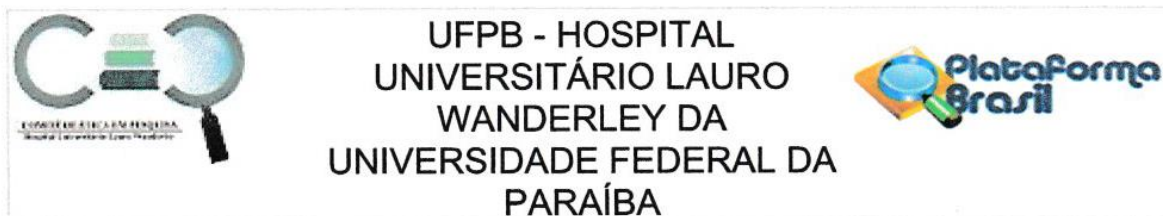
2. Alteração no objetivo geral para "Avaliar o efeito da complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral precoce nos marcadores inflamatórios e nos índices prognósticos em pacientes críticos após cirurgias de grande porte abdominal"

3. Aumento da margem da faixa etária de inclusão na pesquisa para 18 A 90 ANOS -

"O presente projeto de pesquisa trata de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, de caráter qualitativo e quantitativo, constituído de dois grupos de indivíduos adultos, com idade superior a 18 e inferior de 90 anos, submetidos a cirurgias de grande porte abdominal e com o uso de nutrição parenteral nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), vinculado a Universidade Federal da Paraíba, em um período de 24 meses". "os dois grupos serão compostos por um grupo de 10 indivíduos suplementados pelo dipeptídeo L -Alanina e L- Glutamina na nutrição parenteral e o grupo controle com 10 indivíduos sem suplementação do dipeptídeo L -Alanina e L- Glutamina na nutrição parenteral e serão aleatoriamente designados para compor os grupos do estudo numa base de 1: 1, de forma computadorizada."

3.Os critérios de inclusão foram alterados: "A maioria dos pacientes durante a execução da pesquisa, segundo os critérios de inclusão não apresentaram uso de ventilação mecânica, daí solicitamos a retirada dos critérios de inclusão: A PROPORÇÃO DE PAO2/ FIO2 300 e por consequência retiramos também O ESCORE DE PROGNÓSTICO SOBRE O DIAGNÓSTICO, FISIOLÓGICA AGUDA E AVALIAÇÃO DA DOENÇA CRÔNICA - APACHE II (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II) MAIOR OU IGUAL A 10 NA ADMISSÃO".

**Endereço:** Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.344.647

Critérios de inclusão ajustados: "quando houver contra indicação ou fracasso da nutrição enteral em 48 horas; após cirurgia de grande porte abdominal (ACRESCENTADO); o escore de prognóstico sobre o diagnóstico, fisiologia aguda e avaliação da doença crônica (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) maior e igual a 10 na admissão (RETIRADO); uso de nutrição parenteral pelo menos de 7 dias (MCCLAVE et al., 2009); idade entre 18 a 80 anos; proporção de  $PaO_2 / FiO_2$  300 (RETIRADO); evidência clínica de hipoperfusão definido como agentes vasopressores para 2 horas; ausência de histórico de doença renal e uma contagem de plaquetas de  $50 \times 10^9 / L$ ."

4. O período da pesquisa foi aumentado PARA 30 MESES, considerando que as cirurgias ficaram paradas em média 6 meses no hospital durante a execução da pesquisa, o que impossibilitou a continuidade neste período;

Os demais itens do projeto original, foram preservados.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito da complementação do dipeptídeo alanilglutamina parenteral precoce nos marcadores inflamatórios e nos índices prognósticos em pacientes críticos após cirurgias de grande porte abdominal

##### **3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Averiguar os dados demográficos do paciente, incluindo idade, gênero, sexo, peso estimado, altura estimada, peso ideal na admissão; Avaliar os escores dos índices prognósticos APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) na admissão e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) antes e após a intervenção; Avaliar os tipos de diagnóstico, com base na lista diagnóstico APACHE II na admissão; Avaliar os valores hematológicos, bioquímicos, indicados na evolução de pacientes críticos; Avaliar o estado da inflamatório por meio da concentração sérica dos marcadores Alfa-1 glicoproteína e Proteína C Reativa antes e após a intervenção; Avaliar o tempo de permanência e mortalidade nas UTIs.

**Endereço:** Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 58.059-900

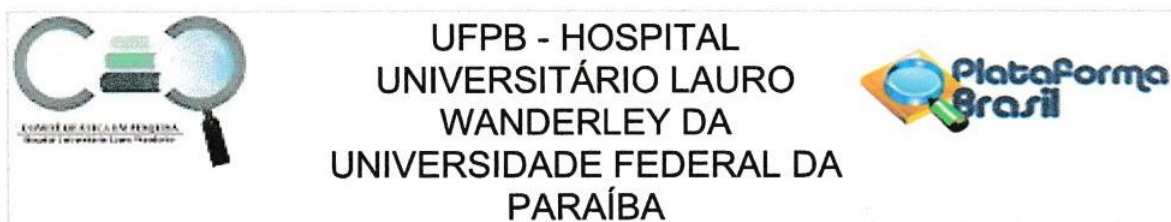
**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7964

**Fax:** (83)3216-7522

**E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.344.647

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não foram alterados na presente Emenda, com manutenção dos riscos e benefícios apontados no projeto original.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A Emenda tem como propósito alterações no objetivo geral, alguns itens da metodologia e cronograma de execução, justificadas pela pandemia em 2020 com restrições sanitárias que impediram o seguimento da coleta de dados.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto de pesquisa com alterações destacadas, conforme justificativa da Emenda.

#### **Recomendações:**

Rever os objetivos específicos para que fiquem adequados aos ajustes requeridos na presente versão.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise dos aspectos éticos-metodológicos referentes à Emenda ao protocolo de pesquisa emitida pelo pesquisador responsável, considera-se as alterações solicitadas viáveis; e, em consonância com as diretrizes da Resolução CNS 466/2012, do MS, a Emenda encontra-se sem pendências e/ou inadequações a declarar.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO da EMENDA ao protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/HULW, em reunião ordinária realizada em 13 de outubro de 2020.

#### **OBSERVAÇÕES IMPORTANTES PARA O(S) PESQUISADORES**

O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O pesquisador deverá apresentar, online via Plataforma Brasil, através de Notificação, o Relatório parcial; e, ao final do estudo o Relatório Final ao CEP/HULW para apreciação e emissão de parecer consubstanciado por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-HULW torna-se co-

**Endereço:** Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 58.059-900

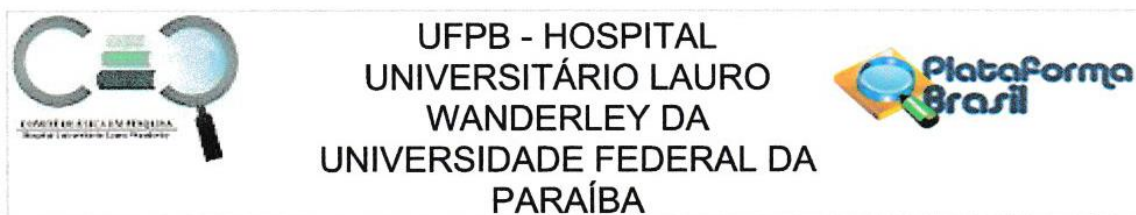
**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7964

**Fax:** (83)3216-7522

**E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.344.647

responsável.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                               | Postagem               | Autor                     | Situação |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1613255_E1.pdf | 05/10/2020<br>11:11:19 |                           | Aceito   |
| Outros                                                    | Projetoajustado.pdf                   | 05/10/2020<br>11:07:08 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | Folhaderosto2.pdf                     | 05/10/2020<br>11:06:58 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |
| Outros                                                    | CARTA_RESPOTA.pdf                     | 21/01/2016<br>11:57:20 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO.doc                           | 21/01/2016<br>11:53:39 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.doc                              | 21/01/2016<br>11:53:09 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |
| Outros                                                    | ficha_de_cadastro.pdf                 | 10/12/2015<br>15:48:39 | ELISEUDA MARINHO DA SILVA | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JOAO PESSOA, 17 de Outubro de 2020

**Assinado por:**  
**MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com

## ANEXO B - NUTRIC Score (The Nutrition Risk in Critically Ill)

**NUTRIC Score (NUTRITION RISK IN THE CRITICALLY ILL)****1. IDENTIFICAÇÃO**

|                                     |                           |              |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------|
| Usuário:                            |                           |              |
| Prontuário:                         |                           |              |
| Nome da mãe:                        | Data nasc.:      /      / |              |
| Ala:                                | Box:                      |              |
| Idade (anos):                       | Sexo: (M) (F)             | Procedência: |
| Diagnóstico provável ou definitivo: |                           |              |
| Comorbidades:                       |                           |              |

| Característica                          | Variação     | Pontuação                  |
|-----------------------------------------|--------------|----------------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                     | < 50         | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                         | $50 \leq 75$ | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                         | $\geq 75$    | <input type="checkbox"/> 2 |
| <b>Escore APACHE II</b>                 | < 15         | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                         | $15 \leq 20$ | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                         | 20 – 28      | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                         | $\geq 28$    | <input type="checkbox"/> 3 |
| <b>Escore SOFA</b>                      | < 6          | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                         | $6 \leq 10$  | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                         | $\geq 10$    | <input type="checkbox"/> 2 |
| <b>Comorbidades (nº)</b>                | 0 – 1        | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                         | $\geq 2$     | <input type="checkbox"/> 1 |
| <b>Dias de internação prévios à UTI</b> | $0 \leq 1$   | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                         | $\geq 1$     | <input type="checkbox"/> 1 |
| <b>TOTAL</b>                            |              |                            |

Fonte: Heyland et al, 2011.

| Interpretação do NUTRIC Score |                       |                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5 - 9</b>                  | <b>Escore elevado</b> | Associado a piores desfechos clínicos (mortalidade, VM)<br>Os pacientes são mais suscetíveis de se beneficiar de terapia nutricional intensa. |
| <b>0 – 4</b>                  | <b>Escore baixo</b>   | Os pacientes apresentam baixo risco de desnutrição                                                                                            |

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
RESPONSÁVEL

## ANEXO C - Classificação Nutricional pelo IMC e Cálculo de Peso Teórico ou Ajustado

| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Classificação</b> | <b>Risco de Morbidade</b> |
|-------------------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>&lt; 16</b>                | Desnutrição Grau III | Alto                      |
| <b>16 - 16,9</b>              | Desnutrição Grau II  | Moderado                  |
| <b>17 - 18,4</b>              | Desnutrição Grau I   | Baixo                     |
| <b>18,4 - 24,9</b>            | Eutrofia             | Sem risco                 |
| <b>25 - 29,9</b>              | Sobrepeso            | Baixo                     |
| <b>30 - 34,9</b>              | Obesidade grau I     | Moderado                  |
| <b>35 - 39,9</b>              | Obesidade grau II    | Alto                      |
| <b>≥ 40</b>                   | Obesidade grau III   | Muito alto                |

**Fonte:** OMS, 1995

| <b>Peso teórico</b> | <b>Masculino</b>  | <b>Feminino</b>   |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Mínimo</b>       | $A^2 \times 20,1$ | $A^2 \times 18,7$ |
| <b>Médio</b>        | $A^2 \times 22,0$ | $A^2 \times 20,8$ |
| <b>Máximo</b>       | $A^2 \times 25,0$ | $A^2 \times 23,8$ |

**Fonte:** OMS, 1995

| <b>Peso Ajustado</b>                      |                                       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Sobrepeso ou obesidade<sup>1</sup></b> | Peso atual+ Peso ideal/2              |
| <b>Obesidade Mórbida<sup>2</sup></b>      | Peso ideal+ (Peso atual-Peso ideal)/2 |

**Fonte:** Glinn et al., 1999<sup>1</sup>; Cutts et al., 1997<sup>2</sup>.

## ANEXO D - Composição da Emulsão Lipídica da Nutrição Parenteral

**Lipovenos® a 20%**

| <b>Composição</b>                                      |                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Óleo de soja purificado</b>                         | <b>200 g</b>      |
| <b>Glicerol</b>                                        | <b>25 g</b>       |
| <b>Lecitina de ovo (g/L)</b>                           | <b>12 g</b>       |
| <b>Excipiente</b>                                      | <b>1000 mL</b>    |
| <b>Excipiente: oleato de sódio e água para injeção</b> |                   |
| <b>Conteúdo energético</b>                             | <b>8400 kJ/L</b>  |
| <b>pH</b>                                              | <b>7 - 8,5</b>    |
| <b>Osmolaridade</b>                                    | <b>273 mOsm/L</b> |

**Fonte:** Laboratório Fresenius kabi

## ANEXO E - Composição do Polivitamínico Parenteral

**Cerne 12 ®**

| <b>Composição</b>                    |                   |                                     |                      |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------|
| <b>Componente</b>                    | <b>Quantidade</b> | <b>Corresponde a</b>                | <b>% IDR</b>         |
| <b>Palmitato de retinol</b>          | <b>3500 UI</b>    | <b>Vitamina A - 3500 UI</b>         | <b>106</b>           |
| <b>Colecalciferol</b>                | <b>200 UI</b>     | <b>Vitamina D3 - 220 UI</b>         | <b>110</b>           |
| <b>DL- alfatocoferol</b>             | <b>10,20 mg</b>   | <b>Vitamina E - 11,2 UI</b>         | <b>5,6</b>           |
| <b>Ácido Ascórbico</b>               | <b>125 mg</b>     | <b>Vitamina C - 125 mg</b>          | <b>62,5 – 125</b>    |
| <b>Cocarboxilase</b>                 | <b>5,80 mg</b>    | <b>Vitamina B1 - 3,51 mg</b>        | <b>117</b>           |
| <b>Fosfato sódico de riboflavina</b> | <b>5,67 mg</b>    | <b>Vitamina B2 - 4,14 mg</b>        | <b>115</b>           |
| <b>Cloridrato de piridoxina</b>      | <b>5,50 mg</b>    | <b>Vitamina B6 - 4,53 mg</b>        | <b>75,5 – 113,25</b> |
| <b>Cianocobalamina</b>               | <b>6,00 µg</b>    | <b>Vitamina B12 - 0,006 mg</b>      | <b>120</b>           |
| <b>Ácido fólico</b>                  | <b>414 µg</b>     | <b>Vitamina B9 - 0,414 mg</b>       | <b>69 – 103,5</b>    |
| <b>Dexpantenol</b>                   | <b>16,15 mg</b>   | <b>Ácido pantotênico - 17,25 mg</b> | <b>115</b>           |
| <b>Biotina</b>                       | <b>69 µg</b>      | <b>Vitamina H - 0,069 mg</b>        | <b>115</b>           |
| <b>Nicotinamida</b>                  | <b>46 mg</b>      | <b>Vitamina PP – 46 mg</b>          | <b>115</b>           |

**Fonte:** Laboratório Baxter

## ANEXO F - Composição dos Oligoelementos Parenteral

**Olig - Trat®**

| <b>Composição</b>                                                                    | <b>Quantidade</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>sulfato de zinco heptaidratado</b><br><b>(equivalente a 5,0 mg de zinco)</b>      | 22,00 mg          |
| <b>sulfato cúprico pentaidratado</b><br><b>(equivalente a 1,6 mg de cobre)</b>       | 6,30 mg           |
| <b>sulfato de manganês monoidratado</b><br><b>(equivalente a 0,8 mg de manganês)</b> | 2,46 mg           |
| <b>cloreto crômico hexaidratado</b><br><b>(equivalente a 20,0 mcg de cromo)</b>      | 102,50 mcg        |
| <b>água para injetáveis q.s.p</b>                                                    | 2 mL              |

**Fonte:** Citopharma

## ANEXO G - Composição da Solução do Dipeptídeo Alanilglutamina

**Dipeptiven® a 20 %**

| <b>Composição</b>           |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Alanilglutamina</b>      | <b>200mg (20%)</b>         |
| <b>Alanina</b>              | <b>8,2g/100 mL</b>         |
| <b>Glutamina</b>            | <b>13,46g/100 mL</b>       |
| <b>densidade</b>            | <b>1,069</b>               |
| <b>Água para injeções</b>   | <b>1,0 mL</b>              |
| <b>Osmolaridade</b>         | <b>921 mosmol/L</b>        |
| <b>Titulação por acidez</b> | <b>90- 105 mmol NaOh/L</b> |
| <b>Valor pH</b>             | <b>5,4 - 6,0</b>           |

**Fonte:** Laboratório Fresenius kabi

## ANEXO H - Composição da Solução de Aminoácidos da Nutrição Parenteral

**(Aminoven® a 10%)**

| <b>Composição</b>           |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Isoleucina</b>           | <b>5,00 g</b>               |
| <b>Leucina</b>              | <b>7,40 g</b>               |
| <b>Acetato de lisina</b>    | <b>9,31 g</b>               |
| <b>Metionina</b>            | <b>4,30 g</b>               |
| <b>Fenilalanina</b>         | <b>5,10 g</b>               |
| <b>Treonina</b>             | <b>4,40 g</b>               |
| <b>Triptofano</b>           | <b>2,00 g</b>               |
| <b>Valina</b>               | <b>6,20 g</b>               |
| <b>Arginina</b>             | <b>12,00 g</b>              |
| <b>Histidina</b>            | <b>3,00 g</b>               |
| <b>Alanina</b>              | <b>14,00 g</b>              |
| <b>Glicina</b>              | <b>11,00 g</b>              |
| <b>Prolina</b>              | <b>11,20 g</b>              |
| <b>Serina</b>               | <b>6,50 g</b>               |
| <b>Tirosina</b>             | <b>0,40 g</b>               |
| <b>Taurina</b>              | <b>1,00 g</b>               |
| <b>Água para injeções</b>   | <b>1000 mL</b>              |
| <b>Total de aminoácidos</b> | <b>100,0 g/L</b>            |
| <b>Total de nitrogênio</b>  | <b>16,2g/L</b>              |
| <b>Total de energia</b>     | <b>400 kcal (1680 KJ/L)</b> |
| <b>pH</b>                   | <b>5,5 v- 6,3</b>           |
| <b>Osmolaridade teórica</b> | <b>990 mOsm/L</b>           |

**Fonte:** Laboratório Fresenius kabi

## ANEXO I - Valores de Referência dos Exames Laboratoriais do HULW

| Exames laboratoriais             | Valores de Referência                                                                                                                                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemograma</b>                 |                                                                                                                                                                |
| <b>Hemácias</b>                  | 4,5 a 6,1 milhões/mm <sup>3</sup>                                                                                                                              |
| <b>Hemoglobina</b>               | 12,8 a 17,8 g/dL                                                                                                                                               |
| <b>Hematócrito</b>               | 40 a 52                                                                                                                                                        |
| <b>Leucócitos</b>                | 4.000 a 11.000 /mm <sup>3</sup>                                                                                                                                |
| <b>Linfócitos</b>                | 1.000 a 4.500 /mm <sup>3</sup>                                                                                                                                 |
| <b>Plaquetas</b>                 | 150.000 a 450.000 /mm <sup>3</sup>                                                                                                                             |
| <b>Bioquímicos</b>               |                                                                                                                                                                |
| <b>Desidrogenase Láctica</b>     | 230 a 460 U/L                                                                                                                                                  |
| <b>Ureia</b>                     | Homens adultos < 50 anos: 19 a 44 mg/dl<br>Homens adultos > 50 anos: 18 a 55 mg/dl<br>Mulheres < 50 anos: 15 a 40 mg/dl<br>Mulheres > 50 anos: 21 a 43 mg/dl   |
| <b>Creatinina</b>                | 0,90 a 1,30 mg/dL                                                                                                                                              |
| <b>Clareamento de Creatinina</b> |                                                                                                                                                                |
| <b>ASL</b>                       | Até 41 U/L                                                                                                                                                     |
| <b>AST</b>                       | Até 38 U/L                                                                                                                                                     |
| <b>Fosfatase Alcalina</b>        | 65 a 300 U/L                                                                                                                                                   |
| <b>GGT</b>                       | 11 a 50 U/L                                                                                                                                                    |
| <b>Bilirrubina total</b>         | 0,2- 1,2 mg/dL                                                                                                                                                 |
| <b>Bilirrubina direta</b>        | Até 0,4 mg/dL                                                                                                                                                  |
| <b>Bilirrubina indireta</b>      | Até 0,8 mg/dL                                                                                                                                                  |
| <b>Colesterol total</b>          | Adultos maiores de 19 anos:<br>Ótimo: menor que 200 mg/dL<br>Limítrofe: 200 a 239 mg/dL<br>Alto: maior e igual a 240 mg/dL                                     |
| <b>HDL - C</b>                   | Adultos maiores de 19 anos:<br>Desejável: maior que 40 mg/dL<br>Baixo: menor que 40 mg/dL                                                                      |
| <b>LDL- C</b>                    | Adultos maiores de 19 anos:<br>Desejável: 100 a 129 mg/dL<br>Limítrofe: 130 a 159 mg/dL<br>Alto: 160 a 189 mg/dL<br>Muito alto: maior ou igual a 190 mg/dL     |
| <b>VLDL - C</b>                  | Não existe                                                                                                                                                     |
| <b>Triglicerídeo</b>             | Adultos maiores de 19 anos:<br>Desejável: menor que 150 mg/dL<br>Limítrofe: 150 a 200 mg/dL<br>Alto: 201 a 499 mg/dL<br>Muito alto: maior ou igual a 500 mg/dL |
| <b>Glicose</b>                   | Normal: inferior a 99 mg/dL;<br>Pré-diabetes: 100 a 125 mg/dL;<br>Diabetes: maior a 126 mg/dL em dois dias diferentes                                          |
| <b>Proteínas totais</b>          | 6,1 a 7,9 g/dL                                                                                                                                                 |
| <b>Albumina</b>                  | 3,5 a 4,8 g/dL                                                                                                                                                 |
| <b>Globulina</b>                 | 2,0 - 3,2 g/dL                                                                                                                                                 |
| <b>PCR</b>                       | 0 a 5 mg/dL                                                                                                                                                    |
| <b>AGPA</b>                      | 50 a 120 mg/dL                                                                                                                                                 |

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do HULW.

## ANEXO J - APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II)



### APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II)

#### 1. IDENTIFICAÇÃO

|                                     |               |                |  |
|-------------------------------------|---------------|----------------|--|
| Paciente:                           |               | Paciente(s):   |  |
| Nome da mãe:                        |               | Data nasc. / / |  |
| Ala:                                | Box:          |                |  |
| Idade (anos):                       | Sexo: (M) (F) | Procedência:   |  |
| Diagnóstico provável ou definitivo: |               |                |  |
| Comorbidades:                       |               |                |  |

#### 2. ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION II (APACHE II)

|                                                                                                                                  | +6                                                                                                         | +5         | +4        | +3        | +2           | +1          | 0                    | -1                      | -2          | -3          | -4                      | -5                   | -6          | Pontos |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|--------------|-------------|----------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|----------------------|-------------|--------|
| <b>A</b>                                                                                                                         |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| Temperatura (°C)                                                                                                                 | ≥ 41*                                                                                                      | 39 a 40,9* |           |           | 38,5 a 38,9* | 38 a 38,4*  | 36 a 37,9*           | 35 a 36,9*              | 33 a 34,9*  | 32 a 33,9*  | 30 a 31,9*              | ≤ 29,9*              |             |        |
| Pressão Arterial Média (mmHg)                                                                                                    | ≥ 160                                                                                                      | 130 a 159  | 110 a 129 |           |              |             | 70 a 109             |                         |             | 50 a 69     |                         |                      | ≤ 49        |        |
| Frequência cardíaca                                                                                                              | ≥ 100                                                                                                      | 140 a 179  | 110 a 139 |           |              |             | 70 a 109             |                         |             | 50 a 69     | 40 a 59                 |                      | ≤ 39        |        |
| Frequência respiratória (ventilação ou não ventilado)                                                                            | ≥ 40                                                                                                       | 24 a 39    |           |           | 24 a 24      | 12 a 24     | 10 a 11              |                         | 4 a 9       |             |                         |                      | ≤ 3         |        |
| Oxigenação (mmHg)<br>*Se SaO <sub>2</sub> ≥ 50%<br>uso A-aPO <sub>2</sub><br>*Se SaO <sub>2</sub> = 50 % uso<br>PaO <sub>2</sub> | ≥ 500                                                                                                      | 350 a 499  | 200 a 349 |           |              |             | PO <sub>2</sub> = 70 | PO <sub>2</sub> = 61-71 |             |             | PO <sub>2</sub> = 55-60 | PO <sub>2</sub> = 55 |             |        |
| pH arterial                                                                                                                      | ≥ 7,7                                                                                                      | 7,6 a 7,69 |           |           | 7,5 a 7,59   | 7,35 a 7,69 |                      |                         | 7,35 a 7,39 | 7,15 a 7,34 | 7,15 a 7,34             | ≤ 7,15               |             |        |
| Sódio sérico (mmol/l)                                                                                                            | ≥ 100                                                                                                      | 160 a 179  | 155 a 159 | 150 a 154 | 130 a 149    |             |                      |                         | 120 a 129   | 111 a 119   |                         | ≤ 110                |             |        |
| Potássio sérico (mEq/l)                                                                                                          | ≥ 7                                                                                                        | 6 a 6,9    |           |           | 5,5 a 5,9    | 5,5 a 5,4   | 5 a 5,4              | 4 a 5,4                 | 3,5 a 3,9   |             |                         | ≤ 3,5                |             |        |
| Creatinina sérica (mg/dl)<br>Em caso de IRA, um<br>o dobro da creatinina                                                         | ≥ 1,5                                                                                                      | 1 a 1,4    | 1,5 a 1,9 |           |              |             | 0,6 a 1,4            |                         |             | ≤ 0,6       |                         |                      |             |        |
| Hemácrito (%)                                                                                                                    | ≥ 60                                                                                                       |            | 50 a 59,9 | 45 a 49,9 | 40 a 44,9    |             |                      |                         | 30 a 39,9   |             |                         | ≤ 20                 |             |        |
| Leucócitos (mil/mm <sup>3</sup> )<br>Escala de Glasgow                                                                           | ≥ 300                                                                                                      |            | 20 a 29,9 | 15 a 19,9 | 5 a 14,9     |             |                      |                         | 1 a 4,9     |             |                         | ≤ 1                  |             |        |
| 15 - Glasgow atual =                                                                                                             |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| <b>SUBTOTAL DE PONTOS DO ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS):</b>                                                                       |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| <b>B</b>                                                                                                                         |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| Formação por idade                                                                                                               | □ +6                                                                                                       | □ +5       | □ +4      | □ +3      | □ +2         | □ +1        | □ 0                  | □ -1                    | □ -2        | □ -3        | □ -4                    | □ -5                 | □ -6        |        |
|                                                                                                                                  | ≥ 75                                                                                                       | 65 a 74    | 55 a 64   | 45 a 54   | 35 a 44      | 25 a 34     | 15 a 24              | 5 a 14                  | ≤ 4         |             |                         |                      |             |        |
| <b>C</b>                                                                                                                         |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| Formação por doença crônica                                                                                                      | Pacientes com história de doença orgânica ou imunodeprimidos em urgência de pós-cirúrgico ou não-cirúrgico |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      | □ +5 pontos |        |
|                                                                                                                                  | Cirurgia eletiva                                                                                           |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      | □ +2 pontos |        |
| <b>APACHE II Score é a soma de A (pontuação APS) + B (pontuação por idade) + C (pontuação por doença crônica)</b>                |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |
| <b>TOTAL APACHE II:</b>                                                                                                          |                                                                                                            |            |           |           |              |             |                      |                         |             |             |                         |                      |             |        |

Fonte: Knaus et al., 1985

| CLASSIFICAÇÃO |                 |         |                 |
|---------------|-----------------|---------|-----------------|
| Score         | Mortalidade (%) | Score   | Mortalidade (%) |
| □ 0-4         | 0               | □ 20-24 | 80              |
| □ 5-9         | 5               | □ 25-29 | 55              |
| □ 10-14       | 15              | □ 30-34 | 75              |
| □ 15-19       | 25              | □ ≥ 35  | 85              |

## ANEXO L - SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)



## SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

## 1. IDENTIFICAÇÃO

|                                     |                 |              |  |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|--|
| Usuário:                            | Prontuário:     |              |  |
| Nome da mãe:                        | Data nasc.: / / |              |  |
| Ala:                                | Box:            |              |  |
| Idade (anos):                       | Sexo: (M) (F)   | Procedência: |  |
| Diagnóstico provável ou definitivo: |                 |              |  |
| Comorbidades:                       |                 |              |  |

## 2. SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA)

| DATA                                                 | ESCORE                                 | /                          | /                          | /                          | /                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Respiração (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg) | 0: > 400                               | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: < 400                               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: < 300                               | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3: < 200                               | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4: < 100                               | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| Coagulação (nº de plaquetas 1000ml/mm <sup>3</sup> ) | 0: >150                                | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: < 150                               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: < 100                               | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3 < 50                                 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4 < 20                                 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| Bilirrubina (mg/dl)                                  | 0: <1,2                                | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: 1,2-1,9                             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: 2,0-5,9                             | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3: 6,0-11,9                            | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4: > 12,0                              | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| Hipotensão cardiovascular (µmg/kg/min)               | 0: Sem hipotensão                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: PAM < 70                            | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: Dopamina ≤ 5 ou Uso de Dobutamina   | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3: Dopamina > 5 ou Norepinefrina < 0,1 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4: Dopamina >15 ou Norepinefrina > 0,1 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| Escala de Glasgow                                    | 0: 15                                  | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: 13-14                               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: 10-12                               | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3: 6-9                                 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4: <6                                  | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| Creatinina (mg/dl) ou diurese (ml/d)                 | 0: <1,2                                | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 |
|                                                      | 1: Cr 1,2-1,9 D 100-170                | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
|                                                      | 2: Cr 2,-3,4 D 171-299                 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
|                                                      | 3: Cr 3,5-4,9 D 300-440 ou < 500mL/d   | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
|                                                      | 4: Cr > 5,0 D <200mL/d                 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| SOMATÓRIO DO ESCORE                                  |                                        |                            |                            |                            |                            |

Fonte: Adaptado de Vicente, 1996.

| CLASSIFICAÇÃO                    |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| ESCORE                           | MORTALIDADE (%) |
| <input type="checkbox"/> 0 – 6   | < 10            |
| <input type="checkbox"/> 7 – 9   | 15 – 20         |
| <input type="checkbox"/> 10 – 12 | 40 – 50         |
| <input type="checkbox"/> 13-14   | 50 – 60         |
| <input type="checkbox"/> 15      | > 80            |
| <input type="checkbox"/> 15-24   | > 90            |

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável