



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro de Biomédico

Instituto de Medicina Social

Glória Regina Mesquita da Silveira

**Efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**

Rio de Janeiro

2008

Glória Regina Mesquita da Silveira

**Efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho.

Rio de Janeiro

2008

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

S587 Silveira, Glória Regina Mesquita da.  
Efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise / Glória Regina Mesquita da Silveira. – 2008. 96f.

Orientador: Evandro da Silva Freire Coutinho.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Imunoterapia – Teses. 2. Doentes em estado crítico – Aspectos imunológicos – Teses. 3. Arginina – Teses. 4. Glutamina – Teses. 5. Nucleotídeos – Teses. 6. Ácidos graxos – Teses. I. Veras, Renato P. (Renato Peixoto). II. André, Charles. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 615.37

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Glória Regina Mesquita da Silveira

**Efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de abril de 2008.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho (Orientador)  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Lucia Marques Vianna  
Lab. de Invest. Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas – UNIRio

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sílvia Maria Custódio das Dores  
Faculdade de Nutrição – UFF

---

Prof. Dr. Paulo Maurício Campanha Lourenço  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Valéria Cristina Soares Furtado Botelho  
Escola de Nutrição – UNIRio

Rio de Janeiro

2008

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu filho que, mesmo sem saber exatamente o que é uma tese, espera ansiosamente pelo seu fim para ter um pouco mais de mim.

## AGRADECIMENTO

Ao meu orientador, Evandro da Silva Freire Coutinho pela disponibilidade e atenção dispensada durante todos estes anos turbulentos de doutorado. Obrigada pela paciência, incentivo, especialmente no período da qualificação e pelos importantes ensinamentos durante todo este trabalho.

Ao professor Paulo Maurício C. Lourenço pela leitura criteriosa e preciosas sugestões.

A Lucia Marques Vianna pelo incentivo nos momentos difíceis e importantes sugestões.

A Fernanda Jurema Medeiros pela atenção e disponibilidade para conversar sobre os resultados.

Aos colegas do Departamento de Nutrição Aplicada da UNIRIO Elka do Couto Coelho de Carvalho, Mônica do Valle, Ana Maria Mendes Monteiro Wandelli, Rosa Maria de Sá Alves, Valéria Furtado, Fernanda Jurema Medeiros, Lucia Marques Vianna e Maria Inês Barreto pelo apoio, incentivo e compreensão.

Aos meus pais José Carlos e Nilza e minhas irmãs Joselma e Alessandra por sempre me incentivarem e acreditarem em mim.

Ao Instituto de Medicina Social, sua direção, corpo docente e técnico administrativo.

**Um agradecimento especial ao meu filho Eduardo e ao meu marido Eduardo pelo apoio, incentivo, paciência e cumplicidade com que dividiram todos estes anos de doutorado.**

Fazer uma tese significa, pois, aprender a por ordem nas próprias idéias e ordenar os dados: é uma experiência de trabalho metódico; quer dizer, construir um “objeto” que, como princípio, possa também servir aos outros.

*Umberto Eco*

## RESUMO

SILVEIRA, Glória Regina Mesquita da. *Efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise*. 2008. 73 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Nutrientes específicos, denominados farmaconutrientes, demonstraram possuir a capacidade de modular a resposta imunológica e inflamatória de animais e seres humanos, em estudos clínicos e laboratoriais. Dentre os substratos conhecidos, os que têm maior relevância e ação imunomoduladora são a arginina, glutamina, ácido graxo n-3 e nucleotídeos. No entanto, revisões sistemáticas e meta-análises buscam consenso em relação aos vários e controversos resultados publicados sobre os possíveis benefícios da imunonutrição em pacientes críticos. Nossos objetivos foram avaliar a efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade nos diferentes tipos de pacientes críticos. O presente estudo é uma revisão sistemática com metanálise onde foram inseridos ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de nutrientes imunomoduladores em doente adulto de ambos os sexos, definido como crítico traumatizado, séptico, queimado ou cirúrgico; as dietas utilizadas deveriam conter um ou mais dos imunonutrientes, em qualquer dose, administradas por via enteral comparadas à dieta padrão pela mesma via em pelo menos um dos grupos de comparação. As bases de dados consultadas foram Pubmed e Cinhal, utilizando os termos: *Immunonutrition, arginine, glutamine, n-3, nucleotides e critical illness*. De 206 artigos encontrados inicialmente, apenas 35 preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos. Destes 35 ensaios clínicos, 18 foram conduzidos em pacientes cirúrgicos, 6 em pacientes traumatizados, 5 em pacientes queimados, 5 em pacientes críticos em geral e 1 em pacientes sépticos. Para a população geral, não houve redução significativa do risco de morrer indicada pelo RR de 0,84 (IC de 0,68 a 1,05) e os queimados foram mais protegidos de morrer com RR de 0,25 (IC de 0,09 a 0,66); as complicações infecciosas foram reduzidas com RR de 0,56 (IC de 0,42 a 0,73); a incidência de sepse foi reduzida com RR de 0,45 (IC de 0,29 a 0,69), especialmente nos pacientes traumatizados com RR de 0,42 (IC de 0,26 a 0,68); a incidência de abscesso abdominal também foi reduzida com RR de 0,39 (IC de 0,21 a 0,72) e também de bacteremia com RR de 0,46 (IC de 0,31 a 0,66); o tempo de internação hospitalar diminuiu -3,9 dias (IC de -5,0 a -2,8). Para a população de pacientes cirúrgicos: o óbito não apresentou redução significativa do RR de 0,93 (IC de 0,44 a 1,95), as complicações infecciosas foram reduzidas com RR de 0,51 (IC de 0,41 a 0,63), o tempo de internação hospitalar foi reduzido -3,41 dias (IC de -4,25 a -2,58) e o tempo de internação em UTI -1,72 dias (IC de -2,12 a -1,31). A utilização de dietas com nutrientes imunomoduladores não alterou a mortalidade em doentes críticos ou cirúrgicos. Indivíduos com mais de 60 anos são menos protegidos de morrer pela utilização de dietas com imunomoduladores. As complicações infecciosas são reduzidas em pacientes críticos com a utilização de imunonutrição, em especial a população de pacientes cirúrgicos. Dietas com mais de 10g/l de arginina protegem mais os pacientes críticos da incidência de complicações infecciosas. Pacientes traumatizados são protegidos da incidência de sepse pela utilização da imunonutrição. O tempo de internação hospitalar e o tempo de internação em UTI foram reduzidos em críticos e cirúrgicos com imunonutrição. A execução de ensaios clínicos explanatórios nos diferentes tipos de doentes críticos com um nutriente imunomodulador isolado, seguida de ensaios pragmáticos de acordo com os resultados dos anteriores, é um fato a ser considerado em futuras pesquisas.



Palavras-chave: Imunoterapia. Doentes em estado crítico. Arginina. Glutamina. Nucleotídeos.  
Ácidos graxos.

## ABSTRACT

Specific nutrients, the so-called pharmaconutrients, showed a capability to modulate human and animal immune answers in clinical and laboratory studies. Amongst the well-known substrates, arginine, glutamine, fatty acid n-3, and nucleotide showed the most relevant immunomodulator actions. However, systematic revisions and meta-analysis are still in search of agreement due to several controversial results published in the literature on the probable benefits of the immunonutrition of the critically ill. Evaluate the effectiveness of the immunonutrients enriched diets in the reduction of complications and mortality of different types of the critically ill patients. The present study is a meta-analysis systematic revision where randomized clinical trials were included, evaluating the immunomodulator nutrients use in ill adults of both genders, defined as critical traumatized, septicemic, burned, or surgical patients; diets administered should contain one or more immunonutrients, at any dose, ministered by enteral route and compared with a pattern diet offered by the same via at least to one of the comparison groups. Pubmed and Cinhal data banks were searched for the following terms: immunonutrition, arginine, glutamine, n-3, nucleotides and critical illness. In 206 articles were initially found, but only 35 agreed to the established electability criteria: 18 were conducted in the surgical patients, 6 in the traumatized patients, 5 in the burned patients, 5 in the general critical patients, and 1 in the septicemic patients. Considering the general population: obit did not show a significant RR reduction of 0.84 (IC from 0.68 to 1.05); burned patients were more protected from death with RR of 0.25 (IC from 0.09 to 0.66); infections complications were reduced with RR of 0.56 (IC from 0.42 to 0.73); sepsis incidence was reduced with RR of 0.45 (IC from 0.29 to 0.69); specially in the traumatized patients with RR of 0.42 (IC from 0.26 to 0.68); abdominal abscess incidence was also reduced with RR of 0.39 (IC from 0.21 to 0.72) and also bacteremia with RR of 0.46 (IC from 0.31 to 0.66); hospitalization time was also reduced in -3.9 days (IC from -5.0 to -2.8). Considering the surgical patients population: obit did not present a significant RR reduction of 0.93 (IC from 0.44 to 1.95); infections complications were reduced with RR of 0.51 (IC from 0.41 to 0.63); hospitalization period was reduced in -3.41 days (IC from -4.25 to -2.58), and in the ICU time was reduced in -1.72 days (IC from -2.12 to -1.31). Administration of immunomodulator nutrient diets did not change the mortality of the critically ill or surgical patients. Individuals over 60 years are less protected from death with the administration of immunomodulator diets. Infections complications showed a reduction in the critically ill patients with the utilization of immunonutrition, specially the surgical patients' population. Diets containing more than 10g/l of arginine protect the critical patients from the incidence of infectious complications. Traumatized patients are protected from the incidence of sepsis by the administration of the immunonutrition. Hospitalization and ICU time were reduced for critical and surgical patients in use of immunonutrition. Explanatory clinical trials in different types of critically ill patients using an isolated immunomodulator nutrient followed by pragmatic trials according to previous results should be considered in future research.

Keywords: Immunotherapy. Critically ill patients. Arginine. Glutamine. Nucleotides. Fatty acids.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	Diagrama de fluxo dos ensaios clínicos avaliados e utilizados nesta metanálise .....	44
Gráfico 01	Efeito da imunonutrição na incidência de óbito em todos os pacientes .....	46
Gráfico 02	Gráfico em funil para o risco relativo de mortalidade encontrado nos ensaios incluídos na metanálise .....	46
Figura 02	Efeito da imunonutrição na mortalidade por população .....	47
Gráfico 03	Efeito da imunonutrição na incidência de complicações infecciosas em todos os pacientes .....	48
Gráfico 04	Efeito da imunonutrição na incidência de pneumonia em todos os pacientes .....	49
Gráfico 05	Efeito da imunonutrição na incidência de infecção urinária em todos os pacientes .....	50
Gráfico 06	Gráfico em funil para o risco relativo de incidência de infecção urinária encontrado nos ensaios incluídos na metanálise .....	51
Gráfico 07	Efeito da imunonutrição na incidência de SDMO em todos os pacientes ...	52
Gráfico 08	Efeito da imunonutrição na incidência de sepse em todos os pacientes .....	53
Gráfico 09	Efeito da imunonutrição na incidência de abscesso em todos os pacientes	54
Gráfico 10	Gráfico em funil para o risco relativo de abscesso encontrado nos ensaios incluídos na metanálise .....	54
Gráfico 11	Efeito da imunonutrição na incidência de bacteremia em todos os pacientes .....	55
Gráfico 12	Gráfico em funil para o risco relativo de bacteremia encontrado nos ensaios incluídos na metanálise .....	56
Gráfico 13	Efeito da imunonutrição no tempo de internação hospitalar em todos os pacientes .....	57
Gráfico 14	Efeito da imunonutrição no tempo de internação em UTI em todos os pacientes .....	58
Gráfico 15	Efeito da imunonutrição no tempo de ventilação mecânica em todos os pacientes .....	60
Tabela 1	Efeito da imunonutrição sobre todos os desfechos incluídos na metanálise	

	para a população geral de doentes críticos .....	62
Gráfico 16	Efeito da imunonutrição na incidência de óbito em pacientes cirúrgicos ....	63
Gráfico 17	Gráfico em funil para o risco relativo de mortalidade em pacientes cirúrgicos .....	64
Gráfico 18	Efeito da imunonutrição na incidência de complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos .....	65
Gráfico 19	Efeito da imunonutrição na incidência de pneumonia em pacientes cirúrgicos .....	66
Gráfico 20	Efeito da imunonutrição na incidência de infecção urinária em pacientes cirúrgicos .....	67
Gráfico 21	Efeito da imunonutrição na incidência de abscesso em pacientes cirúrgicos .....	68
Gráfico 22	Efeito da imunonutrição na incidência de bacteremia em pacientes cirúrgicos .....	69
Gráfico 23	Efeito da imunonutrição no tempo de internação hospitalar em pacientes cirúrgicos .....	70
Gráfico 24	Efeito da imunonutrição no tempo de internação em UTI em pacientes cirúrgicos .....	71
Tabela 2	Efeito da imunonutrição sobre todos os desfechos incluídos na metanálise para a população de pacientes cirúrgicos .....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	– <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
CD4	– cluster of differentiation 4 - Co-receptor de células como macrófagos, monócitos, T e dendríticas
CD8	– cluster of differentiation 8 - co-receptor para o receptor de células T
Células NK	– células <i>natural killer</i>
Con A	– concavalina A
DHA	– ácido docosaheptaenóico
DNA	– ácido desoxiribonucleico
EP	– Erro padrão
EPA	– ácido eicosapentaenóico
ESPEN	– Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral
FDA	– <i>Food and drug administration</i>
IC	– Intervalo de Confiança
IFN- $\gamma$	– interferon gamma
IL-1	– interleucina 1
IL-2	– interleucina-2
IL-6	– interleucina 6
LTE4	– Leucotrienos da série 4
LTE5	– Leucotrienos da série 5
NNT	– Número necessário a ser tratado
NO	– Óxido nítrico
NOS	– Óxido nítrico sintetase
NPT	– Nutrição Parenteral Total
PGE2	– Prostaglandinas da série 2
PGE3	– Prostaglandinas da série 3

PGE3	– prostaglandina trienoica
PHA	– fitohemoglobina A
RNA	– ácido ribonucléico
RR	– Risco relativo
SARA	– Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
SDMO	– Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos.
TISS	– <i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>
TNF- $\alpha$	– fator de necrose tumoral alfa
UTI	– Unidade de terapia intensiva

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	2
1.1	<b>Imunonutrição</b> .....	2
1.2	Pacientes críticos .....	3
1.2.1	<u>Definição</u> .....	3
1.2.2	<u>Mecanismos imunossupressores envolvidos no estado crítico</u> .....	4
1.2.3	<u>Estado crítico na sepse</u> .....	5
1.2.4	<u>Estado crítico no trauma</u> .....	6
1.2.5	<u>Estado crítico nas queimaduras extensas</u> .....	7
1.2.6	<u>Estado crítico nas grandes cirurgias</u> .....	8
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
2.1	<b>Melhor via de administração e dosagem para imunonutrientes</b> .....	10
2.2	<b>Nutrientes imunomoduladores</b> .....	12
2.2.1	<u>Arginina</u> .....	12
2.2.2	<u>Ácido Graxo da família n-3</u> .....	14
2.2.3	<u>Nucleotídeos</u> .....	16
2.2.4	<u>Glutamina</u> .....	16
3	<b>IMUNONUTRIÇÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: VINTE ANOS DE DISCUSSÃO</b> .....	18
4	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	36
5	<b>OBJETIVO</b> .....	38
5.1	<b>Objetivo geral</b> .....	38
5.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	38
6	<b>MÉTODO</b> .....	39
6.1	<b>Critérios para a seleção de estudos</b> .....	39
6.1.1	<u>Tipo de estudo</u> .....	39

6.1.2	<u>Tipos de participantes</u> .....	39
6.1.3	<u>Tipos de intervenções</u> .....	39
6.1.4	<u>Tipos de desfechos</u> .....	39
6.2	<b>Busca bibliográfica</b> .....	40
6.3	<b>Seleção de artigos</b> .....	40
6.4	<b>Avaliação da qualidade dos artigos</b> .....	40
6.5	<b>Extração da informação</b> .....	41
6.6	<b>Análise de dados</b> .....	41
6.6.1	<u>Dados binários</u> .....	41
6.6.2	<u>Dados contínuos</u> .....	41
6.6.3	<u>Avaliação da heterogeneidade</u> .....	42
6.6.4	<u>Meta-regressão</u> .....	42
6.6.5	<u>Análise de sensibilidade</u> .....	43
6.6.6	<u>Análise do viés de publicação</u> .....	43
7	<b>RESULTADOS</b> .....	44
7.1	<b>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre os desfechos avaliados para a população geral</b> .....	45
7.1.1	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de mortalidade .....	45
7.1.2	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de complicações infecciosas .....	48
7.1.3	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de pneumonia .....	49
7.1.4	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de infecção urinária .....	50
7.1.5	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de síndrome da disfunção e múltiplos órgãos (SDMO) .....	51
7.1.6	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de sepse .....	52
7.1.7	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre a incidência de abscesso .....	53
7.1.8	Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre a incidência de bacteremia .....	55
7.1.9	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de internação hospitalar .....	56
7.1.10	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de internação em UTI .....	58



7.1.11	Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de ventilação mecânica ..	59
7.1.12	Os efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o custo .....	61
7.2	<b>Efeito das dietas imunomoduladoras nos desfechos avaliados para a população de pacientes cirúrgico</b> .....	63
7.2.1	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de mortalidade em pacientes cirúrgicos</u> .....	63
7.2.2	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos</u> .....	64
7.2.3	<u>Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o risco de pneumonia em pacientes cirúrgicos</u> .....	65
7.2.4	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de infecção urinária em pacientes cirúrgicos</u> .....	66
7.2.5	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) em pacientes cirúrgicos</u> .....	67
7.2.6	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de sepse em pacientes cirúrgicos</u> .....	67
7.2.7	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de abscesso em pacientes cirúrgicos</u> .....	68
7.2.8	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de bacteremia em pacientes cirúrgicos</u> .....	68
7.2.9	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de internação hospitalar em pacientes cirúrgicos</u> .....	69
7.2.10	<u>Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de internação na UTI em pacientes cirúrgicos</u> .....	70
7.2.11	<u>Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de ventilação mecânica em pacientes cirúrgicos</u> .....	71
8	<b>DISCUSSÃO</b> .....	73
9	<b>CONCLUSÕES</b> .....	78
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	80
	<b>ANEXO A</b> – Formulário para a extração de dados .....	87
	<b>ANEXO B</b> – Estudos incluídos na metanálise.....	90
	<b>ANEXO C</b> – Composição das dietas utilizadas em cada ensaio clínico analisado .....	93

<b>ANEXO D</b> – Comparação dos resultados encontrados neste estudo com outras metanálises .....	95
--	----

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Imunonutrição

Alguns nutrientes específicos, denominados farmaconutrientes, demonstraram possuir a capacidade de modular a resposta imunológica e inflamatória de animais e seres humanos, em estudos clínicos e laboratoriais. Dentre os substratos conhecidos, os que têm maior relevância e ação imunomoduladora são os seguintes: arginina, glutamina, ácido graxo n-3 e nucleotídeos. É importante ressaltar, entretanto, que resultados satisfatórios foram observados principalmente na suplementação destes imunonutrientes em dietas-padrão oferecidas por via enteral aos pacientes críticos. Esta é a via de administração ideal por ser a mais fisiológica, quando acessível e funcionante (HEYLAND et al, 2001).

A *arginina* é um aminoácido não-essencial que está envolvido na síntese de hormônios e tecidos. Estudos clínicos mostraram que a suplementação dietética deste nutriente é capaz de diminuir a ação timolítica ocasionada pelo estresse, reduzir as taxas de crescimento tumoral, melhorar a produção hepática de proteínas e a resposta das células-T quando comparado à dieta controle (DALY et al, 1988; DALY et al, 1992; DALY et al, 1995).

O aminoácido mais abundantemente encontrado no meio intra e extracelular é a *glutamina*. Possui papel fundamental no transporte de nitrogênio e na manutenção do equilíbrio ácido-base; além disso, participa na divisão de células do sistema imune (como linfócitos) e nos mecanismos de defesa antioxidantes. Suplementar *glutamina* em dietas para pacientes críticos contribui para diminuir o tempo de internação e custos hospitalares, melhorar o balanço nitrogenado, manter a permeabilidade seletiva das membranas celulares e acelerar a recuperação de enterócitos e linfócitos (WARD, 2003).

Os *ácidos graxos n-3* (eicosapentaenoico e docosahexaenoico) estão envolvidos na formação do mediador inflamatório prostaglandina trienoica (PGE3), a qual possui melhor resposta anti-inflamatória. Dessa forma, dieta suplementada com *ácido graxo n-3* melhora a função das células-T, a atividade das células “natural killer” e a produção de inter-leucina 1 (IL-1), o que retarda a imunossupressão (DALY et al, 1995; NAKAMURA et al, 2005).

A administração de *nucleotídeos* (especialmente o *uracil*) parece melhorar a resposta imune em caso de sepse, além de acelerar a recuperação do estado nutricional de pacientes desnutridos (DALY et al, 1995).

Diversos estudos clínicos e laboratoriais foram realizados com o intuito de selecionar os possíveis nutrientes que pudessem contribuir para a recuperação do sistema imune, assim como revisões sistemáticas e meta-análises buscaram consenso em relação aos vários e controversos resultados publicados sobre os possíveis benefícios da imunonutrição em pacientes críticos (MONTEJO et al, 2003).

Os trabalhos relacionados à imunonutrição em pacientes críticos, muitas vezes apresentaram resultados contraditórios. Todavia, dietas industrializadas suplementadas com imunonutrientes já são comercializadas e utilizadas como suporte para estes pacientes. As dúvidas sobre a eficácia destas fórmulas e as controvérsias sobre a temática, despertou o interesse pelo estudo das últimas publicações e resultados encontrados.

## **1.2-Pacientes Críticos**

### **1.2.1 Definição**

O paciente crítico é aquele que está sujeito a complicações metabólicas e imunológicas importantes, relacionadas tanto ao acometimento quanto ao estado do doente, mas que conserva a possibilidade de recuperação mediante medidas terapêuticas de cuidados especiais e aplicação de tecnologia de alta complexidade (HENSLER, 1997).

Klein et al (1997) afirmam que pacientes críticos podem apresentar-se a partir das seguintes condições: sepse, trauma, injúria térmica, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, disfunção múltipla de órgãos, injúria pulmonar aguda e falência renal aguda. Inclui-se neste rol, ainda, aqueles indivíduos submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos.

O estado hipermetabólico e o hipercatabólico, comumente observados em pacientes críticos, são caracterizados pelo requerimento de energia e nutrientes -

consideravelmente elevado - e a perda extremamente severa de massa magra (KLEIN et al, 1997).

O comprometimento nutricional e o estado metabólico desses pacientes contribuem para o surgimento de complicações no quadro crítico. Estas mudanças corporais são reconhecidas pelo resultado da própria resposta inflamatória do organismo (BOWER et al, 1995).

Os parâmetros mais freqüentemente avaliados pelos estudos relacionados à imunonutrição em pacientes críticos envolvem infecções prévias à admissão hospitalar e/ou infecções nosocomiais, complicações fisiológicas, tempo de estada em unidades de tratamento intensivo e hospitalar em geral, utilização e tempo de ventilação mecânica e custos durante o tratamento (MONTEJO et al, 2003).

### **1.2.2-Mecanismos imunossupressores envolvidos no estado crítico**

Como reação à agressão, o organismo prepara imediatamente uma resposta inflamatória – denominada “resposta de fase aguda” - com o intuito de iniciar a cicatrização de feridas e combater infecções. Esta ação baseia-se na ativação de monócitos, que imediatamente liberam as citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e, em seguida, interleucinas (IL) 1 e 6, que são substâncias mediadoras primárias da resposta inflamatória e que irão conduzir a série de eventos complexos a partir desse momento. A resposta inflamatória secundária, por sua vez, é estimulada pelas células endoteliais, da qual fazem parte os intermediários reativos de oxigênio, prostaglandinas e leucotrienos (O’FLAHERTY & BOUCHIER-HAYES, 1999).

Os mecanismos de defesa do hospedeiro em estado crítico são fundamentais para o desenvolvimento da sepse. Alterações funcionais no sistema de adaptação imunológica foram extensivamente estudadas nesses pacientes, tendo-se demonstrado que ocorrem defeitos graves na proliferação de célula T e na secreção de interleucinas. Em pacientes em pós- operatório, por exemplo, observou-se uma redução na secreção de interleucina-2 (IL-2), de interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) e de fator de necrose tumoral. A causa desta redução tem origem na estimulação mitogênica de linfócitos T e na redução

da capacidade de expressão de antígenos por monócitos. Já em pacientes queimados e traumáticos foi observada proliferação excessiva e errônea de células T helper, o que estaria causando a supressão de células T (HENSLER et al, 1997).

De acordo com as pesquisas realizadas por Hensler et al (1997) as alterações nos mecanismos de defesa, acima referidas, são semelhantes nos casos de pacientes críticos com sepse, trauma, injúrias térmicas e, ainda, aqueles submetidos a grandes cirurgias. A investigação destes mecanismos se torna indispensável na prática da imunomodulação.

Para Klein et al (1997), na prática clínica, a imunocompetência pode ser mensurada através do teste de hipersensibilidade cutânea. A capacidade de avaliar o estado imunológico em enfermos pode ser influenciada, no entanto, pelo estado patológico e nutricional, pela utilização de determinados medicamentos como corticosteróide e imunossupressores, pela presença de infecções, pela submissão a procedimentos cirúrgicos e à anestesia geral. O paciente em estado grave pode ter o teste de hipersensibilidade cutânea alterado, independente do estado nutricional em que se encontra.

### **1.2.3-Estado crítico na sepse**

Caracterizar e diagnosticar a sepse são tarefas difíceis da medicina moderna. Morris (2003) cita a extensa proporção de pacientes com sepse grave associada à síndrome da disfunção múltipla de órgãos, choque séptico, o que pode levar o paciente à morte, antes mesmo que o diagnóstico e o tratamento possam ser fundamentados.

Bower et al (1995), definem o paciente séptico de acordo com os critérios do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* como aquele que se encontra com temperatura corporal  $>101^{\circ}\text{F}$  ( $38,3^{\circ}\text{C}$ ) ou  $< 97^{\circ}\text{F}$  ( $36,1^{\circ}\text{C}$ ), contagem de leucócitos  $> 10.000\text{cél}/\text{mm}^3$  ou leucopenia  $<5000\text{cél}/\text{mm}^3$ .

De acordo com a conferência internacional para definição de sepse realizada em 2001, além da febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, taquicardia ( $> 90$  batimentos por minuto – bpm), taquipnéia  $> 30$  bpm, alteração do estado mental, hiperglicemia, oligúria, coagulopatias, função hepática alterada estão na lista de critérios que podem ser usados para estabelecer o diagnóstico de sepse, embora nenhum seja específico para sepse. O termo sepse grave refere-se à sepse complicada por

falência de órgãos e choque séptico quando ocorre falência circulatória caracterizada por hipotensão arterial inexplicada por outras causas (LEVY et al; 2003).

Diversos trabalhos apontam a sepse como conseqüência das complicações infecciosas da maior parte das injúrias. O paciente crítico se encontra extremamente suscetível a sepse, salientam Heyland et al (2001).

#### **1.2.4-Estado crítico no trauma**

O trauma pode ser ocasionado por agressão mecânica, havendo ruptura ou não da pele, podendo cursar com hemorragias. As conseqüências no paciente pós-operatório também são consideradas traumas cirúrgicos. Hensler et al (1997) concluem em suas pesquisas, entretanto, que os mecanismos imunossupressores durante o trauma pós-operatório são diferentes em relação ao trauma severo ou à agressão mecânica.

Traumas podem ter conseqüências graves sobre os sistemas que controlam a homeostase do organismo. Nesse caso, o indivíduo acometido deve ser tratado como paciente crítico. Entre as conseqüências mais graves está a susceptibilidade à sepse (KUDSK et al, 1996).

De acordo com Braga et al (1998a), após a agressão, há aumento na síntese de proteínas de fase aguda, devido à grande liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$  e IL-6. Esta resposta inflamatória altera o balanço nitrogenado, leva à perda de massa magra e ao catabolismo intenso.

O suporte nutricional faz parte do tratamento integral do paciente com trauma. Estudos demonstraram que não é apropriado esperar até o momento em que o paciente com trauma severo possa se alimentar por via oral, para iniciar a alimentação; o ideal - e necessário - é utilizar o suporte nutricional o mais rápido possível (JURKOVICH, 2001), pois a duração do estado hipermetabólico associado ao balanço nitrogenado negativo pode aumentar em até 10% a taxa metabólica em casos de trauma (WARD, 2003 ).

### **1.2.5-Estado crítico nas queimaduras extensas**

Queimaduras graves induzem grandes distúrbios metabólicos, incluindo aumento no gasto energético e na perda de massa magra. A perturbação levaria ao estado de desnutrição com efeitos deletérios, o que comprometeria a cicatrização de feridas, o sistema imunológico e a sobrevivência. O suporte nutricional adequado em energia e nutrientes tem a propriedade de conter as consequências ocasionadas pela injúria térmica (GARREL et al, 1995).

A desnutrição em pacientes extremamente graves está relacionada com o aumento das morbidades infecciosas, com o tempo de permanência em unidades de terapia intensiva e internação hospitalar, com a necessidade e o tempo de ventilação mecânica e com a mortalidade dos doentes. O suporte nutricional contribui para a recuperação do estado nutricional e imunológico de pacientes críticos, e tornou-se prática fundamental no tratamento destes pacientes (BRAGA et al, 2002a).

Durante os anos 1970, as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes extensamente queimados eram altíssimas. Com os progressos no controle das infecções, juntamente com o suporte nutricional adequado, estas taxas foram drasticamente reduzidas. Infelizmente, a mortalidade por choque séptico ainda é muito comum nas injúrias térmicas, o que guarda relação com a perda extensa de massa muscular nestes pacientes (MARTINDALE & CRESCI, 2001).

O estresse ao qual o organismo é submetido após uma queimadura extensa ocasiona complexo espectro de alterações endócrinas, metabólicas e imunológicas. Primeiramente, ocorre a liberação de hormônios contra-regulatórios - epinefrina, norepinefrina e cortisol -, assim como a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Há, portanto, resposta metabólica subsequente de perda extensa de massa magra, deprimindo as funções do músculo esquelético e levando, assim, à convalescença e ao elevado risco de adquirir infecções durante o período de recuperação (MARTINDALE & CRESCI, 2001).

Os fatores determinantes para a estimativa de recuperação de pacientes queimados são: idade (> 60 anos) percentual total de superfície corporal queimada (>40%) e a presença ou não da agressão térmica por inalação. O tempo de internação destes pacientes parece estar diretamente relacionado ao percentual de superfície



corporal queimada, sendo que a cada 1% corresponde a 1 dia de internação (BOWER et al, 1995).

### **1.2.6-Estado crítico nas grandes cirurgias**

Segundo Daly et al (1992), as grandes cirurgias resultam em uma série de prejuízos metabólicos e imunológicos que dependerão do tamanho da agressão, da duração da anestesia, da utilização de transfusões sanguíneas, da associação com câncer e do estado nutricional do indivíduo submetido ao procedimento cirúrgico. Índices prognósticos para pacientes cirúrgicos freqüentemente combinam determinantes nutricionais com parâmetros de imunidade celular imediata, o que contribui para afirmar a relação entre as funções fisiológicas e as funções imunológicas (DALY et al, 1995; NAKAMURA et al, 2005).

Grandes cirurgias podem ter profundo efeito sobre o número total de células T, células T supressoras ou citotóxicas e células “natural killer”, que estariam reduzidas no pós-operatório, assim como sobre os macrófagos, as IL-1 e IL-6, e a produção de superóxidos. Também parece haver aumento da produção das prostaglandinas E2, o que contribui para a imunossupressão do paciente. A anestesia, a transfusão sanguínea e os antibióticos prejudicam a função dos monócitos (DALY et al, 1995; O’FLAHERTY & BOUCHIER-HAYES, 1999; NAKAMURA et al, 2005).

Além das alterações imunológicas, o paciente cirúrgico encontra-se suscetível a complicações infecciosas, no caso de pneumonias, de sepse, de feridas infectadas, de abscessos intra-abdominais e outras complicações, em que todas aumentariam significativamente o risco de morbidades, os custos e o risco de mortalidade, principalmente se estes pacientes estiverem com estado nutricional debilitado (SENKAL et al, 1999; SAX, 2001). A desnutrição protéico-energética pré-operatória é fator de risco importante para as complicações durante o pós-operatório (BRAGA, M. et al, 2002b).

O trauma fisiológico promove em grandes cirurgias a atividade simpática e o aumento na secreção de catecolaminas. Ward (2003) confirma que estas alterações levam ao estado hipermetabólico, com conseqüente balanço nitrogenado negativo e

aumento de aproximadamente 10% da taxa metabólica. A resposta metabólica à injúria já no pós-operatório leva a uma redistribuição de macronutrientes endógenos o que causa a depleção dos estoques de gordura corporal e a perda intensa de massa magra (KENLER et al, 1996; Wu et al 2001).

O'Flaherty & Bouchier-Hayes (1999) afirmam que os eventos da cirurgia e o estresse subsequente afetam também o funcionamento do trato gastrointestinal, principalmente se o motivo da cirurgia for a ressecção de tumores no próprio trato gastrointestinal, hipótese em que o estado nutricional do paciente se encontra previamente prejudicado.

A abstinência alimentar pós-cirúrgica acarreta graves conseqüências fisiopatológicas do trato gastrointestinal, como a inibição das secreções digestivas, a diminuição da motilidade intestinal e a circulação esplênica, o aumento da flora bacteriana normal, a atrofia da mucosa intestinal e os outros prejuízos na função do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (DALY et al, 1995).

O suporte nutricional diminui, pois, no pós-operatório, a ocorrência de complicações e infecções e reduz o tempo de internação, além dos custos. Além disto, se o referido suporte nutricional for oferecido tão logo esteja o paciente apto a receber alimentação, ou seja, o mais rápido possível, maiores serão as chances de recuperação clínica. Por fim, mencione-se que esse suporte nutricional minimiza as perdas de massa magra, contribui para a preservação da função de órgãos vitais e para a imunocompetência (DALY et al, 1992; KENLER et al, 1996).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Melhor via de administração e dosagem para imunonutrientes

As diretrizes da Sociedade Européia de Nutrição Parenteral e Enteral (ESPEN) preconizam a via enteral jejunal como via preferencial para o paciente crítico, desde que haja fácil acesso, baseadas em diversos estudos que comprovam resultados positivos de nutrição enteral precoce por esta via no pós-operatório (Kreymann et al, 2006). Estas mesmas diretrizes contra indicam a nutrição enteral com imunonutrientes para pacientes com sepse grave ou *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), um escore utilizado para avaliar a gravidade da doença proposto por Knaus et al (1985), superior a 15.

Nas duas últimas décadas, o campo da imunologia experimentou crescimento extraordinário e se expandiu amplamente em toda área médica, assim como na nutrição clínica. Diversos estudos procuraram demonstrar o papel da nutrição sobre o complexo sistema imune em pacientes críticos. A suscetibilidade desses pacientes a ferimentos, complicações infecciosas, falência de órgãos entre outros acometimentos, foi fundamental para fomentar a utilização da nutrição na tentativa de amenizar tais intercorrências (SCHLOERB, 2001).

As pesquisas passaram a avaliar a via de administração mais adequada, entre parenteral e enteral, em pacientes críticos. Kenler et al (1996) reafirmam, então, que a via gastrointestinal era a melhor rota para infusão de nutrientes em pacientes cirúrgicos. A utilização de dietas enterais evita a atrofia da mucosa gastrointestinal e subseqüentes infecções por translocação bacteriana através da circulação portal e linfática do hospedeiro. Dessa forma, a nutrição enteral passa a ser a melhor via de acesso, uma vez que mantém a integridade da barreira intestinal e diminui as taxas de infecção (DALY, 1992; BOWER et al, 1995; KDUSK et al, 1996). Desta maneira, a via de alimentação torna-se capaz de modular a resposta inflamatória e metabólica desses pacientes (KENLER et al, 1996; BRAGA et al, 1998a).

Quando a disfunção imune é causada pela desnutrição, a intervenção nutricional é capaz de reverter o estado anérgico, o peso corporal, a quantidade de proteína sérica e tecidual e a função imunológica (DALY et al, 1988).

A nutrição enteral começou a ser investigada por ter um papel modulador sobre o sistema imunológico de pacientes em estado crítico. Nutrientes específicos com efeitos imunológicos foram acrescentados a fórmulas padronizadas já utilizadas, na tentativa de obter os supostos benefícios na modificação da resposta imunológica (MONTEJO et al, 2003).

Os nutrientes mais consumidos durante os processos imunológicos nos pacientes críticos foram investigados *in vitro* e *in vivo*. Pesquisadores determinaram quais seriam os possíveis nutrientes capazes de contribuir na recuperação dos pacientes. Montejo et al (2003) afirmam que estes nutrientes passaram a ser denominados nutracêuticos ou farmaconutrientes. Foram assim denominados porque possuem a capacidade de modular a resposta inflamatória e por exigirem doses bem maiores do que as recomendadas pela FDA/1985 para a obtenção de benefícios imunológicos (KIRK & BARBUL, 1990; SENKAL et al, 1997). Dessa forma, Alvarez & Morbarthan (2003) revisando a literatura, consideraram o termo “Farmacologia Nutricional” o mais adequado para esse tema.

Schloerb (2001) enumera estes imunonutrientes por meio de revisão literária, lembrando que os nutrientes mais estudados, e com potenciais efeitos benéficos na recuperação de pacientes críticos, são a arginina, a glutamina, os nucleotídeos e os ácidos graxos poliinsaturados da série n-3. “O valor destes nutrientes na alimentação enteral pode ser de preservar o sistema imune de pacientes submetidos a condições que resultam em imunossupressão” (DALY et al 1992). Estes nutrientes passaram a ser estudados especificamente como imunomoduladores, o que resultou em alterações e efeitos no estado de pacientes críticos (KENLER et al, 1996; KDUSK et al, 1996; ATKINSON et al, 1998; SENKAL et al, 1999; BEALE et al, 1999).

Os imunonutrientes não possuem ação imediata, os seus efeitos precisam de uma semana ou mais para realmente serem demonstrados (SENKAL et al, 1997). Daly et al (1988) mostraram que a suplementação enteral de L-arginina em pacientes cirúrgicos melhorava a função das células T já no primeiro dia de pós-operatório; mas, a melhora só era significativa após sete dias da cirurgia.

Schilling et al (1996) concluem que a dieta enteral contendo imunonutrientes deve ser ofertada ao paciente crítico assim que ele tiver condições de recebê-la, ou seja, o mais cedo possível, a fim de que os efeitos sobre o sistema imune possam ser prontamente alcançados. O suporte nutricional iniciado imediatamente após cirurgias

previne a perda de peso e favorece o balanço nitrogenado positivo (SENKAL et al, 1997).

De acordo com Bistian & McCowen (2006), a utilização de dietas imunomoduladoras com concentração de arginina inferior a 6 g/l tem sido associada a resultados negativos e superiores a 12 g/l a resultados positivos. O autor acrescenta ainda que não existem estudos em humanos demonstrando efeitos benéficos da utilização de nucleotídeos, exceto para lactentes. No que diz respeito à utilização de ácidos graxos da família n3, os autores acrescentam que a quantidade necessária, sob a forma de ácido eicosapentaenóico (EPA) ou ácido docosahexaenóico (DHA), para a efetividade da imunonutrição, está em torno de 1g/dia.

Desde a década de 1980, inúmeros trabalhos de investigação buscam esclarecer os potenciais efeitos destes nutrientes imunomoduladores. Com efeito, esses trabalhos tentaram determinar as doses a serem utilizadas para pacientes sépticos, traumatizados, queimados e cirúrgicos. Segundo Montejo et al (2003) em sua metanálise, que é a mais recente em pacientes críticos em geral, os resultados obtidos pela maioria destes trabalhos são controversos e precisam ser revistos especialmente no que dizem respeito à utilização destes nutrientes para pacientes sépticos.

## **2.2 - Nutrientes Imunomoduladores**

### **2.2.1-Arginina**

O ácido pentanóico, ou L-arginina, é um aminoácido dibásico condicionalmente essencial. Na dieta mista tipicamente ocidental, aproximadamente 5,4% do total de proteínas consumidas são de arginina. Em circunstâncias normais, este aminoácido é sintetizado endogenamente a partir da citrulina. Em contrapartida, em situações de estresse como as verificadas durante o crescimento, enfermidades ou estresse metabólico, a produção endógena se torna insuficiente para atingir as demandas corporais. Nessas condições, a suplementação exógena é requerida para o ótimo funcionamento do sistema imune (DALY, 1988; KIRK & BARBUL, 1990; BOWER et al, 1995; SCHLOERB, 2001).

O interesse pela utilização deste aminoácido como substância imunomoduladora surgiu justamente pela sua ação promotora da cicatrização. Sugeriu-se que a suplementação de arginina poderia contribuir na maturação e na diferenciação de células T, o que independe da presença do timo (KIRK & BARBUL, 1990; BOWER et al, 1995). Diversos estudos demonstram a capacidade deste nutriente sobre o sistema imune e a respostas de células mononucleares sanguíneas à mitógenos e aos antígenos. Além disso, contribui para menores perdas de células T helper e para a blastogênese linfocitária – o que acontece normalmente – após cirurgias eletivas (DALY et al, 1988; DALY et al 1995).

Daly et al (1988), suplementando L-arginina em dieta padrão a pacientes submetidos a cirurgias eletivas, demonstraram rápida recuperação na função normal de células T, mensuradas *in vitro*, além de ter aumentado a quantidade de células T com fenótipo CD4.

A suplementação de arginina melhora os mecanismos que fazem parte do processo de cicatrização de feridas. O mecanismo envolvido neste efeito parece estar relacionado com a síntese e a deposição de colágeno. Sabe-se que ao redor da ferida há grande quantidade de arginase e ornitina livre. Esta última substância corresponde a um aminoácido que parece compartilhar com alguns dos benefícios da arginina. Tais benefícios não apenas se envolvem na síntese de colágeno, mas também na manutenção do balanço nitrogenado positivo. Já se sabe que a ornitina é necessária à síntese de prolina (KIRK & BARBUL, 1990).

Procurando compreender o mecanismo de ação da arginina no fechamento e na cicatrização de feridas, foi estudada a produção de uma substância denominada óxido nítrico. Esta é derivada da citrulina, cuja síntese depende de arginina. O óxido nítrico parece contribuir para o fechamento das feridas. Esta substância está presente em macrófagos e neutrófilos que são células predominantes nas primeiras fases de fechamento das feridas. Sua ação está relacionada hipoteticamente a mudanças favoráveis na hemodinâmica local microvascular das feridas, o que dependeria, da mesma forma, da arginina (KIRK & BARBUL, 1990).

A arginina parece influenciar também na síntese de hormônios como o hormônio de crescimento, insulina, glucagon, prolactina e somatomedina – o que também parece melhorar a produção de colágeno e contribuir para o fechamento de feridas (DALY et al, 1988; KIRK & BARBUL, 1990; DALY et al, 1995). O mecanismo que envolve a

produção destes hormônios – com a arginina - foi elucidado na década de 1990. Sabe-se, por exemplo, que o hormônio do crescimento intensifica o anabolismo e a síntese de colágeno. A relação entre a síntese das glândulas com a arginina foi relacionada à presença de óxido nítrico nestas glândulas e, conseqüentemente, à ação do óxido nítrico no sistema nervoso central (KIRK & BARBUL, 1990).

O fato de ser um dos aminoácidos com grande conteúdo de nitrogênio contribui na melhora do balanço nitrogenado em pacientes críticos. Acredita-se que o requerimento de arginina aumente aproximadamente 2 a 3 vezes em situações de catabolismo intenso e perdas significativas de massa magra. Por outro lado, alguns estudos concluíram que altas doses deste nutriente podem ter resultados adversos aos benefícios alcançados por outros. Sintomas gastrointestinais não freqüentes como distensão abdominal e diarreia foram relatados em estudos com altas doses de arginina (KIRK & BARBUL, 1990). Estudos encontraram elevadas taxas de mortalidade na utilização de dietas enterais suplementados com arginina em pacientes sépticos (GALBÁN et al, 2000; Heyland et al, 2001a; SAX, 2001; HEYLAND et al, 2001b; MONTEJO et al, 2003)

A suplementação de L-arginina é considerada segura pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1984. Note-se que diversas fórmulas enterais contêm L-arginina em sua composição, podendo chegar até 15 g/L (SCHLOERB, 2001). Kirk & Barbul (1990) fizeram revisão sobre o papel da arginina no trauma, sepse e injúrias, e concluíram que sua utilização não seria tóxica se utilizada na dose farmacológica de 500 mg/kg/dia. Confirmaram também os múltiplos benefícios biológicos e terapêuticos para justificar sua utilização na prática clínica em pacientes críticos cirúrgicos, queimados, sépticos e traumatizados. (KIRK & BARBUL, 1990).

### **2.2.2-Ácido Graxo da família n-3**

Ácidos graxos são os maiores componentes da membrana celular. Suas funções estão envolvidas na dilatação e na contração da membrana, na função dos receptores de membrana e na divisão e no crescimento celular (DALY et al, 1995; SCHLOERB, 2001).

Os ácidos graxos n-3 são encontrados em grande quantidade no óleo de peixe e de canola. A adição em fórmulas enterais tem beneficiado pacientes em estado crítico. Este nutriente, nas formas denominadas eicosapentaenóica (EPA) e docosahexaenóica (DHA), estimulariam a função imune dos indivíduos pela competição com o ácido aracdônico pelo metabolismo ciclo-oxigenase que ocorre na membrana celular (SENKAL et al, 1999). Garrel et al (1995) citam, em pesquisas realizadas com pacientes queimados, que o ácido aracdônico – membro da família n-6 -, quando usado em altas quantidades, eleva a supressão da função imune e promove inflamação. Dessa forma, a relação na quantidade destes nutrientes na dieta saudável e principalmente em fórmulas enterais é fundamental. (FURUKAWA et al, 1999).

O conteúdo de ácidos graxos pode prejudicar a proliferação de células T, a adesão intercelular, a fluidez da membrana celular e a produção de citotoxinas e eicosanóides. Com relação aos eicosanóides, é sabido que eles participam da síntese de prostaglandinas e leucotrienos; em especial quanto às séries 2 (PGE2) e 4 (LTE4) respectivamente, que promovem, quando em quantidades elevadas, a imunossupressão e a inflamação. Em contra partida, as séries 3(PGE3) e 5(LTE5) das mencionadas substâncias são menos inflamatórias e não deprimem a função imune. Nesse sentido, percebe-se quão importante é a imunonutrição, uma vez que, a maior oferta de ácidos graxos n-6 eleva a síntese de PGE2 e LTE4; enquanto a maior oferta de ácidos graxos n-3 eleva a síntese de PGE3 e LTE5 (Daly, 1992; BOWER et al, 1995; GARREL et al, 1995; DALY et al, 1995; KENLER et al, 1996; SENKAL et al, 2005).

Para Daly (1992) e Bower et al (1995) os ácidos graxos n-3 também poderiam ser responsáveis por outras alterações, além das já mencionadas, a saber: funções celulares como a fagocitose dos macrófagos, produção de IL-1 e produção de superóxidos. Aumentar a oferta de ácidos graxos ômega-3 parece estar relacionada com a supressão da secreção IL-1 $\beta$  por células mononucleares, células de Kupffer e macrófagos (DALY et al, 1995).

Furukawa et al (1999) em estudo realizado com pacientes submetidos à esofagectomia, suplementaram o grupo estudado com 1,8 g/dia de ácido eicosapentaenóico (EPA) por via oral ou enteral em adição à nutrição parenteral total com emulsão de óleo de soja oferecida a ambos os grupos, e concluíram que a suplementação deste nutriente reduz a resposta ao estresse, melhora o metabolismo protéico e previne a imunossupressão.



### **2.2.3-Nucleotídeos**

Os nucleotídeos fazem parte da estrutura das moléculas do ácido desoxiribonucleico (DNA) e do ácido ribonucleico (RNA). A função desse substrato está relacionada à maioria das atividades do organismo como catálises, transferência de energia, coordenação hormonal, entre outras (SCHLOERB, 2001).

No organismo, os nucleotídeos são obtidos pela reciclagem de células mortas, e também pela alimentação. A produção de nucleotídeos novos é complexa e demanda gasto de energia excepcional. A suplementação deve ser realizada principalmente em situações de estresse e crescimento acelerado, evitando, assim, diminuição na replicação de células de crescimento da mucosa gastrointestinal, de linfócitos e de macrófagos (SCHLOERB, 2001). Os nucleotídeos, especialmente o uracil, parecem estar relacionados diretamente com a maturação e desenvolvimento normais de linfócitos (DALY, 1992; BOWER et al 1995; DALY et al 1995)

Uma alimentação mista oferece aproximadamente 1 a 2 g de nucleotídeo por dia. A suplementação dietética é comum em fórmulas enterais e principalmente em fórmulas infantis (SCHLOERB, 2001).

### **2.2.4-Glutamina**

A glutamina, assim como a arginina, é chamada condicionalmente essencial. Isto significa que o organismo humano é capaz de sintetizá-la em condições normais, apenas necessitando suplementação em situações como o estresse ou em fase de crescimento. A mais importante função deste substrato é a de nutrir células da mucosa gastrointestinal - enterócitos e colonócitos - e células do sistema imunológico - linfócitos e macrófagos -, atuando como “combustível” para o metabolismo destas células, o que contribui para acelerar o processo de replicação celular (KIRK & BARBUL, 1990; SCHLOERB, 2001).

O aminoácido citado possui quantidade considerável de nitrogênio e atua como componente precursor do antioxidante glutathione. Indivíduos saudáveis possuem glutamina em grande quantidade, localizada principalmente no músculo esquelético. No fígado, este aminoácido é utilizado para síntese de proteínas viscerais; no rim, serve de substrato para a produção de amônia (SCHLOERB, 2001).

Durante o estresse, a demanda corporal de glutamina pelo fígado, rim e intestinos excedem os estoques, o que torna premente a suplementação exógena. Sem a suplementação, os níveis plasmáticos de glutamina se esgotam rapidamente. Em seguida, o organismo começa a utilizar proteína tecidual para produção deste aminoácido a partir da transaminação do  $\alpha$ -cetoglutarato gerado durante o ciclo de Krebs. O efeito catabólico e a depleção muscular podem ser evitados por meio da suplementação de glutamina. A administração enteral de glutamina ajuda a minimizar a atrofia da mucosa intestinal que é associada à utilização de Nutrição Parenteral Total (NPT) (KIRK & BURBAL, 1990; SCHLOERB, 2001).

Houdjijk et al (1998), investigando as propriedades imunomoduladoras da glutamina em paciente com trauma, ofereceram 16 g do aminoácido a um dos grupos e 2 g a um outro grupo de indivíduos. Os pacientes que receberam a dieta com maior quantidade de glutamina experimentaram redução nos casos de pneumonia, bacteremia e sepse quando comparadas ao grupo que recebeu glutamina em menor quantidade. As dietas enterais comercializadas, todavia, não podem conter a quantidade sugerida pelo estudo, pois a estrutura da molécula parece ser pouco estável.

Houdjijk et al (1999), em outro estudo em que se utilizou glutamina na recuperação de pacientes traumatizados, investigaram as mudanças endócrinas e metabólicas deste nutriente. Apesar de terem observado uma quantidade menor das morbidades infecciosas entre os pacientes com suplementação de glutamina, ela parece não influenciar a resposta endócrina e metabólica dos pacientes em estado crítico por trauma.

Uma pessoa saudável consome aproximadamente 10% do total de proteínas por dia em glutamina. Saliente-se que as fórmulas enterais comerciais contêm até 10 g do aminoácido por litro de dieta. Schloerb (2001) sugere que novas tecnologias seriam capazes de hidrolisar a glutamina para enriquecer dietas enterais.

### 3 IMUNONUTRIÇÃO EM PACIENTES CRÍTICOS: VINTE ANOS DE DISCUSSÃO

Até a década de 1980, diversos cientistas apostaram na utilização de nutrientes que pudessem contribuir na recuperação de pacientes críticos de forma isolada. A observação de parâmetros físicos, bioquímicos e imunológicos permitiu investigar o estado clínico, metabólico – consequentemente nutricional – e imunológico de indivíduos com trauma, sepse, injúria térmica e submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos.

A partir do momento em que são concretizados os mecanismos de ação de cada um dos imunonutrientes – arginina, glutamina, nucleotídeos e ácidos graxos da família n-3 – os estudos ampliaram seus alcances. De fato, os pesquisadores testaram os imunotrientes de maneira combinada em dietas enterais.

Diversos resultados foram apresentados pelas pesquisas durante as últimas duas décadas. Divergências e contradições estão relacionadas aos achados clínicos, metabólicos e imunológicos quanto à utilização destes nutrientes.

Para investigar os efeitos imunológicos e metabólicos da arginina em pacientes cirúrgicos, Daly et al (1988) conduziram um ensaio clínico comparando a suplementação de 25 g de L - arginina a quantidade isonitrogenada de L - glicina em 30 pacientes com câncer submetidos a grandes cirurgias e observaram balanço nitrogenado positivo apenas no grupo suplementado, além de aumento de resposta linfocitária à estimulação com concavalina A e aumento do fenótipo T CD4 no pós-operatório.

Em 1991, outro estudo conduzido por Cerra et al em pacientes críticos, comparou uma dieta suplementada com arginina, óleo de peixe e RNA, Impact ®, à dieta padrão para avaliar possíveis efeitos sobre a função imune e observaram importante estimulação da proliferação linfocítica in vitro.

Daly (1992) realizou estudo pioneiro em pacientes submetidos à gastrectomia, onde foi comparada a utilização de fórmula enteral suplementada com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 com fórmula padrão. Sua proposta era analisar os resultados imunológicos, metabólicos e clínicos em 85 pacientes submetidos a grandes cirurgias por câncer do trato gastrointestinal superior.

Dos resultados obtidos por Daly (1992) é relevante o fato de que os pacientes do grupo da dieta enteral suplementada receberam quantidade média de nitrogênio maior que o grupo da dieta padrão. Conseqüentemente, o grupo que recebeu maior carga de nitrogênio apresentou balanço nitrogenado significativamente maior. Os parâmetros imunológicos analisados foram os seguintes: índice de estimulação de linfócitos por concavalina A (Con A) e fitohemoglobina A (PHA), blastogênese linfocitária, análise de fenótipos linfocitários e percentual de expressão antigênica de classe II de linfócitos e macrófagos. Estes parâmetros foram similares entre os dois grupos, mas a resposta das células T só conseguiu retornar aos níveis normais no grupo de pacientes com suplementação. Entre as complicações, foi significativamente maior o número infecções e de complicações na ferida cirúrgica no grupo que recebeu a dieta padrão (37%), em relação ao que recebeu a dieta suplementada (11%). A média do tempo de internação dos pacientes que receberam dieta enteral imunomoduladora foi significativamente menor em relação ao grupo que recebeu dieta enteral padrão ( $15,8 \pm 5,1$  vs.  $20,2 \pm 9,4$  dias, respectivamente,  $p = 0,01$ ).

Daly (1992) concluiu, assim, que nutrientes específicos podem trazer benefícios metabólicos e imunológicos particulares, além de serem fundamentais para a homeostase dos pacientes imunossuprimidos devido à cirurgia, às transfusões de sangue, à sepse, à injúria severa ou ao câncer. O autor sugeriu, ainda, que mais estudos deveriam ser realizados com populações mais apropriadas e melhor selecionadas de pacientes, a fim de determinar as doses exatas de cada nutriente a ser suplementado e se garanta a redução das morbidades associadas.

Dois estudos em pacientes traumatizados publicados em 1994 indicam benefícios da utilização da dieta com imunonutrientes nesta população. Brown et al (1994) randomizaram 41 pacientes para receber dieta enteral suplementada com arginina, ácido  $\alpha$ -linolênico de óleo de canola e  $\beta$ -caroteno ou controle com dieta enteral padrão. Estes autores observaram redução de complicações infecciosas no grupo tratado com a dieta suplementada.

O outro estudo, o de Moore et al (1994) foi conduzido em cinco centros, onde foram randomizados 114 indivíduos traumatizados para receber Immun-Aid<sup>®</sup> ou controle Vivonex<sup>®</sup> como dieta padrão. Houve redução na incidência de abscesso abdominal e da incidência de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos no grupo com imunonutrição.

Bower et al (1995) publicaram importante trabalho, que tinha por objetivo comparar a administração da fórmula enteral *Impact*<sup>®</sup> suplementada com arginina, nucleotídeos e óleo de peixe - fonte de ácidos graxos n-3 – com a dieta padrão comum *Osmolite HN*<sup>®</sup>, em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo (UTI). A proposta era realizar estudo com amostra de pacientes (n = 326) considerados críticos por trauma, cirurgias ou sepse, os quais foram classificados de acordo com a gravidade e o risco do quadro clínico. Esta classificação foi realizada através do método *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) proposto por Knaus et al (1985) e do *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS) proposto por Cullen et al (1974) e revisto por Keene & Cullen (1983) para avaliar a necessidade de intervenção terapêutica. A dieta era iniciada 48 horas após a entrada do paciente na UTI. Dos resultados, vale ressaltar que os pacientes que receberam a fórmula suplementada apresentaram tempo de estada hospitalar significativamente menor e a incidência de infecções foi também significativamente reduzida neste grupo principalmente em pacientes admitidos com sepse no hospital (BOWER et al, 1995).

Considerando que os benefícios da utilização de dietas com os nutrientes arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3, permaneciam sem explicação, Daly et al (1995) continuaram investigando os efeitos da dieta imunomoduladora. Nesse estudo, foram randomizados 60 pacientes submetidos a grandes cirurgias de diversas modalidades – esôfago, estômago e pâncreas. As dietas, iniciadas no primeiro dia de pós-operatório, foram padrão e suplementada com imunonutrientes. Os autores analisaram parâmetros nutricionais e séricos das complicações e dos resultados clínicos durante um mês de pesquisa. Entre os resultados significativos foram encontrados os níveis plasmáticos e celulares de ácidos graxos n-3 elevados em relação aos de prostaglandinas E2, que diminuíram significativamente. Isso ocorreu, no entanto, em ambos os grupos estudados. A dieta suplementada estava associada também à diminuição da ocorrência de complicações infecciosas de feridas e à diminuição do tempo de internação dos pacientes cirúrgicos quando comparados àqueles que receberam a dieta padrão.

Garrel et al (1995) estudaram 43 pacientes queimados para avaliar o efeito de dietas pobres em lipídios, com ou sem óleo de peixe, no metabolismo proteico, morbidade e tempo de cuidado em pacientes gravemente queimados. Os pacientes com dieta hipolipídica apresentaram menor incidência de pneumonia, menor incidência de

infecções e menor tempo de internação hospitalar. No entanto, a adição de óleo de peixe não promoveu benefícios adicionais à dieta hipolipídica.

Em 1996, a nova fórmula enriquecida com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 (Impact<sup>®</sup>) continuava a ser utilizada na tentativa de se obter melhores resultados clínicos e imunológicos em pacientes cirúrgicos. Dessa vez, os resultados da utilização da dieta suplementada foram comparados com os resultados de dieta enteral padrão e com a solução parenteral hipocalórica e hipolipídica (SCHILLING et al, 1996). Foram randomizados 45 pacientes em unidade de terapia intensiva e submetidos à grande cirurgia eletiva gastrointestinal por câncer. O objetivo principal do estudo foi verificar se modificações nutricionais apropriadas poderiam influenciar favoravelmente na resposta imunológica de pacientes cirúrgicos. O cateter nasoduodenal, ou nasojejunal, foi posicionado durante a cirurgia e a dieta enteral foi iniciada assim que possível. Os parâmetros analisados foram: estado nutricional – perda de peso corporal –, tempo de estada pós-operatória, tempo de estada em unidade de terapia intensiva, complicações infecciosas, sepse, perda de sangue, calorias e nitrogênio ingeridos. Também foram analisados os parâmetros imunológicos como expressão fenotípica, proliferação e atividade fagocitária de monócitos e granulócitos. Os resultados foram significativamente diferentes apenas entre os grupos que receberam dieta enteral e parenteral. A dieta suplementada diminuiu de maneira significativa o percentual de monócito, granulócitos e linfócitos, o que sugeriu um baixo nível de resposta imunológica. Entre os pacientes que receberam as dietas enterais, todavia, os resultados imunológicos não foram significativamente diferentes. (SCHILLING et al, 1996).

A partir deste momento os pesquisadores se perguntaram se os efeitos benéficos alcançados estariam relacionados de fato aos nutrientes adicionados com intenção de modular a resposta imunológica e os resultados clínicos de pacientes críticos, ou, ainda, se estes estariam relacionados ao aporte protéico e calórico conseqüentemente superior nas dietas suplementadas.

No mesmo ano, Kudsk et al (1996) realizaram um trabalho com a suplementação dos quatro nutrientes imunomoduladores – arginina, glutamina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 – em comparação com a dieta padrão. A proposta era comparar, no entanto, os resultados entre dietas que finalmente oferecessem aos pacientes a mesma quantidade de nitrogênio e calorias. Houve, então, a preocupação de eliminar o critério que

influenciava consideravelmente as suspeitas em relação aos resultados encontrados entre os estudos realizados até este período.

Participaram do estudo pacientes com agressões graves. Eles foram avaliados quanto às complicações sépticas, à necessidade de antibióticos, ao tempo de internação em unidade de terapia intensiva e hospitalar total, além dos custos durante todo o tratamento. Os pacientes foram randomizados para receber dieta padrão isocalórica e isoprotéica em relação à dieta suplementada. Mencione-se que um terceiro grupo foi utilizado como controle, o qual não recebeu as fórmulas anteriormente citadas. Este grupo controle não tinha condições de receber alimentação pela gravidade das agressões e participaram do estudo, segundo os autores, devido a críticas a outros trabalhos e por questões éticas (KUDSK et al, 1996).

Entre os grupos não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os parâmetros bioquímicos analisados – albumina, pré-albumina, transferrina, bilirrubina, contagem de leucócitos, uréia, creatinina, glicose, triglicerídeos e outros. Os pacientes que receberam dieta suplementada apresentaram redução significativa no número de complicações sépticas e de abscessos intra-abdominais, comparados aos pacientes que receberam dieta padrão. Esta redução influenciou diretamente na diminuição da necessidade de antibiótico-terapia e indiretamente na redução do tempo de permanência em UTI e hospitalar. É interessante ressaltar que o tempo de ventilação mecânica diminuiu 55% nestes pacientes, em comparação com os que receberam dieta padrão isocalórica e isoprotéica (KUDSK et al, 1996).

O estudo recomendou a utilização de dietas imunomoduladoras apenas em pacientes críticos com alto risco de desenvolver sepse. Este trabalho pôde confirmar, contudo, outras publicações no que tange à utilização de dietas especiais contendo nutrientes específicos e que seriam capazes de diminuir o tempo de internação, ventilação mecânica, complicações infecciosas e, principalmente, o risco de morbidades por sepse e os custos com o tratamento. Estes seriam importantes benefícios que impulsionariam e justificariam a utilização destas dietas especialmente enriquecidas em pacientes críticos com alto risco de desenvolver sepse (KUDSK et al, 1996).

Klein et al (1997) realizaram uma revisão da literatura a respeito do suporte nutricional na prática clínica. Entre as diversas condutas descritas pelo grupo de investigadores, estava o suporte nutricional em pacientes críticos para o qual são comentados alguns estudos e resultados encontrados até o momento. Destacaram que,

em pacientes com sepse, o suporte nutricional enteral enriquecido com aminoácidos, principalmente, parecia não diminuir as taxas de mortalidade; enquanto que para injúrias térmicas o suporte nutricional enteral com imunonutrientes diminuiu o tempo de hospitalização e o número de infecções. Esta revisão deixou claro que os estudos realizados até aquele ano compararam a utilização de dietas imunomoduladoras com teores de aminoácidos e calorias maiores em relação às dietas padrões utilizadas para comparação entre os pacientes.

Senkal et al (1997), estudaram 164 pacientes submetidos a cirurgias no trato gastrointestinal superior por câncer, internados em UTI. A proposta deste trabalho foi determinar se a alimentação enteral imuno-enriquecida logo após o procedimento cirúrgico desses pacientes resultaria em melhor recuperação clínica, diminuição das complicações por infecções e feridas e diminuição dos custos do tratamento; quando comparadas à dieta enteral padrão isocalórica e isoprotéica controle. A fórmula especial possuía arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 (Impact<sup>®</sup>). As dietas foram infundidas via jejunostomia e iniciadas 12 a 24 horas após a cirurgia.

As complicações infecciosas nesse estudo foram definidas como sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica, pneumonia, infecção do trato urinário, infecções nos ferimentos e fístula. As complicações foram classificadas em precoces, ocorridas nos primeiros cinco dias pós-operatórios, e tardias, ocorridas após o quinto dia pós-operatório. Esta classificação foi justificada por estudos prévios que relataram o surgimento das complicações em períodos diferentes, o que sugere que a intervenção nutricional precoce poderia influenciá-las. (SENKAL et al, 1997).

O custo com o tratamento dos pacientes é ponto importante a ser considerado nesse trabalho. Está entre os primeiros estudos a relatar como foram estimados os gastos com os pacientes para justificar as vantagens da utilização de dietas imunomoduladoras sobre as demais dietas. Para esse parâmetro, dados foram coletados através de relatos médicos de cada paciente estudado, mas somente àqueles que desenvolveram complicações. Além das complicações, serviços prestados foram relatados e classificados em: a) intervenções cirúrgicas, procedimentos emergenciais e anestésias; b) serviços e consultas médicas; c) ventilação mecânica, suporte nutricional e diálise; d) radiografias e ultrasonografias; e) fisioterapia; e, f) medicamentos como antibióticos. Os custos foram calculados de acordo com as tarifas cobradas pelos hospitais da Alemanha na época em que este estudo foi realizado (SENKAL et al, 1997).



Todos os pacientes puderam alcançar balanço nitrogenado positivo em até uma semana. Praticamente não ocorreram complicações gastrointestinais em ambos os grupos. O tempo de permanência na UTI foi consideravelmente menor, mas não estatisticamente significativo entre os pacientes que receberam a fórmula experimental em comparação com aqueles que receberam a fórmula padrão. O número de complicações precoces foi praticamente igual entre os grupos, enquanto que o número de complicações tardias foi significativamente menor no grupo que recebeu dieta experimental. Isso sugere, portanto, que é necessário ofertar quantidade considerável de dieta com imunonutrientes para se obter os efeitos imunológicos (SENKAL et al, 1997).

Os autores comparam seus dados com os resultados encontrados por Daly (1992) em relação ao tempo de permanência em UTI. Os estudos possuíam semelhantes populações, procedimentos cirúrgicos e dieta experimental, sendo que Daly (1992) relatou ter encontrado tempo menor em seus pacientes que receberam dieta experimental em relação aos pacientes de Senkal et al (1997). O autor deste último trabalho procurou justificar seus resultados pelas diferentes condutas, cuidados médicos e sistema de saúde existente na Alemanha uma vez que seu estudo foi conduzido nos Estados Unidos.

Uma comparação entre o estudo de Senkal et al (1997) e o estudo realizado por Bower et al (1995), no qual também foi utilizada a mesma fórmula experimental, o segundo apresentou significativa redução no tempo de permanência hospitalar. No entanto, Bower et al (1995) definiu o tempo de permanência hospitalar como o número de dias desde o dia do procedimento cirúrgico no hospital até a data atual da saída, desconsiderando, pois, os dias de internação pré-operatória para diagnóstico, assim como os dias pós-operatórios, em que os pacientes eram hospitalizados por razões de reabilitação para terapias curtas. O primeiro autor considerou o tempo de internação pré-operatória na determinação do tempo de permanência hospitalar.

Quanto aos custos, Senkal et al (1997) concluíram que, apesar da redução do número de complicações e conseqüente redução nos gastos com o tratamento dos pacientes, o dispêndio com a dieta imunomoduladora foi substancialmente elevado, superando a redução de custos com as complicações. Este fato não contribuiu para a utilização da dieta.

Com a finalidade de avaliar se a utilização de nutrição enteral precoce com imunonutrientes, Impact<sup>®</sup>, no pós-operatório de câncer no trato gastrointestinal

superior diminuía mortalidade, morbidade e tempo de permanência hospitalar, Heslin et al (1997), conduziram ensaio clínico com 195 pacientes, onde o grupo de intervenção recebeu a dieta imunomoduladora via jejunostomia e o grupo controle nutrição parenteral até a possibilidade da utilização da via oral. Os autores não observaram benefícios no grupo de intervenção, no que dizia respeito a complicações infecciosas e mortalidade.

De maneira surpreendente, Mendez et al (1997) observaram aumento no tempo de ventilação mecânica e de internação hospitalar em pacientes traumatizados tratados com imunonutrição. No entanto, este estudo utilizou uma dieta enteral padrão, Osmolite HN<sup>®</sup> em ambos os grupos, com adição de módulo protéico no grupo controle para que as formulações ficassem isonitrogenadas, e adicionou arginina e óleo de canola no grupo experimental. O conteúdo de glutamina foi o mesmo nas formulações e o conteúdo de arginina presente nas duas formulações foi muito próximo, 3,5 g/l na dieta padrão e 6,6 g/l no grupo experimental.

Atkinson et al (1998) realizaram pela primeira vez um estudo com uma população de pacientes críticos em geral internados em hospitais e em UTIs, os quais receberam dieta suplementada com arginina, nucleotídeo e ácidos graxos n-3 (Impact<sup>®</sup>) ou dieta padrão. A amostra de 390 pacientes distribuídos em ambos os grupos, era muito heterogênea, no que diz respeito à gravidade da doença, e apenas 101 indivíduos (50 no grupo de intervenção e 51 no grupo controle) foram alimentados com sucesso recebendo mais de 2.5 l de dieta nas primeiras 72 horas. Os pacientes internados em UTI e que foram capazes de tolerar a fórmula experimental precocemente, apresentaram redução significativa na necessidade de ventilação mecânica, o que foi associado a uma redução significativa no tempo de hospitalização. Segundo os autores, o modelo de regressão linear utilizado para analisar os resultados do estudo sugere que o suporte nutricional enriquecido é mais importante para a recuperação de pacientes críticos, em geral, do que a rápida intervenção nutricional. Sugerem, também, que a qualidade dos nutrientes que fazem parte da dieta tem maior relevância do que a quantidade de nutrientes oferecida a esta classe de enfermos. Não foi possível relatar o número de infecções pela dificuldade do diagnóstico, apenas a pneumonia, por ter sido mais freqüente e por estar associada à necessidade de ventilação mecânica. Em relação à mortalidade, a taxa foi maior entre os pacientes que receberam dieta experimental do que entre os pacientes que receberam dieta padrão, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. O estudo

concluiu que a administração de dieta imunomoduladora na população geral de pacientes críticos não alterou as taxas de mortalidade (ATKINSON *et al*, 1998).

Braga et al (1998a) randomizaram pacientes cirúrgicos para receber alimentação padrão concomitante com a dieta enteral imunomoduladora (Impact<sup>®</sup>) como suplemento oral, durante sete dias antes da realização da cirurgia e reiniciada seis horas após a cirurgia ou dieta imuno-enriquecida apenas seis horas após a cirurgia. Ambos receberam a dieta durante sete dias de pós-operatório. Foram mensuradas variáveis imunológicas, proteínas séricas e níveis de arginina plasmática. Dos resultados mais importantes, os níveis de IL-2 e o teste de hipersensibilidade cutânea foram significativamente elevados logo após a cirurgia nos pacientes que receberam a dieta enteral no pré-operatório.

O trabalho concluiu que a imunonutrição pré-operatória foi capaz de modular a resposta imunológica e inflamatória após a cirurgia.

No mesmo ano Braga et al (1998b) randomizaram 166 pacientes submetidos à cirurgia curativa para tratamento de câncer gástrico e pancreático em três grupos: o primeiro recebeu fórmula enteral padrão, o segundo recebeu fórmula enriquecida com arginina, RNA e n-3, Impact<sup>®</sup>, e o terceiro recebeu nutrição parenteral total. Os objetivos dos autores foram avaliar se a nutrição enteral seria uma alternativa à parenteral após grandes cirurgias abdominais e investigar se a formulação com nutrientes imunomoduladores promoveria benefícios clínicos quando comparada à dieta enteral padrão ou nutrição parenteral total. Os autores concluíram que a nutrição enteral era uma alternativa à nutrição parenteral total no pós-operatório destes pacientes e observaram maior benefício nos pacientes desnutridos e hemotransfundidos.

Utilizando a mesma dieta imunomoduladora, Impact<sup>®</sup>, Weimann et al (1998) avaliaram a incidência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) em 29 pacientes após trauma grave. Os autores observaram redução na incidência de SIRS e SDMO no grupo tratado com imunonutrição.

Neste mesmo ano, Houdjijk et al (1998) publicaram ensaio clínico em que 60 indivíduos traumatizados foram randomizados para receber dieta enteral com 15 g /l de glutamina e 4,3 g/l de arginina ou controle isocalórico e isonitrogenado. Os pacientes com imunonutrição apresentaram menor incidência de sepse, pneumonia e bacteremia que o grupo controle.

Senkal et al (1999) realizaram outro estudo em pacientes cirúrgicos com o objetivo de avaliar novamente os custos e os resultados clínicos da utilização de imunonutrição em pacientes cirúrgicos. Esta proposta de estudo surgiu porque os investigadores acreditavam que a imunonutrição precoce e agressiva pós-operatória não era capaz de beneficiar o sistema imune na primeira semana após a cirurgia. Para tanto, foram comparadas dieta enteral imunomoduladora contendo arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 (Impact<sup>®</sup>) e dieta enteral isocalórica e isoprotéica após serem administradas durante cinco dias antes da cirurgia e durante dez dias seguidos ao procedimento cirúrgico. Complicações infecciosas, custos com o tratamento, relação custo/benefício da imunonutrição e razão EPA/DHA foram analisados.

O grupo de pacientes que recebeu imunonutrição apresentou significativamente menos eventos de complicações infecciosas a partir do terceiro dias de pós-operatório. As reduções do número de eventos e de tratamento das complicações contribuíram para a redução significativa dos custos com o grupo de pacientes que recebeu a dieta experimental em comparação com a dieta padrão. Os níveis séricos de EPA E DHA foram significativamente altos no grupo que recebeu a dieta experimental comparado com o grupo controle.

Assim, concluiu-se que a utilização de imunonutrição no período pré-cirúrgico poderia produzir significativa melhora da imunossupressão pós-operatória e concomitante redução das complicações infecciosas. O tempo de internação, os custos com as complicações e o tratamento em geral foram conseqüentemente reduzidos em comparação com a utilização de dietas padronizadas isocalóricas e isoprotéicas.

Em que pese os diversos estudos e descobertas a respeito da imunonutrição, Beale et al (1999) realizam revisão sistemática dos trabalhos publicados considerando principalmente os resultados clínicos da imunonutrição em pacientes críticos. A meta-análise estudou os trabalhos que relacionavam dietas imuno-enriquecidas em pacientes após trauma, sepse e grandes cirurgias. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa ao MEDLINE, e selecionados entre 1967 e 1998. Quinze estudos foram inseridos; em todos eles, compararam-se pacientes que receberam dieta enteral padrão com pacientes que receberam dietas imuno-enriquecidas comercialmente disponíveis contendo arginina, nucleotídeos, ácidos graxos n-3 e/ou glutamina. Observaram que, apesar da significativa redução nas taxas de infecção, dias de ventilação mecânica e tempo de permanência hospitalar, as pesquisas nada haviam concluído sobre os efeitos

da imunonutrição nas taxas de mortalidade. Baseados na análise dos trabalhos recomendaram que a imunonutrição fosse utilizada principalmente em pacientes cirúrgicos, visto que os maiores benefícios foram a eles associados; nos demais pacientes, os benefícios não foram comprovados.

Outros dois estudos foram realizados em pacientes críticos em 1999, um deles, o de Jones et al (1999) randomizou 50 indivíduos e teve como intervenção apenas glutamina na dose de 12g/dia. Estes autores não observaram redução de mortalidade. No entanto, houve redução no tempo de internação em UTI e nos custos hospitalares.

O outro estudo de Gadek et al (1999) foi conduzido em cinco unidades de terapia intensiva de hospitais universitários nos Estados Unidos. Nesta pesquisa foram avaliados 146 pacientes randomizados para receber ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido gama linolênico (GLA) versus dieta padrão isocalórica e isonitrogenada. Os pacientes tratados com dieta imunomoduladora apresentaram menor período em ventilação mecânica, de internação em UTI e menor incidência de falência de órgãos.

Em 2000, Galban et al publicaram estudo realizado com 166 pacientes sépticos internados em UTIs que foram classificados em sua gravidade pelo método de APACHE II e randomizados para receber a fórmula imuno-enriquecida com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 (Impact<sup>®</sup>) versus dieta hiperprotéica padrão. Os autores concluíram que a imunonutrição enteral produziu significativa redução da taxa de mortalidade e de infecções.

Wu et al (2001), randomizaram 48 pacientes com câncer gastrointestinal submetidos a cirurgias em dois grupos, aos quais ofereceram dieta enteral suplementada com arginina, ácidos graxos ômega-3 e glutamina ou dieta padrão isoprotéica e isocalórica. Os autores confirmaram que a alimentação enteral oferecida rapidamente após cirurgia gastrointestinal era segura e concluíram que a fórmula suplementada possivelmente havia modulado as respostas imunológicas e inflamatórias pós-cirúrgicas de seus pacientes.

Martindale & Cresci (2001) escreveram breve artigo a respeito da imunonutrição em pacientes queimados. Inicialmente, os autores descreveram a dramática situação dos pacientes que sofrem injúrias térmicas, além de realçarem a necessidade de cuidados intensos requeridos por estes pacientes críticos. Comentam, a seguir, os dois mais

importantes trabalhos publicados até 2001 sobre imunonutrição em pacientes queimados.

O primeiro destes trabalhos compara a utilização das dietas Osmolit<sup>®</sup> (hiperprotéica), fórmula do instituto de queimados Shriners (hiperprotéica contendo ácidos graxos ômega-3) e TraumaCal<sup>®</sup> (hiperprotéica e hiperlipídica) em pacientes queimados com 40,7 % em média de superfície corporal queimada. O estudo conclui que a dieta contendo ácidos graxos ômega-3 diminui a frequência de infecções e o tempo de internação destes pacientes (Gottschlich *et al*; 1990).

O segundo estudo relatado foi realizado em pacientes com 35% em média de superfície corporal queimada, os quais receberam as fórmulas Replete<sup>®</sup> (hiperprotéica contendo ácidos graxos ômega-3) ou Impact<sup>®</sup> (contendo arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3). Nesse estudo, concluiu-se que a dieta imuno-enriquecida não apresentou diferença na incidência de infecções, tempo de internação ou número de dias de ventilação mecânica (Saffle *et al*; 1997).

Jurkovich (2001), discutindo a imunomodulação em pacientes pós-trauma, procuraram responder, mediante breve revisão literária, a seguinte pergunta: Quais evidências indicaram que dietas imuno-enriquecidas promovem benefícios suficientes para garantir sua utilização em pacientes severamente acometidos por trauma? Cinco estudos trataram de comparar fórmulas enterais imunomoduladoras a fórmulas enterais padrão. Conquanto os achados não fossem uniformes nem consistentes, argumenta Jurkovich que as dietas imunomoduladoras contribuiriam para a recuperação clínica desses pacientes com menos complicações infecciosas e menor tempo de permanência em UTI. Esses resultados estariam associados à melhora da função imunocelular, evidenciada, no caso, pelo aumento do número de células T e melhora da resposta de monócitos a antígenos. Este pesquisador sugere a utilização das dietas o mais precocemente possível após o trauma e salienta ainda que mais pesquisas precisam ser realizadas.

Heyland *et al* (2001) em revisão sistemática sobre o tema examinaram a relação entre a nutrição enteral suplementada com nutrientes imuno-reguladores, complicações infecciosas e taxa de mortalidade em pacientes críticos. Os ensaios clínicos inseridos foram publicados entre 1990 e 2000 e incluíram desde resumos a artigos completos. Foram utilizados trabalhos que abordavam a nutrição enteral suplementada com a

combinação dos imunonutrientes arginina, nucleotídeos, glutamina e ácidos graxos n-3 em pacientes críticos. A imunonutrição foi associada ao risco elevado de mortalidade ao mesmo tempo, que minoraram as complicações infecciosas. A análise percebeu que os estudos foram amplamente heterogêneos, e apresentaram resultados conflitantes e controversos. Fórmulas comerciais com arginina estariam associadas a menores incidências de complicações e aumento da frequência de mortalidade, se comparadas àquelas que não possuem arginina na suplementação. A explicação foi que muitos pacientes críticos que utilizaram a dieta, na hipótese de morte rápida, não teriam suas complicações diagnosticadas e os benefícios estariam associados principalmente a pacientes cirúrgicos do que a pacientes críticos em geral.

A metodologia utilizada pelos trabalhos também é questionada por Heyland *et al.* Segundo os pesquisadores, os trabalhos bem elaborados e com alta qualidade na análise dos dados teriam sido capazes de diagnosticar a mortalidade relacionada à imunonutrição, o que teria sido mascarado nos trabalhos com metodologia falha ou de pior qualidade. A revisão conclui que o efeito do tratamento depende do tipo de intervenção, da população de pacientes e da qualidade metodológica do estudo. Dessa maneira, eles não recomendam a utilização da imunonutrição até que as pesquisas possam definir exatamente os mecanismos que a tornam prejudicial, bem como os produtos e os pacientes elegíveis para tratamento e obtenção de efeitos benéficos.

Heyland & Novak (2001) teceram críticas severas aos trabalhos já publicados, buscando responder se a imunonutrição em pacientes críticos seria mais prejudicial do que benéfica. Os autores se basearam em alguns trabalhos que obtiveram resultados clínicos ruins, como elevadas taxas de mortalidade em pacientes sépticos e maior frequência de pneumonias, em pacientes que receberam dieta imunomoduladora em relação aos que receberam dieta padrão. Os autores sugerem, pois, que a imunonutrição traz benefícios a pacientes críticos específicos, como seja, o caso dos pacientes cirúrgicos que são os mais estudados e que apresentam melhora significativa com as dietas imunomoduladoras em comparação com as dietas controle.

Diante da crescente confiança nos benefícios da utilização da imunonutrição para o paciente cirúrgico, Tepaske *et al.* (2001) conduziram ensaio clínico com 50 pacientes em pré-operatório de cirurgia cardíaca eletiva utilizando suplementação oral com Impact® ou controle isocalórico por período mínimo de 5 dias para avaliar a resposta do sistema imune do paciente e redução de infecções operatórias. A incidência

de pneumonia e de infecções foram significativamente menores no grupo tratado com imunonutrição. No entanto, não se observou redução do tempo de internação hospitalar.

Com o objetivo de investigar o efeito da suplementação de 0,57g/kg/dia de glutamina por via parenteral versus controle isonitrogenado sobre a morbidade infecciosa em pacientes gravemente queimados, Wischmeyer et al (2001) randomizaram 26 pacientes gravemente queimados com área total de superfície queimada entre 25 e 90%, em uma unidade de tratamento intensivo para queimados de um hospital universitário. Os pacientes suplementados apresentaram menor incidência de bacteremia, de uso de antibióticos e redução nos níveis de proteína C reativa.

A fim de avaliar o impacto da suplementação oral de arginina e n-3 sobre a resposta imune, oxigenação intestinal e infecções pós operatórias, Braga *et al* (2002a) randomizaram 200 pacientes que seriam submetidos a cirurgias de ressecção colonretal por câncer em quatro grupos de pacientes: O grupo 1 recebeu um litro por dia de suplementação artificial, contendo arginina e ácidos graxos n-3 (Oral Impact®) pré-operatória via oral por cinco dias antes da cirurgia. A administração foi prolongada para o pós-operatório via cateter nasojejunal. Já o grupo 2 recebeu um litro por dia do mesmo suplemento durante cinco dias antes da cirurgia, mas não prolongou a utilização após a cirurgia. O grupo 3, por sua vez, recebeu um litro por dia de dieta controle isoproteica e isocalórica especialmente formulada para o estudo apenas durante os cinco dias antes da cirurgia. Finalmente, o grupo 4 recebeu dieta oral convencionalmente utilizada nesses pacientes, antes e após a cirurgia. Os dois grupos que receberam imunonutrição, no pré-operatório e peri-operatório, apresentaram melhor resposta imune e aumento da perfusão e oxigenação intestinal que os outros dois grupos. Além disto, ocorreu significativa redução na taxa de infecção nos grupos tratados com imunonutrição com 12% no grupo pré-operatório, 10% no grupo peri-operatório, 32% no grupo controle e 30% no grupo convencional. A suplementação oral já seria, portanto, suficiente.

No mesmo ano Braga *et al* (2002b) randomizaram 196 pacientes com perda ponderal superior a 10 % de peso usual, candidatos a cirurgias eletivas para tratamento de malignidades do trato gastrointestinal com o objetivo de avaliar se a utilização de formulação enteral suplementada com imunonutrientes no peri-operatório diminui a morbidade no pós-operatório desta população. Os pacientes foram divididos em três grupos: O primeiro foi alimentado no pós-operatório com nutrição enteral padrão, o segundo recebeu suplementação oral com formulação adicionada de arginina, n-3 e RNA no pré-operatório e formulação enteral padrão no pós-operatório; o terceiro grupo



recebeu a dieta suplementada no pré-operatório e pós-operatório. Os autores observaram redução da incidência de complicações e do tempo de internação hospitalar nos grupos tratados com imunonutrição, especialmente no grupo peri-operatório.

Investigando apenas um dos nutrientes, a arginina na quantidade de 6,25 g/l e fibras dietéticas totalizando 9 g/l, versus controle isocalórico e isonitrogenado, DA de Luis et al (2002) randomizaram 47 pacientes com câncer de cabeça e pescoço para avaliar o efeito da dieta estudada sobre variáveis nutricionais e clínicas. Os autores encontraram redução na incidência de fístulas no grupo tratado e menor tempo de internação hospitalar no pós-operatório. Em 2004 estes mesmos autores randomizaram 90 pacientes e encontraram novamente redução na incidência de fístulas no grupo tratado e menor tempo de internação hospitalar no pós-operatório.

Outro estudo que utilizou somente a suplementação da arginina em pacientes desnutridos com câncer de cabeça e pescoço para avaliar seu efeito sobre o estado nutricional, função imune, morbidade pós-operatória e sobrevida foi o de Schueren et al (2001). Neste estudo os autores observaram uma tendência de maior sobrevida no grupo suplementado.

Com o objetivo de investigar o efeito da suplementação de glutamina por via parenteral sobre as infecções adquiridas na UTI, Griffiths et al (2002) randomizaram 84 pacientes para receber nutrição parenteral com suplementação de glutamina ou controle isocalórico e isonitrogenado. Os pacientes suplementados apresentaram menor incidência de infecção relacionada ao cateter e de óbito após 6 meses que o grupo controle.

Montejo *et al* (2003) realizaram revisão sistemática da literatura com metanálise com objetivo de avaliar os efeitos da nutrição enteral enriquecida com farmaconutrientes em pacientes internados em UTI e propor recomendações para o seu uso. Neste estudo foram incluídos 26 ensaios e os autores não identificaram efeitos na mortalidade. De forma semelhante às outras metanálises, concluiu que houve redução de pneumonia, bacteremia, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.

Estudando pacientes queimados, Garrel et al (2003) randomizaram 45 pacientes adultos queimados para avaliar o impacto da nutrição enteral suplementada com 26 g/dia de glutamina ou controle isonitrogenado sobre a morbidade infecciosa, tempo de

cuidado e sistema imune. Os autores observaram redução na bacteremia e na taxa de mortalidade no grupo tratado com glutamina.

Também em pacientes queimados, dois outros ensaios clínicos publicados após a metanálise de Montejo et al (2003) relataram cicatrização mais rápida e menor tempo de internação hospitalar no grupo de pacientes suplementados com glutamina em dose de 0,35 g/kg/dia no estudo de Zhou et al (2003) e de 0,50 g/kg/dia no estudo de Peng et al (2005).

Farber et al (2005) compararam um grupo de 17 pacientes críticos recebendo Impact® em uma UTI com uma coorte histórica de 21 pacientes críticos com similar gravidade da doença tratados com dieta enteral padrão para avaliar se a dieta em questão reduziria a incidência de infecção hospitalar. Os autores observaram redução da infecção hospitalar e nenhuma diferença na mortalidade a despeito da inclusão de pacientes com sepse grave no grupo de estudo.

Farreras *et al* (2005) investigaram os efeitos da imunonutrição imediata pós-operatória especificamente na cicatrização dos ferimentos de 60 pacientes submetidos à cirurgia por câncer gástrico. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um deles recebeu fórmula imuno-enriquecida com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos n-3 (Impact®) e o outro recebeu dieta controle (Isosource®). As dietas foram iniciadas imediatamente após a cirurgia e todas as intercorrências foram devidamente relatadas. As quantidades administradas de nitrogênio e calorias foram iguais.

Para acompanhar o processo de cicatrização da ferida cirúrgica, um cateter subcutâneo foi implantado para a avaliação da deposição de hidroxiprolina – considerado índice da síntese de colágeno reparador – que foi retirado sete dias após a cirurgia. Ainda para analisar a cicatrização da ferida cirúrgica, utilizaram indicadores qualitativos, como a presença ou ausência de complicações derivadas de falhas no processo de cicatrização. Também foram analisados o tipo e o número de infecções – infecções relacionadas ao cateter, cicatrização da ferida cirúrgica, abscesso intra-abdominal, pneumonia, infecções do trato urinário, bacteremia e sepse – às quais foram aplicados os devidos tratamentos. O período de internação foi considerado desde o momento em que o paciente foi atendido pelo serviço até o dia da alta hospitalar (FARRERAS *et al*, 2005).

Os resultados obtidos por Farreras *et al* (2005) indicaram o seguinte: os pacientes que receberam a suplementação apresentaram parâmetros de cicatrização e síntese de colágeno significativamente melhores que os pacientes que não receberam suplementação. A incidência de morbidades foi, porém, baixa para ambos os grupos. Este foi um dos primeiros estudos a demonstrar que a produção de hidroxiprolina local foi significativamente mais elevada nos pacientes que receberam imunonutrição comprovando, portanto, que a suplementação pode contribuir na cicatrização de ferimentos e deposição de colágeno.

No estudo realizado por Kief *et al* (2005), diferente de todos os trabalhos aqui apresentados, a dieta experimental proposta possuía não apenas os imunonutrientes tradicionais, tais como, a glutamina, a arginina e os ácidos graxos ômega-3, mas também, uma mistura de fibras (Stresson Multi Fiber®). Além disso, essa dieta foi comparada à dieta padrão hipercalórica para garantir a mesma oferta de energia. As fórmulas foram oferecidas via cateter nasogástrico à população heterogênea de pacientes críticos internados em UTI 48 horas após a admissão.

A análise dos subgrupos de pacientes por tipo e grau de acometimento demonstrou que a imunonutrição em pacientes sépticos não estava associada aos resultados clínicos.

Outros estudos em pacientes cirúrgicos utilizando o produto Impact ® relataram em seus resultados redução da incidência das complicações infecciosas (Xu et al, 2006; Di Carlo et al, 1999; Snyderman et al, 1999; Gianotti et al, 1997). Outros dois ensaios clínicos também relataram redução da incidência das complicações infecciosas, no entanto, um deles suplementou apenas com a arginina o de Riso et al (2000); e outro apenas óleo de peixe, fonte de n-3, o de Kenler et al (1996).

Em 2006, Radrizzani et al conduziram um ensaio clínico em 33 unidades de terapia intensiva italianas no qual randomizaram 287 pacientes críticos sem sepse grave ou choque séptico para comparar nutrição enteral precoce com Perative ®, uma dieta adicionada de arginina, n-3 e antioxidantes à nutrição parenteral precoce. Os autores encontraram menor incidência de sepse grave, choque séptico e menor tempo de internação em UTI no grupo com nutrição enteral. Uma análise interina neste mesmo estudo foi publicada por Bertoline et al (2003), analisando apenas os pacientes com sepse grave ou choque séptico. A partir de então, a randomização de pacientes com

sepsis grave ou choque séptico foi suspensa porque ocorreu aumento de mortalidade neste subgrupo específico sendo maior no grupo com imunonutrição que no grupo com nutrição parenteral (44,4% vs 14,3%;  $p=0,039$ ).

#### 4 JUSTIFICATIVA

Até o momento, existem na literatura seis revisões sistemáticas com metanálise e um protocolo sobre imunonutrição do paciente crítico. Ainda assim, o tema permanece controverso, especialmente quanto à arginina.

A primeira metanálise, feita por Beale et al (1999), incluiu estudos envolvendo pacientes com trauma, sepse e cirurgia. Os autores encontraram redução na taxa de infecção, período de ventilação mecânica e período de permanência hospitalar no grupo com imunonutrição e nenhum efeito sobre a mortalidade. Acrescentaram que os benefícios foram mais pronunciados nos pacientes cirúrgicos.

Também em 1999, Heys et al (1999) publicaram outra metanálise com onze ensaios e 1.009 pacientes críticos, especificamente aqueles submetidos a cirurgias para tratamento de câncer gastrointestinal onde avaliaram morbidade, mortalidade e tempo de internação hospitalar. Os autores observaram redução das complicações infecciosas e do tempo de internação hospitalar nos pacientes com imunonutrição e ausência de diferença entre os grupos no que diz respeito a pneumonia e morte.

Em seguida, Heyland et al (2001) publicaram outra metanálise para avaliar a associação da imunonutrição com as taxas de complicações infecciosas e de mortalidade em pacientes críticos. Neste estudo os autores incluíram 22 ensaios e observaram redução da taxa de complicações infecciosas, tendência de redução de mortalidade nos estudos que utilizavam dietas com maior conteúdo de arginina, maior redução da taxa de complicações infecciosas nos estudos envolvendo pacientes cirúrgicos e aumento de mortalidade em estudos classificados como de alta qualidade metodológica.

A metanálise de Montejo et al (2003), onde foram incluídos 26 ensaios, não identificou efeitos na mortalidade e, como as outras, concluiu que houve redução da incidência de pneumonia, bacteremia, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar.

Em outra metanálise publicada por Heyland et al (2003) os autores contra indicam a utilização de produtos para nutrição enteral contendo arginina para pacientes críticos.

As diretrizes da Sociedade Européia de Nutrição Parenteral e Enteral (ESPEN), publicadas por Kreyman, K G *et al* (2006), preconizam que não há indicação de nutrição enteral com imunonutrientes em pacientes críticos ou com sepse, apenas recomendam a glutamina para pacientes com queimaduras ou trauma.

A metanálise de Waitzberg et al (2006) incluiu apenas ensaios clínicos publicados até Dezembro de 2003 nos quais pacientes cirúrgicos foram tratados com Impact<sup>®</sup> , ao todo dezessete ensaios, dos quais quatorze foram feitos em pacientes submetidos a cirurgias gastrointestinais. Os autores encontraram redução na incidência de complicações infecciosas e tempo de internação hospitalar, especialmente naqueles pacientes que receberam a imunonutrição no período pré-operatório.

Novos ensaios clínicos nesta população foram publicados após a última metanálise. Sendo este um tema cujos estudos têm apresentado resultados conflitantes, é fundamental que se revise o conhecimento sobre o papel dessas dietas a cada vez que surjam novos estudos. O anexo 1 apresenta uma síntese tanto dos estudos já incluídos em revisões anteriores quanto aqueles não incluídos na última metanálise.

## **5 OBJETIVO**

### **5.1 Objetivo geral**

Avaliar a efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos.

### **5.2 Objetivos específicos**

Investigar variações na efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução:

- 1) De complicações infecciosas
- 2) De mortalidade
- 3) De pneumonia
- 4) De Bacteremia
- 5) De abscesso abdominal
- 6) De infecção urinária
- 7) De sepse
- 8) De SDMO
- 9) Do tempo de internação hospitalar
- 10) Do tempo de internação em UTI
- 11) Do tempo em ventilação mecânica
- 12) Dos custos na internação
- 13) De todos os desfechos avaliados segundo o tipo de paciente crítico

## **6 MÉTODO**

### **6.1 Critérios para a seleção de estudos**

#### **6.1.1-Tipo de estudo**

O presente estudo é uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de nutrientes imunomoduladores em doente “crítico”, independente do critério adotado para esta definição.

#### **6.1.2-Tipos de participantes**

Pacientes adultos, de ambos os sexos e definidos no estudo como crítico, podendo também ser classificado como traumatizado, séptico, queimado ou cirúrgico.

#### **6.1.3-Tipos de intervenções**

Dietas contendo um ou mais dos imunonutrientes, em qualquer dose, administradas por via enteral comparadas à dieta padrão pela mesma via em pelo menos um dos grupos de comparação.

#### **6.1.4-Tipos de desfechos**

- Óbito
- Complicações infecciosas
- Abscesso intraabdominal
- Pneumonia Nosocomial
- Bacteremia
- Infecção Urinária
- Sepsis
- Falência Múltipla de órgãos
- Período de ventilação mecânica
- Período de permanência na UTI



- Período de permanência hospitalar
- Custo

## **6.2-Busca bibliográfica**

A busca foi feita nas Bases eletrônicas – Pubmed, Cinhal, utilizando os termos: *Immunonutrition, arginine, glutamine, n-3, nucleotides e critical illness*. Foram utilizados filtros metodológicos para ensaios clínicos e revisões sistemáticas, e o período estabelecido para busca de referências foi de 1985 a 2006. Também foram incluídos artigos obtidos em referências bibliográficas de artigos, congressos e busca manual.

## **6.3-Seleção de artigos**

As citações identificadas pelos pesquisadores foram selecionadas por dois avaliadores independentes (GRMS & ESFC).

## **6.4-Avaliação da qualidade dos artigos**

A avaliação da qualidade dos artigos foi feita utilizando a escala de Jadad (1996), que considera em sua avaliação a randomização, o cegamento e perdas. A referida escala confere um ponto para cada item considerado e adiciona um para randomização adequada e um para mascaramento adequado. Desta maneira, o total de pontos a partir da utilização da mesma é de cinco. No entanto, tal classificação foi realizada apenas para procurar discutir os diferentes resultados de cada estudo e não para excluí-los.

Uma fração desta avaliação foi feita por dois avaliadores independentes (GRMS & ESFC).

## **6.5 – Extração da informação**

A extração de parte dos dados foi realizada de forma independente por dois avaliadores (GRMS & ESFC), após a obtenção dos estudos completos, utilizando um formulário para a transcrição dos dados. Um formulário específico foi utilizado para a extração dos dados (Anexo 1). Diferenças na extração das informações entre os avaliadores foram resolvidas mediante discussão e reavaliação do artigo original.

## **6.6 - Análise de dados**

### **6.6.1 – Dados binários**

Para as variáveis dicotômicas, o tamanho do efeito da intervenção foi estimado através do risco relativo (RR) e seu respectivo IC de 95%. Quando possível, estimou-se ainda o número necessário a ser tratado (NNT). Essa medida representa o número de pacientes que devem receber a intervenção para se evitar um evento adverso.

Para os dados binários também foi empregado primeiramente o modelo de efeitos fixos, através do método de Mantel-Haenszel (Deeks et al., 2001). Este considera que o efeito do tratamento é o mesmo em cada estudo, e que as eventuais diferenças entre os resultados dos estudos são devidas ao acaso. Na presença de heterogeneidade, isto é, de diferenças entre as estimativas dos estudos além do esperado ao acaso, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian & Laird (1986). Esse modelo leva em consideração não apenas a variabilidade de cada estudo (variância intra-estudo), mas também a variabilidade entre os estudos (variância inter-estudos).

### **6.6.2 – Dados Contínuos**

Para analisar a magnitude do efeito da intervenção nos desfechos contínuos foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo (Deeks et al., 2001), e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados ou as

diferenças entre os valores do baseline e pós-intervenção de cada grupo. Quando os resultados de alguma variável contínua estavam em escalas diferentes, foram utilizadas diferenças de médias ponderadas padronizadas (Deeks et al., 2001).

Assim como no caso das variáveis dicotômicas, as medidas combinadas foram estimadas, inicialmente utilizando-se o modelo de efeitos fixos (Deeks et al., 2001).

### **6.6.3 – Avaliação da Heterogeneidade**

A presença de heterogeneidade foi avaliada segundo as recomendações do Cochrane Handbook 2004 (Alderson et al., 2004), baseadas nos métodos sugeridos por Deeks e colaboradores (2001). Inicialmente foi realizada uma análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (*forest-plot*) buscou-se observar a existência de superposição de estimativas de efeito e intervalos de confiança dos diferentes estudos. Posteriormente, o teste de Qui-quadrado de homogeneidade ( $\chi^2$ ) foi calculado. A hipótese nula ( $H_0$ ) do teste a ser rejeitada era de que os efeitos reais dos tratamentos eram os mesmos em todos os estudos individuais. Devido ao baixo poder estatístico do teste, definiu-se o nível de significância de 0,10 para rejeitar ( $H_0$ )

Em função das limitações teste  $\chi^2$ , a heterogeneidade também foi investigada através da estatística  $I^2$  proposta por Higgins & Thompson (2002). A estatística  $I^2$  descreve a percentagem da variabilidade total que é devida à heterogeneidade. Valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

### **6.6.4 – Meta-regressão**

Para investigar as possíveis fontes de heterogeneidade entre os resultados dos estudos, ajustaram-se modelos multivariados de meta-regressão (Sterne et al., 2001). Esses modelos permitem identificar variáveis associadas com a variação nos valores das medidas de efeito (RR ou diferença de médias). Inicialmente, foi realizada a análise bivariada onde os modelos foram ajustados para uma variável de cada vez. Para aumentar a sensibilidade, variáveis que apresentaram valor de p inferior a 0,20 foram introduzidas no modelo multivariado. O modelo final reteve as todas as variáveis com valor de p menor que 0,10. Os fatores investigados através da meta-regressão foram:

- ano de publicação do estudo

- qualidade metodológica do estudo
- População utilizada no estudo (tipo de paciente)
- Nutrientes utilizados
- Dosagem dos nutrientes

#### **6.6.5 – Análise de sensibilidade**

A análise de sensibilidade foi empregada para explorar a robustez dos resultados. Esta análise consiste na repetição dos procedimentos excluindo, por exemplo, estudos não publicados e de baixa qualidade metodológica.

#### **6.6.6 – Análise do viés de publicação**

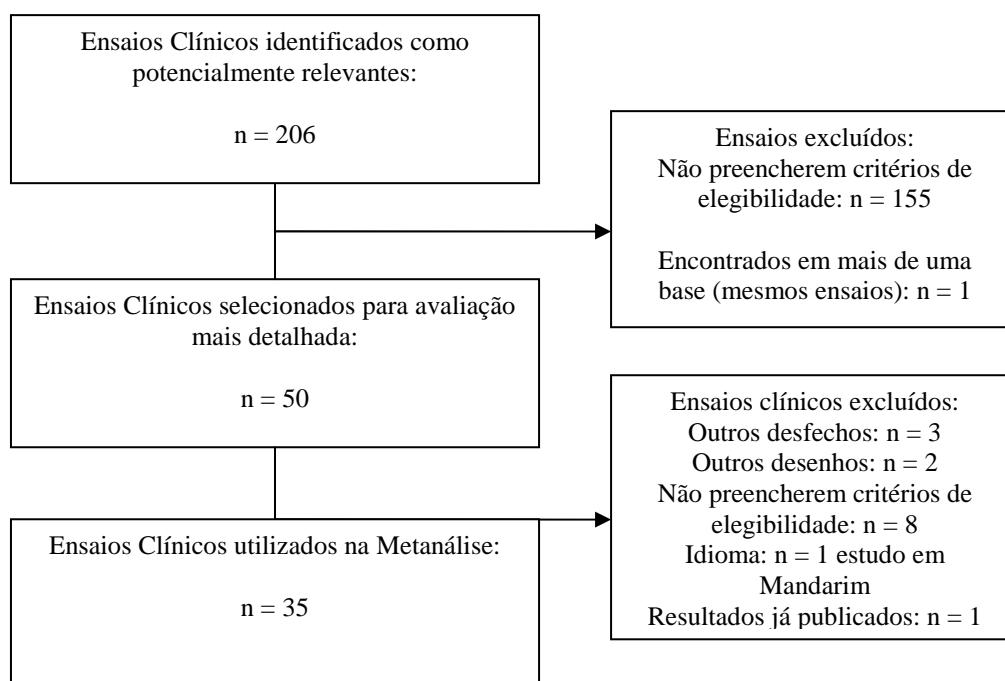
O viés de publicação é a tendência de se publicar apenas estudos com resultados positivos ou estatisticamente significativos. Para a análise do viés de publicação utilizou-se o gráfico em funil (funnel plot), onde o tamanho do efeito de cada estudo é demonstrado no eixo x e o tamanho da amostra ou a precisão ( $1/EP$ ) no eixo y. Os resultados dos estudos menos precisos tendem a ser dispersos na parte inferior do gráfico, enquanto que os resultados dos estudos mais precisos distribuem-se de uma forma mais estreita na parte superior do gráfico. Na ausência de viés de publicação o gráfico lembra um funil invertido simétrico, sem a presença de lacunas principalmente na base da figura. Por outro lado, na presença de viés, o gráfico será assimétrico (Egger et al., 1997; Egger & Smith, 1998). Os gráficos em funil só foram considerados na presença de homogeneidade entre os resultados dos estudos, já que a heterogeneidade também pode produzir assimetria nessas figuras.

As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 7.0 SE (StataCorp, 2002).

## 7 RESULTADOS

Foi encontrado um total de 127 artigos no Medline, 49 artigos no Cinhal e 30 artigos como referências das referências. Para identificar apenas estudos com o desenho desejado foram utilizados, no *medline*, filtros metodológicos para ensaios clínicos e revisões sistemáticas, e as palavras chave *critical illness*, *arginine*, *glutamine*, *nucleotide*, *Immunonutrition*, *n 3 fat acid*. Deste total de 206 artigos, apenas 35 preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos previamente e foram incluídos na metanálise. (Figura 1)

Figura 1: Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos



Conforme consta no Anexo 2, dos 35 Ensaios Clínicos incluídos nesta Metanálise, 18 foram conduzidos em pacientes cirúrgicos, 6 em pacientes traumatizados, 5 em pacientes queimados, 5 em pacientes críticos em geral e 1 em pacientes sépticos. Entre os Ensaios Clínicos conduzidos em pacientes cirúrgicos, 2 foram no período pré-operatório, 11 no peri-operatório e 5 no pós-operatório.

Na maior parte dos estudos encontrados, 17 estudos, a dieta utilizada no grupo de pacientes com imunonutrição foi o Impact<sup>®</sup> da Novartis. O Alitraq<sup>®</sup> e o Immunaid<sup>®</sup> foram usados em dois estudos cada um; o Nutrison<sup>®</sup>, Stresson<sup>®</sup>, Sandosource<sup>®</sup> e Fosl-HN<sup>®</sup> em um estudo apenas cada um e nos outros ensaios clínicos foram usadas dietas modulares diversas. A composição das dietas utilizadas em todos os ensaios considerados pode ser observada no Anexo 3.

### **7.1-Efeito das dietas imunomoduladoras sobre os desfechos avaliados para a população geral:**

A seguir serão apresentados os resultados das metanálises, segundo o tipo de desfecho avaliado. Na presença de heterogeneidade, isto é, teste  $\chi^2$  com  $p < 0,10$  ou  $I^2$  de Higgins acima de 30%, as medidas sumário (risco relativo ou diferença de médias) foram obtidas através de modelos de efeitos aleatórios.

#### **7.1.1- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de mortalidade:**

Dezenove ensaios clínicos avaliaram a mortalidade dos pacientes. A heterogeneidade, medida pelo  $I^2$  de Higgins foi de 24%. Os resultados de cada estudo, expressos em RR, seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% e o RR combinado encontram-se na figura 2. O RR combinado foi de 0,84 (IC de 0,68 a 1,05), o qual pode ser interpretado como uma redução de 16% na mortalidade do grupo que fez uso da dieta imunomoduladora. O número necessário a tratar (NNT) foi de 50, com intervalo de confiança a 95% de 20 a 104.

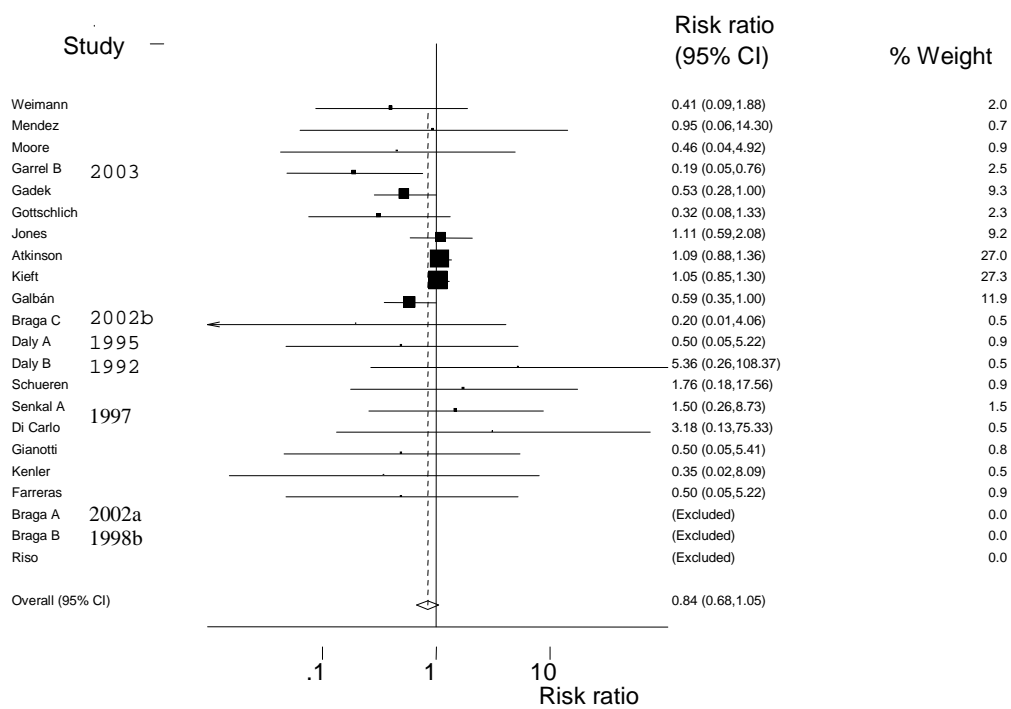


Gráfico 1: Efeito da Imunonutrição na incidência de óbito em todos os pacientes.

A forma em funil invertido do gráfico 2 sugere a inexistência de viés de publicação,

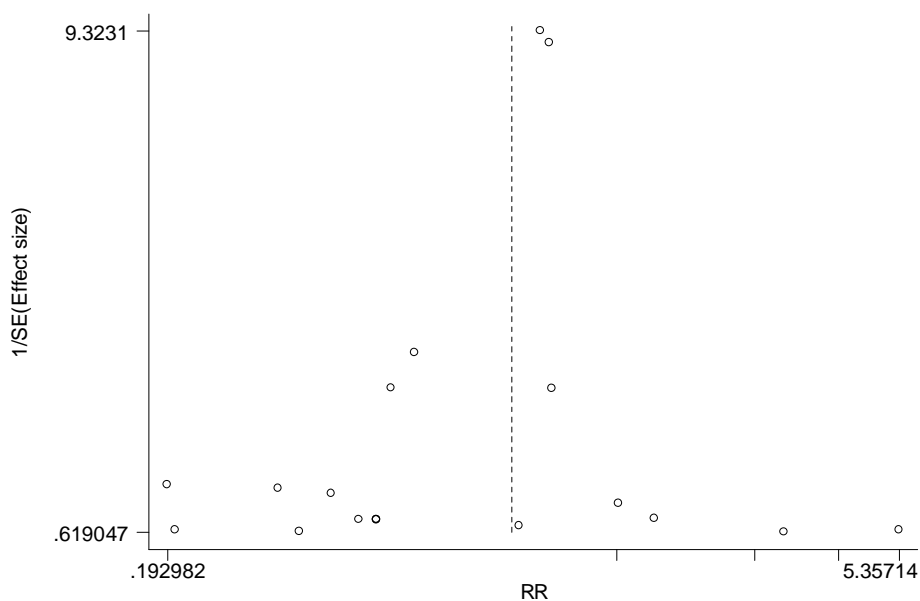


Gráfico 2: Gráfico em funil para o risco relativo de mortalidade nos ensaios incluídos na metanálise.

A análise bivariada pela meta-regressão selecionou as variáveis população (tipo de paciente) e idade. Na figura 2 podemos observar o efeito da imunonutrição na mortalidade por população (tipo de paciente). O grupo de queimados foi o único a mostrar uma proteção estatisticamente significativa (RR= 0,25, IC de 0,09 a 0,66). Ainda na análise por subgrupos, observamos que o RR para a população com mais de 60 anos foi de 1,07 (IC de 0,92 a 1,23) enquanto o RR para a população mais jovem foi de 0,52 (IC de 0,36 a 0,74).

Quando o modelo final de meta-regressão com as variáveis população e idade foi ajustado, apenas idade apresentou um valor de p inferior a 0,10 (coeficiente de 0,61 e p-valor 0,06), sugerindo uma menor proteção para óbito conferida pela utilização da imunonutrição em indivíduos acima de 60 anos de idade.

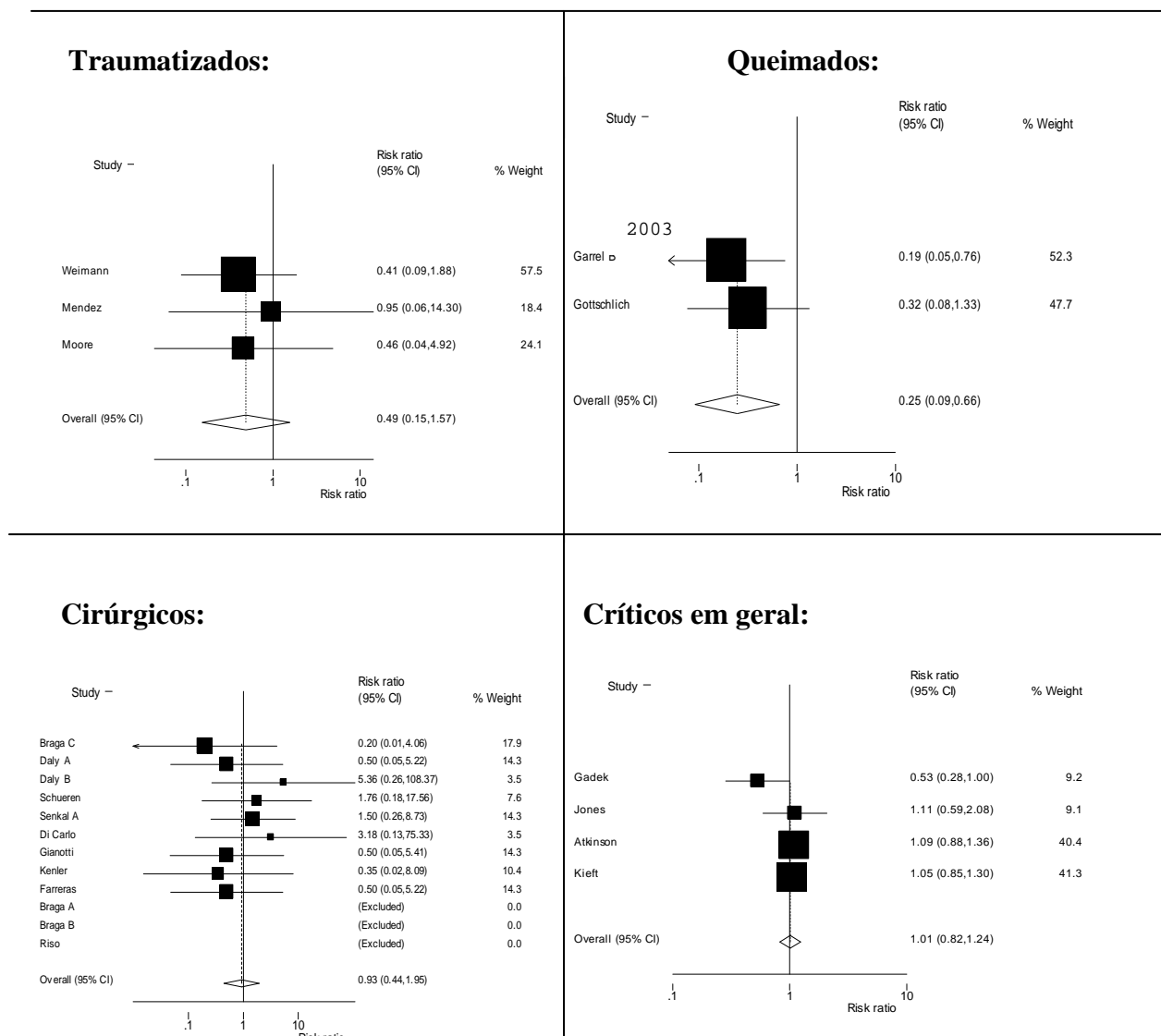


Figura 2: Efeito da imunonutrição na mortalidade por população.



### 7.1.2- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de complicações infecciosas:

Vinte e dois ensaios avaliaram as complicações infecciosas dos pacientes (gráfico 3). Neste caso, porém, dois estudos foram excluídos da análise porque os autores relatavam o número total de complicações infecciosas por doente, não discriminando por tipo de complicação e considerando várias complicações no mesmo indivíduo. Isto impossibilitou a obtenção dos valores para as células da tabela 2 por 2. A heterogeneidade nos resultados entre esses estudos foi elevada ( $I^2 = 65,4\%$ ). O RR combinado foi 0,56 (IC de 0,42 a 0,73), mostrando uma redução de 44% no risco de complicações infecciosas no grupo da intervenção. O número necessário a tratar (NNT) foi de 10, com intervalo de confiança a 95% de 8 a 16. Tal achado significa que, a cada 10 pacientes tratados com dieta imunomoduladora, evita-se um caso de complicação infecciosa.

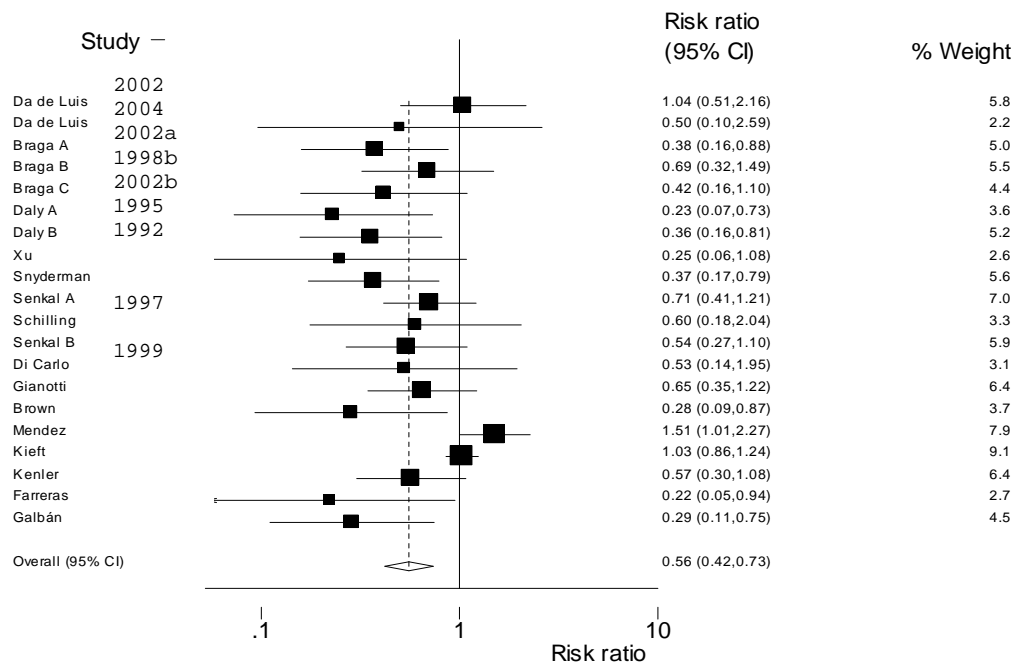


Gráfico 3: Efeito da Imunonutrição na incidência de Complicações Infecciosas em todos os pacientes.

Seguindo o critério descrito na seção 6.6.4, as variáveis inicialmente selecionadas para a meta-regressão foram: população e arginina acima de 10 g/l. Através da análise destes subgrupos observamos que para a população tratada

formulações com mais de 10 g/l de arginina o RR foi 0,48 (IC de 0,38 a 0,60), enquanto para a população tratada formulações com menos de 10 g/l de arginina o RR foi de 0,98 (IC de 0,66 a 1,46).

O modelo final reteve apenas arginina maior que 10 g/l com coeficiente de -0,63 e p-valor 0,08. Isto indica uma maior proteção para complicações infecciosas conferida pela utilização da imunonutrição com formulações que contenham mais de 10 g de arginina por litro de formulação.

### 7.1.3- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de pneumonia:

Quinze estudos avaliaram a ocorrência de pneumonia (gráfico 4), sendo observada uma heterogeneidade leve segundo o  $I^2$  de Higgins (30,4%). O RR combinado não mostrou uma redução estatisticamente significativa no risco de pneumonia associado ao uso de dietas imunomoduladoras (RR = 0,83, IC de 0,57 a 1,23).

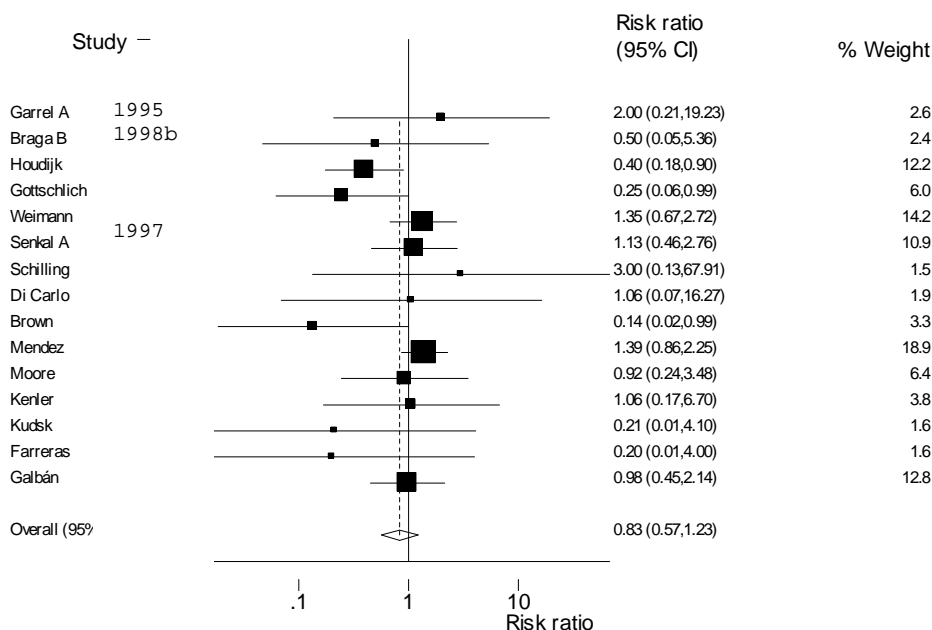


Gráfico 4: Efeito da Imunonutrição na incidência de Pneumonia em todos os pacientes.

A avaliação das possíveis fontes de heterogeneidade, através da meta-regressão, identificou apenas o ano do estudo como variável relevante (coeficiente de 1,64 e p-valor 0,078). Na análise de subgrupos o RR para estudos realizados em 1997 foi 1,32

(IC de 0,87 a 2,03) e para ensaios conduzidos em outros anos foi 0,70 (IC de 0,45 a 1,09).

#### 7.1.4- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de infecção urinária:

No gráfico 5 são analisados os 14 ensaios clínicos que avaliaram infecção urinária. Os resultados dos estudos foram muito homogêneos ( $I^2=0$ ), sendo o RR igual a 0,71 (IC de 0,51 a 0,99), o que representa uma redução de 29% do risco de infecção urinária com as dietas imunomoduladoras.

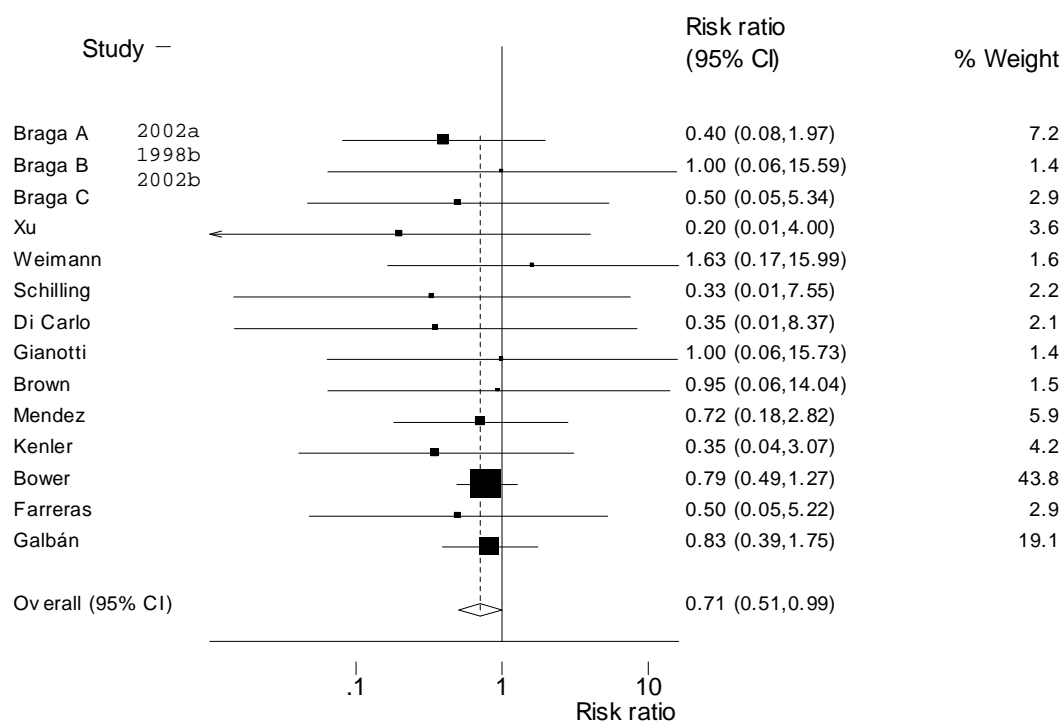


Gráfico 5: Efeito da Imunonutrição na incidência de Infecção urinária em todos os pacientes.

O gráfico 6 não apresenta um padrão muito claro que permita concluir pela simetria ou assimetria da figura. Há que se considerar que o pequeno número de ensaios pode ter comprometido a utilização deste gráfico.

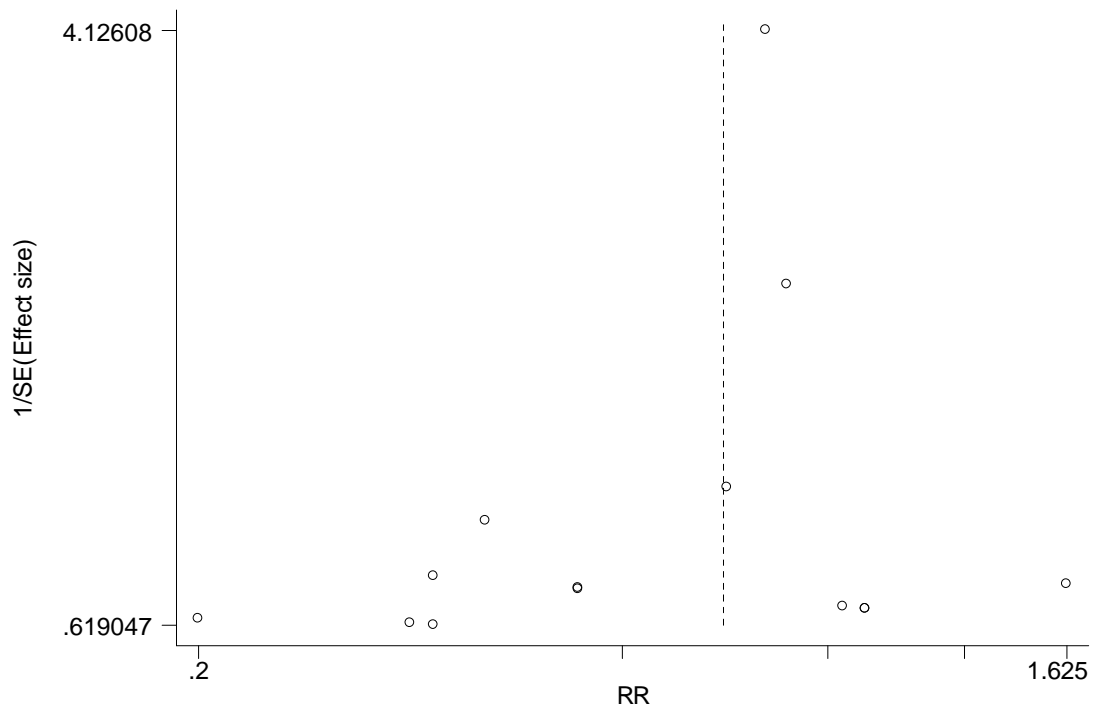


Gráfico 6: Gráfico em funil para o risco relativo de incidência de Infecção urinária encontrado nos ensaios incluídos na metanálise.

### 7.1.5- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO):

Apenas cinco ensaios avaliaram SDMO, conforme pode ser observado no gráfico 7. Os resultados, expressos em risco relativo (RR) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) a 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios em virtude da heterogeneidade elevada observada pelo cálculo do  $I^2$  de Higgins (57,9%). O RR combinado não permite concluir pela eficácia desse tipo de dieta para redução do risco de SDMO, já que o intervalo de confiança inclui o valor nulo (RR=0,68, IC de 0,38 a 1,21).

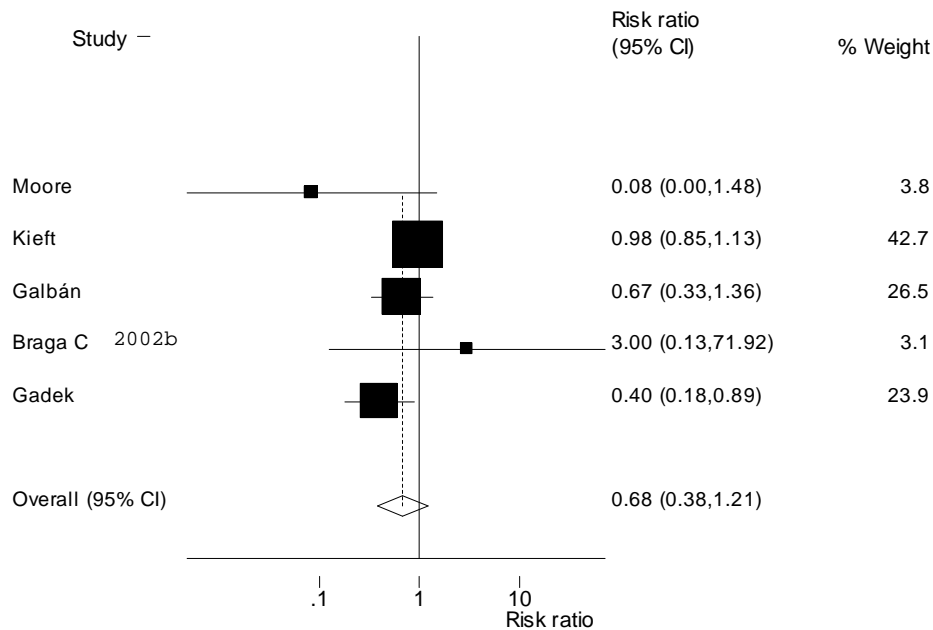


Gráfico 7: Efeito da Imunonutrição na incidência de SDMO em todos os pacientes.

A avaliação dos possíveis fatores associados à falta de consistência nos resultados dos estudos (meta-regressão) indicou apenas a variável idade (coeficiente de 0.61 e p-valor 0.03), sendo menor proteção conferida pela utilização da imunonutrição em indivíduos com mais de 60 anos em relação aos pacientes mais jovens. Na análise de subgrupos, o RR para indivíduos com menos de 60 anos foi de 0.49 (IC de 0.26 a 0.92), enquanto acima dessa faixa etária foi de 0.98 (IC de 0.86 a 1.13).

#### 7.1.6- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de sepse:

A ocorrência de sepse foi avaliada em apenas sete estudos (gráfico 8). Um deles (Farreras et al, 2005) não contribuiu para o cálculo da medida sumária porque não ocorreu sepse em nenhum dos grupos de comparação. Os resultados entre estudos foram considerados homogêneos ( $I^2=0$ ), sendo o RR combinado de 0,45 (IC de 0,29 a 0,69), isto é, a dieta imunomoduladora promoveu uma redução de 55% no risco dessa complicação. O número necessário a tratar (NNT) foi de 7, com intervalo de confiança a 95% de 5 a 14.

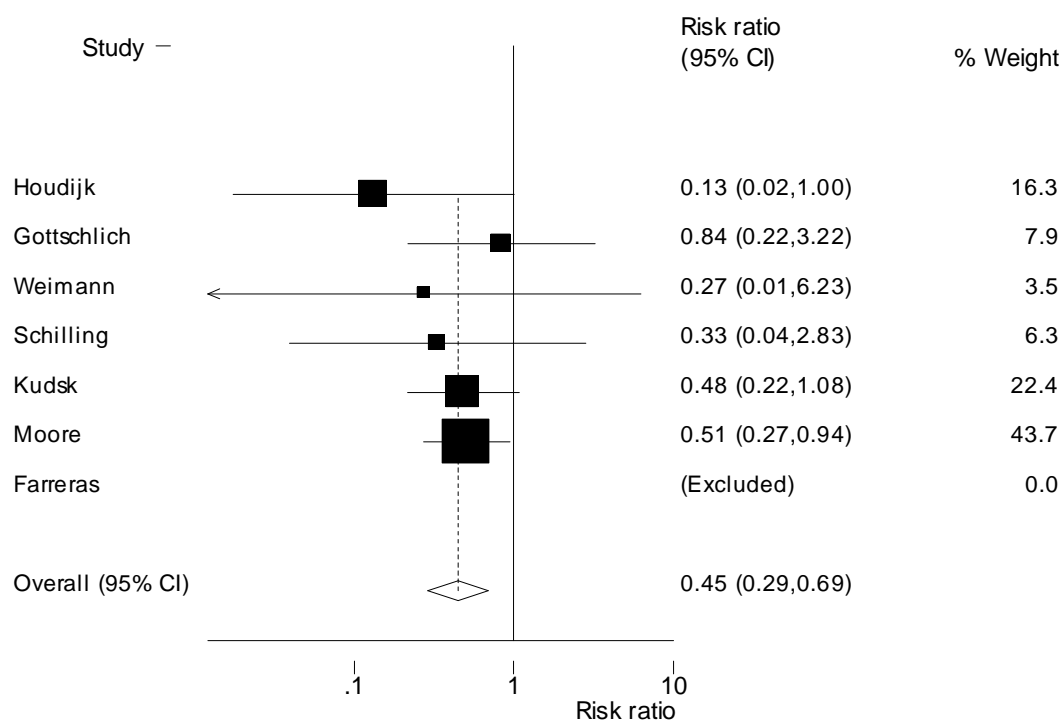


Gráfico 8: Efeito da Imunonutrição na incidência de Sepsis em todos os pacientes.

### 7.1.7- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre a incidência de Abscesso:

Dez ensaios avaliaram a incidência de abscesso. Os resultados dos estudos e o RR combinado (gráfico 9) mostraram um RR de 0,39 (IC de 0,21 a 0,72), isto é, uma redução estatisticamente significativa de 61% no risco de formação de abscesso com o uso da dieta imunomoduladora. Os estudos não apresentaram resultados heterogêneos ( $I^2=0$ ).

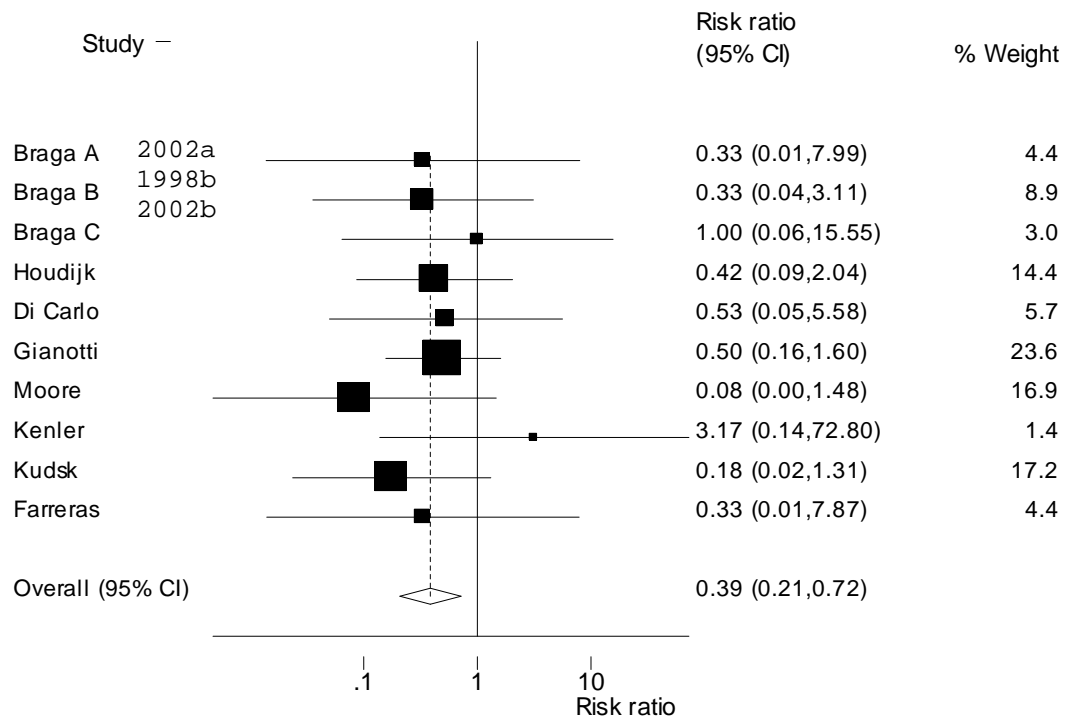


Gráfico 9: Efeito da Imunonutrição na incidência de Abscesso em todos os pacientes.

No gráfico 10 não apresenta um padrão claro que permita concluir pela presença ou ausência de viés de seleção, possivelmente pelo pequeno número de estudos.

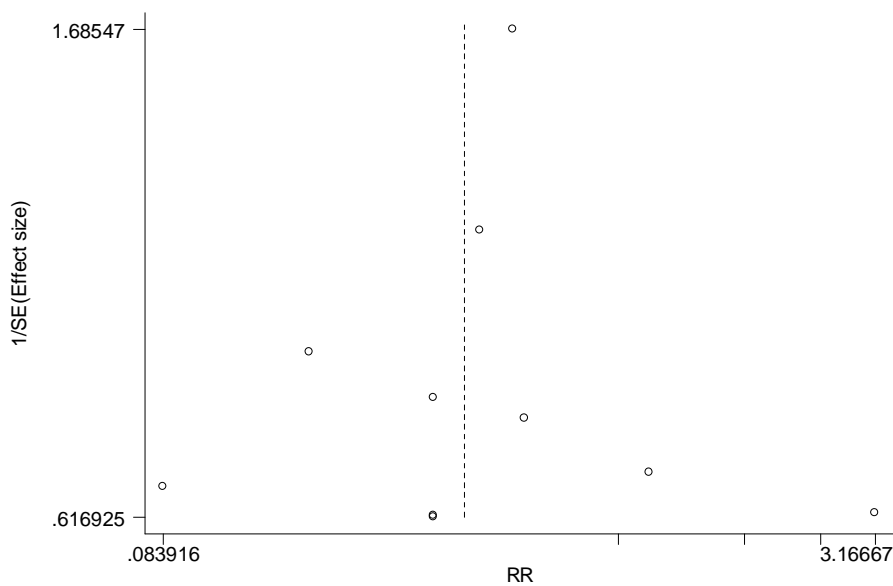


Gráfico 10: Gráfico em funil para o risco relativo de Abscesso encontrado nos ensaios incluídos na metanálise.

O número necessário a tratar (NNT) foi de 20, com intervalo de confiança a 95% de 12 a 53.

### 7.1.8 Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre a incidência de bacteremia:

Onze ensaios avaliaram a incidência de bacteremia, conforme pode ser observado no gráfico 11. Os resultados desses estudos foram considerados homogêneos ( $I^2=0$ ), sendo o RR combinado de 0,46 (IC de 0,31 a 0,66). Portanto, o uso da dieta reduziu em 54% o risco de bacteremia.

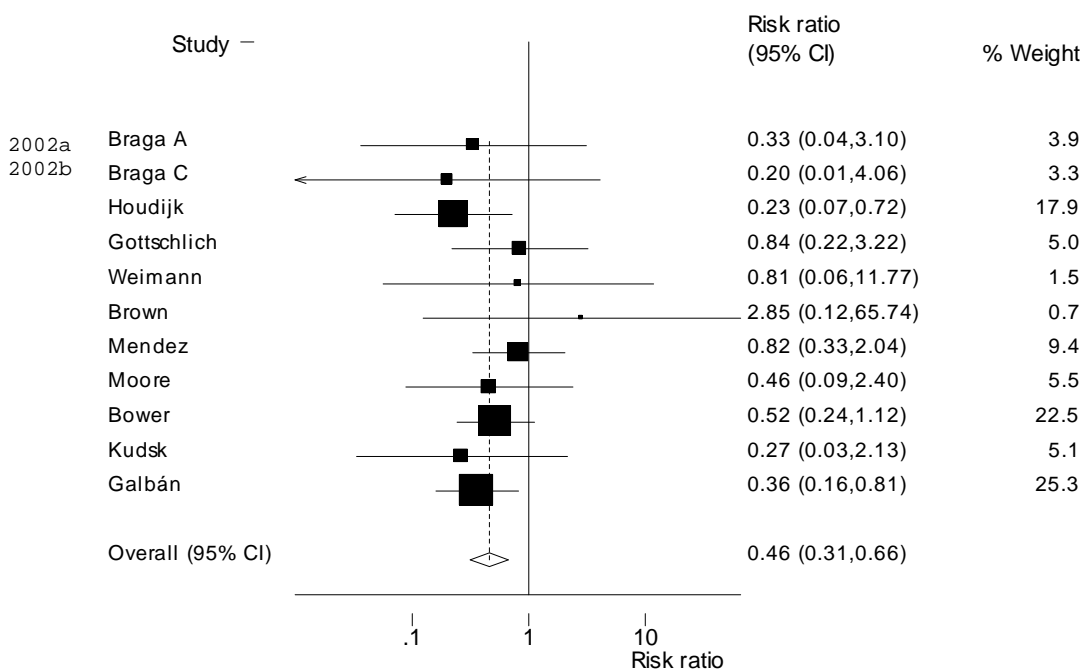


Gráfico 11: Efeito da Imunonutrição na incidência de Bacteremia em todos os pacientes.

Assim como nos casos anteriores, o gráfico em funil (gráfico 12) não permite uma conclusão segura sobre a simetria da figura e a consequente ausência de viés de publicação.



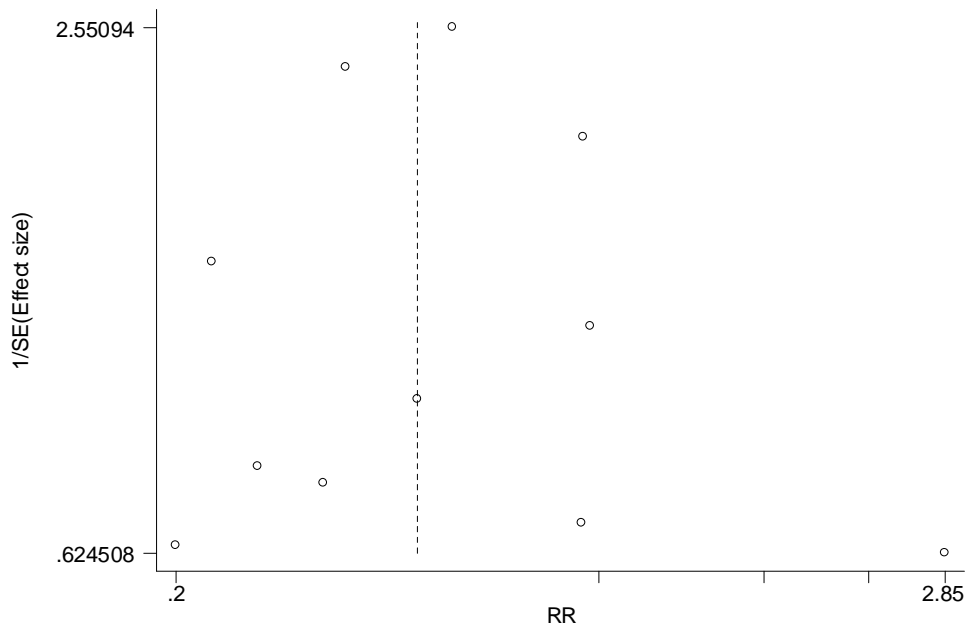


Gráfico 12: Gráfico em funil para o risco relativo de Bacteremia encontrado nos ensaios incluídos na metanálise.

### 7.1.9- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de internação hospitalar:

Vinte e três ensaios avaliaram o período de internação hospitalar, conforme pode ser observado no gráfico 13. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do  $I^2$  de Higgins (69,8%). Os valores da medida sumária mostram uma redução estatisticamente significativa de 3,9 dias (IC de -5,0 a -2,8) no tempo de internação hospitalar do grupo tratado com imunonutrição.

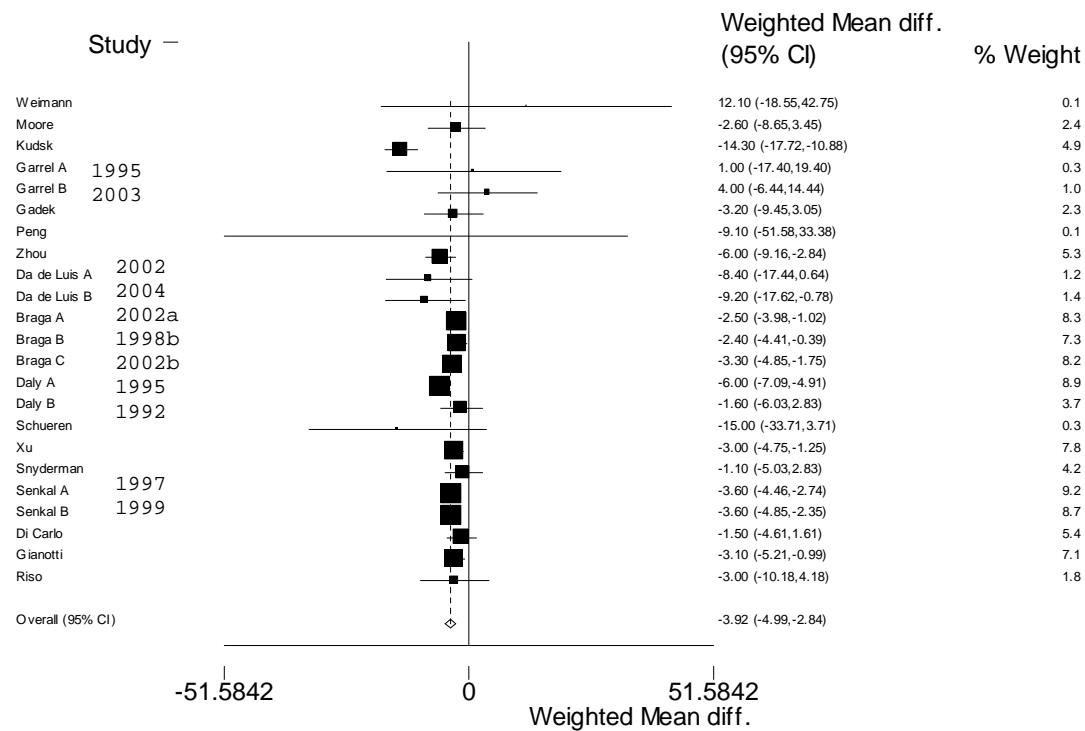


Gráfico 13: Efeito da Imunonutrição no tempo de internação hospitalar em todos os pacientes.

A análise exploratória das variáveis potencialmente responsáveis pela heterogeneidade dos resultados selecionou os seguintes fatores:

a) população-tipo de paciente (coeficiente de -7,33 e p-valor < 0,001) da população de traumatizados usando como referência a de pacientes cirúrgicos

b) idade acima de 60 (coeficiente de 3,77 e p-valor 0,006)

c) paciente cirúrgico (coeficiente de 3,58 e p-valor 0,010)

Fazendo a análise destes subgrupos observamos que para a população com mais de 60 anos a redução no tempo de internação hospitalar foi menor (-3,39 dias, IC: de -4,22 a -2,57) do que para a população mais jovem de (-5,23 dias, IC: -10,20 a -0,26). Na população de traumatizados a redução no tempo de internação hospitalar foi maior (-6,52 dias, IC: -17,55 a 4,71) do que para a população de não traumatizados (-5,23 dias, IC: -10,20 a -0,26). Considerando que entre os traumatizados apenas o estudo de Weimann *et al* (1998) indicou aumento do número de dias de internação, foi feita uma análise de sensibilidade retirando-o e então a redução passou a ser de -8,73 dias (IC de

-20,18 a 2,73). A população de cirúrgicos apresentou menor redução (-3,41 dias, IC: -4,25 a -2,58) do que os não-cirúrgicos (-4,63 dias, IC de -9,82 a -0,55).

Ao construir o modelo multivariado, nenhuma variável se manteve relevante para o modelo, isto é, os valores de p foram superiores a 0,10.

### 7.1.10- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de internação em UTI:

Apenas sete ensaios avaliaram o período de internação em UTI (gráfico 14). O  $I^2$  de Higgins com valor 84,5%, expressou uma elevada heterogeneidade de seus resultados. A redução do tempo médio de internação em UTI no grupo que fez uso de dieta imunomoduladora foi de -1,84 dias (IC de -3,92 a +0,24).

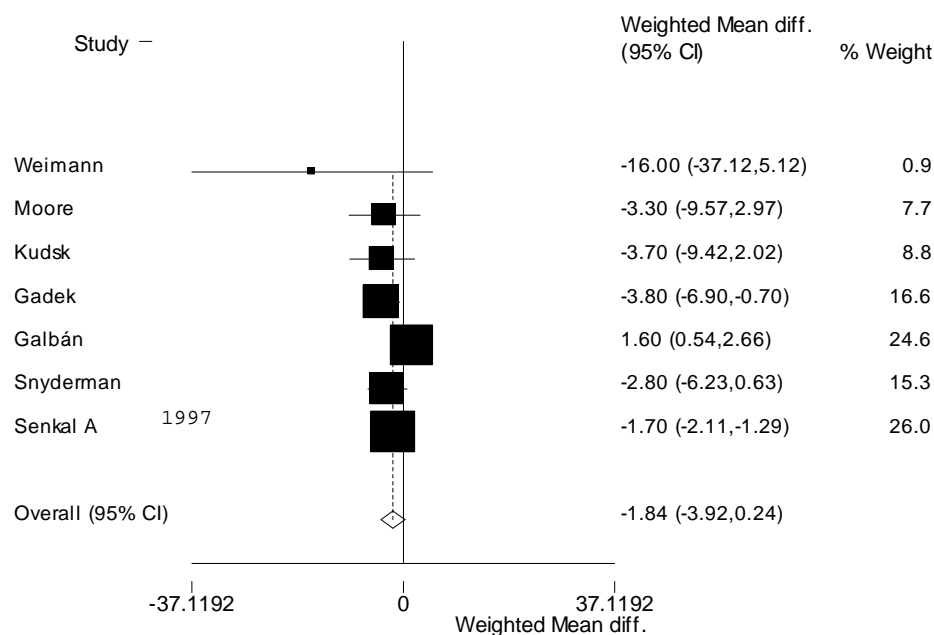


Gráfico 14: Efeito da Imunonutrição no tempo de internação em UTI em todos os pacientes.

Nas análises bivariadas, as seguintes variáveis apresentaram valores de p menores que 0,20 (critério para inclusão no modelo de meta-regressão): tipo de paciente (coeficiente de 3,32 e p-valor < 0,001) de pacientes sépticos usando como referência a de pacientes cirúrgicos; idade acima de 60 (coeficiente de -2,48 e p-valor <

0,001) e ser paciente cirúrgico (coeficiente de -2,48 e p-valor < 0,001); melhor qualidade metodológica com Jadad de 5 (coeficiente de -3,36 e p-valor < 0,001).

Novamente observou-se uma menor proteção conferida pela utilização da imunonutrição em indivíduos acima de 60 anos, uma menor proteção conferida aos sépticos em relação aos pacientes cirúrgicos, e maior proteção encontrada nos estudos de melhor qualidade metodológica.

Fazendo ainda a análise destes subgrupos foi observado que para a população com mais de 60 anos a redução no período de internação na UTI foi menor, calculado pelo método de efeitos randômicos, foi de -1,72 dias (IC de -2,12 a -1,31) e para a população mais jovem de -2,32 dias (IC de -6,20 a 1,57); para a população de sépticos ocorreu aumento no tempo de internação na UTI, calculado pelo método de efeitos randômicos, e foi de 1,6 dias (IC de 0,54 a 2,66) e para a população de não-sépticos a redução foi de -1,77 dias (IC de -2,18 a -1,37). A população de cirúrgicos apresentou a menor redução (-1,72 dias IC de -2,12 a -1,31) e para os não-cirúrgicos de -2,32 dias (IC de -6,20 a 1,57). No caso dos estudos de melhor qualidade metodológica, com pontuação cinco na escala de Jadad *et al* (1996), os resultados encontrados indicam maior proteção para o uso das dietas imunomoduladoras com maior redução do número de dias de internação na UTI de -1,76 dias (IC de -2,17 a -1,36) e nos de menor qualidade menor redução do número de dias de internação na UTI de -1,24 dias (IC de -6,93 a 4,45).

Ao final, nenhuma variável preencheu o critério para se manter no modelo ( $p < 0,10$ ).

#### **7.1.11- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o período de Ventilação mecânica:**

O gráfico 15 apresenta as reduções nas médias de período de ventilação mecânica em oito ensaios clínicos. Houve uma elevada heterogeneidade ( $I^2=64,7\%$ ). A medida combinada demonstra uma redução estatisticamente significativa do tempo de

ventilação mecânica no grupo tratado com imunonutrição de -2,4 dias (IC de -4,6 a -0,1).

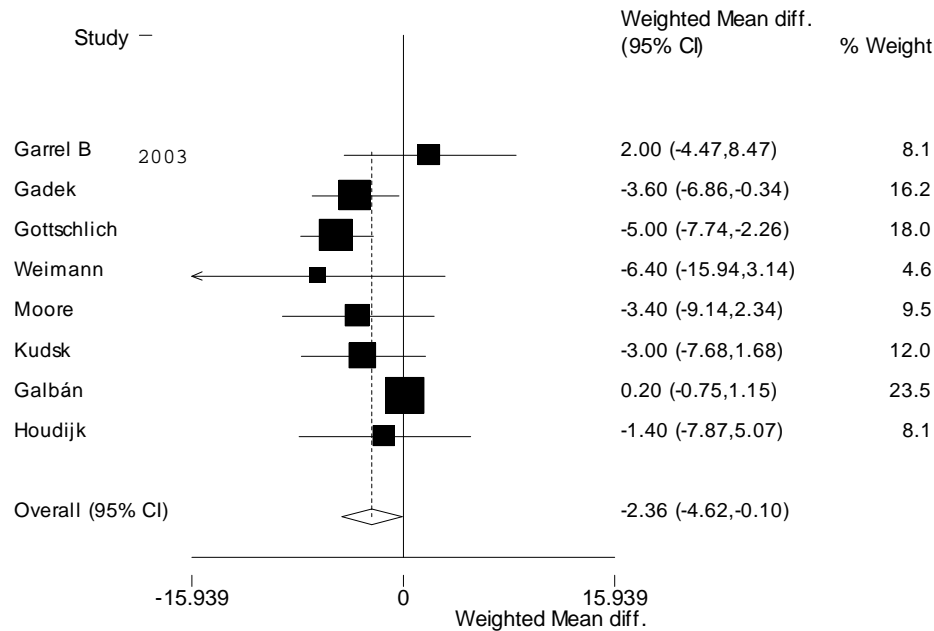


Gráfico 15: Efeito da Imunonutrição no tempo de ventilação mecânica em todos os pacientes.

Ao início da metaregressão, na análise bivariada, as seguintes variáveis foram relevantes: arginina maior que 10 g/l (coeficiente de 4,38 e p-valor = 0,001), população de sépticos usando como referência a de pacientes queimados (coeficiente de 4,14 e p-valor = 0,003). No modelo multivariado, apenas a população de sépticos se manteve relevante para o modelo com coeficiente de 7,37 e p-valor = 0,066. Isto indica uma menor proteção conferida pela utilização da imunonutrição em indivíduos recebendo mais de 10 g/l de arginina e aos sépticos em relação aos pacientes queimados.

Fazendo ainda a análise destes subgrupos foi observado que para a população com mais de 10 g/l de arginina a redução no tempo de ventilação mecânica foi menor, calculado pelo método de efeitos randômicos, de -1,65 dias (IC de -3,88 a 0,58) e para pacientes com menos de 10 g/l de -4,44 dias (IC de -6,99 a -1,89); para a população de sépticos ocorreu menor redução no período de ventilação mecânica, calculado pelo método de efeitos randômicos (0,2 dias, IC de -0,75 a 1,15) e para a população de não sépticos, a redução foi de -3,59 dias (IC de -5,26 a -1,93).

Não há estudos para este desfecho avaliando indivíduos cirúrgicos ou idosos.

A tabela 1 a seguir, apresenta o panorama global do efeito da imunonutrição na população de pacientes críticos em geral.

#### **7.1.12-Os efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o Custo:**

Apenas quatro ensaios estudados avaliaram o custo. Entre eles dois em pacientes cirúrgicos, um em queimados e um em pacientes críticos em geral. Dois, realizados em pacientes cirúrgicos, demonstraram redução significativa do custo (Senkal et al, 1997; Senkal et al, 1999) e dois, um em pacientes críticos e um em queimados, não mostraram redução (Jones et al, 1999; Zhou, 2003). Porém, não foi possível metanalisar porque as medidas de dispersão eram distintas.

A tabela 1 resume os resultados desta metanálise para a população geral de pacientes críticos.

Tabela 1: Efeito da imunonutrição sobre todos os desfechos incluídos na metanálise para a população geral de doentes críticos.

Desfecho	Medida Sumária	Intervalo de Confiança	Grupo com maior benefício (segundo o modelo final da meta-regressão)
Óbito	RR de 0,84	(IC de 0,68 a 1,05)	<b>Menores de 60 anos.</b>
Complicações Infecciosas	RR de 0,56	(IC de 0,42 a 0,73)	<b>Formulações com mais de 10 g/l de arginina.</b>
Pneumonia	RR de 0,83	(IC de 0,57 a 1,23).	<b>Ensaio conduzido fora do ano de 1997.</b>
Infecção Urinária	RR de 0,71	(IC de 0,51 a 0,99).	▲
SDMO	RR de 0,68	(IC de 0,38 a 1,21).	<b>Menores de 60 anos.</b>
Sepse	RR de 0,40	(IC de 0,22 a 0,75).	▲
Abscesso	RR de 0,39	(IC de 0,21 a 0,72).	▲
Bacteremia	RR de 0,46	(IC de 0,31 a 0,66).	▲
Tempo de internação hospitalar	-3,9 dias	(IC de -5,0 a -2,8).	■
Tempo de internação em UTI	-1,84 dias	(IC de -3,92 a +0,24).	■
Tempo de ventilação Mecânica	<b>-2,4 dias</b>	<b>(IC de -4,6 a -0,1).</b>	<b>Indivíduos não sépticos.</b>

Legenda:

▲ Heterogeneidade ausente.

■ Nenhuma variável se manteve relevante para o modelo.

## 7.2-Efeito das dietas imunomoduladoras nos desfechos avaliados para a população de pacientes cirúrgicos:

### 7.2.1 Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de mortalidade em pacientes cirúrgicos:

Noves ensaios avaliaram a incidência de óbito nos pacientes cirúrgicos, conforme pode ser observado no gráfico 16. Os resultados, expressos em risco relativo (RR) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) a 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos uma vez que não existe heterogeneidade pelo cálculo do  $I^2$  de Higgins com valor negativo. Os valores da medida sumária não demonstram redução significativa do RR de 0,93 (IC de 0,44 a 1,95).

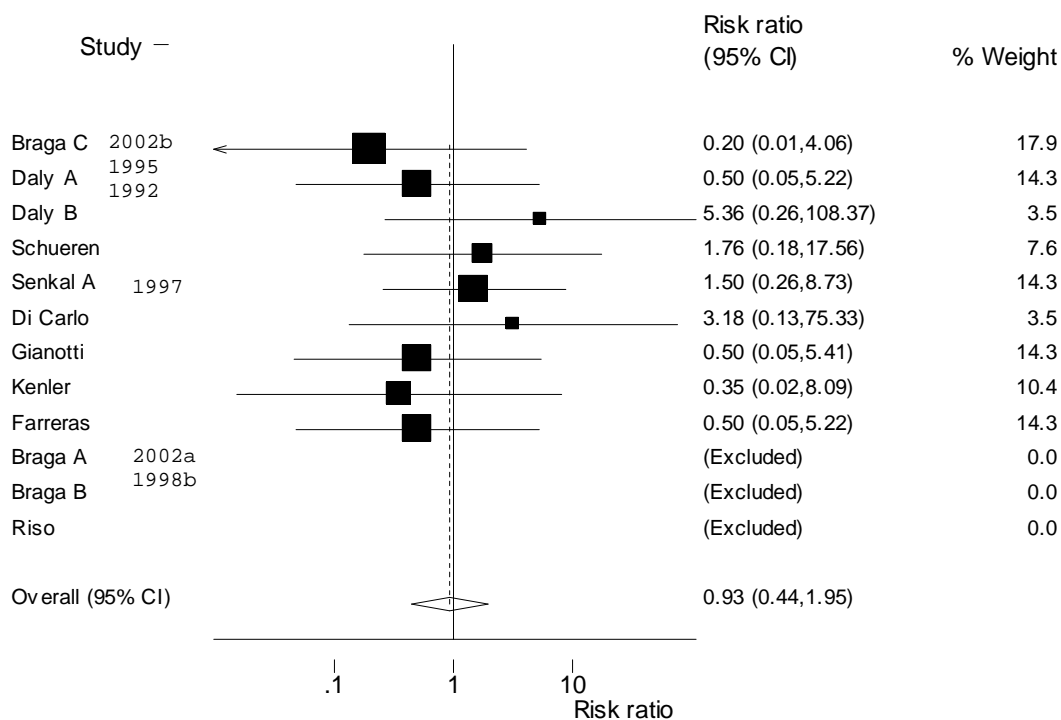


Gráfico 16: Efeito da Imunonutrição na incidência de óbito em pacientes cirúrgicos.

No gráfico 17 pode ser observado que não parece existir viés de publicação, uma vez que o gráfico se assemelha a um funil invertido. No entanto há de se considerar que



o pequeno número de ensaios pode comprometer a utilização deste gráfico para esta finalidade.

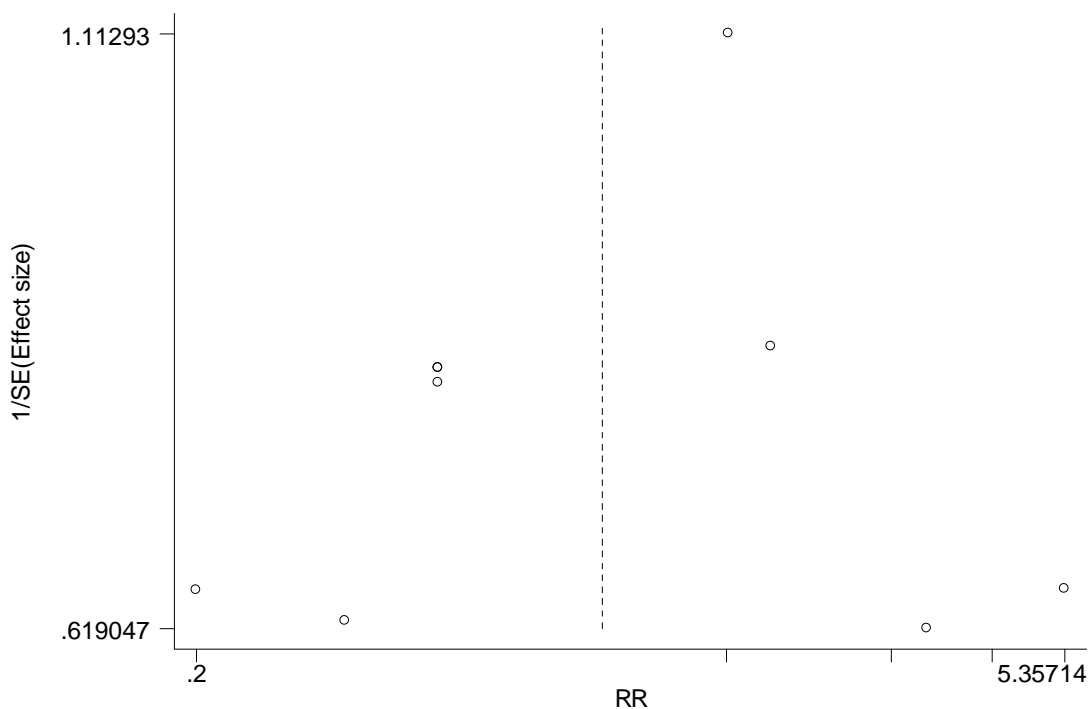


Gráfico 17: Gráfico em funil para o risco relativo de mortalidade em pacientes cirúrgicos.

### **7.2.2- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos:**

Complicações infecciosas dos pacientes cirúrgicos foram avaliadas em 18 estudos. Neste caso, porém, dois estudos foram excluídos da análise porque os autores relatavam o número total de complicações infecciosas por doente, não discriminando por tipo de complicação e considerando várias complicações no mesmo paciente. Isto impossibilitou o cálculo necessário para a obtenção das frequências das células da tabela 2 por 2. Os resultados, expressos em risco relativo (RR) e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) a 95% estão na figura 20. Não houve evidência de heterogeneidade, observando-se uma redução de 49% destas complicações no grupo de dieta imunomoduladora (RR= 0,51, IC de 0,41 a 0,63).

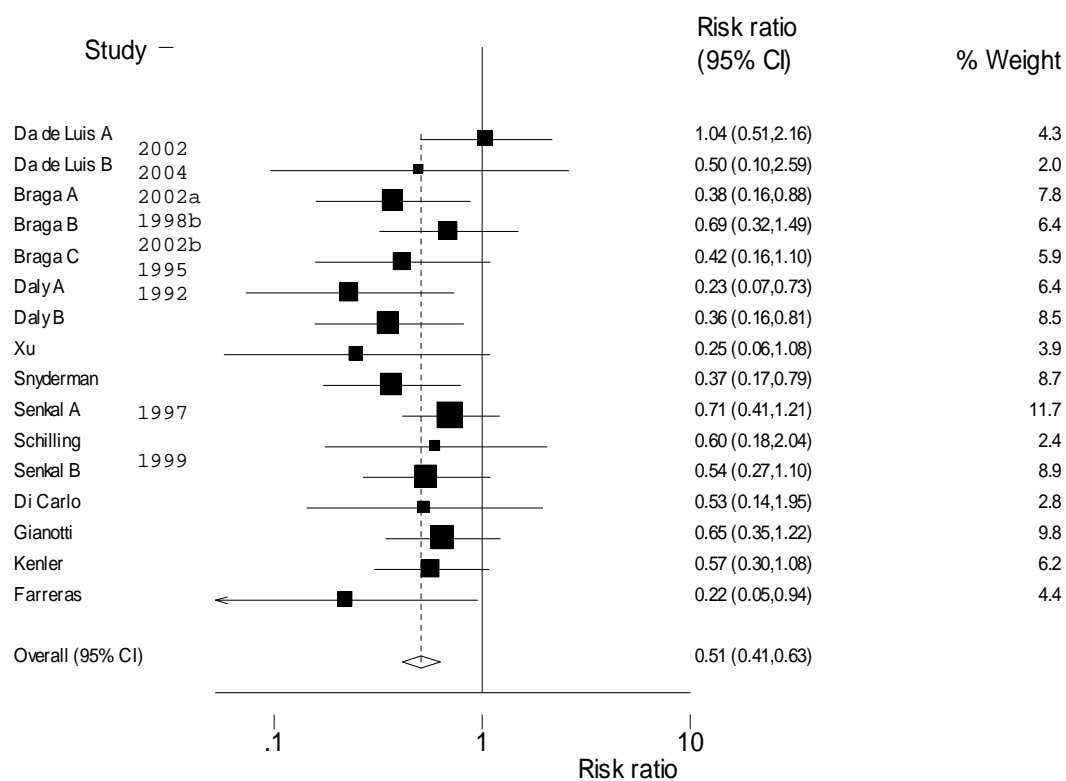


Gráfico 18: Efeito da Imunonutrição na incidência de Complicações Infecciosas em pacientes cirúrgicos.

O número necessário a tratar (NNT) mostrou que um caso de complicação infecciosa é evitado a cada 7 pacientes tratados com dieta imunomoduladora (intervalo de confiança a 95% de 5 a 10).

### 7.2.3- Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o risco de pneumonia em pacientes cirúrgicos:

Seis estudos avaliaram pneumonia em pacientes cirúrgicos, conforme pode ser observado no gráfico 19. O RR combinado de 0,95 (IC de 0,48 a 1,86) não alcançou significância estatística, não sendo observada heterogeneidade entre os estudos.

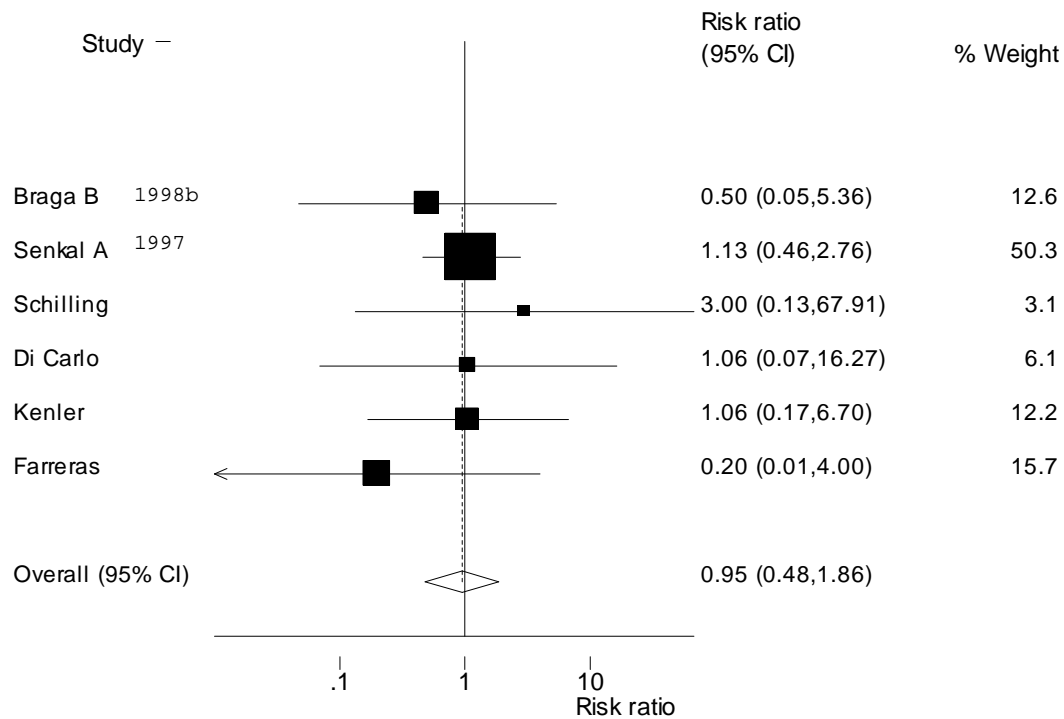


Gráfico19: Efeito da Imunonutrição na incidência de Pneumonia em pacientes cirúrgicos.

#### 7.2.4- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de infecção urinária em pacientes cirúrgicos:

O gráfico 20 mostra os resultados de 9 ensaios clínicos que avaliaram infecção urinária. O RR combinado mostrou uma redução de 56% no risco de infecção urinária (RR =0,44, IC de 0,20 a 0,97).

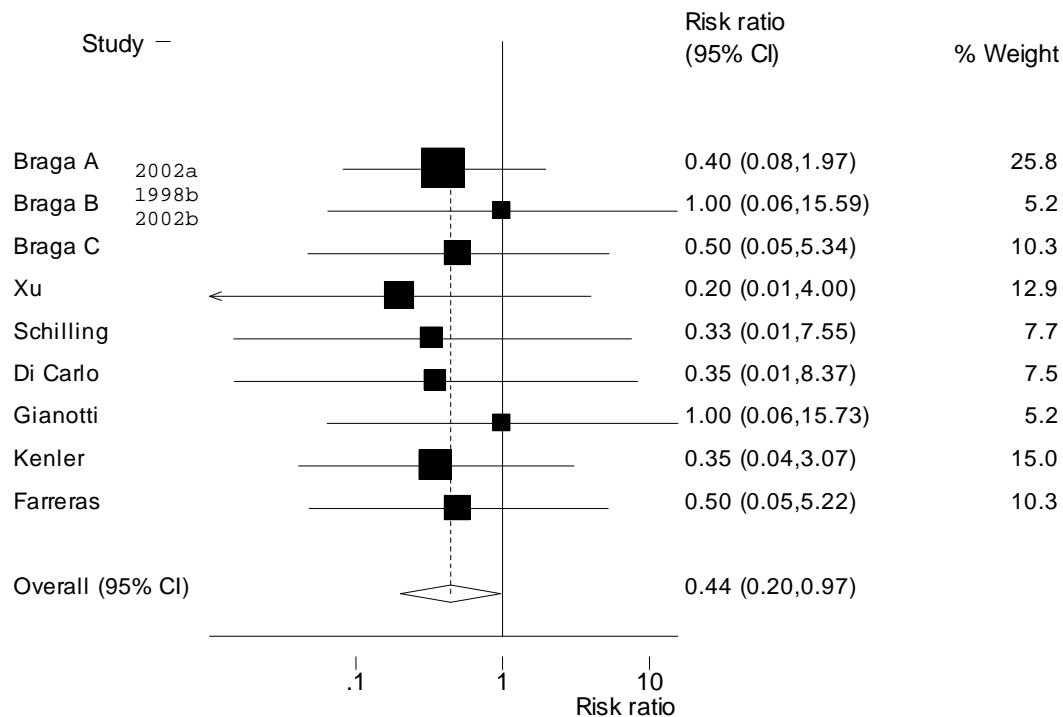


Gráfico 20: Efeito da Imunonutrição na incidência de Infecção urinária em pacientes cirúrgicos.

### 7.2.5- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) em pacientes cirúrgicos:

Somente um estudo (Braga et al, 2002) avaliou SDMO em pacientes cirúrgicos. Entre os cinquenta pacientes acompanhados em cada grupo pelos autores, apenas um apresentou SDMO no grupo tratado com imunonutrição e nenhum no grupo controle.

### 7.2.6- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de sepse em pacientes cirúrgicos:

Apenas um ensaio (Schilling et al, 1996) avaliou sepse em pacientes cirúrgicos. Neste ensaio os autores encontraram 1 caso de sepse entre os 14 pacientes do grupo com imunonutrição e 3 casos entre os 14 pacientes acompanhados no grupo controle.

### 7.2.7- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de Abscesso em pacientes cirúrgicos:

Sete ensaios avaliaram a incidência de abscesso em pacientes cirúrgicos (gráfico 21). Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso de dieta imunomoduladora e o risco de abscesso em pacientes cirúrgicos (RR = 0,55, IC de 0,25 a 1,19). Os resultados dos estudos foram considerados homogêneos ( $I^2=0$ )

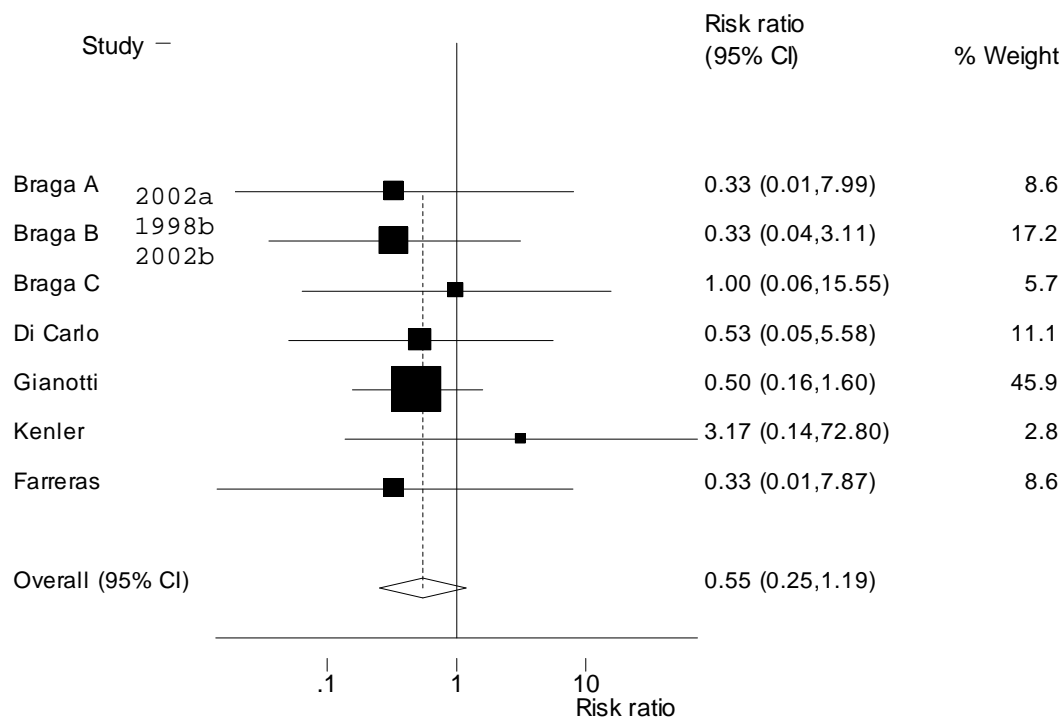


Gráfico 21: Efeito da Imunonutrição na incidência de Abscesso em pacientes cirúrgicos.

### 7.2.8- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o risco de bacteremia em pacientes cirúrgicos:

Apenas dois ensaios avaliaram a incidência de bacteremia em pacientes cirúrgicos, o que resultou em um RR combinado de 0,27, mas com um intervalo de confiança muito amplo (0,05 a 1,62).

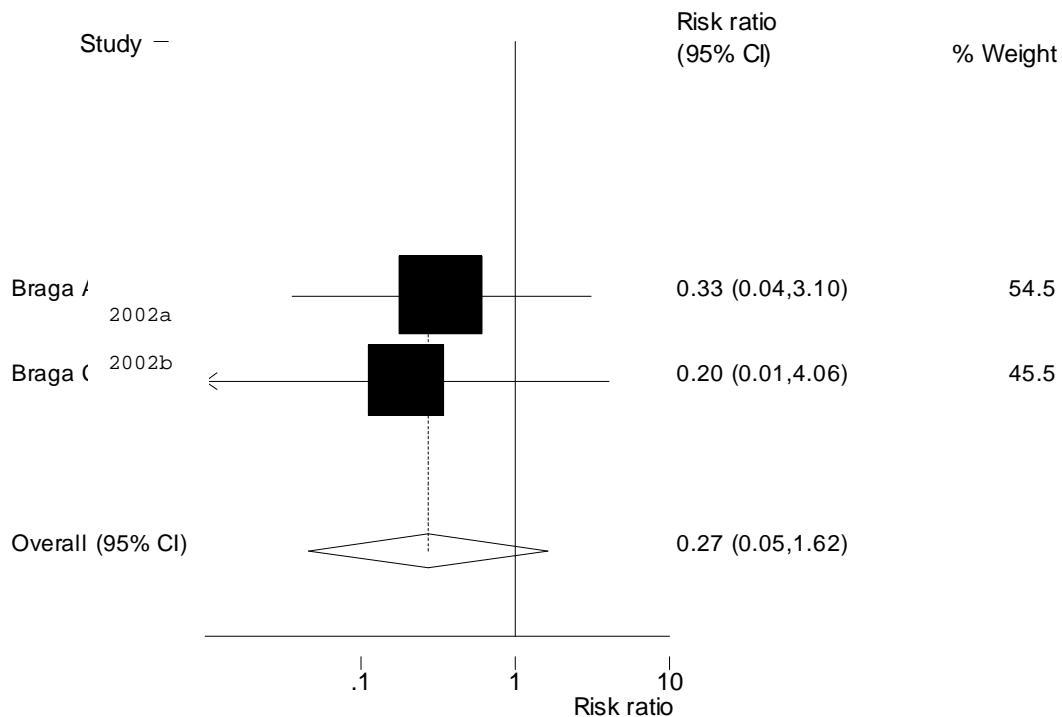


Gráfico 22: Efeito da Imunonutrição na incidência de Bacteremia em pacientes cirúrgicos.

### 7.2.9- Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de internação hospitalar em pacientes cirúrgicos:

O tempo de internação hospitalar, avaliado em 15 ensaios clínicos, foi muito heterogêneo entre os estudos ( $I^2=55,1\%$ ). A medida sumária mostrou uma redução significativa do tempo de internação hospitalar no grupo tratado com imunonutrição de -3,41 dias (IC de -4,25 a -2,58). Não foi possível explicar a heterogeneidade por nenhuma das variáveis disponíveis nos estudos.

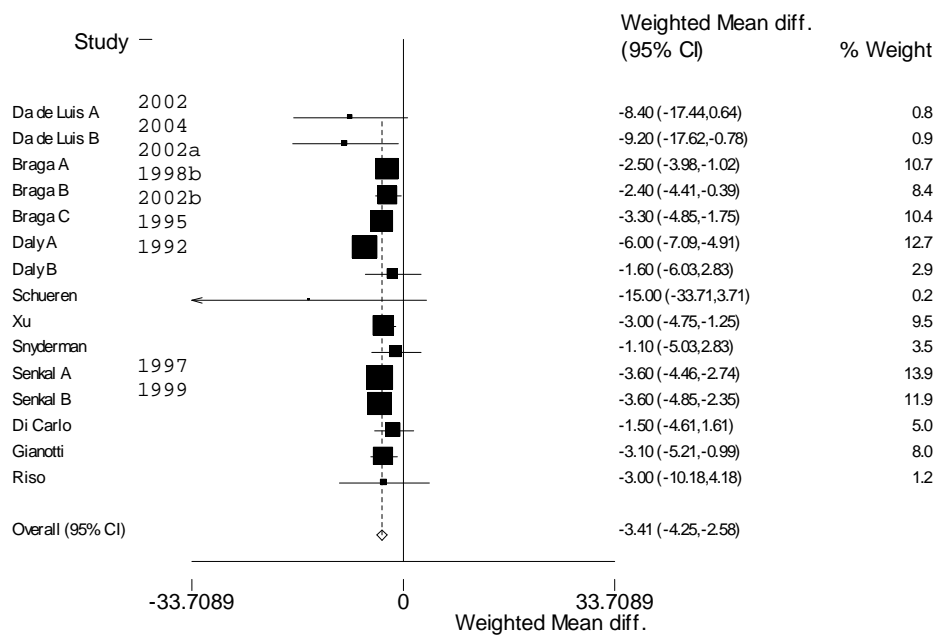


Gráfico 23: Efeito da Imunonutrição no tempo de internação hospitalar em pacientes cirúrgicos.

### 7.2.10 Efeito das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de internação na UTI em pacientes cirúrgicos:

Apenas dois ensaios avaliaram o tempo de internação em UTI (gráfico 24), observando-se uma redução estatisticamente significativa do tempo de internação em UTI no grupo tratado com imunonutrição (-1,72 dias, IC de -2,12 a -1,31).

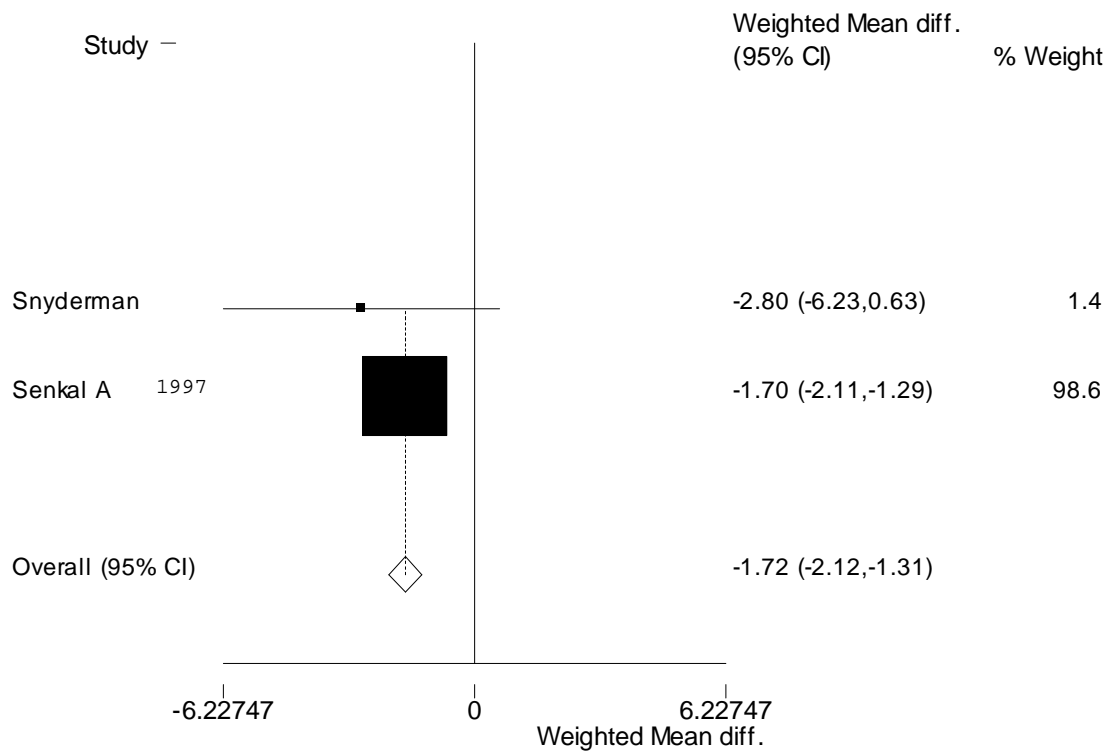


Gráfico 24: Efeito da Imunonutrição no tempo de internação em UTI em pacientes cirúrgicos.

### 7.2.11- Efeitos das dietas imunomoduladoras sobre o tempo de Ventilação mecânica em pacientes cirúrgicos:

Não foram encontrados estudos avaliando este desfecho em pacientes cirúrgicos.

Na tabela 2 podemos ter uma visão global do efeito da imunonutrição na população de pacientes cirúrgicos.



Tabela 2: Efeito da imunonutrição sobre todos os desfechos incluídos na metanálise para a população de pacientes cirúrgicos.

Desfecho	Medida Sumária	Intervalo de Confiança	<i>Grupo com maior benefício (segundo o modelo final da meta- regressão)</i>
Óbito	RR de 0,93	(IC de 0,44 a 1,95)	▲
Complicações Infecciosas	RR de 0,51	(IC de 0,41 a 0,63)	▲
Pneumonia	RR de 0,95	(IC de 0,48 a 1,86).	▲
Infecção Urinária	RR de 0,44	(IC de 0,20 a 0,97).	▲
SDMO	*	*	*
Sepse	*	*	*
Abscesso	RR de 0,55	(IC de 0,25 a 1,19).	▲
Bacteremia	RR de 0,27	(IC de 0,05 a 1,62).	▲
Tempo de internação hospitalar	-3,41 dias	(IC de -4,25 a -2,58).	●
Tempo de internação em UTI	-1,72 dias	(IC de -2,12 a -1,31).	▲
Tempo de ventilação Mecânica	**	**	**

Legenda:

▲ Heterogeneidade ausente.

● Não foi possível explicar a heterogeneidade por nenhuma das variáveis disponíveis nos estudos.

\* Apenas um estudo avaliando este desfecho.

\*\* Não foram encontrados estudos avaliando este desfecho em pacientes cirúrgicos.

## 8 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo, realizado no Brasil, que inclui metanálise avaliando a efetividade da imunonutrição na morbidade e mortalidade da população de pacientes críticos em geral. Apenas no caso dos pacientes cirúrgicos, é possível comparar os resultados deste estudo com a literatura nacional (Waitzberg et al, 2006). Esses autores publicaram uma metanálise que incluiu ensaios clínicos realizados em pacientes submetidos à cirurgia eletiva que receberam suplementação nutricional com Impact no pré, peri ou pós-operatório. Como pode ser observado no Anexo 4, os autores encontraram redução de complicações infecciosas, do tempo de internação hospitalar, infecção urinária e abscesso; não houve redução da mortalidade. Os resultados indicaram melhora mais expressiva para pacientes que receberam a suplementação no período pré-operatório.

No presente estudo os resultados são semelhantes sem influência sobre o óbito, mas com redução de complicações infecciosas, de infecção urinária e do tempo de internação hospitalar. No entanto, para pneumonia e abscesso, este estudo não indicou melhora para o grupo tratado com imunonutrição. Cabe ressaltar que os critérios de inclusão foram diferentes daqueles usados por Waitzberg et al (2006), uma vez que foram incluídos ensaios clínicos utilizando qualquer dieta com os nutrientes imunomoduladores.

Este trabalho pode ainda ser comparado aos de outros autores como Heyland et al (2003), Heyland et al (2001), Heys et al (1999), Beale et al (1999) e Montejo et al (2003) quando é considerada a totalidade de pacientes críticos (cirúrgicos, sépticos, traumatizados e queimados). É importante ressaltar que Beale et al (1999) não incluiu estudos envolvendo pacientes queimados e que Montejo et al (2003) não analisou complicações infecciosas porque alguns autores somaram várias diferentes complicações no mesmo indivíduo, Heyland et al (2003) incluíram apenas ensaios clínicos com doentes críticos em uso de ventilação mecânica, excluindo cirurgias eletivas e incluiu nutrição parenteral.

A variável idade mostrou um papel modificador do efeito da dieta sobre a mortalidade, com maior eficácia abaixo de 60 anos, enquanto a variável tipo de paciente

revelou benefício apenas para o grupo de queimados. Quando as duas variáveis foram introduzidas conjuntamente no modelo de meta-regressão, somente a idade explicou a heterogeneidade dos achados. Tal fato possivelmente reflita a maior média de idade entre os pacientes cirúrgicos.

Quanto ao óbito, os achados deste estudo corroboram com os resultados de Heyland et al, (2001); Heyland et al, (2003); Beale et al, (1999) e Montejo et al, (2003). Apenas Heys et al (1999) observaram aumento de mortalidade em seu estudo. Considerando que estes autores inseriram em seu estudo 11 ensaios dos quais 6 eram de pacientes cirúrgicos, 3 de traumatizados, 1 de queimados e 1 de críticos em geral, supõe-se que a maior mortalidade possa ser explicada pela idade mais avançada da população de pacientes cirúrgicos.

Quanto à maior proteção para complicações infecciosas conferida pela utilização da imunonutrição com mais de 10 g/l de arginina, possivelmente se manteve de forma isolada sem a inclusão da população no modelo multivariado porque trazia novamente informações sobrepostas. A maioria dos ensaios clínicos com população de cirúrgicos inseridos nesta metanálise fez uso de um produto existente no mercado que contém mais de 10 g/l de arginina.

Aqui cabe questionar se a população de cirúrgicos realmente se beneficia mais com a utilização da imunonutrição do que as demais na redução das complicações infecciosas ou se foi a formulação utilizada na quase totalidade dos ensaios em pacientes cirúrgicos que fez com que até hoje esta população seja apontada como a que mais se beneficiou com este tipo de intervenção.

Embora apenas um ensaio analisado seja de pacientes sépticos, deve-se perguntar se os resultados encontrados em ensaios como de Bertolini et al (2003) e Radrizzani et al (2006), que encontraram aumento de mortalidade em indivíduos com sepse grave, não estariam associados à baixa dosagem de 6,6 g/l de arginina utilizada.

Os achados deste estudo corroboram com os estudos de Heys et al (1999) sobre a incidência de pneumonia. Apenas Montejo et al (2003) apresentou redução na mesma. A presente metanálise contém 4 estudos a mais que a do referido autor na análise deste desfecho, entre os quais o estudo de Senkal et al (1997) não analisado por Montejo et al (2003). O estudo de Senkal et al (1997) em pacientes cirúrgicos também incluiu a pneumonia entre as complicações infecciosas mais frequentes.

Quanto aos resultados encontrados para abscesso, bacteremia e infecção urinária, o presente estudo corrobora os achados de Montejo et al (2003). No entanto para sepse os resultados foram distintos, com redução na incidência de sepse no presente estudo. No caso da SDMO não há evidências de proteção pela utilização de dietas imunomoduladoras na metanálise em questão, enquanto na de Montejo et al (2003) foi observada redução na incidência de SDMO de 79%, estatisticamente significativa.

No presente estudo, a idade foi identificada como responsável pela heterogeneidade encontrada entre os cinco ensaios analisados para SDMO. Embora não tenha sido observada proteção quando todos os ensaios foram considerados, houve proteção quando se restringiu à análise aos menores de 60 anos. Esta foi, portanto, a diferença com o resultado de Montejo et al (2003) uma vez que os dois ensaios incluídos na análise deste desfecho tinham população com idade inferior a 60 anos.

A diferença na incidência de sepse no presente estudo e no de Montejo et al, (2003), pode ser explicada pela inclusão de um ensaio na análise deste trabalho, o de Houdjik et al, (1998), com população de traumatizados que foi a mais protegida pela imunonutrição em relação à incidência de sepse.

Quanto ao tempo de internação hospitalar, embora a análise bivariada tenha identificado idade e tipo de população como variáveis associadas à diferença na eficácia da dieta, o modelo multivariado reteve a apenas a idade possivelmente porque as duas variáveis estavam fortemente associadas: os traumatizados são também mais jovens e os cirúrgicos mais velhos.

Comparando o tempo de internação hospitalar com os dos demais estudos, é possível verificar que a redução observada é comum a todos, exceto ao de Heyland et al (2003). Vale lembrar que este trabalho foi realizado com doentes críticos em uso de ventilação mecânica, excluiu cirurgias eletivas e incluiu nutrição parenteral. É possível supor então que são doentes mais graves, o que justificaria o menor benefício proporcionado pelas dietas imunomoduladoras.

Os resultados de período de internação em UTI e período de ventilação mecânica foram semelhantes aos dos demais estudos.

No caso do período de internação em UTI, este estudo também encontrou diferenças entre os subgrupos de cirúrgicos, indivíduos com mais de 60 anos, sépticos e ensaios com melhor qualidade metodológica e na análise multivariada nenhuma destas

características foi explicativa. Possivelmente, nos dois primeiros casos, porque trouxessem a mesma informação.

Vale lembrar que o único estudo envolvendo exclusivamente pacientes sépticos foi o de Galbán et al (2000) e que este estudo, ao contrário do que se podia imaginar inicialmente, não indicou aumento de mortalidade com o uso de dieta imunomoduladora. O aumento do tempo de internação em UTI para os sépticos poderia ser então considerado positivo uma vez que estes pacientes não estariam evoluindo para óbito.

Galbán et al (2000) já identificaram que a redução da taxa de mortalidade e infecções em pacientes sépticos tratados com imunonutrição foi maior em indivíduos com doença menos grave.

Uma limitação do presente estudo é que o grande questionamento quanto à sepse continua uma vez que os critérios de elegibilidade estabelecidos impediram a utilização de estudos como o de Bertolini et al A (2003) e Radrizzani et al (2006). Este último artigo teve origem em um grande estudo multicêntrico que produziu dois artigos que não foram inseridos nesta metanálise.

Outro aspecto a ser destacado aqui é a dosagem dos componentes das formulações utilizadas. No estudo publicado por Bertolini et al (2003), assim como no estudo publicado por Radrizzani et al (2006), os autores encontraram excesso de mortalidade em doentes com sepse grave tratados com imunonutrição. Porém nestes estudos foi utilizado um produto com uma dosagem de arginina de apenas 6,8 g/l na formulação, o que equivale aproximadamente à metade da quantidade utilizada na maioria dos ensaios clínicos.

A suplementação de arginina parece uma opção lógica na sepse em virtude de aspectos associados à deficiência de arginina ou ainda condições que impedem sua utilização adequada nesta situação, como catabolismo protéico elevado para manter níveis adequados, produção endógena e *de novo* a partir da citrulina, ingestão dietética reduzida, aumento da atividade da arginase e da síntese de óxido nítrico (NO), elevação dos níveis de dimetil arginina assimétrica (ADMA) um inibidor endógeno da óxido nítrico sintetase (NOS) (LUIKING et al; 2004). Porém, permanece a dúvida.

É importante também destacar aqui que o conjunto de dados que aqui temos, fruto dos critérios de elegibilidade estabelecidos, ambos, e ainda mais que isto, devem ser considerados para a utilização destes resultados na prática clínica.

De acordo com Bertolini et al (2007), a ciência caminha sobre duas pernas: a do racionalismo e a do empiricismo. A primeira se interessa pelos mecanismos básicos da doença, enquanto a segunda observa os desfechos até mesmo desconsiderando como e porque eles ocorreram. O empiricismo e o racionalismo não são conflitantes e sim devem cooperar. Essa visão tem sido colocada na discussão de duas estratégias no desenho e objetivos dos ensaios clínicos: os estudos explanatórios e os estudos pragmáticos (Schwartz & Lellouch, 1967; Coutinho et al, 2003). Ensaios explanatórios teriam como objetivos entender precisamente os efeitos de dois tratamentos alternativos, quando administrados sob condições ideais, e a uma intenção de estabelecer uma base científica rigorosa para cada intervenção terapêutica. Ensaios pragmáticos seriam conduzidos em condições menos rígidas, mais próximas àquelas encontradas na prática, com o objetivo de estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão.

Consequentemente há necessidade da realização de ensaios clínicos explanatórios, onde os imunonutrientes seriam testados inicialmente de forma isolada em diferentes tipos de doentes críticos, atendendo à perspectiva racionalista. Em seguida, ensaios clínicos pragmáticos seriam utilizados com os nutrientes em conjunto atendendo à perspectiva empiricista.

## 9 CONCLUSÕES

- A utilização de dietas com nutrientes imunomoduladores não alterou a mortalidade em doentes críticos ou cirúrgicos.
- Indivíduos com mais de 60 anos são menos protegidos de morrer pela utilização de dietas com imunomoduladores.
- Pacientes queimados apresentam maior redução na incidência de óbito com a utilização de dietas imunomoduladoras que os demais pacientes críticos.
- As complicações infecciosas são reduzidas em pacientes críticos com a utilização de imunonutrição, em especial a população de pacientes cirúrgicos.
- Dietas com mais de 10 g/l de arginina protegem mais os pacientes críticos da incidência de complicações infecciosas.
- A incidência de pneumonia não foi alterada pela utilização de dietas imunomoduladoras, nem mesmo na população de pacientes cirúrgicos.
- Os pacientes críticos se beneficiam da utilização de dietas imunomoduladoras reduzindo a incidência de infecções urinárias, especialmente no caso dos pacientes cirúrgicos.
- A incidência de SDMO não foi alterada pela utilização da imunonutrição.
- Indivíduos com mais de 60 anos são menos protegidos de SDMO pela utilização de dietas com imunomoduladores.
- Pacientes traumatizados são protegidos da incidência de sepse pela utilização da imunonutrição.

- A imunonutrição reduziu a incidência de sepse na população geral e não alterou esta incidência em pacientes cirúrgicos.
- A bacteremia foi reduzida em pacientes críticos e inalterada nos pacientes cirúrgicos com a utilização da imunonutrição.
- O período de internação hospitalar foi reduzido em pacientes cirúrgicos e críticos em uso de imunonutrição.
- O período de internação em UTI foi reduzido em pacientes cirúrgicos e críticos em uso de imunonutrição.
- O período de ventilação mecânica foi reduzido em pacientes críticos em uso de imunonutrição.
- A redução no período de internação hospitalar foi menor para a população com mais de 60 anos.
- A redução no período de internação hospitalar foi maior para os traumatizados.
- A redução do período de ventilação mecânica foi maior em ensaios em que a oferta de arginina foi menor que 10 g/l.
- A execução de ensaios clínicos explanatórios nos diferentes tipos de doentes críticos com um nutriente imunomodulador isolado, seguida de ensaios pragmáticos de acordo com os resultados dos anteriores, é um fato a ser considerado nas pesquisas futuras.



## REFERÊNCIAS

Alderson, P.; Green, S.; Higgins, J. P. T. & Editors, 2004. Cochrane Reviews' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2.7. Oxford, England: The Cochrane Collaboration 2002.

Atkinson, S., E. Sieffert, *et al.* A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med, v.26, n.7, Jul, p.1164-72. 1998

Alvarez, W. e S. Mobarhan. Finding a place for immunonutrition. Nutr Rev, v.61, n.6 Pt 1, Jun, p.214-8. 2003.

Beale, R. J., D. J. Bryg, *et al.* Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Crit Care Med, v.27, n.12, Dec, p.2799-805. 1999.

Bertolini, G., G. Iapichino, *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. Intensive Care Med, v.29, n.5, May, p.834-40. 2003.

Bistrrian, B. R. e K. C. Mccowen. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies. Crit Care Med, v.34, n.5, May, p.1525-31. 2006.

Bower, R. H., F. B. Cerra, *et al.* Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. Crit Care Med, v.23, n.3, Mar, p.436-49. 1995.

Bozzetti, F., L. Gianotti, *et al.* Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr, v.26, n.6, Dec, p.698-709. 2007.

Braga, M., L. Gianotti, *et al.* Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery, v.132, n.5, Nov, p.805-14. 2002a.

Braga, M., L. Gianotti, *et al.* Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg, v.137, n.2, Feb, p.174-80. 2002b.

Braga, M., L. Gianotti, *et al.* Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. Nutrition, v.14, n.11-12, Nov-Dec, p.831-5. 1998a.

Braga, M., L. Gianotti, *et al.* Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. Crit Care Med, v.26, n.1, Jan, p.24-30. 1998b.

Brown, R. O., H. Hunt, *et al.* Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. Pharmacotherapy, v.14, n.3, May-Jun, p.314-20. 1994.

Cerra, F. B., S. Lehmann, *et al.* Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. Nutrition, v.7, n.3, May-Jun, p.193-9. 1991.

Coutinho Eda, S., G. Huf, *et al.* [Pragmatic clinical trials: an option in the construction of health-related evidence]. Cad Saude Publica, v.19, n.4, Jul-Aug, p.1189-93. 2003.

Cullen, D. J., J. M. Civetta, *et al.* Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. Crit Care Med, v.2, n.2, Mar-Apr, p.57-60. 1974.

Daly, J. M., M. D. Lieberman, *et al.* Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. Surgery, v.112, n.1, Jul, p.56-67. 1992.

Daly, J. M., J. Reynolds, *et al.* Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. Ann Surg, v.208, n.4, Oct, p.512-23. 1988.

Daly, J. M., F. N. Weintraub, *et al.* Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. Ann Surg, v.221, n.4, Apr, p.327-38. 1995.

Deeks, J. J.; Altman, D. G. & Bradburn, M. J., 2001. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: *Systematic Reviews in Health Care* (M. Egger, G. D. Smith, & D. G. Altman, ed.), pp. 285-312, 2nd ed., London: BMJ Books.

De Luis, D. A., R. Aller, *et al.* Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr, v.56, n.11, Nov, p.1126-9. 2002.

De Luis, D. A., O. Izaola, *et al.* Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr, v.58, n.11, Nov, p.1505-8. 2004.

Dersimonian, R. & Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7:177-188.

Di Carlo, V., L. Gianotti, *et al.* Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. Dig Surg, v.16, n.4, p.320-6. 1999.

Egger, M. & Smith, G. D., 1998. Bias in location and selection of studies. *British Medical Journal*, 316:61-66.

Egger, M.; Smith, G. D.; Schneider, M. & Minder, C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315:629-634.

Engel, J. M., T. Menges, *et al.* [Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, v.32, n.4, Apr, p.234-9. 1997.

Farber, M. S., J. Moses, *et al.* Reducing costs and patient morbidity in the enterally fed intensive care unit patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.29, n.1 Suppl, Jan-Feb, p.S62-9. 2005.

Farreras, N., V. Artigas, *et al.* Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. Clin Nutr, v.24, n.1, Feb, p.55-65. 2005.

Furukawa, K., T. Tashiro, *et al.* Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation. Ann Surg, v.229, n.2, Feb, p.255-61. 1999.

Gadek, J. E., S. J. Demichele, *et al.* Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med, v.27, n.8, Aug, p.1409-20. 1999.

Galbán, C., J. C. Montejo, *et al.* An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. Crit Care Med, v.28, n.3, Mar, p.643-8. 2000.

Garrel, D., J. Patenaude, *et al.* Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med, v.31, n.10, Oct, p.2444-9. 2003.

Garrel, D.R.G. *et al.* Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. JPEN, v. 19, n. 6, p.482-491, 1995.

Gianotti, L., M. Braga *et al.* Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. Arch Surg, v.132, n.11, Nov, p.1222-9; discussion 1229-30. 1997.

Gottschlich, M. M., M. Jenkins, *et al.* Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.3, May-Jun, p.225-36. 1990.

Griffiths, R. D., K. D. Allen, *et al.* Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. Nutrition, v.18, n.7-8, Jul-Aug, p.546-52. 2002.

Hensler, T. *et al.* Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. Infec Immun, v. 65, n. 6, p. 2283-91, 1997.

Heslin, M. J., L. Latkany, *et al.* A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. Ann Surg, v.226, n.4, Oct, p.567-77; discussion 577-80. 1997.

Heyland, D. K., F. Novak, *et al.* Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. Jama, v.286, n.8, Aug 22-29, p.944-53. 2001.

Heyland, D. K. e F. Novak. Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.25, n.2 Suppl, Mar-Apr, p.S51-5; discussion S55-6. 2001.

Heyland, D. K., R. Dhaliwal, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.5, Sep-Oct, p.355-73. 2003.

Heys, S. D., L. G. Walker, *et al.* Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ann Surg, v.229, n.4, Apr, p.467-77. 1999.

Higgins, J. P. e S. G. Thompson. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med, v.21, n.11, Jun 15, p.1539-58. 2002.

Houdijk, A.P. *et al.* Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infections mortality in patients with multiple trauma. Lancet, v.342, p.772-776, 1998.

Houdijk, A. P., R. J. Nijveldt, *et al.* Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.23, n.5 Suppl, Sep-Oct, p.S52-8. 1999.

Jadad, A. R., R. A. Moore, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, v.17, n.1, Feb, p.1-12. 1996.

Jones, C., T. E. Palmer, *et al.* Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. Nutrition, v.15, n.2, Feb, p.108-15. 1999.

Jurkovich, G.J. Using immune-enhancing diets: blunt and penetrating torso trauma patients. JPEN, v. 25, n. 2, p.S14-S18, 2001.

Keene, A. R. e D. J. Cullen. Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. Crit Care Med, v.11, n.1, Jan, p.1-3. 1983.

Kenler, A. S., W. S. Swails, *et al.* Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. Ann Surg, v.223, n.3, Mar, p.316-33. 1996.

Kieft, H., A. N. Roos, *et al.* Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. Intensive Care Med, v.31, n.4, Apr, p.524-32. 2005.

Kirk, S. J. e A. Barbul. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.14, n.5 Suppl, Sep-Oct, p.226S-229S. 1990.

Klein, S., J. Kinney, *et al.* Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.21, n.3, May-Jun, p.133-56. 1997.

Knaus, W. A., E. A. Draper, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med, v.13, n.10, Oct, p.818-29. 1985.

Kreymann, K. G., M. M. Berger, *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr, v.25, n.2, Apr, p.210-23. 2006.

Kudsk, K. A., G. Minard, *et al.* A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. Ann Surg, v.224, n.4, Oct, p.531-40; discussion 540-3. 1996.

Levy, M. M., M. P. Fink, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, v.29, n.4, Apr, p.530-8. 2003.

Luiking, Y. C., M. Poeze, *et al.* Sepsis: an arginine deficiency state? Crit Care Med, v.32, n.10, Oct, p.2135-45. 2004.

Lynch, E. A., C. A. Dinarello, *et al.* Gender differences in IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist secretion from mononuclear cells and urinary excretion. J Immunol, v.153, n.1, Jul 1, p.300-6. 1994.

Martindale, R. G. e G. A. Cresci. Use of immune-enhancing diets in burns. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.25, n.2 Suppl, Mar-Apr, p.S24-6. 2001

Mendez, C., G. J. Jurkovich, *et al.* Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. J Trauma, v.42, n.5, May, p.933-40; discussion 940-1. 1997.

Montejo, J. C., A. Zarazaga, *et al.* Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. Clin Nutr, v.22, n.3, Jun, p.221-33. 2003.

Moore, F. A., E. E. Moore, *et al.* Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. J Trauma, v.37, n.4, Oct, p.607-15. 1994.

Morris, P.E., Meeting Unmet Needs em Patients With Sepsis: the role of drotrecogin alfa (activated). American J of Critical Care, 12:94-97.2003

Nakamura, K., H. Kariyazono, *et al.* Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. Nutrition, v.21, n.6, Jun, p.639-49. 2005.

O'flaherty, L. e D. J. Bouchier-Hayes. Immunonutrition and surgical practice. Proc Nutr Soc, v.58, n.4, Nov, p.831-7. 1999.

Preiser, J. C., P. J. Berre, *et al.* Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.25, n.4, Jul-Aug, p.182-7. 2001.

Radrizzani, D., G. Bertolini, *et al.* Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. Intensive Care Med, Jun 21. 2006.

Riso, S., P. Aluffi, *et al.* Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. Clin Nutr, v.19, n.6, Dec, p.407-12. 2000.

Saffle, J. R., G. Wiebke, *et al.* Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. J Trauma, v.42, n.5, May, p.793-800; discussion 800-2. 1997.

Sax, H. C. Effect of immune enhancing formulas (IEF) in general surgery patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.25, n.2 Suppl, Mar-Apr, p.S19-22; discussion S22-3. 2001.

Schilling, J. *et al.* Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, w-3 fatty acid, and nucleotide-enriched enteral feeding: A randomized prospective comparison with standard enteral low calorie/low fat IV solutions, Nutrition, v.12, n.6, p.423-429, 1996.

Schloerb, P. R. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.25, n.2 Suppl, Mar-Apr, p.S3-7. 2001.

Senkal, M., A. Mumme, *et al.* Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. Crit Care Med, v.25, n.9, Sep, p.1489-96. 1997.

Senkal, M., V. Zumtobel, *et al.* Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. Arch Surg, v.134, n.12, Dec, p.1309-16. 1999.

Senkal, M. *et al.* Preoperative oral supplementation with long w-3 fatty acids beneficially alters phospholipid fatty acid patterns in liver, gut mucosa, and tumor tissue. JPEN, v.29, n.4, p.236-240, 2005.

Snyderman, C. H., K. Kachman, *et al.* Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. Laryngoscope, v.109, n.6, Jun, p.915-21. 1999.

Sterne J.A.C; Egger M. & Smith G.D.,2001. Investigating and dealing with publication and other biases. In: *Systematic Reviews in Health Care* (M. Egger, G. D. Smith, & D. G. Altman, ed.), pp. 189-208, 2nd ed., London: BMJ Books.

STATA CORP, 2002. *Stata Statistical Software/SE, Release 7.0*. College Station (TX): Stata Corporation.

SCHWARTZ, D. & LELLOUCH, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. Journal of Chronic Diseases, v.20, p.637-648. 1967

Tepaske, R., H. Velthuis, *et al.* Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, v.358, n.9283, Sep 1, p.696-701. 2001.

Van Bokhorst-De Van Der Schueren, M. A., J. J. Quak, *et al.* Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. Am J Clin Nutr, v.73, n.2, Feb, p.323-32. 2001.

Waitzberg, D. L., H. Saito, *et al.* Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. World J Surg, v.30, n.8, Aug, p.1592-604. 2006.

Ward, N. Nutritio support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Nutr J, v. 2, n. 18, p. 1-5, 2003.

Weimann, A., L. Bastian, *et al.* Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. Nutrition, v.14, n.2, Feb, p.165-72. 1998.

Wischmeyer, P. E., J. Lynch, *et al.* Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. Crit Care Med, v.29, n.11, Nov, p.2075-80. 2001.

Wu, G. H., Y. W. Zhang, *et al.* Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. World J Gastroenterol, v.7, n.3, Jun, p.357-62. 2001.

Xu, J., Y. Zhong, *et al.* Preoperative Enteral Immunonutrition Improves Postoperative Outcome in Patients with Gastrointestinal Cancer. World J Surg, v.30, n.7, Jul, p.1284-1289. 2006.

Zhou, Y. P., Z. M. Jiang, *et al.* The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr, v.27, n.4, Jul-Aug, p.241-5. 2003.

**ANEXO A** - Formulário para a extração de dados

<b>ID Estudo:</b>		<b>Revisor: GRMS ( ) ESFC ( )</b>	
<b>Identificação do Estudo</b>			
Título:			
Autores:			
Revista:		Ano:	Vol. Pág.
Estudo publicado: S ( ) N ( )		e-mail:	
País:	Idioma:	Local do estudo:	
<b>Objetivo do Estudo:</b>			
<b>Critérios de Inclusão/ Exclusão</b>			
Critérios de inclusão:			
Critérios de exclusão:			
<b>População de Estudo</b>			
População:		Tamanho da amostra:	
Idade:		Tipo de paciente: <input type="checkbox"/> Queimado <input type="checkbox"/> Cirúrgico _____ <input type="checkbox"/> Sepses <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Crítico com predomínio de _____	



<b>Randomização</b>	
Estudo foi descrito como randomizado? S ( ) N ( )	
Descrição do método:	
Método descrito e apropriado? S ( ) N ( )*	
*sim = +1 ponto na avaliação de Jadad Não = -1 ponto na avaliação de Jadad	
<b>Mascaramento</b>	
Estudo foi descrito como duplo cego: S ( ) N ( )	
Descrição do método:	
Método descrito e apropriado? S ( ) N ( )*	
*sim = +1 ponto na avaliação de Jadad Não = -1 ponto na avaliação de Jadad	
<b>Perdas</b>	
Há descrição das perdas e retiradas? S ( ) N ( )	Análise por intenção de tratamento? S ( ) N ( ) Ambos( )
A taxa de seguimento foi igual em todos os grupos? S ( ) N ( ) Não informado ( )	
N de perdas em cada grupo:	
Intervenção 1:	Intervenção 2:
Razões para as perdas:	
Perdas em todos os grupos: _____ %	
CONTAGEM DA AVALIAÇÃO DE JADAD: _____ PONTOS.	
<b>Intervenção</b>	
Grupos de comparação**:	
Duração da intervenção em semanas :	
Dieta isonitrogenada? Sim( ) Não( )	

<b>Desfechos</b>				
Lista dos desfechos avaliados no estudo:				
<b>Resultados</b>				
<b>Desfechos</b>	<b>Intervenção 1 Imunonutrição</b>		<b>Intervenção 2 Controle</b>	
	<b>Evento</b>	<b>n</b>	<b>Evento</b>	<b>n</b>
Óbito				
Complicações infecciosas				
Abscesso intraabdominal				
Pneumonia Nosocomial				
Bacteremia				
Infecção Urinária				
Sepse				
Falência Múltipla de órgãos				
Tempo de ventilação mecânica				
Tempo de permanência na UTI				
Tempo de permanência hospitalar				
Custo				
OBS:				

\*\* formulação, via de administração, ocasião(pré e/ou pós operatório no caso de pacientes cirúrgicos).

**ANEXO B - Estudos incluídos na metanálise**

<b>Autor</b>	<b>população</b>	<b>(n) imuno</b>	<b>(n) controle</b>	<b>Avaliação de jedad</b>	<b>Dieta intervenção</b>	<b>Dieta Controle</b>	<b>Momento (cirúrgicos)</b>
<b>Moore(1994)</b>	Traumatizados	51	47	3	Immunaid	Vivonex	.
<b>Kieft(2005)</b>	Críticos	302	295	4	Stresson M F	Sem ident	.
<b>Galbán(2000)</b>	Sépticos	89	87	2	Impact	Precitene Hiperproteico	.
<b>Braga C(2002)</b>	Cirúrgicos	50	50	3	Impact	Sem ident	Pós-operatório
<b>Garrel A(1995)</b>	Queimados	12	12	5	Lowfatn3	Lowfat	.
<b>Garrel B(2003)</b>	Queimados	19	22	4	Sandosource + Glutamina	Sandosource	.
<b>Da de Luis A(2002)</b>	Cirúrgicos	23	24	2	Sem ident	Sem ident	Peri-operatório
<b>Da de Luis B(2004)</b>	Cirúrgicos	45	45	2	Sem ident	Sem ident	Peri-operatório
<b>Braga A(2002)</b>	Cirúrgicos	50	50	3	Impact	Sem ident	Pré-operatório
<b>Braga B(1998)</b>	Cirúrgicos	55	55	1	Impact	Sem ident	Peri-operatório
<b>Daly A(1995)</b>	Cirúrgicos	30	30	3	Impact	Traumacal	Peri-operatório
<b>Daly B(1992)</b>	Cirúrgicos	41	44	3	Impact	Osmolite	Peri-operatório
<b>Schueren(2001)</b>	Cirúrgicos	17	15	4	Sem ident	Sem ident	Pós-operatório
<b>Xu(2006)</b>	Cirúrgicos	30	30	1	Impact	Sem ident	Pré-operatório

<b>Autor</b>	<b>população</b>	<b>(n) imuno</b>	<b>(n) controle</b>	<b>Avaliação de jidad</b>	<b>Dieta intervenção</b>	<b>Dieta Controle</b>	<b>Momento (cirúrgicos)</b>
<b>Snyderman(1999)</b>	Cirúrgicos	82	47	5	Impact	Replete	Pós-operatório
<b>Gadek(1999)</b>	Críticos	51	47	5	Sem ident	Sem ident	.
<b>Houdijk(1998)</b>	Traumatizados	35	37	5	AlitraQ	Sem ident	.
<b>Gottschlich(1990)</b>	Queimados	17	19	4	Modular +EPA	Traumacal	.
<b>Weimann(1998)</b>	Traumatizados	16	13	3	Impact	Sem ident	.
<b>Senkal A(1997)</b>	Cirúrgicos	77	77	5	Impact	Sem ident	Peri-operatório
<b>Schilling(1996)</b>	Cirúrgicos	14	14	2	Impact	Fresubin	Peri-operatório
<b>Senkal B(1999)</b>	Cirúrgicos	78	76	3	Impact	Sem ident	Pós-operatório
<b>Jones(1999)</b>	Críticos	26	24	5	Sem ident	Sem ident	.
<b>Di Carlo(1999)</b>	Cirúrgicos	33	35	2	Impact	Sem ident	Pós-operatório
<b>Atkinson(1998)</b>	Críticos	197	193	3	Impact	Sem ident	.
<b>Gianotti(1997)</b>	Cirúrgicos	87	87	1	Impact	Sem ident	Peri-operatório
<b>Brown(1994)</b>	Traumatizados	19	18	3	Sem ident	Osmolite HN + Promod	.
<b>Mendez(1997)</b>	Traumatizados	22	21	3	Sem ident	Sem ident	.
<b>Kenler(1996)</b>	Cirúrgicos	17	18	2	Fosl-HN	Osmolite HN	Peri-operatório
<b>Riso(2000)</b>	Cirúrgicos	23	21	1	Nutrison Intensive	Nutrison Protein Plus	Peri-operatório
<b>Bower(1995)</b>	Críticos	124	122	5	Impact	Osmolite HN	.
<b>Kudsk(1996)</b>	Traumatizados	16	17	5	Immunaid	Promote +Casec	.

<b>Autor</b>	<b>população</b>	<b>(n) imuno</b>	<b>(n) controle</b>	<b>Avaliação de jedad</b>	<b>Dieta intervenção</b>	<b>Dieta Controle</b>	<b>Momento (cirúrgicos)</b>
<b>Farreras(2005)</b>	Cirúrgicos	30	30	5	Impact	Isosource Protein	Peri-operatório
<b>Peng(2005)</b>	Queimados	25	23	2	Sem ident	Sem ident	.
<b>Zhou(2003)</b>	Queimados	20	20	5	Ensure + Glutamina	Ensure	.

**ANEXO C - Composição das dietas utilizadas em cada ensaio clínico analisado**

<b>Autor</b>	<b>Dieta</b>	<b>Arginina</b>	<b>n-3</b>	<b>Glutamina</b>	<b>Nucleotídeos</b>
<b>Garrel (1995)</b>	Lowfatn3	.	2,0	.	.
<b>Garrel (2003)</b>	Sandosource	.	.	26	.
<b>Da de Luis (2002)</b>	Sem ident	6,25	.	.	.
<b>Da de Luis (2004)</b>	Sem ident	6,25	.	.	.
<b>Braga (2002)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Braga (1998)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Braga (2002)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Daly (1995)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Daly (1992)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Schueren (2001)</b>	Sem ident	12,5	.	3,7	.
<b>Xu (2006)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Snyderman (1999)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Gadek (1999)</b>	Sem ident	.	.	.	.
<b>Houdijk (1998)</b>	AlitraQ	4,5	0,02	15,5	.
<b>Gottschlich (1990)</b>	Modular +EPA	6,1	5	.	.
<b>Weimann(1998)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Senkal (1997)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Schilling (1996)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Senkal (1999)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Jones (1999)</b>	Sem ident	12,5	.	10	.
<b>Di Carlo (1999)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Atkinson (1998)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Gianotti (1997)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Brown (1994)</b>	Sem ident	6,66	.	.	.
<b>Mendez(1997)</b>	Sem ident	6,6	.	.	.
<b>Kieft (2005)</b>	Stresson M F	9	1,1	13	.
<b>Moore (1994)</b>	Immunaid	14	1,1	9	1
<b>Kenler(1996)</b>	Fosl-HN	.	4,8	.	.
<b>Riso (2000)</b>	Nutrison Intensive	6,25	2,3	.	.
<b>Bower (1995)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2

<b>Autor</b>	<b>Dieta</b>	<b>Arginina</b>	<b>n-3</b>	<b>Glutamina</b>	<b>Nucleotídeos</b>
<b>Kudsk (1996)</b>	Immunaid	14	1,1	9	1
<b>Farreras (2005)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Galbán (2000)</b>	Impact	12,5	1,7	.	1,2
<b>Peng (2005)</b>	Sem ident	.	.	35	.
<b>Zhou (2003)</b>	Ensure + Glutamina	.	.	24,5	.

## ANEXO D - Comparação dos resultados encontrados neste estudo com outras metanálises

Desfecho	Presente estudo População Geral	Presente estudo Cirúrgicos	Waitzberg, <i>et al</i> (2006)	Heyland <i>et al</i> (2003)	Heyland <i>et al</i> (2001)	Heys <i>et al</i> (1999)	Beale <i>et al</i> (1999)	Montejo <i>et al</i> (2003)
<b>Óbito</b>	RR de 0.84 (IC de 0.68 a 1.05)	RR de 0.93 (IC de 0.44 a 1.95)	RR de 0.72 (IC de 0.39 a 1.31)	RR de 1.05 (IC de 0.79 a 1.38)***	RR de 1.10 (IC de 0.93 a 1.31)	OR de 1.77 (IC de 1.00 a 3.12)	RR de 1.05 (IC de 0.78 a 1.41)	<b>RR de 1.1●</b> <b>(IC de 0.85 a 1.42)</b>
<b>Complicações Infeciosas</b>	RR de 0.56 (IC de 0.42 a 0.73)	RR de 0.51 (IC de 0.41 a 0.63)	RR de 0.49 (IC de 0.42 a 0.58)	RR de 1.00 (IC de 0.82 a 1.22)	RR de 0.66***** (IC de 0.54 a 0.80)	OR de 0.47 (IC de 0.32 a 070)	RR de 0.60▲ (IC de 0.42 a 086)	–
<b>Pneumonia</b>	RR de 0.83 (IC de 0.57 a 1.23).	RR de 0.95 (IC de 0.48 a 1.86).	RR de 0.53 (IC de 0.39 a 0.71).	–	–	OR de 0.91 (IC de 0.53a 1.56)	–	<b>OR de 0.54</b> <b>(IC de 0.35 a 0.84).</b>
<b>Infecção Urinária</b>	RR de 0.71 (IC de 0.51 a 0.99).	RR de 0.44 (IC de 0.20 a 0.97).	RR de 0.53 (IC de 0.32 a 0.87)	–	–	–	–	<b>OR de 066</b> <b>(IC de 0.43 a 1.00).</b>
<b>SDMO</b>	RR de 0.68 (IC de 0.38 a 1.21).	*	–	–	–	–	–	<b>OR de 021</b> <b>(IC de 0.09 a 0.52).</b>
<b>Sepse</b>	RR de 0.40 (IC de 0.22 a 0.75).	*	–	–	–	–	–	<b>OR de 045</b> <b>(IC de 0.14 a 1.45).</b>
<b>Abscesso</b>	RR de 0.39 (IC de 0.21 a 0.72).	RR de 0.55 (IC de 0.25 a 1.19).	RR de 0.46 (IC de 0.29 a 0.72).	–	–	–	–	<b>OR de 0.26</b> <b>(IC de 0.12 a 0.58).</b>
<b>Bacteremia</b>	RR de 0.46 (IC de 0.31 a 0.66).	RR de 0.27 (IC de 0.05 a 1.62).	–	–	–	–	–	<b>OR de 045</b> <b>(IC de 0.29 a 0.69).</b>



Desfecho	Presente estudo População Geral	Presente estudo Cirúrgicos	Waitzberg, <i>et al</i> (2006)	Heyland <i>et al</i> (2003)	Heyland <i>et al</i> (2001)	Heys <i>et al</i> (1999)	Beale <i>et al</i> (1999)	Montejo <i>et al</i> (2003)
<b>Tempo de internação hospitalar</b>	-3.9 dias (IC de -5.0 a -2.8).	-3.41 dias (IC de -4.25 a -2.58).	-3.1 dias (IC de -3.9 a -2.3).	-0.45 **** (IC de -0.90 a 0.00).	-3.33 ***** (IC de -5.63 a -1.02).	-2.50 dias (IC de -4.00 a -1.00).	-2.90 dias■ (IC de -4.40a -1.40).	<b>-3.4 dias■</b> (IC de <b>-2.7 a -4.</b> )
<b>Tempo de internação em UTI</b>	-1.84 dias (IC de -3.92 a +0.24).	-1.72 dias (IC de -2.12 a -1.31).	–	-0.36 **** (IC de -0.76 a 0.04).	–	–	–	<b>-1.6 dias</b> (IC de <b>-1.2 a -1.9.</b> )
<b>Tempo de ventilação Mecânica</b>	<b>-2.4 dias</b> (IC de <b>-4.6 a -0.1.</b> )	**	–	<b>-0.36 *****</b> (IC de <b>-0.75 a 0.04.</b> )	–	–	<b>-2.60 dias</b> (IC de <b>-0.10 a -5.10.</b> )	<b>-2.25 dias</b> (IC de <b>-0.50 a -3.90.</b> )

\* Apenas um estudo avaliando este desfecho.

\*\* Não foram encontrados estudos avaliando este desfecho em pacientes cirúrgicos.

\*\*\* Modelo de efeitos randômicos

\*\*\*\* Deferença de Médias Padronizada.

\*\*\*\*\*Cirúrgicos RR 0.53 (IC 0.42 a 0.68) para complicações infecciosas e -3.39 dias (IC -4.55 a -2.23) para tempo de internação hospitalar.

▲ Pacientes cirúrgicos: RR 0.48 (IC 0.28 a 0.83)

■ Pacientes cirúrgicos: -2.3 dias (IC -4.00 a -0.60)

● Pacientes cirúrgicos: OR: 1.7 (IC 0.4 a -6.9)