

Imunonutrição em pacientes com sepse?

Immunonutrition in patients with sepsis?

Gabriela Cristofoli Barni¹, Zilda De Albuquerque Santos²

¹ Nutricionista graduada pelo Centro Universitário Metodista do IPA.

² Nutricionista. Mestre em Ciências Biológicas/ Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Clínica Médica/Cardiologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Metodista do IPA.

RESUMO

Objetivos: revisar os conhecimentos atuais sobre o uso de imunonutrientes em pacientes críticos, especialmente naqueles com sepse.

Fonte de dados: foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados Medline/Pubmed. Os artigos pesquisados compreendem publicações entre 2000 e 2011. Foram incluídos também artigos obtidos em referências bibliográficas dos artigos com maior relevância. Foram selecionados trabalhos referentes a indivíduos humanos adultos.

Síntese dos dados: os estudos utilizaram diferentes fórmulas contendo imunonutrientes, nem sempre com os mesmos imunomoduladores. A quantidade administrada também variou de acordo com o tipo de fórmula, a tolerância do paciente e a via de administração. Efeitos favoráveis e desfavoráveis resultaram da administração de dietas enriquecidas com nutrientes imunomoduladores em pacientes com sepse.

Conclusões: a literatura é bastante controversa em relação à recomendação do uso de imunonutrientes em pacientes críticos, sobretudo naqueles com sepse. Ainda não há resultados consistentes sobre a eficiência e a segurança da imunonutrição nesses pacientes. São necessários estudos com desenho metodológico e população mais homogêneos, utilizando imunonutrientes isolados e com quantidades definidas.

DESCRIPTORIOS: FENÔMENOS FISIOLÓGICOS DA NUTRIÇÃO/imunologia; NUTRIENTES; NUTRIÇÃO ENTERAL; SUPLEMENTOS DIETÉTICOS; CUIDADOS CRÍTICOS; ADJUVANTES IMUNOLÓGICOS; TERAPIA NUTRICIONAL; APOIO NUTRICIONAL; SEPSE; HUMANO; ADULTO.

ABSTRACT

Aims: To review the current knowledge on the use of immunonutrients in critically ill patients, especially those with sepsis.

Source of data: A narrative review of the literature was conducted, using the Medline/Pubmed data bases. The selected articles included publications between 2000 and 2011. Articles cited in reference lists of articles with the highest relevance were also included. Works on adult human individuals were selected.

Summary of findings: Studies used different formulas containing immunonutrients, not always with the same immunomodulators. The given amount varied according to the type of formula, the patient's tolerance and the route of administration. Favorable and unfavorable effects appeared as a result of administration of diets enriched with immunomodulator nutrients in patients with sepsis.

Conclusions: Literature is controversial regarding the recommendation to use immunonutrients in critically ill patients, especially those with sepsis. There is currently no evidence to define the efficiency and safety of immunonutrition in these patients. For more consistent results, studies should be conducted with more homogeneous methodological design and population, using isolated immunonutrients in defined doses.

KEY WORDS: NUTRITIONAL PHYSIOLOGICAL PHENOMENA/imunology; NUTRIENTS; ENTERAL NUTRITION; DIETARY SUPPLEMENTS; CRITICAL CARE; ADJUVANTS, IMMUNOLOGIC; NUTRITION THERAPY; NUTRITIONAL SUPPORT; SEPSIS; HUMAN; ADULT.

Recebido: fevereiro de 2011; aceito: agosto de 2011.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:
GABRIELA CRISTOFOLI BARNI
Rua Riachuelo, 730/95 – Centro
CEP 90010-272, Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: (51) 9191-9307
E-mail: gabicbarni@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica à infecção, e suas complicações constituem as causas mais frequentes de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). É importante que o diagnóstico da sepse seja precoce, a ponto de permitir alguma intervenção, evitando o choque, a falência orgânica e, até mesmo, a morte. No entanto, caracterizar e diagnosticar a sepse é um grande desafio para a medicina, porque as primeiras manifestações clínicas podem passar despercebidas e podem ser confundidas com aquelas de outros processos não infecciosos.^{1,2} Na sepse ocorre uma intensa resposta inflamatória frente a um estímulo infeccioso, resultando na produção excessiva de mediadores inflamatórios a partir de monócitos, linfócitos e células endoteliais.³ Entre as citocinas envolvidas no processo de inflamação, os mediadores-chave são a interleucina -1, a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral- α .⁴

O campo da imunologia experimenta um vasto crescimento e se expande em todos os campos das Ciências da Saúde, inclusive na nutrição clínica. Diversos estudos procuram demonstrar o papel da nutrição sobre o complexo sistema imune em pacientes críticos, os mais suscetíveis a complicações. A nutrição nesses pacientes não se resume ao simples aporte de macro e micronutrientes, mas também parece ter a capacidade de modular a resposta imune. Nutrientes imunomoduladores apresentam importantes efeitos na resposta inflamatória e, quando inseridos em uma dieta convencional, poderiam amenizar os agravos intercorrentes em pacientes críticos.⁵

Nutrientes específicos demonstraram, em estudos clínicos, possuir a capacidade de modular as respostas imunológica e inflamatória em animais e seres humanos, influenciando também os parâmetros nutricionais. Imunonutrição, dietas imunomoduladoras ou ainda farmaconutrientes são alguns dos termos que têm sido usados para indicar o uso desses nutrientes. Dentre os substratos com maior relevância e ação imunomoduladora destacam-se glutamina, arginina, ácidos graxos, nucleotídeos e nutrientes antioxidantes, como vitaminas e elementos traço.⁶⁻⁸

Com o objetivo de responder à seguinte questão: “O uso de dietas enriquecidas com farmaconutrientes têm efeito significativo em pacientes críticos?” Montejo et al.,⁹ em 2003, realizaram um estudo com metanálise analisando 26 estudos randomizados, envolvendo pacientes com diferentes condições críticas (cirúrgicos, traumas, queimados, etc), todos recebendo dietas por via enteral ou parenteral, com diferentes nutrientes imunomoduladores. Os resultados globais indicaram

haver uma redução na taxa de infecção e menor tempo de ventilação mecânica, de permanência na UTI e de hospitalização no grupo recebendo imunomoduladores. Porém, analisando os diferentes grupos de situações críticas, os autores observaram que os efeitos benéficos variavam entre eles, e concluíram que novos estudos com populações mais homogêneas deveriam ser conduzidos para uma melhor avaliação do efeito da imunonutrição em pacientes críticos.⁹

Apesar de diversos estudos terem sido conduzidos nos anos seguintes, com o objetivo de melhor conhecer o efeito dos imunonutrientes no sistema imune, os resultados ainda são controversos. A presente revisão propõe-se a avaliar os conhecimentos atuais sobre o uso de imunonutrientes em pacientes críticos, especialmente naqueles com sepse.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados Medline/Pubmed. Os artigos pesquisados compreendem publicações entre os anos de 2000 e 2011. Também foram incluídos artigos obtidos em referências bibliográficas dos artigos com maior relevância. Foram selecionados trabalhos referentes a seres humanos, os quais avaliaram indivíduos adultos.

CARACTERIZAÇÃO DE SEPSE

Ao longo dos anos, diversas definições e terminologias foram sendo criadas e utilizadas com o objetivo de caracterizar a resposta de um indivíduo a diferentes tipos de injúria, seja ela infecciosa ou não. Com o objetivo de padronizar definições e critérios diagnósticos (para mais precocemente diagnosticar e tratar, bem como para uniformizar os critérios utilizados em diferentes estudos), o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine*, em 1991, em Chicago, propuseram as seguintes definições: **1) Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)** – termo usado para descrever a resposta do organismo a um insulto, infeccioso ou não; é definida com a presença de dois ou mais dos seguintes critérios: a) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; b) frequência cardíaca $>90\text{bpm}$; c) frequência respiratória >20 movimentos/min ou $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$; d) número de leucócitos no sangue periférico $>12000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ou presença de $>10\%$ de forma jovens; e) além de alterações no estado mental, hiperglicemia, oligúria, coagulopatia e função hepática alterada; **2) Sepse** – definida como SIRS decorrente de alguma infecção; **3) Sepse grave** – definida como a sepse associada

com qualquer disfunção orgânica (cardiovascular, respiratória, renal, hematológica ou do sistema nervoso central) e/ou sinais de hipoperfusão tecidual; e **4) Choque séptico** – que se refere ao quadro de sepse grave associada a alterações da hipoperfusão mais hipotensão persistente, mesmo após reposição volumétrica adequada.¹

Na ocorrência de uma doença aguda, os pacientes apresentam hiperinflamação, disfunção celular imune, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Dependendo da severidade dos distúrbios, pode ocorrer falência de múltiplos órgãos e até mesmo a morte. A resposta ao estresse e à incapacidade de uma ingestão de nutrientes por via oral faz com que pacientes críticos rapidamente desenvolvam deficiências nutricionais, e que necessitem suporte nutricional por via enteral ou parenteral.⁷

NUTRIENTES IMUNOMODULADORES

Em nutrição enteral ou parenteral, nutrientes específicos podem ser adicionados a fórmulas comerciais com o intuito de modular a resposta imune ou inflamatória.⁷ Alguns estudos clínicos mostram que dietas imunomoduladoras melhoram os resultados em pacientes desnutridos e naqueles submetidos a cirurgias eletivas, com significativa redução da morbidade, dos custos do tratamento e do tempo de internação hospitalar. Por outro lado, alguns estudos também demonstram que a utilização de nutrientes imunomoduladores em pacientes sépticos pode aumentar o risco de mortalidade. Esses resultados contraditórios evidenciam e alertam para o fato de que o nível de eficácia atribuída ao tratamento com imunomoduladores é muito variável e não pode ser aplicado a todos os casos.¹⁰

Os farmaconutrientes ou nutrientes imunomoduladores que têm demonstrado propriedades terapêuticas em pacientes críticos são: glutamina, arginina, nucleotídeos, ácidos graxos e alguns elementos traço e vitaminas.¹¹

A glutamina é considerada um aminoácido não essencial do ponto de vista nutricional, por ser produzida endogenamente em quantidades suficientes para satisfazer as necessidades do organismo. Entretanto, durante o estresse catabólico que ocorre no trauma ou na sepse, a glutamina torna-se um nutriente essencial, pois a combinação da deficiência da dieta com o metabolismo acelerado, incluindo o aumento da demanda do músculo esquelético, induz à sua depleção. Como resultado, ocorre alteração no balanço nitrogenado, diminuição na síntese proteica, mudanças na permeabilidade intestinal ou, ainda, diminuição

da sensibilidade à insulina.^{12,13} Estudos demonstram que os benefícios na suplementação de glutamina em pacientes críticos incluem redução do tempo de internação e dos custos hospitalares, melhora do balanço nitrogenado e manutenção da permeabilidade da barreira intestinal.^{14,15}

A arginina também é um aminoácido não essencial na ausência de doença, que se torna condicionalmente essencial durante períodos de estresse hipermetabólico. É um intermediário importante na síntese de poliaminas (crescimento e proliferação celular) e prolina (cicatrização e síntese de colágeno), sendo o único substrato para a biossíntese de óxido nítrico. Zhou e Martindale,¹⁶ analisando estudos envolvendo pacientes críticos com diferentes diagnósticos clínicos, em uso de alimentação com fórmulas contendo arginina, encontraram melhora no quadro de infecção e menores tempos de uso de ventilação mecânica e de permanência em UTI, apesar de não ter sido observada melhora na mortalidade e na diminuição do tempo de permanência hospitalar. Entretanto, a suplementação de arginina em pacientes com sepse é controversa, pois este aminoácido tem numerosos efeitos fisiológicos e farmacológicos que podem se opor uns aos outros, como por exemplo, o aumento da produção de óxido nítrico, que aumentaria o dano tecidual podendo ocasionar um colapso cardiovascular.¹⁷

Os nucleotídeos são os precursores do ácido desoxiribonucleico e do ácido ribonucleico e consistem em uma base nitrogenada, uma pentose e um ou mais grupos fosfato. Durante o estresse metabólico, grandes quantidades de nucleotídeos exógenos são requeridas para restaurar ou manter o sistema imune e promover o trofismo intestinal.¹² Podem ser importantes na manutenção da resposta imunocelular, diminuindo a suscetibilidade a infecções; sua deficiência acarreta redução da replicação de células de crescimento rápido na mucosa gastrointestinal, linfócitos e macrófagos.⁵

Os ácidos graxos tanto podem influenciar a capacidade das células para produzir citocinas, quanto a capacidade dos tecidos alvo para responder às mesmas. Nos pacientes com alterações da resposta metabólica, o equilíbrio entre os lipídios da dieta tem como propósito controlar a resposta inflamatória exacerbada.^{18,19} Existem duas famílias de ácidos graxos que são considerados essenciais, isto é, não podem ser produzidos endogenamente e por isso devem ser oriundos apenas da dieta: ômega 6 (w-6), representada pelos ácidos linoléico e araquidônico e ômega 3 (w-3), representada pelo ácido linolênico e seus derivados, ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosapentaenóico (DHA).²⁰

O estresse oxidativo pode resultar tanto de um excesso de produção oxidante como da depleção de

defesas antioxidantes, podendo ocasionar falência orgânica. As espécies reativas de oxigênio (ROS) e as espécies reativas de nitrogênio (RNS) possuem claros papéis na modulação da sinalização celular, proliferação, apoptose e proteção celular. Assim, o aumento de ROS/RNS pode desencadear a liberação de citocinas de células do sistema imunológico, ativando cascatas inflamatórias e aumentando a adesão molecular.^{21,22} Vitaminas, como A, C e E, assim como elementos traço, como selênio e zinco, possuem propriedades antioxidantes, contribuindo para reduzir o efeito da maior circulação de espécies reativas de oxigênio, liberadas em situações de estresse.²¹ É importante salientar que os nutrientes devem ser selecionados e administrados (quantidade, rota, tempo) de acordo com a situação clínica de cada paciente.¹¹

IMUNONUTRIENTES E SEPSE

Glutamina

Um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, conduzido com pacientes criticamente doentes, que desenvolveram SIRS após um evento agudo, investigou o efeito de uma dieta enteral enriquecida com glutamina na permeabilidade intestinal, morbidade infecciosa e mortalidade. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo 1 (n=37) recebendo dieta com 66,6 g de proteína adicionada a 13,6 g de ácidos graxos (w-6:w-3=7:1) e grupo 2 (n=47) recebendo dieta com 52,5 g de proteína adicionada a 30,5 g de glutamina e 6,7 g de ácidos graxos (w-6:w-3=4:1). Como resultado, os autores observaram que o número de pacientes com infecções nosocomiais foi menor no grupo suplementado com glutamina (11 vs 17, $p < 0,05$). Porém, a mortalidade não diferiu, assim como não houve diferença na permeabilidade intestinal entre os dois grupos. Os autores concluem que o efeito clínico da glutamina pode ter sido amplificado pelo conteúdo de lipídios da dieta, que continha uma menor relação w-6:w-3, favorecendo a resistência dos pacientes à infecção; e sugerem que a glutamina tenha melhorado a função imune do intestino, uma vez que não beneficiou a permeabilidade da mucosa intestinal.²³

Resultados não tão satisfatórios encontraram Hall et al.²⁴ em um ensaio clínico prospectivo, randomizado com objetivo de avaliar a influência da dieta enteral enriquecida com glutamina sobre a incidência de sepse grave e morte em pacientes criticamente doentes. Foram envolvidos 363 pacientes, sendo 179 (grupo tratado) recebendo dieta suplementada com 20 g/L de glutamina e 184 (grupo placebo) recebendo dieta

padrão, sem suplementação de glutamina. Como resultado, a média de permanência na UTI foi de 10 dias para ambos os grupos e não houve diferença significativa na mortalidade (27/179 vs 30/184), nem na incidência de sepse grave (38/179 vs 43/184), como também não houve redução nas infecções nosocomiais no grupo tratado. Os autores discutem que a ausência de um melhor resultado no grupo tratado possa ter sido consequência de uma quantidade de glutamina administrada aquém das necessidades pois, em estados hipercatabólicos, a suplementação desta deveria ser superior a 20 g, para manter níveis circulantes adequados. Outra hipótese é que a via de administração também pode ter influenciado, uma vez que se torna difícil garantir o aporte de altas doses do imunonutriente por via enteral em pacientes críticos, sendo talvez necessário realizar a suplementação por via parenteral.²⁴

Arginina

Bertolini et al.,²⁵ para testar a hipótese de que a imunonutrição enteral precoce, iniciada dentro de 48 horas da admissão, reduziria a mortalidade e o número de complicações clínicas, randomizaram pacientes com sepse grave (n=36) e sem sepse (n=201). Cada grupo recebeu nutrição parenteral padrão (19 pacientes com sepse e 101 sem sepse) e enteral imunomoduladora, composta por Perative® com 6,8 g/L de L-arginina, 1,5 g/L de w-3, 29 mg/l de vitamina E, 7,5 mg/l de beta-caroteno, 22 mg/l de zinco e 70 µg/l de selênio (17 pacientes com sepse e 100 sem sepse). Como resultado, os autores encontraram uma elevada mortalidade entre os pacientes recebendo a dieta enteral em relação à parenteral nos pacientes com sepse grave (44,4% vs 14,3%, $p = 0,039$). Esse achado determinou a interrupção do estudo ao final dos primeiros 28 dias (período considerado ponto de corte para a primeira avaliação dos resultados). Nos pacientes sem sepse, ambas as dietas continuaram sendo administradas, porém, sem avaliação posterior. Os autores discutem que a arginina poderia ser a causa da elevada mortalidade dos pacientes, da mesma forma como já foi sugerido por outros autores, mas que é difícil responsabilizar um único nutriente imunomodulador, uma vez que outros são oferecidos juntos, em um mesmo pacote de dieta. Os autores esperavam que a nutrição enteral seria melhor que a parenteral, particularmente na fase aguda da sepse, uma vez que a via enteral poderia proteger da translocação bacteriana intestinal e de infecções, ao passo que a via parenteral estaria associada à infecção pelo acesso venoso central. No entanto, ao final do

estudo, concluem que é inviável associar a elevada mortalidade à via de alimentação ou à fórmula imunomoduladora.²⁵

Um estudo multicêntrico, randomizado, avaliando dieta imunomoduladora em pacientes com e sem sepse grave foi conduzido por Radrizzani et al.²⁶ em 33 UTIs, durante dois anos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um grupo com sepse grave (n=36) e outro sem sepse grave (n=290); cada grupo recebendo respectivamente nutrição parenteral total padrão (19 com sepse grave e 147 sem sepse grave) e nutrição enteral enriquecida com imunomoduladores: Perative® com 6,8 g/l de L-arginina, 1,5 g/l de w-3, 29 mg/l de Vitamina E, 7,5 mg/l de beta-caroteno, 22 mg/l de zinco e 70 µg/l de selênio (17 com sepse grave e 143 sem sepse grave). Similarmente ao estudo de Bertolini et al.,²⁵ os pacientes com sepse grave foram excluídos devido à sua alta mortalidade quando comparados àqueles sem sepse grave (30,2% vs 5,9%). Esse estudo, porém, teve seguimento com os pacientes sem sepse grave, e nestes, observou-se similar taxa de mortalidade entre os que receberam nutrição enteral enriquecida e parenteral padrão (15,6% vs 15,1%), menor frequência de sepse grave ou choque séptico nos indivíduos recebendo nutrição enteral (4,9% vs 13,1%), além de diminuição no tempo de permanência destes na UTI (quatro dias). Os autores concluíram que: a) nutrição enteral enriquecida com imunomoduladores é benéfica em pacientes críticos, mas deve ser evitada em pacientes com sepse grave; b) nutrição parenteral deve ser abandonada nos pacientes com sepse grave, sempre que houver possibilidade de nutrição pela via enteral.²⁶

Em uma análise crítica de estudos que avaliaram o uso de imunonutrição em pacientes críticos com desfechos negativos, Heyland e Samis²⁷, questionaram qual seria a causa das taxas de mortalidade encontradas: seria devido à via de administração, à ingestão calórica, ou ainda, à composição das dietas? Os autores concluíram que a ingestão calórica não apresentou influência e que a nutrição por via parenteral quando administrada com lipídios pode ser perigosa. Destacam a importância de se avaliar o mecanismo de ação dos nutrientes imunomoduladores e qual deles poderia apresentar um efeito adverso; e, na composição das dietas, apontam especialmente a arginina, pois esta foi encontrada em todas as dietas imunomoduladoras utilizadas nos grupos com aumento da mortalidade. Além disso, sabe-se que este aminoácido é capaz de aumentar a liberação de citocinas e/ou promover o aumento da produção de óxido nítrico, acarretando mais resultados maléficos do que benéficos em pacientes com sepse grave.

O uso de dietas contendo altas doses de arginina em pacientes críticos é controverso, pois este aminoácido semiessencial tem numerosos efeitos fisiológicos e farmacológicos que podem se opor uns aos outros. Marik e Zaloga,¹⁷ em um estudo de metanálise, comentam que a sepse é um estado deficiente de arginina, com diminuição da produção de óxido nítrico, agravando a lesão microvascular típica. Este argumento é confirmado por dados experimentais que demonstram que a arginina melhora a perfusão microcirculatória na sepse, enquanto que a inibição da enzima óxido nítrico sintase tem um efeito oposto.¹⁷

Outro estudo que avaliou o efeito de farmaconutrientes na falência de órgãos em pacientes com sepse, foi o de Beale et al.²⁸ Os autores testaram um suplemento enteral contendo nutrientes condicionalmente essenciais, juntamente com uma alimentação imunomoduladora, em um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado. Para isso, randomizaram 55 pacientes e dois grupos: grupo controle (n=28), recebendo uma dieta padrão; e grupo tratamento (n=27), recebendo imunomoduladores da seguinte forma: 1º dia 500 ml de suplemento Intestamin® (glicina, glutamina, vitaminas C, E e β-caroteno, selênio e zinco) e do segundo ao nono dia 500 ml de Intestamin® mais 1000 ml da dieta imunomoduladora Reconvan® (glutamina, arginina, glicina, tributirato, EPA, DHA, w-3 e w-6, vitaminas C, E e β-caroteno, selênio e zinco). A suplementação foi feita por 10 dias, iniciando nas primeiras 48 horas de internação na UTI. Como resultado, os autores encontraram que no grupo suplementado houve aumento dos níveis séricos das vitaminas C, E e β-caroteno, e uma rápida e significativa recuperação da função de órgãos, avaliada pelo escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) durante todos os dias, em comparação com o grupo controle. Os autores acreditam que a combinação do suplemento com nutrientes condicionalmente essenciais, associada à dieta imunomoduladora, é segura, viável e eficaz em pacientes com sepse. Os autores discutem que no grupo tratado todos apresentavam baixos níveis de arginina circulante e que estes foram restaurados após o terceiro dia de suplementação, provavelmente devido não somente à oferta de arginina, mas também à conversão de glutamina em arginina. Apesar da controvérsia do uso de arginina em outros estudos, neste, os autores referem que é possível alimentar pacientes sépticos com glutamina e arginina, sem aumentar a circulação de arginina.²⁸

Nucleotídeos

Analisando uma amostra de pacientes sépticos, Galbán et al.²⁹ realizaram um estudo com o objetivo

de verificar se a nutrição enteral precoce, utilizando a fórmula imunomoduladora Impact[®], composta por arginina, nucleotídeo mRNA e ácidos graxos ω-3, promoveria melhora nos resultados clínicos, quando comparada com uma alimentação hiperproteica padrão. Esse estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, que avaliou um total de 181 pacientes, mostrou que a mortalidade no grupo tratado foi menor quando comparada ao grupo controle (17/89 vs 28/87, $p < 0,05$). Houve também redução na incidência de infecções nosocomiais (5/89 vs 17/87, $p = 0,01$) e de bacteremia (7/89 vs 19/87, $p = 0,01$) no grupo que recebeu imunonutrição. O benefício na mortalidade foi mais pronunciado nos indivíduos com doença menos grave, com escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) 10 a 15. Os autores concluíram que a nutrição enteral precoce foi segura e bem tolerada em ambas as fórmulas, contudo, a imunonutrição foi mais protetora em pacientes menos graves. Recomendam a realização de estudos com imunonutrientes em pacientes com diferentes escores de gravidade.²⁹

Ácidos graxos

Um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, foi conduzido para investigar os efeitos de uma dieta enteral enriquecida com EPA, GLA e elevados níveis de vitaminas antioxidantes em pacientes com sepse grave ou choque séptico necessitando de ventilação mecânica por apresentarem síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). O estudo foi realizado em três UTIs, durante 15 meses. Nesse período, 103 pacientes foram assim randomizados: 55 para receber dieta experimental (isocalórica, isoproteica, EPA 4,5 g/L, GLA 4,3 g/L, vitamina C 840 mg/L e vitamina E 320 mg/L) e 48 para receber dieta controle (isocalórica, isoproteica, hiperlipídica e hipoglicídica). A média de ingestão calórica total foi similar entre os grupos. Após 28 dias, havia 18 (33%) mortes no grupo com dieta experimental e 25 (52%) mortes no grupo controle. A alimentação enteral enriquecida foi associada à maior sobrevida, à melhora significativa do estado de oxigenação e à redução da necessidade de ventilação mecânica, do tempo de internação na UTI e do surgimento de disfunções orgânicas. Embora esse estudo tenha demonstrado eficácia clínica, os autores concluíram que ainda são necessários mais ensaios clínicos para avaliar o possível papel da dieta enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes em pacientes com sepse e SARA concomitantemente. Eles entendem que os pacientes com sepse estão em um persistente e descontrolado estado de inflamação,

onde a reação à resposta inflamatória é capaz de se espalhar indefinidamente, levando o paciente à falência de múltiplos órgãos; e que as estratégias de tratamento seriam capazes de modular o processo inflamatório.³⁰

Caparrós et al.³¹ realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo e cego em 15 UTIs, com o objetivo de avaliar os efeitos de uma dieta hiperproteica enriquecida com imunomoduladores em pacientes críticos. Foram randomizados 220 pacientes em dois grupos: 122 receberam a dieta imunomoduladora com arginina (11,8%), triglicerídeos de cadeia média (40%), fibras (8,9%), vitamina A (1995 µg) mais β-caroteno (670 µg), vitamina C (200 mg) e vitamina E (73,8 mg); e 98 pacientes receberam a dieta controle. Ambas as dietas eram hiperproteicas e o acesso foi por via enteral, com início nas primeiras 48 h de admissão na UTI. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos nas seguintes variáveis: pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção cirúrgica, bacteremia e mortalidade. No entanto, os pacientes que receberam a dieta estudo tiveram menor taxa de sepse relacionada ao uso de cateter venoso.³¹

Vitaminas e elementos traço

Heyland et al.²² conduziram uma metanálise com o objetivo de investigar se a suplementação com micronutrientes antioxidantes (vitaminas A, C e E, selênio, zinco e cobre, juntamente ou separados), em pacientes críticos (trauma, queimadura, sepse ou SARA) teria efeito sobre a mortalidade e complicações infecciosas. Onze estudos preencheram os critérios de inclusão, num total de 886 pacientes internados em UTI. Os resultados sugeriram que as dietas suplementadas com antioxidantes reduziram significativamente a mortalidade, porém sem efeito nas complicações infecciosas. Em 11 ensaios clínicos, houve uma grande variação no tipo de antioxidantes utilizados, na via de administração e na dosagem, tornando difícil atribuir os efeitos a um único antioxidante ou à melhor combinação destes. Porém, dos 11 estudos, sete continham selênio na sua composição, sozinho ou em combinação com outros antioxidantes, o que foi associado a uma tendência de menor mortalidade, apesar das diferentes quantidades ofertadas (alguns estudos utilizaram selênio entre 500 e 1000 µg/dia e observaram uma redução na mortalidade, outros utilizaram doses <500 µg/dia e não observaram efeito na mortalidade). Os autores ressaltam que na sua maior parte os ensaios foram pequenos e, por isso, inadequados para detectar efeitos clinicamente relevantes sobre a mortalidade. No entanto, nenhum efeito deletério foi reportado na administração dos micronutrientes. Os

autores concluíram que os micronutrientes podem ser considerados seguros e benéficos.²²

A sepse é associada a um aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) e, conseqüentemente, a uma diminuição dos níveis endógenos de antioxidantes. O selênio possui uma importante função antioxidante. Um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e controlado com placebo foi feito com o objetivo de saber se a suplementação com doses elevadas de selênio melhoraria o prognóstico dos pacientes com sepse grave ou choque séptico. O estudo foi realizado em quatro anos e envolveu 189 pacientes, que foram aleatoriamente designados para o grupo tratamento (n=92), que recebeu, por via intravenosa, 1000 µg de selenito de sódio durante 24 h, continuamente, por 14 dias (2 ml/h), ou placebo (n=97), que recebeu 0,9% de cloreto de sódio igualmente administrado. Um adicional de 100 µg de selênio, juntamente com elementos traço, durante nutrição parenteral, foi dado para todos os pacientes durante 14 dias. Cada paciente foi acompanhado durante 28 dias. O estudo mostrou redução na taxa de mortalidade no grupo tratado (42,4%) em relação ao grupo controle (56,7%), com redução absoluta de mortalidade em 14,3%. Necessidade de ventilação mecânica, hemodiálise ou terapia vasopressora, assim como incidência de SARA, não foram significativamente diferentes entre os grupos. Porém, a atividade da enzima glutathione peroxidase (GPx) 3 aumentou significativamente no grupo tratado. Os autores consideram esses resultados como indicadores de que altas doses da suplementação de selenito de sódio podem representar uma nova e importante abordagem terapêutica adjuvante para melhorar a evolução na sepse e no choque séptico, concluindo que, além de barata e de fácil manejo, essa abordagem não está associada a efeitos colaterais adversos.³²

Outro estudo prospectivo, duplo-cego, controlado, randomizou 40 pacientes com sepse (APACHE II > 15) em tratamento na UTI. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo selênio, com 18 pacientes recebendo diariamente infusão intravenosa contínua de selenito de sódio, em dosagens que regrediam a cada três dias (474 µg, 316 µg, 158 µg/dia) e posteriormente 31,6 µg/dia até completar 14 dias; e grupo controle, com 22 pacientes recebendo apenas uma dose diária padrão de selenito de sódio (31,6 µg/dia). Os resultados revelaram que a suplementação com altas doses de selenito de sódio aumentaram a concentração plasmática de selênio, assim como da atividade da GPx, sugerindo aumento da função antioxidante no plasma.³³

De outro lado, Forceville et al.,³⁴ em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo cego,

avaliaram os efeitos de altas doses de selênio em pacientes com choque séptico. Dos 60 pacientes, 29 eram do grupo placebo e 31 do grupo selênio. O grupo selênio recebeu, por 10 dias, selenito de sódio (4000 µg no primeiro dia e 1000 µg/dia nos nove dias seguintes) por infusão contínua intravenosa (2 ml/h). Esta superdosagem inicial se deve ao fato que o selênio possui além de propriedade antioxidante, propriedade pró-oxidante, o que poderia ser benéfica no início do choque séptico por reduzir temporariamente a inflamação excessiva. Como resultado, não houve diferença significativa no tempo médio de ventilação mecânica, na retirada da terapia vasopressora, no tempo de permanência hospitalar, nem no escore SOFA, bem como na taxa de mortalidade. Os autores discutem que os resultados não positivos do estudo poderiam estar relacionados ao pequeno número da amostra, à dose inadequada e/ou à modalidade na administração ou, ainda, à incipiente toxicidade do selenito, contrabalanceando o moderado efeito benéfico.³⁴ Heyland,³⁵ em uma análise crítica do estudo de Forceville et al.,³⁴ sugere que doses superiores a 1000 µg/dia de selênio podem ser prejudiciais e doses inferiores a 800 µg/dia não são ideais em pacientes críticos.³⁵

RECOMENDAÇÕES DE USO DE IMUNONUTRIENTES

As diretrizes de nutrição enteral da ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) não indicam nutrientes imunomoduladores contendo arginina, glutamina e ácidos graxos w-3 em pacientes com sepse severa, por apresentarem efeito prejudicial; em contrapartida, recomendam em sepse leve (APACHE < 15).¹⁰

As diretrizes da ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) defendem a ideia de que o suporte nutricional em pacientes críticos é considerado como um cuidado adjuvante projetado para fornecer combustível exógeno ao paciente durante a resposta ao estresse. A terapia nutricional visa atenuar a resposta metabólica, evitar dano celular oxidativo e modular a resposta imune. A ASPEN recomenda que fórmulas enterais com imunomoduladores (arginina, glutamina, ácidos nucleicos, w-3 e antioxidantes) devem ser usadas em pacientes críticos, com especial atenção àqueles com sepse grave.³⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura é bastante controversa em relação à recomendação do uso de imunonutrientes em pacientes

críticos, sobretudo naqueles com sepse. Os estudos clínicos não apresentam delineamento uniforme e apontam deficiências em sua própria metodologia. Arginina, glutamina, nucleotídeos, ácidos graxos e antioxidantes são utilizados rotineiramente, entretanto nunca isoladamente, pois as dietas imunomoduladoras são comercializadas prontas, com diferentes quantidades de imunonutrientes conforme o produto.

Faltam estudos que avaliem os diferentes imunonutrientes isoladamente, assim como a dosagem em pacientes com sepse, nos diferentes graus de severidade da doença, o que possibilitaria a verificação do benefício e do malefício de cada nutriente. Concluímos que ainda não há resultados consistentes sobre a eficiência e a segurança da imunonutrição em pacientes com sepse.

REFERÊNCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
2. Morris PE. Meeting unmet needs in patients with sepsis: the role of drotrecogin alfa (activated). *Am J Crit Care.* 2003;12:94-7.
3. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25:677-702.
4. Con J, Joseph B, Kulvatunyou N, et al. Evidence-based immune-modulating nutritional therapy in critically ill and injured patients. *Eur Surg.* 2011;43:13-8.
5. Shloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25 (2 suppl.):s3-7.
6. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr.* 2007; 98(suppl.1):s133-9.
7. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new paradigm. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:215-22.
8. Jayarajan S, Daly JM. The relationships of nutrients, routes of delivery, and immunocompetence. *Surg Clin N Am.* 2011;91:737-53.
9. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units, et al. Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* 2003;22: 221-33.
10. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210-23.
11. Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigant challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:398-403.
12. Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Med Intensiva.* 2007; 31:402-6.
13. Dupertuis YD, Raguso CA, Pichard C. Basics in clinical nutrition: nutrients which influence immunity – Clinical and experimental data. *e-SPEN Europ e-J Clin Nutr Metab.* [Internet]. 2009 [cited 2011 Sept 9];4:e7-e9. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B83WT-4T72K6M-2-1&_cdi=33795&_user=685977&_pii=S1751499108000656&_origin=browse&_zone=rslt_list_item&_coverDate=02%2F28%2F2009&_sk=999959998&wchp=dGLzVzb-zSkzV&md5=c350f27c81b15f48ee0f4ae312cca538&ie=/sdarticle.pdf
14. Andrews FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr.* 2002; 87(suppl.1):s3-8.
15. Ward N. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. *Nutr J.* 2003;2:1-5.
16. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. *J Nutr.* 2007;137:(6 suppl.2):1687s-92s. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/137/6/1687S.full.pdf+html>
17. Marik P, Zaloga G. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intens Care Med.* 2008;34:1980-90.
18. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr.* 2006;19:611-21.
19. Grimble R. Basics in clinical nutrition: immunonutrition – nutrients which influence immunity: effect and mechanism of action. *e-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metab.* [Internet] 2009 [cited 2011 Sept 9];4:e10-e13. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B83WT-4T72K6M-7-1&_cdi=33795&_user=685977&_pii=S175149910800067X&_origin=browse&_zone=rslt_list_item&_coverDate=02%2F28%2F2009&_sk=999959998&wchp=dGLbVlW-zSkWW&md5=fa45c76065815004576c8a1050537065&ie=/sdarticle.pdf
20. Carmo MCNS, Correia MITD. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2009;55: 279-87.
21. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg.* 2001;136:1201-7.
22. Heyland D, Dhaliwal R; Suchner U, et al. Antioxidants nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intens Care Med.* 2005;31: 327-37.
23. Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition.* 2002;18:716-21.
24. Hall JC, Dobb G, Hall J, et al. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intens Care Med.* 2003;29:1710-6.
25. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intens Care Med.* 2003;29:834-40.
26. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intens Care Med.* 2006;32:1191-8.
27. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intens Care Med.* 2003;29:669-71.
28. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.* 2008;36:131-44.

29. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000;28:643-8.
30. Pontes-Arruda A, Aragão AMA, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, α -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:2325-33.
31. Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. the effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25:299-309.
32. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in intensive care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35:118-26.
33. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patient. *Clin Nutr.* 2007;26:41-50.
34. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care.* 2007;11:1-10.
35. Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit Care.* 2007;11:1-3.
36. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med.* 2009;37:1757-61.