

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU***  
**EM CIRURGIA**

**MIGUEL NASSER HISSA**

**O USO PRÉ-OPERATÓRIO DA L-ALANIL-GLUTAMINA EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA E SUA REPERCUSSÃO SOBRE AS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE INDICADORES DO ESTRESSE  
OXIDATIVO, DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, DE METABÓLITOS E  
SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO**

**FORTALEZA**

**2008**

**MIGUEL NASSER HISSA**

**O USO PRÉ-OPERATÓRIO DA L-ALANIL-GLUTAMINA EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO  
EXTRACORPÓREA E SUA REPERCUSSÃO SOBRE AS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE INDICADORES DO ESTRESSE  
OXIDATIVO, DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, DE METABÓLITOS E  
SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia.

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

**FORTALEZA**

**2008**

H579u Hissa, Miguel Nasser.

O uso pré-operatório da l-alanil-glutamina em pacientes submetidos à revascularização cardíaca com circulação extracorpórea e sua repercussão sobre as concentrações séricas de indicadores do estresse oxidativo, de mediadores inflamatórios, de metabólitos e sobre o controle glicêmico / Miguel Nasser Hissa. – Fortaleza, 2008.

121 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza-Ce, 2008.

1. Doença da artéria coronariana. 2. Cirurgia, 3. Glicemia.  
4. Glutamina. 5. Insulina. I. Vasconcelos, Paulo Roberto Leitão de (Orient.). II. Título.

CDD 617.412



UFC  
PR/PPG

## ATA DE SESSÃO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

Centro/Faculdade  
**Medicina**

Departamento

Curso de Pós-Graduação  
**Cirurgia**

ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA TESE DE DOUTORADO DE

**Miguel Nasser Hissa**

REALIZADA NO DIA

**Onze de dezembro de dois mil e oito**

01 Às nove horas e cinquenta minutos do dia

02

03 realizou-se a sessão de defesa da \_\_\_\_\_ tese de doutorado deste curso de  
04 pós-graduação, de auditoria do aluno **Miguel Nasser Hissa**

05 O trabalho tinha como título **O uso pré-oper.da l-alanil glutamina em pac. sub**

06 **à revascularização cardíaca com circ. extra-corpórea sua repercussão**

07 **sobre as conc. séricas de indic. do estresse oxid. med. inflam.**

08 Compunham a banca examinadora os professores doutores **João Eduardo Nunes Salles**

09 \_\_\_\_\_, orientador(a), **Helena Alves de Carvalho Sampaio**

10 **Glauco Lobo Filho** e **Ricardo Pereira Silva**

11 **Sergio Botelho Guimaraes**. A sessão foi aberta pelo(a) professor(a) doutor(a)

12 **Paulo R. Leitão de Vasconcelos (Coord. PGC)**, do Departamento de

13

14 que apresentou a banca examinadora e passou a palavra para o(a) orientador(a), a fim de que

15 apresentasse o(a) candidato(a). Após a exposição do trabalho, seguiu-se o processo de arguição

16 do(a) doutorando(a). O primeiro examinador foi o professor(a) doutor(a) **João Eduardo**

17 **Nunes Salles**

18 \_\_\_\_\_. Em seguida procederam a arguição os professores doutores

18 **Helena Alves de Carvalho Sampaio** e **Sergio Botelho Guimaraes**

19 **Glauco Lobo Filho** e **Ricardo Pereira Silva**

20 Logo após a banca examinadora se reuniu secretamente a fim de avaliar o desempenho do(a)

21 doutorando(a). A banca examinadora **aprovou**

22 \_\_\_\_\_ o trabalho do(a) aluno(a).

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

22 Nada mais havendo a relatar a sessão foi encerrada às 11:30,  
23 e eu Maria Luciene Vieira de Oliveira  
24 secretário(a) do curso de Pós-Graduação em Cirurgia  
25 lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da  
26 banca examinadora.

Fortaleza, 11 de dezembro de 2008.

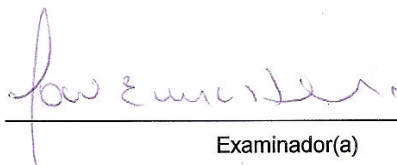
Secretário(a)



Orientador(a)

Prof. Dr. Paulo R. Leitão de Vasconcelos  
Coord. Pós-Graduação Cirurgia  
Faculdade de Medicina/UFC

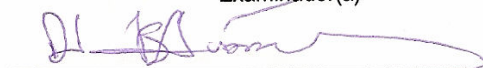
Examinador(a)



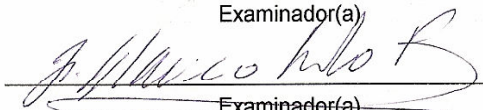
Examinador(a)



Examinador(a)



Examinador(a)



Em tempo titulo completo

**O uso pré-operatório da l-alanil-glutamina em pacientes submetidos à revascularização cardíaca com circulação extra-corpórea e sua repercussão sobre as concentrações séricas de indicadores do estresse oxidativo, de mediadores inflamatórios, de metabólitos e sobre o controle glicêmico.**

## DEDICATÓRIA

*À minha família, em especial à  
minha querida esposa Ana Sofia e aos  
meus filhos Miguel, Marcelo, Viviane,  
Thiago e Débora.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, por sua disponibilidade, paciência e estímulo para a realização desse trabalho e por sua ajuda no delineamento do estudo e na análise dos resultados.

Aos **Professores Doutores José Glauco Lobo Filho**, professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), **Helena Alves de Carvalho Sampaio**, professora adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Estadual do Ceará (UECE), **João Eduardo Nunes Salles**, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), **Ricardo Pereira e Silva**, professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC) e **Sergio Botelho Guimarães**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela honrosa participação na Banca de Defesa desta Tese.

Aos **Professores Doutores Sérgio Botelho Guimarães**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), **Lusmar Veras Rodrigues**, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC) e **Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga**, professora associada do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela participação na Banca de Qualificação e pelas oportunas e generosas sugestões, as quais contribuíram significativamente para o aprimoramento deste manuscrito.

Ao Professor Doutor Sérgio Botelho Guimarães por sua importante colaboração na preparação da tese e na elaboração das análises estatísticas.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, pelo empenho sobejamente demonstrado na ministração das disciplinas exigidas nos pré-requisitos do doutorado *stricto sensu*.

À médica Patrícia Lopes de Sousa pela colaboração na seleção e acompanhamento dos pacientes participantes desse estudo.

À enfermeira Maria José Muniz Filha pela destreza na coleta de sangue dos pacientes participantes desse estudo.

À equipe de Cirurgia Cardíaca do Hospital São Mateus por tornar viável essa pesquisa, oferecendo condições para tratamento digno em todos os pacientes.

À bióloga Mercia Sindeaux Frutuoso do Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará e farmacêuticas Zirlane Castelo Branco Coelho do Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Ceará e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fátima Goretti Rodrigues de Queiroz da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará pela realização das dosagens nesse estudo.

A Sra. Débora Liberato Arruda Hissa, professora da língua portuguesa, pelo empenho demonstrado na revisão ortográfica.

A Sra. Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Cirurgia, pela competência, gentileza e inquestionável dedicação ao seu trabalho.

Ao Sr. Francisco Evanir Gonçalves de Lima, técnico da Unidade de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), pelos esclarecimentos técnicos e pela presteza na preparação e execução dos ensaios laboratoriais.



"Precisamos analisar o todo para depois,  
compreendermos as partes".

*Aristóteles*

## RESUMO

**O USO PRÉ-OPERATÓRIO DA L-ALANIL-GLUTAMINA EM PACIENTES SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA E SUA REPERCUSSÃO SOBRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE INDICADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO, DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, DE METABÓLITOS E SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO.** MIGUEL NASSER HISSA. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia. Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

Estudos recentes têm apontado um efeito deletério da hiperglicemia persistente em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. O controle glicêmico estrito abaixo de 110 mg/dl com insulina tem demonstrado exercer um efeito antiinflamatório em pacientes críticos, melhorando o prognóstico da doença. A glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial durante o estresse, promove a utilização de glicose e aumenta a sensibilidade à insulina em pacientes críticos. Objetivou-se, no presente trabalho, estudar os efeitos de doses nutracêuticas de L-alanil-glutamina (L-Ala-Gln) administrada no período pré-operatório, associada ao uso intra e pós-operatório da infusão de insulina. Vinte e dois pacientes adultos (idade média: 63,4 anos), candidatos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (CEC), foram randomizados em 2 grupos: Grupo salina (GS) e Grupo L-Ala-Gln (GG). Receberam por via endovenosa uma infusão de 1.000 ml de solução salina (GS) ou 250ml de uma solução de L-Ala-Gln a 20% diluída em 750 ml de soro fisiológico, nas 3 horas que precederam a intervenção cirúrgica. A insulina foi administrada ininterruptamente, durante a realização do procedimento cirúrgico, a ambos os grupos. Amostras de sangue foram coletadas antes e após a infusão da solução salina ou da L-Ala-Gln [tempo basal (T-0) e pré-operatório (T-1) respectivamente]; antes e após a circulação extracorpórea (CEC) e no final do período operatório (T-2); e 12 e 24 horas no período pós-operatório (T3). Foram analisadas as seguintes variáveis: Insulina, peptídeo C, creatinofosfoquinase (CPK), lactato desidrogenase (LDH), Proteína C reativa ultra-sensível (PCR), IL-1, IL-6, IL-10, TN- $\alpha$ , metabólitos (lactato, piruvato, acetoacetato e 3-hidroxiacetato), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), glutatona reduzida (GSH) e estado antioxidante total (TAS). Através da punção digital, amostras de sangue capilar foram coletadas, para análise da glicemia, nos períodos T-0, T-1, a cada hora durante a cirurgia (T-2) e a cada 2 horas após a cirurgia (T-3). Apesar da administração exógena de insulina durante a cirurgia ter sido constante em ambos os grupos, nos pacientes do grupo GG, a insulinemia permaneceu em concentração semelhante em todos os períodos, enquanto que no grupo GS elevou-se em T-2 e T-3 comparado ao valor basal (T-1) (31.9 $\pm$ 28.8 Versus 6.56 $\pm$ 5.4, p=0.013). O aumento da concentração plasmática de glicose foi significativamente menor nos pacientes tratados com L-Ala-Gln no período intra quando comparado ao grupo controle (129.9 $\pm$ 15.2 versus 158.6 $\pm$ 18.6, p= 0.003). Não se observaram alterações significantes nas concentrações séricas das demais variáveis estudadas entre os dois grupos. Conclui-se que a administração pré-operatória de doses nutracêuticas de L-Ala-Gln em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com revascularização do miocárdio com CEC induz uma menor elevação da glicemia concomitante a menor elevação da insulinemia, o que ressalta o uso potencial da administração pré-operatória desse dipeptídeo para atingir um melhor controle glicêmico e melhorar a sensibilidade à insulina.

**DESCRITORES:** Insulina; Doença arterial coronariana; Cirurgia; Glicemia; L-alanil-glutamina

## ABSTRACT

**PRE-OPERATIVE USE OF L-ALANYL-GLUTAMINE IN PACIENTS SUBMITTED TO MYOCARDIAL REVASCULARIZATION WITH EXTRACORPOREAL BYPASS AND ITS REPERCUSSIONS ON BLOOD PLASMA METABOLITES CONCENTRATIONS OF OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATORY MEDIATORS AND GLYCEMIC CONTROL**  
MIGUEL NASSER HISSA. Thesis (Doctorate). Post-Graduation Program (*Stricto Sensu*) in Surgery. Federal University of Ceará. Professor: Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

Recent studies have pointed out the negative effects of persistent hyperglycemia in cardiac surgery patients. Tight glucose control below 110 mg/dL with insulin has been shown to exert anti-inflammatory effects in critically ill patients. Glutamine, a conditionally essential amino acid during stress, has been shown to promote glucose utilization and to increase insulin sensitivity in trauma patients. The present study aimed to access the effects of nutraceutical doses of L-alanyl-glutamine preoperatively in a prospective, randomized, controlled, double-blind study. Twenty-two elective patients ( $63 \pm 8$  years) with coronary artery disease scheduled for coronary artery bypass grafting were randomly assigned to receive either saline 1000 ml (Group Saline, n=11) or L-alanyl-glutamine 20% (250ml) in saline to final volume 1000 ml (Group L-alanyl-glutamine, n=11). The infusions were started 3 h prior to the operative procedure and lasted 3 hours. Blood samples were collected 3h before [Basal (T-0)], just before the beginning of the surgical procedure [Preoperative (T-1)], at the onset and at the end of the extra-corporeal perfusion (T-2), and at the end of the surgical procedure (Intraoperative). Additional samples were collected 12 and 24 h later (Postoperative). The following variables were analysed: Insulin, peptide C, creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), high sensibility protein C (PCR), IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , metabolites (lactate, pyruvate, acetoacetate, 3-hydroxybutyrate), reactive substances to thiobarbituric acid (TBARS), reduced glutathione (GSH) and total antioxidant state (TAS). Glucose level were analysed through capillary blood sample obtained by digital puncture in the periods T-0, T-1, every hour during surgery (T-2) and every two hours after surgery (T-3). Despite the exogenous insulin infusion rate to be constant in both groups during the operation, insulinemia was kept at similar concentrations at all periods studied in patients who received the dipeptide. On the other hand, control patients increased their insulinemia during the intra (T-2) and post-operative period (T-3) as compared to basal values (T-0) ( $31.9 \pm 28.8$  Versus  $6.56 \pm 5.4$ ,  $p=0.013$ ). Glucose increasing plasma concentrations were significantly decreased in L-alanyl-glutamine treated patients during the intraoperative period as compared to control patients ( $129.9 \pm 15.2$  versus  $158.6 \pm 18.6$ ,  $p=0.003$ ). No significant difference were observed between the two groups on plasma concentration of others variables studied. In conclusion, the infusion of nutraceutical doses of L-alanyl-glutamine prior to operative period in patients submitted to coronary artery bypass grafting with extracorporeal perfusion, reduce the glycemie surge compared to control patients, without increasing insulin plasma concentrations as compared to their basal values. This prospective study highlights the potential use of preoperative L-alanyl-glutamine administration in heart surgery patients to attain glucose control and to improve insulin sensitivity.

**Keywords:** Insulin; Coronary artery disease; Surgery; Glycemia; L-alanyl-glutamine.

## LISTA DE FIGURAS

1	Formula estrutural da glutamina.....	21
2	Detalhamento dos intervalos de coleta de sangue venoso para análise laboratorial.....	32
3	Concentrações de glicose (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	46
4	Concentrações de insulina ( $\mu$ U/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	47
5	Concentrações de Peptídeo C (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	48
6	Concentrações de CPK (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e L-alanil-L-alanil-glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	49
7	Concentrações de PCR ultra-sensível (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	50
8	Concentrações de LDH (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	51
9	Concentrações de Piruvato ( $\mu$ Mol/ml) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	52
10	Concentrações de Lactato ( $\mu$ Mol/ml) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	53

11	Concentrações de Acetoacetato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	54
12	Concentrações de 3-Hidroxiacetato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	55
13	Concentrações de Corpos cetônicos ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	56
14	Concentrações de TBARS ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	57
15	Concentrações de GSH ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	58
16	Concentrações de Radicais livres ( $\mu\text{Mol/L}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	59
17	Concentrações de interleucina 1 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	60
18	Concentrações de interleucina 6 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	61
19	Concentrações de interleucina 10 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	62
20	Concentrações de antioxidantes plasmáticos ( $\text{mmol/L}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	63
21	Distribuição dos pacientes quanto a idade, sexo e procedimento cirúrgico realizado (Quadros 1 e 2).....	108
22	Distribuição etária dos pacientes.....	109
23	Distribuição do peso dos pacientes.....	110

## LISTA DE TABELAS

1	Concentrações de glicose (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	46
2	Concentrações de Insulina ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	47
3	Concentrações de Peptídeo C (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	48
4	Concentrações de CPK (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	49
5	Concentrações de PCR ultra-sensível (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	50
6	Concentrações de LDH (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	51
7	Concentrações de Piruvato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	52
8	Concentrações de Lactato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	53
9	Concentrações de Acetoacetato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	54

10	Concentrações de 3-Hidroxiacetilcolina ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	55
11	Concentrações de Corpos cetônicos ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	56
12	Concentrações de TBARS ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	57
13	Concentrações de GSH ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	58
14	Concentrações de Radicais livres ( $\mu\text{Mol/L}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	59
15	Concentrações interleucina 1 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	60
16	Concentrações de interleucina 6 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	61
17	Concentrações de interleucina 10 ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	62
18	Concentrações de Fator de Necrose Tumoral ( $\text{TNF}\alpha$ ) ( $\text{ng/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	63
19	Concentrações de antioxidantes plasmáticos ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	–	Adenosina di fosfatada
AET	–	Anestesia epidural torácica
ATP	–	Adenosina tri fosfatada
ATPase	–	ATP sintetase
CEC	–	Circulação extra-corpórea
CPK	–	Creatinofosfoquinase
GS	–	Grupo Salina (Controle)
GG	–	Grupo Glutamina (Teste)
GSH	–	Glutationa (forma reduzida)
GSSH	–	Glutationa dissulfeto (forma oxidada)
L-Ala-Gln	–	L-alanil-glutamina
LDH	–	Lactato desidrogenase
L-Gln	–	L-Glutamina
MDA	–	Malondialdeído
NAD	–	Nicotinamida dinucleotídeo (forma oxidada)
NADH	–	Nicotinamida dinucleotídeo (forma reduzida)
NADP	–	Nicotinamida dinucleotídeo fosfatado (forma oxidada)
NADPH	–	Nicotinamida dinucleotídeo fosfatado (forma reduzida)
nm	–	Nanômetro
PCR	–	Proteína C reativa ultra-sensível
SRIS	–	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
TAS	–	Estado antioxidante total
TBA	–	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	–	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico .
μM	–	MicroMol



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	29
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	30
<b>3.1</b>	<b>Pacientes</b> .....	30
<b>3.2</b>	<b>Procedimento Cirúrgico</b> .....	34
3.2.1	Técnica anestésica.....	34
3.2.2	Técnica cirúrgica .....	35
3.2.3	Técnica de circulação extracorpórea.....	35
<b>3.3</b>	<b>Procedimentos laboratoriais</b> .....	36
3.3.1	Princípios básicos de análise enzimática.....	36
3.3.2	Determinação dos metabólitos.....	37
3.3.2.1	Determinação do piruvato e do acetoacetato.....	37
3.3.2.2	Determinação do L-(+)-lactato.....	38
3.3.2.3	Determinação da D-(-)-3-hidroxi-butarato.....	39
3.3.3	Avaliação da peroxidase lipídica.....	40
3.3.4	Determinação de grupos sulfídricos não protéicos (Glutathione-GSH).....	41
3.3.5	Quantificação das citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10).....	42
3.3.6	Quantificação do estado antioxidante total (TAS).....	43
3.3.7	Quantificação de CPK, LDH, PCR Ultrassensível, Insulina e Peptídeo C.....	44
<b>3.4</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	45
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	46
<b>4.1</b>	<b>Concentrações plasmáticas de glicose em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	46
<b>4.2</b>	<b>Concentrações plasmáticas de Insulina em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	47
<b>4.3</b>	<b>Concentrações plasmáticas de peptídeo C em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	48
<b>4.4</b>	<b>Concentrações plasmáticas de creatinofosfoquinase (CPK) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	49
<b>4.5</b>	<b>Concentrações plasmáticas de proteína C reativa ultra-sensível (PCR) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	50
<b>4.6</b>	<b>Concentrações plasmáticas de lactato desidrogenase (LDH) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória</b> .....	51

4.7	Concentrações plasmáticas de piruvato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	52
4.8	Concentrações plasmáticas de lactato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	53
4.9	Concentrações plasmáticas de acetatoacetato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	54
4.10	Concentrações plasmáticas de 3-hidroxitirato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina L-alanil-glutamina pré-operatória.....	55
4.11	Concentrações plasmáticas de corpos cetônicos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina L-alanil-glutamina pré-operatória.....	56
4.12	Concentrações plasmáticas de TBARS ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	57
4.13	Concentrações plasmáticas de GSH ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	58
4.14	Concentrações plasmáticas de radicais livres em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	59
4.15	Concentrações plasmáticas de interleucina 1(IL-1) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	60
4.16	Concentrações plasmáticas de interleucina 6 (IL-6) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	61
4.17	Concentrações plasmáticas de interleucina 10 (IL-10) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	62
4.18	Concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	63
4.19	Concentrações plasmáticas de antioxidantes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.....	64
5	DISCUSSÃO.....	65
6	CONCLUSÃO.....	83
	REFERÊNCIAS.....	84
	APÊNDICES.....	108
	ANEXOS.....	118

## 1 INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é um achado freqüente, durante o curso de doença graves, em virtude do aumento de hormônios contra-reguladores da insulina, (glicocorticóides, catecolaminas, hormônio do crescimento e glucagon), da ação de citocinas e da existência de certo grau de intolerância à glicose (McMULLIN *et al.*, 2007). As alterações nas concentrações de glicose plasmática, observadas em pacientes graves, decorrem de uma resposta metabólica adaptativa do organismo que tem como objetivo aumentar a oferta de substratos necessários ao indivíduo, buscando torná-lo apto a enfrentar o estresse agudo do trauma imposto pela doença e agravado pelo procedimento cirúrgico. Dois mecanismos estão implicados no processo:

1. Aumento da produção de glicose hepática (aumento da gliconeogênese)
2. Diminuição da utilização da glicose periféricamente (a chamada resistência insulínica) (VAN CROMPHAUT; VANHOREBEEK; VAN DEN BERGHE, 2008).

A resistência insulínica é de ocorrência freqüente em pacientes graves e decorre do bloqueio dos receptores de insulina e da transdução do sinal; do bloqueio da síntese de glicogênio e concomitante aumento da síntese de glicose hepática; e da diminuição da captação periférica da glicose (ROBINSON; van SOEREN, 2004).

Estudos recentes destacam os efeitos da hiperglicemia persistente na morbidade e mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Complicações pós-operatórias, incluindo infecções localizadas ou sistêmicas, estão associadas a essa alteração (CAPES *et al.*, 2000; BOLK *et al.*, 2001; VAN DEN BERGHE, 2001; UMPIERREZ *et al.*, 2002).

Quando o aumento da concentração de glicose sangüínea ocorre nos dois primeiros dias de pós-operatório, os efeitos da persistente hiperglicemia são

ainda mais devastadores, propiciando o aparecimento de sérias complicações infecciosas (FURNARY *et al.*, 1999). Por outro lado, a administração de infusões endovenosa de insulina, durante os três primeiros dias de pós-operatório, modifica esse quadro, promovendo uma significativa redução da mortalidade, dos custos hospitalares e do tempo de permanência no hospital (FURNARY *et al.*, 2003).

O uso de glicose, insulina e potássio associados, como terapêutica adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, em virtude de seus conhecidos efeitos benéficos no metabolismo cardíaco e na função contrátil do músculo miocárdico, é uma prática conhecida. A determinação da dose ideal de glicose e insulina ainda se constitui objeto de estudos, uma vez que os mecanismos de ação dessas substâncias ainda não foram completamente esclarecidos (SVEDJEHOLM *et al.*, 1995; TAEGTMEYER *et al.*, 1997; BOTHE *et al.*, 2004).

O aparecimento de resistência insulínica no curso do ato cirúrgico e as concomitantes alterações no metabolismo da glicose dificultam o cálculo da concentração ótima da infusão de glicose-insulina, freqüentemente resultando em elevação da glicemia durante o procedimento operatório (BRUEMMER-SMITH *et al.*, 2002). Os efeitos adversos da hiperglicemia e o aparecimento de episódios hipoglicêmicos, decorrentes do uso de altas doses de insulina em pacientes anestesiados, já foram relatados (CHANEY *et al.*, 1999; VAN DEN BERGHE *et al.*, 2001).

A utilização de circulação extra-corpórea (CEC) durante a cirurgia cardíaca induz uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), caracterizada por alterações nas funções cardiopulmonar (WAN, LeCLERC, VINCENT, 1997). Essa síndrome apresenta diferentes manifestações clínicas, que variam desde uma disfunção orgânica branda à falência de múltiplos órgãos com acidose láctica, colapso vascular sistêmico e síndrome de angústia respiratória. O aumento do lactato é um marcador padrão da ocorrência de metabolismo anaeróbico devido à hipóxia ou isquemia tissular. Durante a SRIS, o aumento do lactato resulta da produção excessiva de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$  e  $\beta$ ) (CREMER, *et al.*, 1996). Isso ocorre apesar da liberação normal de oxigênio e do

metabolismo de carboidratos (CHIOLERO, *et al.*, 2000). Essas citocinas, ao interagir com o receptor de TNF- $\alpha$ , inibem a desidrogenase do piruvato com aumento dos níveis de lactato (VARY, HAZEN, MAISH, COONEY, 1998).

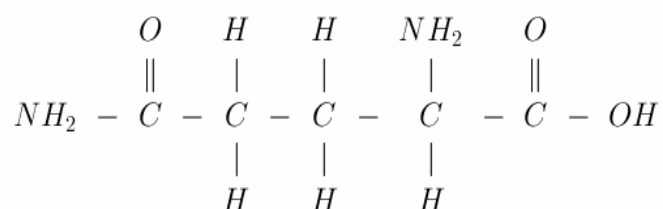
Concomitante à alteração no TNF- $\alpha$ , outras citocinas, como as IL-1, IL-6 e IL-10, contribuem para a SRIS induzida pela cirurgia cardíaca com CEC (HERSKOWITZ ; MANGANO, 1996; HALL; SMITH; ROCKER, 1997; PAPARELLA, YAU, YOUNG, 2002). Níveis plasmáticos dessas moléculas são modulados também pela regulação transcricional, podendo o polimorfismo genético, nas partes reguladoras dos genes das citocinas, desempenhar um papel fundamental nesses processos (TOMASDOTTIR, *et al.*, 2003; GRUNENFELDER, 2004).

As proteínas constituem um importante grupo de substâncias químicas que desempenham destacado papel na estrutura e fisiologia das células. Entre as funções mais nobres das proteínas, destacam-se a síntese de novas células, a transferência das características hereditárias, assim como atividades enzimáticas, hormonais, transporte de oxigênio e produção de anticorpos. Aminoácidos não essenciais, purinas, pirimidinas e creatina se originam de proteínas oriundas da dieta, após sua hidrólise por mecanismos enzimáticos (SOUBA *et al.*, 1990).

Aminoácidos não sintetizados pelo organismo, ou se sintetizados em quantidades inadequadas para o consumo, são ditos essenciais. Em contrapartida, os aminoácidos produzidos endogenamente a partir de outros aminoácidos e, portanto, dispensáveis na dieta são denominados aminoácidos não essenciais. Há ainda um terceiro grupo de aminoácidos, a rigor não essenciais, que se tornam condicionalmente essenciais em situações de estresse e de grande consumo: Nessa categoria, encontra-se a glutamina (LIMA, 1998).

Descrita pela primeira vez em 1833, a glutamina, um aminoácido não essencial, com fórmula empírica  $C_n H_n O_n N_n$  e fórmula molecular  $C_5H_{10}O_3N_3$ , passou a ter importância após os estudos de Krebs, em 1930, quando foi delineada sua hidrólise e síntese em tecidos de mamíferos (SMITH, 1990). A partir de então, ficou evidente que a glutamina é ativamente transportada e metabolizada em quase todos

os tecidos, onde sofre direcionamentos diversos e, por ser sintetizada novamente no organismo, caracterizou-se como aminoácido não essencial (**Figura 1**).



**Figura 1** – Fórmula estrutural da glutamina.

Apesar da ávida utilização da glutamina por alguns tecidos, tais como o rim e o intestino delgado, ela se constitui o mais abundante aminoácido do organismo, tendo a maior concentração sanguínea de todos os aminoácidos (500 – 900  $\mu$ M) (SOUBA, 1993). O músculo representa a maior reserva protéica do corpo humano e, portanto, é a principal fonte e estoque de glutamina endógena. Considerando-se que 40% do peso corporal são constituídos por tecidos musculares, as reservas de glutamina no músculo correspondem a aproximadamente 240 g. No fluido extracelular, a glutamina corresponde a aproximadamente 25% do total de aminoácidos livres e a mais de 60% no músculo esquelético (SOUBA, 1993). Liberada pelos músculos esqueléticos na circulação sistêmica, ela é transportada para diferentes tecidos (YOUNG, AJAMI, 2001; NEWSHOLME, *et al*, 2003a, b).

Seu metabolismo é essencial na promoção e manutenção da função de diversas células, entre as quais podemos destacar as renais, intestinais, hepáticas, linfócitos, macrófagos, neutrófilos, células- $\beta$  pancreáticas e adipócitos (NEWSHOME, *et al*, 1986; LIMA, *et al*, 1992; SKELLY, *et al*, 1998; CURI, *et al*, 1999; De SOUZA, *et al*, 2001; CONJARD, *et al*, 2002; KOWALCHUK, *et al*, 2003; PITHON-CURI, *et al*, 2003).

O metabolismo da glutamina fornece, adicionalmente, precursores para síntese de moléculas-chaves, como a glutatona (ROTH, *et al.*, 2002). Em humanos, a suplementação com glutamina atenua a depleção de glutatona do músculo esquelético após o trauma cirúrgico (FLARING, *et al.*, 2003). Nas células- $\beta$  pancreáticas, a glutamina amplifica a secreção de insulina glicose dependente de mecanismos ainda não bem elucidados: 1) via metabolismo do ciclo da gama-glutamil, aumentando a síntese de glutatona e estimulando a função mitocondrial (BRENNAN, *et al.*, 2003); e 2) pela ativação da desidrogenase do glutamato com aumento da oxidação do glutamato (ANNO, *et al.*, 2004).

Células consumidoras de glutamina (células da mucosa intestinal, células  $\beta$  pancreáticas, linfócitos e células do túbulo renal) possuem concentrações altas da enzima glutaminase responsável pela hidrólise de glutamina em glutamato e amônia. A atividade dessa enzima, medida *in vitro*, é alta nas células  $\beta$  pancreáticas (SENER, *et al.*, 2001). *In vivo*, contudo, é regulada por efetores negativos e positivos, como GTP, ADP e leucina (MALAISSE, *et al.*, 1982). O aumento da oxidação do glutamato estimulada pela leucina conduz a uma maior produção de ATP, o que, ao provocar um fechamento dos canais K-ATP dependente da membrana plasmática, resulta em maior liberação de insulina (GAO, *et al.*, 1999).

Por outro lado, células produtoras de glutamina (células do músculo esquelético, neurônios e algumas células pulmonares) dispõem de glutamina-sintetase, enzima que catalisa “novamente” a síntese de glutamina a partir do glutamato e da amônia. O fígado pode produzir ou consumir glutamina, dependendo da necessidade de outros órgãos. Em células de mamíferos, a glutamina-sintetase se localiza no citoplasma, enquanto a glutaminase se encontra dentro da mitocôndria (SOUBA *et al.*, 1985).

Como a forma livre de glutamina (L-glutamina) possui pouca solubilidade em solução aquosa e baixa estabilidade em pH baixo e temperaturas elevadas, seu uso não é operacionalmente fácil. Portanto, recomenda-se a administração deste aminoácido na forma de peptídeos, tais como a glicil-glutamina (Gly-Gln) ou a L-alanil-glutamina (L-Ala-Gln) que apresentam alta solubilidade em água e

estabilidade durante os procedimentos de preparo, armazenamento e administração das soluções nutricionais. Uma vez ofertado na corrente sangüínea, o dipeptídeo L-alanil-glutamina sofre hidrólise liberando moléculas de aminoácidos livres alanina e glutamina (SOUBA, 1993).

Segundo Biolo *et al.* (2005), cerca de 90g de glutamina circulam na corrente sangüínea, sob condições fisiológicas. A maior parte (80g) é proveniente de fontes endógenas; os 10g restantes são aprovionadas pela alimentação oral. A captação preferencial dessa glutamina circulante é feita pelo fígado, rins, mucosa intestinal, sistema nervoso central e células do sistema imunológico.

Os principais órgãos envolvidos no metabolismo da glutamina (fígado, intestino, músculos e rins) estabelecem um fluxo interorgânico maior ou menor, de acordo com a situação clínica experimentada pelo organismo. Os músculos produzem glutamina a partir do ácido glutâmico (glutamato) e da amônia pela ação da enzima glutamina sintetase. Os intestinos consomem glutamina e, pela ação da enzima glutaminase presente nos enterócitos, transformam a glutamina em glutamato e amônia. O fígado, entretanto, é um produtor e um consumidor de glutamina, pois possui ambas as enzimas, produzindo e/ou consumindo conforme as necessidades metabólicas, como já referido (HAUSSINGER, 1989).

Estudos recentes em humanos demonstraram que a conversão da glutamina em glicose plasmática, processo conhecido como gliconeogênese, é bloqueada pela ação da insulina. Todavia, embora ocorra uma supressão da proteólise por ação da insulina, não há redução concomitante da liberação de glutamina no plasma. Utilizada como substrato gliconeogênico, a glutamina tem uma ação mais marcante que o lactato e a alanina, aumentando a concentração de carbono no “pool” de glicose. A explicação para esse fenômeno reside no fato de que tanto o lactato como a alanina se originam principalmente da glicose, enquanto a glutamina provém principalmente do “pool” de aminoácidos, que é dependente, sobretudo, das taxas de proteólise (PERRIELLO *et al.*, 1995; NURJHAN *et al.*, 1995). Pesquisas demonstraram que a liberação de glutamina no plasma permanece



inalterada ou pode até aumentar durante a hiperinsulinemia euglicêmica fisiológica (MEYER *et al.*, 1998).

Nas situações de estresse, há um aumento da utilização de glutamina no intestino, baço, rim e nas células do sistema imunológico. Esse aumento da demanda é suprido pela mobilização das reservas de glutamina existentes no tecido muscular. No músculo, as reservas de glutamina, acumuladas sob a forma livre, são muito elevadas, quando comparadas aos níveis plasmáticos do aminoácido (32:1). Entretanto, depois de procedimentos cirúrgicos de grande porte, trauma ou sepse, os níveis de glutamina intramuscular caem rapidamente (VINNARS, *et al.*, 1975).

Vários pesquisadores investigaram o papel desempenhado pelo aporte exógeno de glutamina por via enteral ou parenteral em pacientes graves. Um dos primeiros estudos foi apresentado por Griffiths, Jones e Palmer (1997). Esses pesquisadores investigaram um grupo seletivo de 84 pacientes sépticos que apresentavam contra-indicações ao uso de nutrição parenteral. Em um estudo duplo cego e randomizado, quarenta e dois pacientes receberam glutamina por via parenteral; os demais serviram como controles. Vinte e quatro pacientes sobreviveram até o sexto mês, enquanto no grupo controle o percentual de sobrevivência, durante o mesmo período, foi de apenas 44% (14 pacientes).

Boral *et al.* (1998) demonstraram que o uso de glutamina na forma de infusão parenteral pode influenciar a utilização de glicose mediada por insulina. Nos indivíduos adultos e saudáveis, o aporte parenteral de glutamina tem influência sobre a ação pós-prandial da insulina, a utilização da glicose e a oxidação de gorduras (IWASHITA, *et al.*, 2006). Esses achados reforçam as evidências dos efeitos benéficos do uso de glutamina nos quadros clínicos em que há resistência insulínica freqüentemente encontrada em pacientes graves.

Tem-se observado que a depleção de glutamina no músculo esquelético é pronunciada após grandes traumas e sepse em pacientes internados em unidades intensivas (TISCHLER e FAGAN, 1998; LUO *et al.*, 1996). Por sua vez, pacientes na vigência de traumas cirúrgicos que receberam suplementação endovenosa de

glutamina apresentaram uma atenuação da depleção de glutathiona no músculo esquelético (FLARING *et al.*, 2003). Ensaios clínicos realizados em humanos sinalizaram que pacientes tratados com glutamina apresentaram menor incidência de infecções e menor tempo de hospitalização (HOUDIJK *et al.*, 1998; MORLION *et al.*, 1998). Reforçando esses achados, recentes estudos multicêntricos controlados demonstraram uma redução substancial das taxas de infecção e pneumonia, bem como uma redução dos níveis glicêmicos (DÉCHELOTTE *et al.*, 2006). Um segundo estudo avaliou os efeitos do uso da glutamina sobre a resistência insulínica em 40 pacientes politraumatizados. Após randomização, os pacientes receberam L-Gln 0,4 g/kg peso/dia ou controle isocalórico, contendo a mesma quantidade de nitrogênio que a glutamina (BAKALAR *et al.*, 2006). A conclusão desse estudo foi de que a suplementação parenteral de L-alanil-glutamina associou-se com melhor sensibilidade à insulina nos pacientes acometidos de traumas múltiplos.

Adicionalmente, tem sido demonstrado que a glutamina, direta ou indiretamente, influencia a expressão gênica de células específicas (CURI *et al.*, 2005, CORLESS *et al.*, 2006). É um potente estimulador da expressão da proteína de choque térmico (PCT) *in vivo* e *in vitro* (WISCHMEYER, 2002). A indução dessa proteína pode atenuar a liberação de citocinas pró-inflamatórias (CAHILL *et al.*, 1996; YOO *et al.*, 2000). A administração de glutamina pré-operatória, ao aumentar a expressão da PCT, também atenua a resposta inflamatória, regulando a atividade da sintetase do óxido nítrico (HAYASHI *et al.*, 2002).

A glutamina, ao ser metabolizada pelo ciclo da gama glutamil, produz a glutathiona. Essa, por sua vez, está presente nas células tanto na forma reduzida (GR) como na forma oxidada (GO). A razão da GR para GO é o principal regulador do potencial redox celular (WENERMAN, HAMMARQVIST, 1999; MATES, *et al.*, 2002). A metabolização da glutamina pode aumentar a produção de NADPH. Essa, subseqüentemente, aumentará a relação GR/GO. Estudos realizados por Roth *et al.* (2002), em ratos alimentados com glutamina, têm demonstrado um aumento do conteúdo de GR. A síntese de numerosas citocinas pró-inflamatórias depende do potencial redox celular, o qual conseqüentemente, é regulado pela relação intracelular de GR: GO.

Lin *et al.* (2002) comentaram que, embora vários estudos tenham demonstrado a melhoria do balanço nitrogenado e a redução do período de hospitalização em pacientes submetidos à nutrição parenteral total com adição de L-alanil-glutamina, a ação do dipeptídeo somente se torna marcante em pacientes extremamente graves, sugerindo que a reversibilidade do catabolismo negativo teria uma relação direta com as características e a gravidade da doença.

Kristiansen *et al.* (2003) investigaram, experimentalmente, os efeitos do jejum prolongado (16 – 20 horas) em corações isolados de ratos Wistar submetidos à isquemia/reperfusão. A adição de L-glutamina ao perfusato propiciou uma demora na depleção do glicogênio miocárdico e uma diminuição nas concentrações de lactato intracelular.

Støttrup *et al.* (2006) investigaram os efeitos do L-glutamato e da glutamina na recuperação hemodinâmica, na síntese de glicogênio e na captação da glicose pelo miocárdio no período pós-perfusional. Utilizando coração isolados de ratos Wistar, os pesquisadores verificaram que tanto o L-glutamato com a glutamina induzia aumento da concentração de glicogênio, mas não modificaram a captação de glicose durante o evento cirúrgico. Entretanto, a suplementação de L-glutamato ou glutamina no período pós-isquêmico, durante a reperfusão, promoveu um aumento da síntese de glicogênio, sugerindo, segundo os pesquisadores, uma modulação positiva do metabolismo dos carboidratos no músculo miocárdico.

Déchellote *et al.* (2006) estudaram os efeitos da suplementação de L-Ala-Gln, em 114 pacientes extremamente graves, politraumatizados (65), acometidos de pancreatite (11) ou exibindo complicações pós-operatórias de cirurgias de grande porte (38). O estudo demonstrou que a adição de L-Ala-Gln à infusão parenteral resultou na diminuição da taxa de infecção e no melhor controle metabólico, com redução significativa da morbimortalidade.

Mercadal Orfila *et al.* (2007) analisaram os efeitos da glutamina em 72 pacientes graves e concluíram que a adição do peptídeo ao infusato parenteral

promoveu uma recuperação mais rápida dos pacientes e uma menor incidência de casos de hiperglicemia e insuficiência renal.

Algumas interleucinas participam do desenvolvimento da hiperinsulinemia já que atuam no metabolismo dos carboidratos e lipídios. O TNF- $\alpha$  age diretamente no adipócito, desempenhando um papel regulador importante no acúmulo de gordura corporal e reduzindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS-1) e da atividade da proteína-quinase (PI3K). O resultado é a conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células adiposas, ocasionando aumento da glicogênese hepática e redução do *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando um quadro de hiperinsulinemia (ARNER, 1995; SMITH, 2002; HSUEH; LAW, 2003). Outra interleucina com ação sobre o desenvolvimento da hiperinsulinemia é a interleucina-6 (IL-6) que promove uma maior liberação de ácidos graxos livres e glicerol nos tecidos musculares e hepáticos (REXRODE *et al.*, 2003).

Wischmeyer (2007) lembra que há pelos menos quatro mecanismos aceitos de ação da glutamina em pacientes graves: proteção tecidual, imuno-modulação, preservação da glutatona e da capacidade antioxidante do organismo e preservação do metabolismo.

As doenças graves e os traumas se manifestam freqüentemente sob a forma de sepse e inflamação. A sepse é a causa principal de morte nos Estados Unidos, onde cerca de 750.000 desenvolvem sepse anualmente e pelos menos 230.000 pacientes vão ao óbito (RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1995; ANGUS *et al.*, 2001). Muitas vezes, a sepse e a inflamação evoluem para um quadro mais grave de falência múltipla de órgãos, culminando com a morte do paciente.

A mudança conceitual do valor exato da glutamina diante das situações de estresse, em que esse aminoácido passou a ser considerado “condicionalmente essencial”, e a demonstração da redução do “pool” de glutamina muscular após o trauma cirúrgico ou sepse, demonstrado em primeira mão por Vinnars, Bergström e

Furst (1975), despertaram o interesse para o uso de glutamina em pacientes graves (BONGERS; GRIFFITHS; McCARDAL ORFILA, 2007).

Pelos resultados de estudos experimentais, que demonstraram o efeito protetor da infusão de glutamina, tanto pela diminuição das concentrações de lactato intracelular, como pelo retardamento da depleção do glicogênio miocárdico em corações isolados de ratos Wistar submetidos ao jejum prolongado e de ensaios clínicos, nos quais ficou patente o efeito benéfico da glutamina em pacientes graves, conhecendo-se que os traumas cursam com hiperglicemia e sendo essa indicativo de mau prognóstico, decidiu-se realizar um estudo envolvendo a suplementação de glutamina a pacientes cardíacos, no período pré-operatório, associada ao uso trans-operatório da infusão de insulina e avaliar a influência no prognóstico (KRISTIANSEN, *et al.*, 2003; MERCADAL ORFILA, *et al.*, 2007).

Espera-se, com este estudo, poder contribuir para uma melhor compreensão dos efeitos da glutamina administrada ao pacientes cardíacos que se submeterão a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar o efeito da infusão de L-alanil-glutamina no pré-operatório associado a administração insulina contínua no intra-operatório em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização cardíaca com circulação extracorpórea, e avaliar.

### **2.2 Específicos**

Avaliar as concentrações séricas de:

1. Indicadores do controle glicêmico intra-operatório (glicose, insulina e peptídeo C).
2. Metabólitos (lactato, piruvato, corpos cetônicos); enzimas (lactato desidrogenase e creatinofosfoquinase).
3. Mediadores inflamatórios (proteína C reativa, interleucinas 1, 6 e 10 e fator de necrose tumoral).
4. Estado antioxidante do plasma (Glutathiona reduzida, radicais livres e antioxidantes)

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Pacientes

O projeto de pesquisa foi previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos (COMPEPE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e foi aprovado em 31/3/2005, protocolo N. 44/05, e referendado pelo Comitê de Ética do Hospital São Mateus. Desenvolveu-se obedecendo todos os princípios estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (**Anexo 1**).

Trata-se de um estudo randomizado, duplo cego e controlado. Foram selecionados pacientes que atendessem aos critérios de inclusão e que não apresentassem quaisquer dos critérios de exclusão discriminados abaixo:

#### Critérios de inclusão:

- Pacientes com indicação de cirurgia de revascularização do coração com circulação extracorpórea.
- Pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos e inferior a 80 anos.

#### Critérios de exclusão:

- Portadores de diabetes *mellitus*, insuficiência renal e hepática crônica.
- Pacientes em uso de corticoterapia sistêmica nos últimos 6 meses.
- Pacientes em uso de imunossupressores.
- Infecção sistêmica.

Foram avaliados vinte e dois pacientes adultos, atendidos em um período de 24 meses (março 2005 / março 2007) no Hospital São Mateus, submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Os pacientes apresentavam idade igual ou maior a 48 anos ou igual ou menor a 78 anos (idade média: 63,5 anos), peso médio 77,5 Kg (60,3-106 Kg). Os vinte e dois pacientes selecionados para o estudo, após assinarem espontaneamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 2**), foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, denominados Grupo Salina (GS) e Grupo L-Alanil-Glutamina (GG). Os quadros **1 e 2 (Apêndice A)** mostram a distribuição dos pacientes por idade, sexo e intervenção cirúrgica realizada. As figuras **17 e 18 (Apêndices B e C)** resumem, de maneira gráfica, a distribuição dos pacientes por idade e peso.

Uma vez atendidos os critérios de inclusão e exclusão, foi selecionado o primeiro paciente, observando-se a seqüência de uma tabela, produzida por programa de geração de seqüências aleatórias, composta por 22 números. Assim 11 pacientes receberam apenas a infusão salina enquanto os outros 11 pacientes receberam uma infusão de uma solução de L-Ala-Gln a 20%. Assim, obedecendo a seqüência numérica da tabela de randomização, cada novo paciente foi incluído em um dos grupos estudados.

Os pacientes tratados apenas com solução salina foram incluídos no grupo GS e serviram como controles, e receberam, por via endovenosa, 1000 ml de uma solução contendo 0,9% de NaCl , iniciada três horas antes do procedimento cirúrgico e administrada até o início da intervenção.

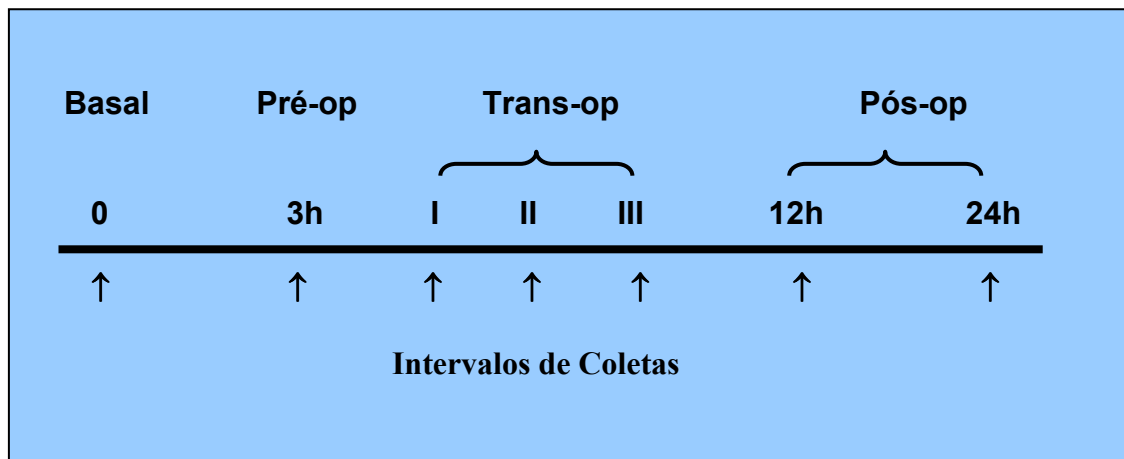
Os pacientes do segundo grupo (GG) receberam infusão contendo 250ml de uma solução de L-Alanil-Glutamina (L-Ala-Gln) a 20% (Dipeptiven®, Fresenius Kabi Brasil Ltda) diluída em 750 ml de soro fisiológico. A solução final (1000 ml) foi administrada por via endovenosa. A glutamina, administrada sob a forma de L-Ala-Gln, foi produzida pelo laboratório Frezenius (Dipeptiven®, Fresenius Kabi Brasil Ltda). A solução utilizada (20%) contém 13,46 g de glutamina / 100 ml e foi diluída em 750 ml de soro fisiológico. A solução final (1000 ml) foi administrada por via endovenosa, mantendo-se um fluxo de 333 ml/hora, durante as três horas que



antecederam o ato cirúrgico. Assim, cada paciente recebeu 33,65 g de glutamina em um período de três horas, equivalentes a 11,22 g de glutamina/hora.

Em ambos os grupos foram utilizadas bombas de infusão (Nutrimat® – B. Braun®), programadas para administrar a quantidade de 333 ml/hora, durante as três horas que antecederam o ato cirúrgico.

A insulina foi administrada ininterruptamente, por bomba de infusão (Nutrimat® – B. Braun®), durante e após a realização do procedimento cirúrgico (período intra e pós-operatório) nos dois grupos. Utilizou-se uma solução contendo 100 ml de soro fisiológico + 100 unidades de insulina (1U/ml), administrada continuamente (5ml/hora), durante o período trans-operatório. No período pós-operatório a velocidade de infusão foi ajustada para cada paciente, de modo a manter uma glicemia menor que 120mg/dl. Em ambos, as amostras sanguíneas (6,0 ml) para a realização dos exames laboratoriais foram coletadas nos mesmos intervalos, conforme cronograma apresentado abaixo (**Figura 2**).



**Figura 2** – Detalhamento dos intervalos de coleta de sangue venoso para análise laboratorial.

**Fases da Coleta:**

**Pré-infusão (Basal):** uma coleta (antes do início da administração de L-Ala-Gln ou solução Salina: 3 horas antes do início do procedimento cirúrgico (**Tempo 0 = T-0**).

**Pré-operatório (Pré-Op):** uma coleta (ao término da administração de L-Ala-Gln ou solução Salina e coincidente com o momento da indução anestésica (**Tempo 1 = T-1**).

**Trans-operatório (Trans-Op):** três coletas (imediatamente antes do início [Trans-Op1] e imediatamente após o término da circulação extracorpórea [Trans-Op2] e ao término da cirurgia [Trans-Op3] (**Tempo 2 = T-2**).

**Pós-operatório (Pos-op):** duas coletas (após 12 horas [Pos-Op1] e 24 horas [Pos-Op2] de conclusão da intervenção cirúrgica) (**Tempo 3 = T-3**).

Assim, cada grupo incluiu 7 amostras provenientes de 11 pacientes. As amostras obtidas no mesmo período [trans-operatório (**T-2**) e pós-operatório (**T-3**), duas em cada período] foram combinadas e a análise foi realizada, utilizando-se a média dos valores obtidos, conforme detalhado acima. Nesta etapa, foram coletados 24,0 ml de sangue de cada paciente (6,0 ml por coleta).

Foram analisadas as seguintes variáveis: hormônio (Insulina), indicador da secreção de insulina (Peptídeo C), enzimas (creatinofosfoquinase [CPK] e lactato desidrogenase [LDH]), marcador de processo inflamatório (Proteína C reativa ultra-sensível [PCR]), metabólitos (lactato, piruvato, acetoacetato e 3-hidroxibutirato), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), e glutathiona reduzida (GSH) e estado antioxidante total (TAS).

Simultaneamente, foram realizadas aferições da glicemia, utilizando-se um monitor glicêmico marca Accu-check® e fitas reagentes marca Advantage®, ambos fabricados pelo Grupo Roche (U.S.A.). As aferições foram realizadas nos seguintes intervalos: 3 horas antes do início da cirurgia, no momento da indução

anestésica, a cada hora durante o período trans-operatório e a cada 2 horas durante 24 horas, após a conclusão da intervenção cirúrgica no período pós-operatório imediato. Quantidades mínimas de sangue foram utilizadas para a aferição da glicemia. A coleta de sangue foi feita por punção digital ou pelo lobo da orelha, utilizando-se um lancetador desenhado para a obtenção de uma micro-gota de sangue (1µl). Os resultados registrados no monitor glicêmico foram transferidos diretamente ao computador através de uma interface especialmente desenvolvida pelo fabricante do monitor (programa Accu-Chek Camit Pro® v.2.2). Para análise desses resultados, as taxas glicêmicas foram agrupadas da seguinte maneira: a) **Tempo 0 (T-0)**, aferida antes da administração de L-Ala-Gln ou solução Salina; b) **Tempo 1 (T-1)**, aferida ao término da administração de L-Ala-Gln ou solução Salina e coincidente com o momento da indução anestésica; c) **Tempo 2 (T-2)**, glicemia trans-operatória (média de 4 leituras); d) **Tempo 3 (T-3)**, glicemia pós-operatória (média de 12 leituras, durante as primeiras 24 horas do período pós-operatório).

## 3.2 Procedimento Cirúrgico

### 3.2.1 Técnica anestésica

Após a monitorização eletrocardiográfica, da pressão arterial média, da pressão venosa central, do débito urinário e oximetria de pulso, o paciente foi colocado em decúbito dorsal e foi anestesiado. A técnica anestésica empregada seguiu a rotina do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital São Mateus. Para indução anestésica foram utilizados fentanil, 5 e 10 mcg/kg; etomidato, 0,2 a 0,3 mg/kg e pancurônio, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg. Na manutenção, foram administrados, a cada hora de procedimento, fentanil 5 mcg/kg e pancurônio 1 mg/kg. Nesse período, também foi associado o isoflurano, como agente anestésico inalatório, na dose de 0,5% a 1,5% de concentração alveolar. A ventilação pulmonar foi mantida através de respirador automático de pressão positiva intermitente com

sistema semi-fechado com absorvente de CO<sub>2</sub>. Teve-se o cuidado de manter as funções hemodinâmicas e respiratórias estáveis durante todo o ato operatório.

### 3.2.2 Técnica cirúrgica

A abordagem cirúrgica em todos os pacientes foi realizada através de toracotomia mediana reduzida, isto é, incisionado a pele, subcutâneo e tecido muscular, superiormente, ao nível da junção do manúbrio com o corpo do esterno e, inferiormente, na junção do corpo esternal com o processo xifóide. Em seguida, foi realizada a secção do esterno (esternotomia) longitudinal total, proporcionando boa exposição do coração e permitindo a dissecação da artéria torácica interna esquerda ou direita em toda sua extensão. O coração foi então exposto através da fixação do pericárdio aos campos cirúrgicos e luxado com compressas para melhor exposição e estabilização das artérias a serem revascularizadas.

Estando todos os enxertos a serem utilizados preparados, procedeu-se à heparinização sistêmica do paciente na dose de 4 mg/kg mantendo-se esta heparinização com a metade da dose inicial, a cada hora. Em seguida, procedeu-se à abertura longitudinal da coronária e foi realizada a anastomose com sutura contínua usando fio de polipropileno 7-0.

Concluído a anastomose foi feito a revisão de hemostasia, deixado 2 fios de marcapasso epicárdicos temporários, realizado a drenagem do mediastino e, finalmente, o fechamento da toracotomia (esternotomia) por planos.

### 3.2.3 Técnica de circulação extracorpórea

Foram utilizadas bomba de rolete na linha arterial e oxigenadores de membranas de fibras ocas com filtro de linha arterial (Braile Biomédica - São José do Rio Preto - SP) e com perfusão de 1500 ml aproximadamente. As perfusões foram realizadas em hipotermia a 27°C e hemodiluição total e o método de proteção miocárdica foi cardioplegia fria (4 a 8 graus °C) cristalóide St. Thomas anterógrada a cada 20 minutos após o pinçamento aórtico. Em todos os pacientes a PEC foi

instalada com canulação da aorta ascendente e drenagem venosa através de canulação das cavas em separado, após heparinização sistêmica com 4mg/kg, repetida de acordo com o TCA (tempo de coagulação ativado), com o objetivo de mantê-lo acima de 450 segundos. A neutralização da heparina foi realizada, em todos os casos, com infusão de protamina na dose de 1:1, diluída em soro glicosado 5%.

### **3.3 Procedimentos laboratoriais**

#### **3.3.1 Princípios básicos de análise enzimática**

Um ensaio enzimático para determinar substratos metabólicos se baseia no princípio de uma reação enzimática específica em que a participação do substrato é completada com a redução de NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> ou oxidação de NADH/NADPH. Os nucleotídeos piridina (NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup>) absorvem luz a 260nm e, no estado reduzido (NADH/NADPH), têm uma absorção adicional de, no máximo, 340nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340nm, pode-se acompanhar a conversão enzimática do substrato diretamente em uma cubeta no espectrofotômetro. A densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de um micromol de NADH/NADPH, independentemente se NAD<sup>+</sup> aceita H<sup>+</sup> ou se NADH doa H<sup>+</sup>.

Como é sabido, em uma reação enzimática específica, um micromol de substrato reage com um micromol de NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica irá refletir, rigorosamente, a quantidade de substrato consumida pela reação. Sendo ótimas as condições de ensaio, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do referido substrato, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado.

A especificidade de um ensaio enzimático depende da pureza da enzima; já a precisão depende das condições ideais para a realização do ensaio. Com relação à sensibilidade do ensaio enzimático, esta é limitada pelo fato de que a conversão de NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> em NADH/NADPH, ou vice-versa, deve ocorrer para produzir uma mudança mensurável na densidade óptica.

### 3.3.2 Determinação dos metabólitos

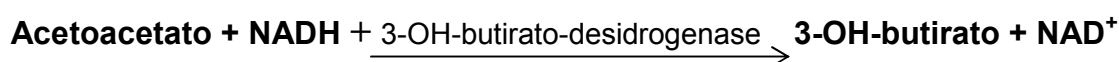
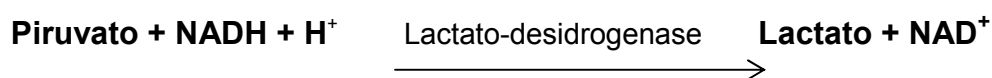
Após coleta das amostras de sangue venoso, o material foi centrifugado em centrífuga refrigerada LS-3 Plus modelo Celm P. durante 15 minutos. O plasma assim obtido foi dividido em alíquotas (3,0 ml) e imediatamente armazenado a - 70° C.

Os metabólitos do sangue foram determinados por métodos de ensaio enzimático. Incluíram-se neste experimento os precursores da gliconeogênese (piruvato e lactato) e os corpos cetônicos (acetoacetato e 3-hidroxiacetato). As concentrações dos metabólitos foram calculadas em µmol/ml de sangue.

#### 3.3.2.1 Determinação do piruvato e do acetoacetato

Como o piruvato e o acetoacetato têm condições de ensaio similares, podem ser medidos seqüencialmente na mesma amostra e na mesma cubeta, de acordo com a combinação de métodos descritos por Hohorst e Williamson citados por Vasconcelos (1987).

*Seqüência da reação:*



O equilíbrio da primeira reação em pH 7,0 é suficientemente desviado para a direita, o que garante uma medida quantitativa dos níveis de piruvato, desde que a concentração de NADH não seja inferior a 0,01mM. Com o mesmo pH e com excesso de NADH compatível, pelo menos 98% do acetoacetato é reduzido para 3-hidroxiacetato. Devido à baixa atividade da preparação de 3-hidroxiacetato-desidrogenase, a segunda reação ocorre com uma velocidade inferior à primeira.

*Solução tampão para ensaio:*

10ml de fosfato de potássio a 0,1M, pH 6,9

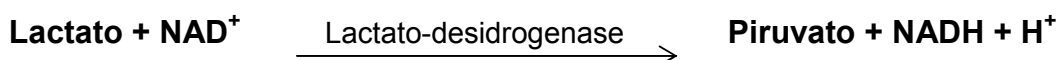
1ml de NAD<sup>+</sup> 0,5%

Para cada ensaio, foi preparada uma solução fresca. O volume total em cada cubeta constou de 2ml (=1ml de ácido perclórico + 1ml de solução tampão). A cubeta para controle continha igualmente 2ml (=1ml de água destilada e 1ml da solução tampão do ensaio). A leitura de cada cubeta no espectrofotômetro ocorreu antes e 10 (dez) minutos após adição de 0,01ml de lactato-desidrogenase a 340nm. A seguir, adicionou-se 0,01ml de 3-hidroxiacetato-desidrogenase em cada cubeta, as quais foram lidas novamente após 35 e 45 minutos.

### 3.3.2.2 Determinação do L-(+)-lactato

As concentrações de lactato foram determinadas no sangue conforme o método de Hohorst (1963).

*Seqüência da reação:*



O equilíbrio da reação ocorre no lado do lactato e NAD<sup>+</sup>, contudo, para garantir a completa conversão do lactato, devem ser removidos os produtos da reação. Por intermédio de uma reação alcalina, são aprisionados prótons; O piruvato

reage com hidrato de hidrazina na solução tampão, formando piruvato de hidrazona. Além disso, usa-se um grande excesso de  $\text{NAD}^+$  e enzima para se obter rapidamente um ponto final da reação. Como a lactato-desidrogenase reage somente com o L-(+)-lactato, tal fato confere especificidade para o ensaio.

*Solução tampão para o ensaio:*

40ml de Tris 0,2M

5ml de hidrato de hidrazina 100%

25mg de EDTA

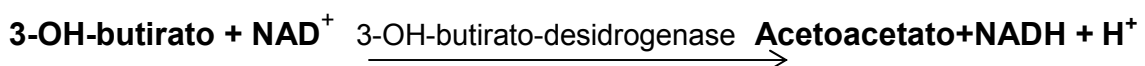
Água destilada até completar 100ml

O pH da solução foi ajustado com ácido hidroclicóric 5M para 9,5. Essa solução pode ser estocada a 4 graus centígrados por até duas semanas. No início do ensaio, 1ml de  $\text{NAD}^+$  1% foi adicionado a cada 10ml de solução tampão. Em cada cubeta, o volume total foi de 2ml (0,2ml da amostra neutralizada + 0,8ml de água destilada + 1ml de solução tampão contendo  $\text{NAD}^+$  1%). Todas as cubetas foram lidas a 340nm antes e 35 e 45 minutos após adição de 0,02ml de lactato-desidrogenase.

### 3.3.2.3 Determinação da D-(–)-3-hidroxiacetato

As concentrações deste metabólito no sangue foram determinadas de acordo com o método proposto por Williamson *et al.* (1962).

*Seqüência da reação:*



Alcança-se o equilíbrio da reação com pH 8,0 quando aproximadamente 40% do 3-hidroxiacetato é oxidado para acetoacetato. Contudo, a presença de



hidrazina na solução tampão aprisiona o acetoacetato formado como uma hidrazina, seguindo a reação quantitativamente da esquerda para a direita.

*Solução tampão para o ensaio:*

70ml de solução Tris 0,1M, ph 8,5  
0,25ml de hidrato de hidrazina 100%  
25mg de EDTA  
Água destilada até completar 100ml

O pH da solução tampão do referido ensaio foi ajustado para 8,5 com ácido hidrocloreto 5M. Esta solução pode ser armazenada a 4 graus centígrados até por duas semanas. Antes do início do ensaio, adicionou-se 1ml de NAD<sup>+</sup> 1% a 10ml da solução tampão. Cada cubeta ficou com 2ml do volume total (0,5ml da amostra neutralizada + 0,5ml de água destilada + 1ml de solução tampão com NAD<sup>+</sup>). As cubetas foram lidas a 340nm antes e 50 e 60 minutos após adição de 0,01ml da enzima 3-hidroxiacetato-desidrogenase.

### 3.3.3 Avaliação da peroxidação lipídica

A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (MDA) formado na peroxidação lipídica. Proceda-se, a seguir, a extração deste composto usando um solvente orgânico (n-butanol), determinando-se a concentração de MDA que será expressa como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

***Determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico no plasma:***

O MDA é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico originando um composto de cor rosa.

*Reagentes:*

Cloreto de potássio: 1,15%

Ácido tiobarbitúrico: 0,6%

Ácido fosfórico: 1%

N-butanol

*Procedimento:*

O teor de TBARS ( $\mu\text{mol/MDA/ml}$  de plasma) foi quantificado pelo método de Uchiyama e Mihara (1978), freqüentemente utilizado para estimar a peroxidação lipídica. Após a coleta do sangue e a separação do plasma a ser analisada, este foi congelado em nitrogênio líquido e estocado a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Retirou-se uma alíquota de 0,5 ml de cada amostra e acrescentou-se 1,0 ml da solução aquosa de TBA 0,6% e 3,0 ml da solução de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 1%). A mistura foi colocada em banho fervente por 45 minutos, resfriada em banho de gelo seguido da adição de 4,0 ml de N-butanol. Após 2,0 minutos de agitação, a mistura foi centrifugada por 10 minutos a 3.000 r.p.m. A absorbância da camada orgânica sobrenadante (fase butanólica) foi medida em espectrofotômetro Beckman DU-640 (Fullerton, Califórnia) a 520 nm e 535 nm.

A diferença entre os valores obtidos nas duas leituras foi utilizada para calcular a concentração de TBARS, usando a regressão linear a partir de uma curva padrão, preparada antes da leitura. Os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol MDA/ml}$  de plasma.

### 3.3.4 Determinação de grupos sulfidrílicos não protéicos (Glutathiona-GSH)

A determinação dos grupos SH é realizada pelo Método de Sedlak e Lindsay (1968), baseado na reação do 5,5'-ditiobis (2-ácido nitroenzóico) (DTNB – reagente de Ellman) com o tiol livre, originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. A medida do produto de reação formado é feita por leitura da absorbância a 412nm em espectrofotômetro (Beckman DU-640, Fullerton, Califórnia).

*Drogas e reagentes*

Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)

Ácido tricloroacético (ATC, 50%)

Tampão TRIS 0,4 M pH 8,9

5,5'-ditiobis (2-ácido nitrobenzóico (DTNB) 0,5M)

Metanol

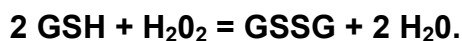
Glutathiona (GSH, 1 mg/ml).

*Preparação dos reagentes:*

Ácido tricloroacético 50% - diluído em água destilada

EDTA Na<sub>2</sub> 0,2M PM 372,2 (% ,211g + H<sub>2</sub>O *qsp* 70.0 ml)

EDTA Na<sub>2</sub> 0,02M (30 ml de EDTA Na<sub>2</sub> 0,2M + H<sub>2</sub>O *qsp* 300 ml)

*Reação**Procedimento:*

A amostra de plasma é pesada e desproteinizada. Retiram-se 1,0 ml e mistura-se com 3,2 ml de água destilada e 0,8 ml de ácido tricloroacético 50%. O tubo é agitado e centrifugado a 3000 g por 15 minutos. Retiram-se 2,0 ml do sobrenadante e acrescenta-se 4 ml de TRIS 0,4 M (pH 8,9) e 0,1 ml de DTNB 0,01 M; agita-se a mistura para homogeneização. Em seguida, lêem-se as absorvâncias no espectrofotômetro a 412nm, 5 minutos após a adição do DTNB. A concentração final de GSH é obtida comparando-se o valor da absorvância com uma tabela padrão de GSH, previamente preparada (**APÊNDICE D**).

3.3.5 Quantificação das citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10)

As determinações das concentrações de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10 presentes no soro foram feitas através de ensaio ELISA, conforme as instruções do fabricante (Pharminger). A placa (Costar. High binding. Corning Incorporated) foi

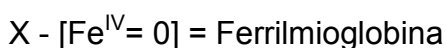
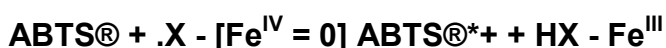
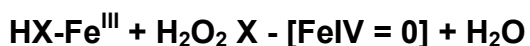
sensibilizada, com o primeiro anticorpo de captura nas concentrações determinadas para cada citocina, por um pernoite a 4<sup>o</sup> C. O bloqueio foi feito com Soro Bovino Fetal (SBF) 10%, Soroalbumina Bovina (BSA) 1% em salina tamponada com fosfato e a placa incubada por 1 hora à temperatura ambiente. Após lavagem com PBS - Tween 20 (0,05%), foram adicionados os padrões e amostras, e a placa foi incubada por 2h à temperatura ambiente. Após outra lavagem com PBS -Tween 20, o anticorpo de detecção foi adicionado e a placa incubada por 1 hora à temperatura ambiente. Após esta etapa, a placa foi novamente lavada, adicionada a solução do substrato 3,3', 5,5' – tetrametil benzidina (TMB) (Pharmingen, San Diego, U.S.A) por 30 minutos à temperatura ambiente e protegida da luz. A reação foi finalizada com solução de parada (ácido fosfórico 1:20). A leitura da placa foi realizada no leitor de ELISA (Devices Corp., Sunnyvale, CA, USA), utilizando-se um filtro 450nm. O “software” Softmax PRO (Molecular Devices Corp.) foi utilizado para a análise dos resultados.

### 3.3.6 Quantificação do Estado Antioxidante Total (TAS)

#### *Princípios do ensaio*

Para a determinação do estado antioxidante total no plasma heparinizado utilizou-se o “kit” Randox NX2332 (Randox Laboratories Ltd. U.K.) utilizando o método descrito por Miller et al. (1993).

Incuba-se o ABTS® (2,2'-Azino-di-[3-etil-1-benzotiazolína sulfonato]) com uma peroxidase (metahemoglobina) e peróxido de oxigênio resultando na produção do radical ABTS ABTS®\*+, produzindo uma cor azul-esverdeada relativamente estável, medida em 600 nm. Ao acrescentarem-se antioxidantes a cor é eliminada em grau proporcional às suas concentrações:



*Composição do reagente:*

1. Tampão:  
Fosfato salino tamponado, 80 mmol/l, pH 7,4
2. Cromogênio:  
Metamioglobina 6,1 µmol/l  
ABTS® 610 µmol/l
3. Substrato  
Peróxido de hidrogênio estabilizado, 250 µmol/l
4. Standard  
6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano  
Ácido -2-carboxílico

*Estabilidade e preparação dos reagentes:*

1. Tampão – já vem preparado
2. Cromogênio: diluir o material fornecido (um tubo) em 10 ml de tampão. O produto, quando armazenado adequadamente, pode ser utilizado até a data de expiração, expressa na embalagem. (+2 a +8 °C).
3. Substrato: diluir 1,0ml do substrato 3 em 1,5 ml do tampão 1. Deve ser utilizado dentro de 24 horas.
4. Padrão: diluir o conteúdo da embalagem em 1,0 ml de água duplamente desionizada. A preparação permanece estável por 48 horas.

## 3.3.7 Quantificação de CPK, LDH, PCR Ultrassensível, Insulina e Peptídeo C

As análises de CPK, LDH, PCR Ultrassensível, Insulina e Peptídeo C foram realizadas em laboratório comercial, automatizado, conforme descrito abaixo:

**Creatinofosfoquinase (CPK):** *Espectrofotometria uv / Dimension Dade Behring*

**Desidrogenase láctica (LDH):** *Espectrofotometria uv / Dimension Dade Behring*

**Insulina:** *Eletroquimioluminescência / módulo E/ Roche-Hitachi*

**PCR Ultrasensível:** *Imunoensaio Turbidimétrico / Modular P 800 Roche-Hitachi*

**Peptídeo C:** *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roche-Hitachi*

### 3.4 Análise estatística

Para a confecção dos gráficos e a realização dos cálculos estatísticos utilizou-se o software *GraphPrism®* versão 5.00 para *Windows*, *GraphPad Software*, *San Diego, Califórnia, U.S.A.*, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).

Para as comparações entre os grupos controle e experimento, e para as comparações intragrupais, observando-se os efeitos do tratamento com L-Ala-Gln ou solução salina, nas diversas fases do estudo (pré-operatório, trans-operatório e pós-operatório), foram utilizados os seguintes testes:

ANOVA com medições repetidas / Tukey: quando a distribuição dos grupos foi considerada normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov;

Teste de Friedman / Dunn: quando os parâmetros de normalidade não foram atingidos com a aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov. O nível de significância estabelecido foi  $p < 0,05$  ou 5% do nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Concentrações plasmáticas de glicose em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Houve aumento significativo na concentração de glicose nos tempos T-1, T-2 e T-3, comparados ao T-0, no GS. Houve redução significativa na concentração de glicose, comparando-se os grupos GS e GG, no T-2 (**Tabela 1, Figura 3**).

**TABELA 1** – Concentrações de **glicose** (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

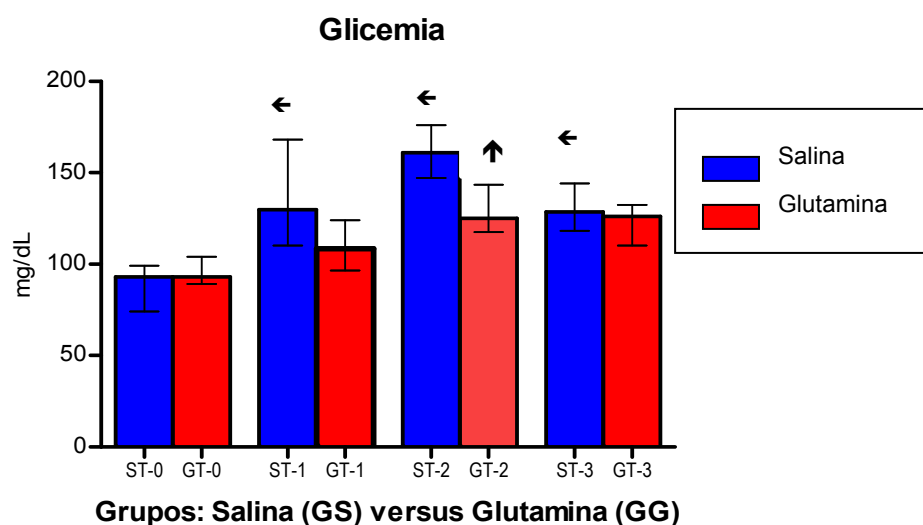
Tratamento	Grupos	Tempos operatórios			
		T-0	T-1	T-2	T-3
Solução salina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GS</b>	89,2±1,40	135±0,911	159±1,40	133±0,878
L-alanil-glutamina pré-operatória +Insulina trans-operatória	<b>GG</b>	93±1,88	108±1,63 ←	125±1,36 ← ↑	126±1,05 ←

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op

← p<0,001 comparado ao T-1 (GS)

↑ p<0,05 comparado ao controle (GS / GG)

Testes: ANOVA com medições repetidas / Tukey em 11 pacientes (Média ± D P)



← p<0,001 comparado ao T-1 (GS)

↑ p<0,05 comparado ao controle (GS / GG)

Testes: ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média ± DP)

**Figura 3** – Concentrações de glicose (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

#### 4.2 Concentrações plasmáticas de Insulina em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória

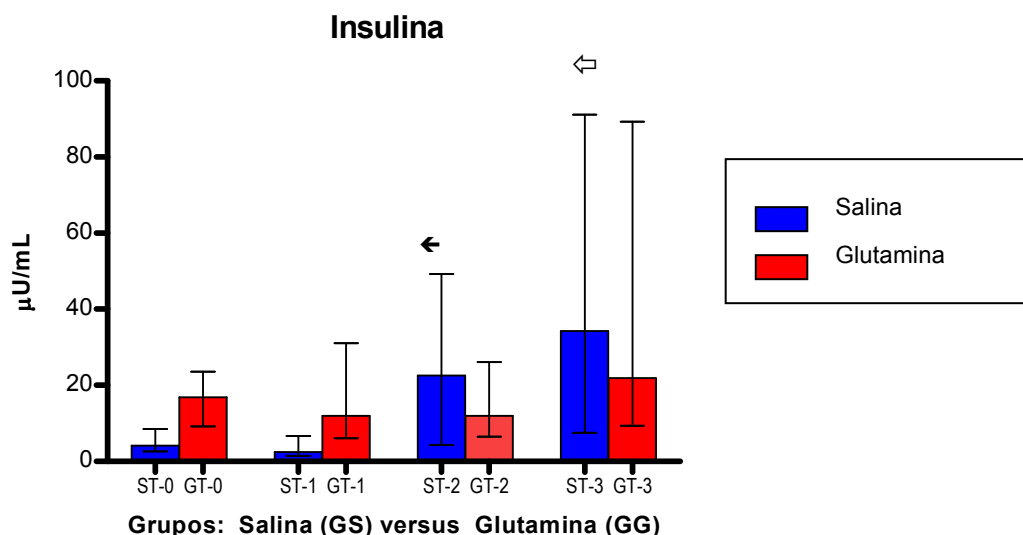
Não foram encontradas diferenças significantes nos tempos estudados, se comparandas as medianas obtidas dos grupos GS e GG. Houve aumento significativo nas concentrações de insulina, no GS, durante o estudo (comparações intra-grupo) (Tabela 2, Figura 4).

**TABELA 2** – Concentrações de insulina ( $\mu\text{U/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	4,09	2,59-8,51	16,9	9,24-23,5	ns
T-1	2,44	1,49-6,65	12,0	6,02-31,0	ns
T-2	22,5	4,27-49,3	12,0	6,46-26,1	ns
T-3	34,3	7,57-91,1	21,9	9,36-89,3	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico

p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =11)  
ns = não significante



← p<0,05 comparado ao T-1 (GS)

⇔ p<0,001 comparado ao T-1 (GS)

Testes: ANOVA Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 4** – Concentrações de insulina ( $\mu\text{U/mL}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico



#### 4.3 Concentrações plasmáticas de peptídeo C em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Houve aumento significativo nas concentrações de peptídeo C nos tempos T-0, T-1 e T-3, comparando-se as médias dos grupos GG e GS. Não foram encontradas diferenças significantes nas comparações intra-grupais (Tabela 3, Figura 5).

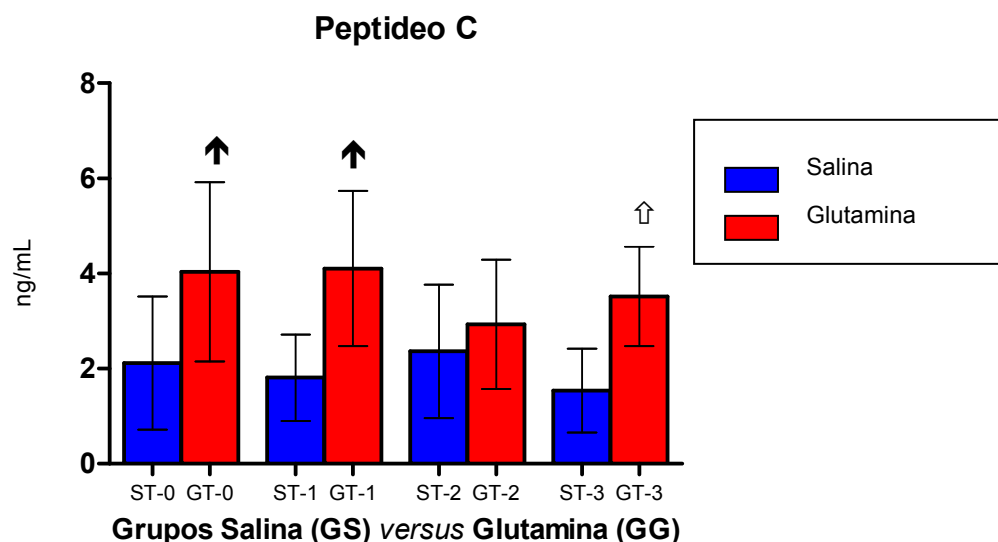
**TABELA 3** – Concentrações de Peptídeo C (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tratamento	Grupos	Tempos operatórios			
		T-0	T-1	T-2	T-3
Solução salina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GS</b>	2,12±1,40	1,81±0,91	2,36±1,40	1,54±0,80
L-alanil-glutamina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GG</b>	4,04±1,88 ↑	4,1±1,63 ↑	2,93±1,36	3,52±1,05 ↑

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op

↑ p<0,001 comparado ao controle (GS /GG)      ↑ p<0,05 comparado ao controle (GS / GG)

Testes: ANOVA com medições repetidas/Tukey em 11 pacientes (Média ± D P)



↑ p<0,001 comparado ao controle (GG /GS)      ↑ p<0,05 comparado ao controle (GG / GS)

Testes: ANOVA com medições repetidas/Tukey em 11 pacientes (Média ± D P)

**Figura 5** – Concentrações de peptídeo C (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

#### 4.4 Concentrações plasmáticas de creatinofosfoquinase (CPK) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

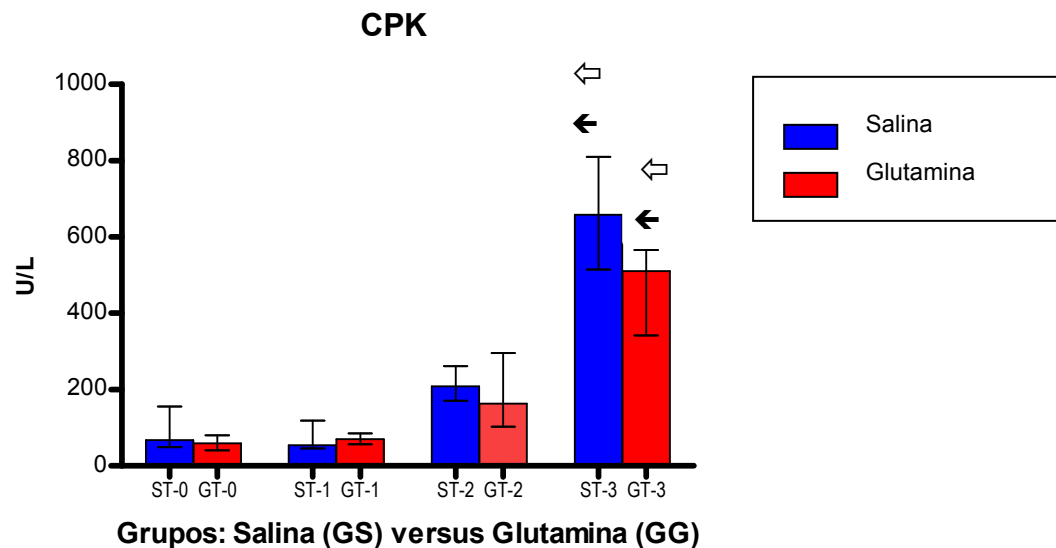
Não foram encontradas diferenças significantes nos tempos estudados comparando-se as medianas dos grupos GS e GG. Houve aumento nas concentrações de CPK, nos grupos GS e GG, durante o estudo (comparações intra-grupo) (Tabela 4, Figura 6).

**TABELA 4** – Concentrações de **CPK** (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	68,0	49,0-155	59,0	40,0-80,0	ns
T-1	54,0	45,0-119	70,0	56,0-85,0	ns
T-2	209	170-261	163	103-296	ns
T-3	658	515-811	511	342-567	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico

p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =11)  
ns = não significante



← p<0,001 comparado ao T-1 (GS e GG)      ⇐ p<0,001 comparado ao T-0 (GS e GG)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 6** – Concentrações de CPK (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

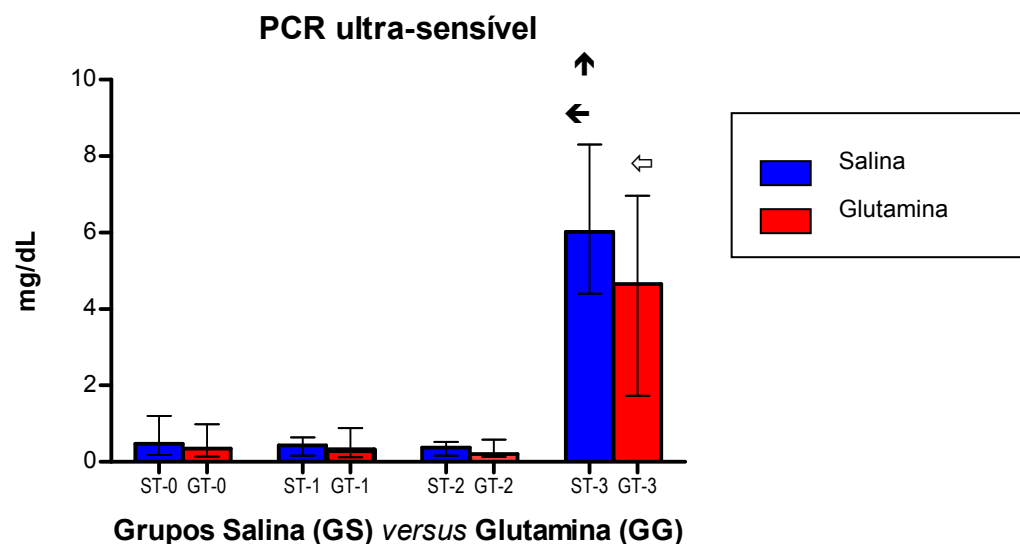
#### 4.5 Concentrações plasmáticas de proteína C reativa ultra-sensível (PCR) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Houve aumento significativo da concentração de PCR no T-3 comparado ao T-2 (GG) e T-1 (GS/GG). Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de PCR, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados (Tabela 5, Figura 7).

**TABELA 5** – Concentrações de PCR ultra-sensível (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	0,480	0,180-1,20	0,350	0,1400,99-	ns
T-1	0,440	0,160-0,65	0,300	0,120-0,89	ns
T-2	0,370	0,160-0,53	0,200	0,130-0,59	ns
T-3	6,02	4,40-8,30	4,65	1,73-6,96	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico  
p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =11)  
ns = não significante



← p<0,001 comparado ao T-2 (GS)

⇐ p<0,01 comparado ao T-0, T-1 e T-2 (GG)

↑ p<0,05 comparado ao T-1 (GS)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 7** – Concentrações de PCR ultra-sensível (mg/dL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

#### 4.6 Concentrações plasmáticas de lactato desidrogenase (LDH) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Houve aumento significativo da concentração de LDH no T-3 e T-2 comparados aos demais tempos, e no T-2 nos grupos GS e GG. Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de LDH, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados (**Tabela 6, Figura 8**).

**TABELA 6 –** Concentrações de LDH (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tratamento	Grupos	Tempos operatórios			
		T-0	T-1	T-2	T-3
Solução salina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GS</b>	193±7,44	152±8,52	280±12,6 ↑ ⇔	479±35,9 ⇔
L-alanil-glutamina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GG</b>	174±7,98	138±6,33	266±19,2 ⇔	419±32,3 ←

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op

↑ p<0,001 comparado ao T-1 (GG e GS)

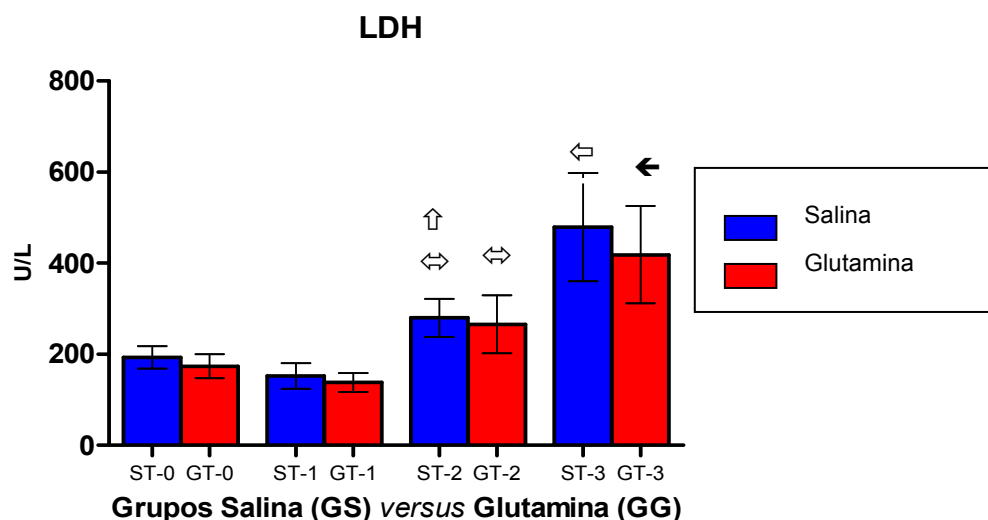
↑ p<0,05 comparado ao controle (GS / GG)

⇔ p<0,05 comparado ao T-0 (GG)

⇔ p<0,001 comparado ao T-1 e T-0 (GS)

← p<0,001 comparado ao T-2, T-1 e T-0 (GS) e T-2, T-1 (GG)

Testes: ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média ± D.P.)



⇔ p<0,001 comparado ao T2 e T-0 (GS)

← p<0,001 comparado ao T-0, T-1 e T-2 (GG)

⇔ p<0,001 comparado ao T-1 (GS/GG)

↑ p<0,001 comparado ao T-1 (GS)

Testes: ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média ± D.P.)

**Figura 8 –** Concentrações de LDH (U/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

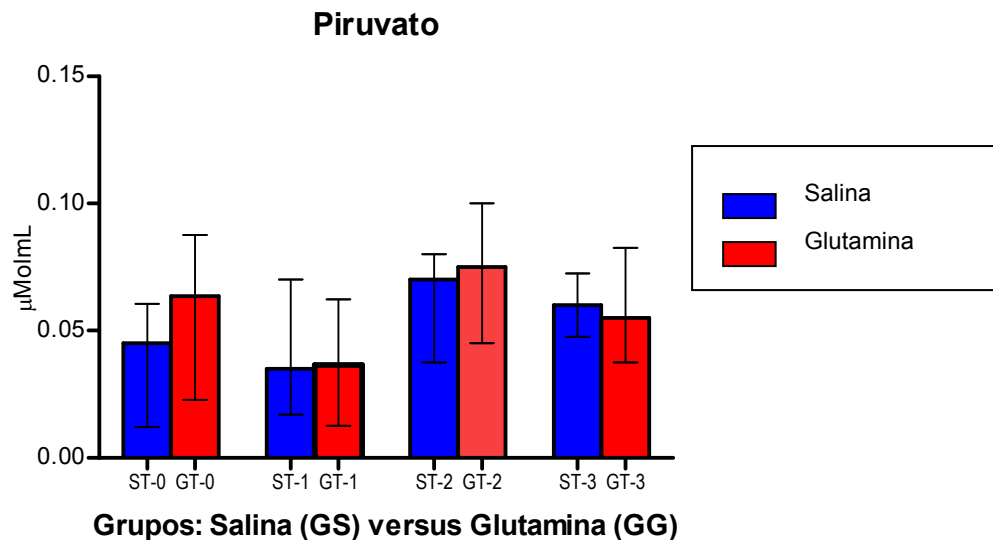
#### 4.7 Concentrações plasmáticas de piruvato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nos tempos estudados, comparando-se as médias obtidas em cada grupo (comparações intragrupo) ou entre os dois grupos (comparações inter-grupais) (**Tabela 7, Figura 9**).

**TABELA 7 –** Concentrações de **Piruvato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	0,045	0,012-0,061	0,0635	0,023-0,087	ns
<b>T-1</b>	0,035	0,017-0,070	0,0365	0,012-0,062	ns
<b>T-2</b>	0,070	0,037-0,080	0,075	0,045-0,100	ns
<b>T-3</b>	0,060	0,047-0,073	0,055	0,037-0,082	ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op **I.I.Q** = Intervalo interquartilico  
**p** = nível de significância, comparando GS versus GG (**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
 ns = não significante



**Testes:** ANOVA de Friedman/Dunn em 10 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 9 –** Concentrações de **Piruvato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

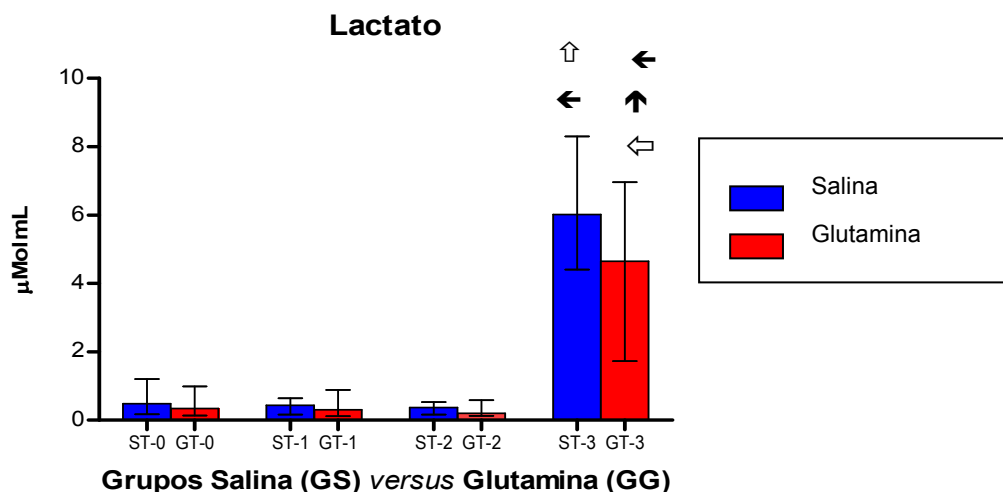
#### 4.8 Concentrações plasmáticas de lactato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de lactato, comparando-se os grupos GS e GG em nenhum dos tempos estudados. Houve aumento significativo nas concentrações de lactato no plasma dos indivíduos recipientes de solução salina (GS) no T-3 comparado ao T-2 e T-1. No grupo GG as concentrações de lactato aumentaram significativamente no T3 comparado aos demais tempos (Tabela 8, Figura 10).

**TABELA 8 –** Concentrações de Lactato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	0,480	0,180-1,20	0,350	0,140-0,990	ns
T-1	0,440	0,160-0,650	0,300	0,120-0,890	ns
T-2	0,370	0,160-0,530	0,200	0,130-0,590	ns
T-3	6,02	4,40-8,30	4,65	1,73-6,96	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico  
p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
ns = não significante



← p<0,001 comparado ao T-2 (GS/GG) ↔ p<0,05 comparado ao T-1 (GS/GG)

↑ p<0,01 comparado ao T-1 (GS)

↑ p<0,01 comparado ao T-1 (GG)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 10 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 10 –** Concentrações de Lactato ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

#### 4.9 Concentrações plasmáticas de acetatoacetato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de acetatoacetato, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Não ocorreram diferenças intra-grupais significantes durante os tempos operatórios em nenhum dos grupos estudados (**Tabela 9, Figura 11**).

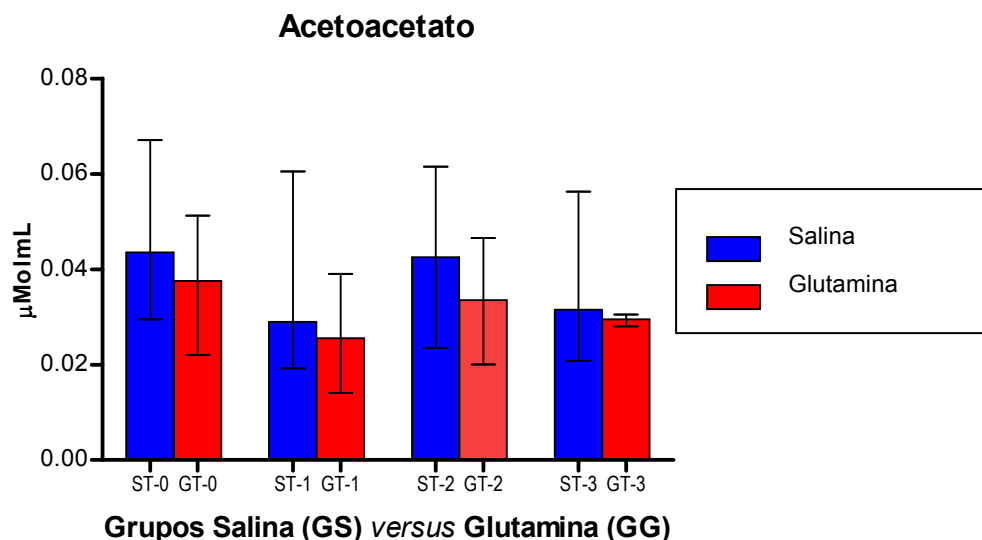
**TABELA 9** – Concentrações de **Acetoacetato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	0,040	0,030-0,070	0,040	0,020-0,050	ns
<b>T-1</b>	0,030	0,0175-0,0625	0,030	0,010-0,040	ns
<b>T-2</b>	0,045	0,0275-0,060	0,030	0,020-0,0425	ns
<b>T-3</b>	0,030	0,020-0,0525	0,030	0,030-0,030	ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op **I.I.Q** = Intervalo interquartilico

**p** = nível de significância, comparando GS *versus* GG (**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)

ns = não significante



**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn em 10 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 11** – Concentrações de **Acetoacetato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

#### 4.10 Concentrações plasmáticas de 3-hidroxiacetato em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de 3-hidroxiacetato, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Houve aumento significativo nas concentrações de 3-hidroxiacetato no T2, comparado ao T-0 no GS (comparações intra-grupo) (**Tabela 10, Figura 12**).

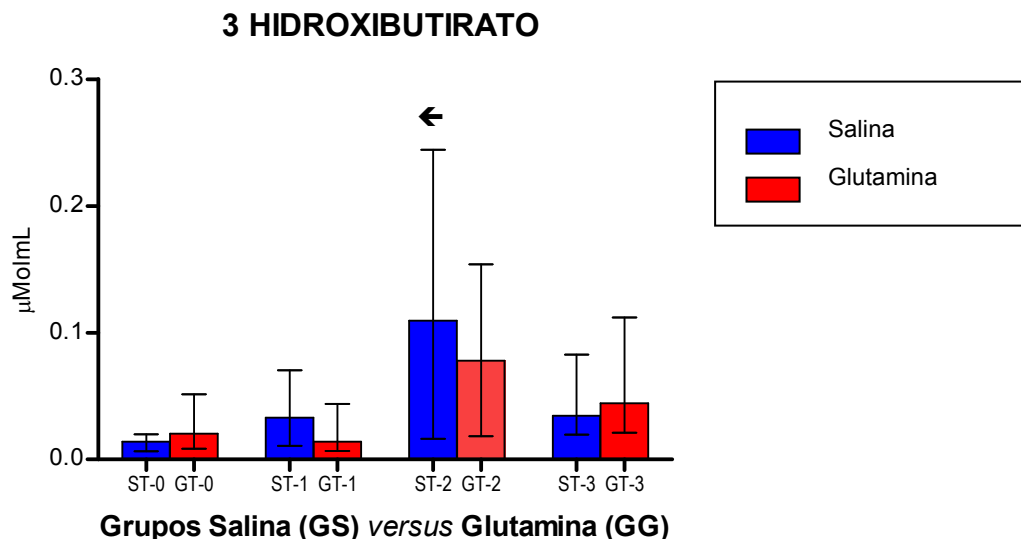
**TABELA 10** – Concentrações de **3-Hidroxiacetato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	0,015	0,0075-0,020	0,020	0,010-0,055	ns
<b>T-1</b>	0,035	0,010-0,0725	0,015	0,010-0,0475	ns
<b>T-2</b>	0,110	0,0175-0,243	0,080	0,020-0,155	ns
<b>T-3</b>	0,035	0,020-0,0825	0,045	0,025-0,108	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q. = Intervalo interquartilico

p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)

ns = não significante



← p<0,05 comparado ao T-0 (GS)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 10 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 12** – Concentrações de **3-Hidroxiacetato** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.



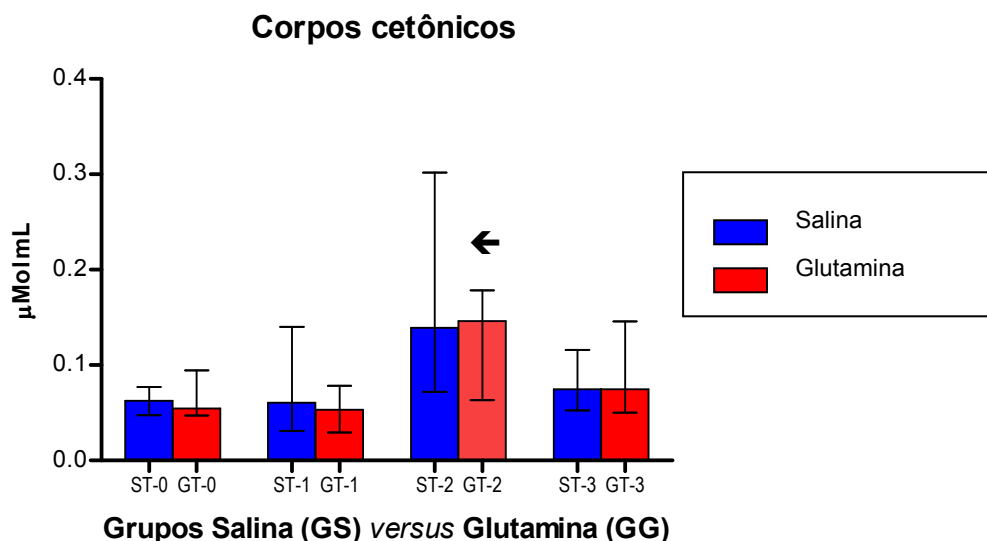
#### 4.11 Concentrações plasmáticas de corpos cetônicos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de corpos cetônicos, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Houve aumento na concentração de corpos cetônicos no T-2, comparado ao T-1, no GG (Tabela 11, Figura 13).

**TABELA 11** – Concentrações de **Corpos cetônicos** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	0,0625	0,0475-0,0767	0,0545	0,047-0,0945	ns
T-1	0,0605	0,0307-0,1400	0,0530	0,029-0,0780	ns
T-2	0,1390	0,0717-0,3018	0,1460	0,063-0,1780	ns
T-3	0,0745	0,0526-0,1159	0,0745	0,050-0,1458	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico  
p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
ns = não significante



← p<0,05 comparado ao T-1 (GG)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 10 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 13** – Concentrações de **Corpos cetônicos** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

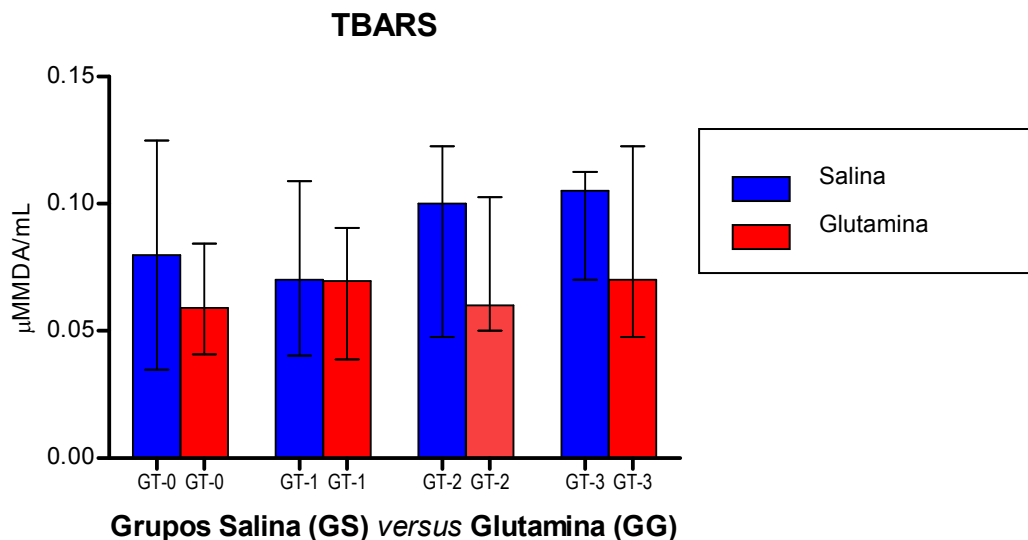
#### 4.12 Concentrações plasmáticas de TBARS ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de TBARS, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Não ocorreram diferenças intra-grupais significantes durante os tempos operatórios, em nenhum dos grupos estudados (Tabela 12, Figura 14).

**TABELA 12 –** Concentrações de **TBARS** ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tratamento	Grupos	Tempos operatórios			
		T-0	T-1	T-2	T-3
Solução salina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GS</b>	0,080 $\pm$ 0,014	0,079 $\pm$ 0,012	0,089 $\pm$ 0,012	0,095 $\pm$ 0,009
L-alanil-glutamina pré-operatória + Insulina trans-operatória	<b>GG</b>	0,029 $\pm$ 0,009	0,028 $\pm$ 0,009	0,027 $\pm$ 0,008	0,040 $\pm$ 0,013

**Testes:** ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média  $\pm$  D.P.)



**Testes:** ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média  $\pm$  D.P.)

**Figura 14 –** Concentrações de **TBARS** ( $\mu\text{Mol MDA/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

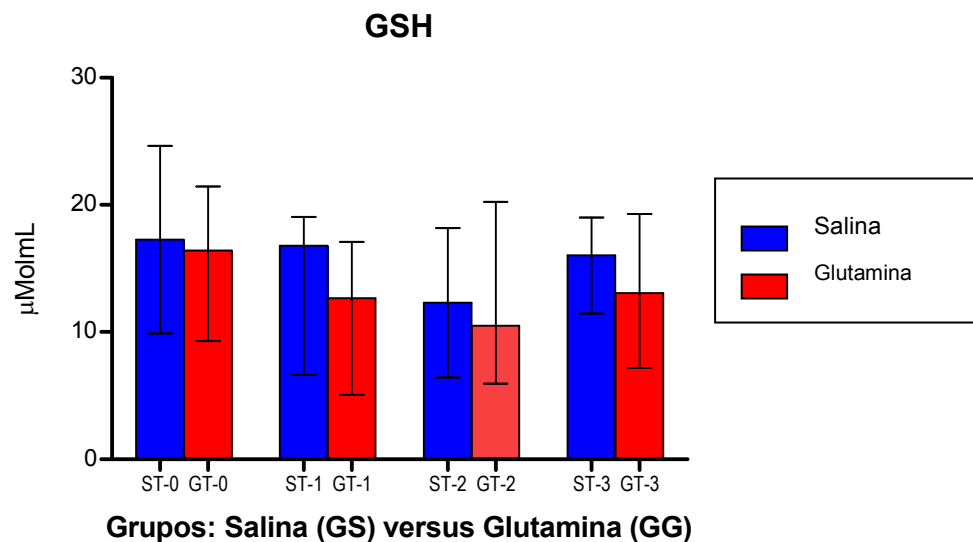
#### 4.13 Concentrações plasmáticas de GSH ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de GSH, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Não ocorreram diferenças intra-grupais significantes durante os tempos operatórios, em nenhum dos grupos estudados (**Tabela 13, Figura 15**).

**TABELA 13** – Concentrações de **GSH** ( $\mu\text{Mol/ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tratamento	Grupos	Tempos operatórios			
		T-0	T-1	T-2	T-3
Solução salina pré-operatória +Insulina trans-operatória	<b>GS</b>	17,00 $\pm$ 7,40	14,00 $\pm$ 6,50	12,00 $\pm$ 5,90	15,00 $\pm$ 4,90
L-alanil-glutamina pré-operatória +Insulina trans-operatória	<b>GG</b>	17,00 $\pm$ 6,60	14,00 $\pm$ 5,90	12,00 $\pm$ 9,90	15,00 $\pm$ 6,30

**Testes:** ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média  $\pm$  D.P.)



**Testes:** ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média  $\pm$  D.P.)

**Figura 15** – Concentrações de **GSH** ( $\mu\text{Mol /ml}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

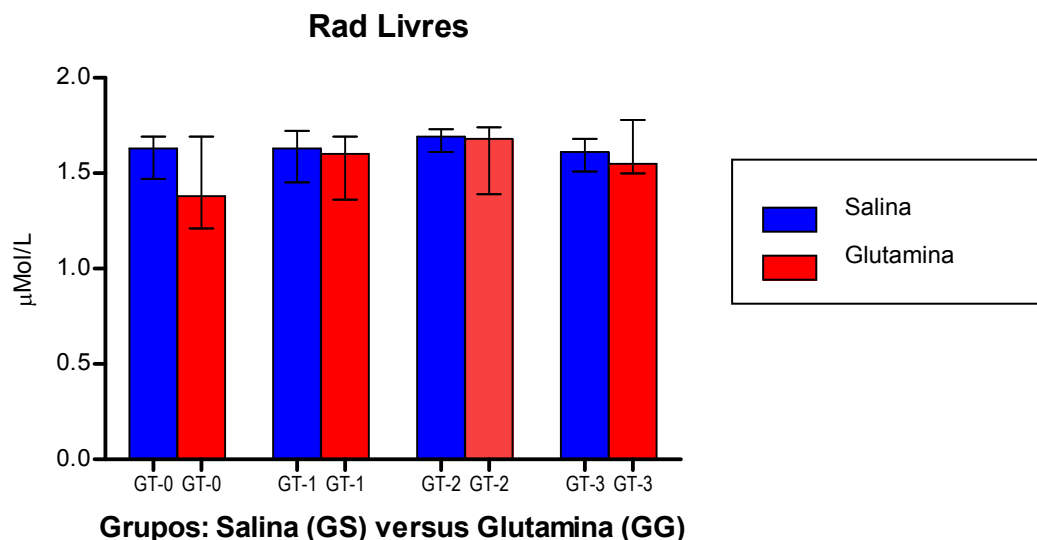
#### 4.14 Concentrações plasmáticas de radicais livres em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de radicais livres, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Não ocorreram diferenças intra-grupais significantes durante os tempos operatórios, em nenhum dos grupos estudados (**Tabela 14, Figura 16**).

**TABELA 14 –** Concentrações de **Radicais livres** ( $\mu\text{Mol/L}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	1,630	1,47-1,69	1,380	1,21-1,69	ns
<b>T-1</b>	1,630	1,45-1,72	1,600	1,36-1,69	ns
<b>T-2</b>	1,690	1,61-1,73	1,680	1,39-1,74	ns
<b>T-3</b>	1,610	1,51-1,68	1,550	1,50-1,78	ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op **I.I.Q.** = Intervalo interquartilico  
**p** = nível de significância, comparando GS versus GG (**Testes:** ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
 ns = não significante



**Testes:** ANOVA com medições repetidas/ Tukey em 11 pacientes (Média  $\pm$  D.P.)

**Figura 16 –** Concentrações de **Radicais livres** ( $\mu\text{Mol/L}$ ) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

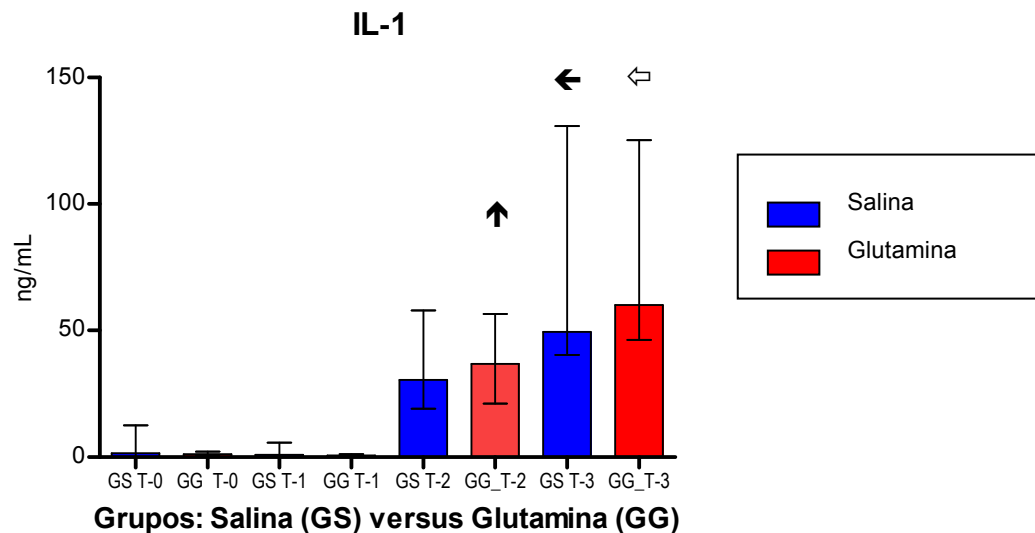
#### 4.15 Concentrações plasmáticas de interleucina 1 (IL-1) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de IL-1, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Porém, houve aumento significativo nas concentrações de IL-1 no T-3 comparado ao T1 (GS) e no T2 e T3 comparado ao T-1 (GG) (**Tabela 15, Figura 17**).

**TABELA 15 –** Concentrações de **interleucina 1** (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	1,55	0,0-12,6	1,97	0,97-2,15	ns
<b>T-1</b>	0,90	0,0-5,73	0,79	0,00-1,19	ns
<b>T-2</b>	30,50	19,0-57,9	53,10	21,2-56,6	ns
<b>T-3</b>	49,40	40,3-131,0	87,90	46,4-125,0	ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op **I.I.Q.** = Intervalo interquartilico  
**p** = nível de significância, comparando GS versus GG (**Testes:** ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
 ns = não significante



← p<0,05 comparado ao T-0 (GS)

⇐ p<0,001 comparado ao T-1 (GG)

↑ p<0,05 comparado ao T-1 (GG)

**Testes:** ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 17 –** Concentrações de interleucina 1 (µMol/L) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

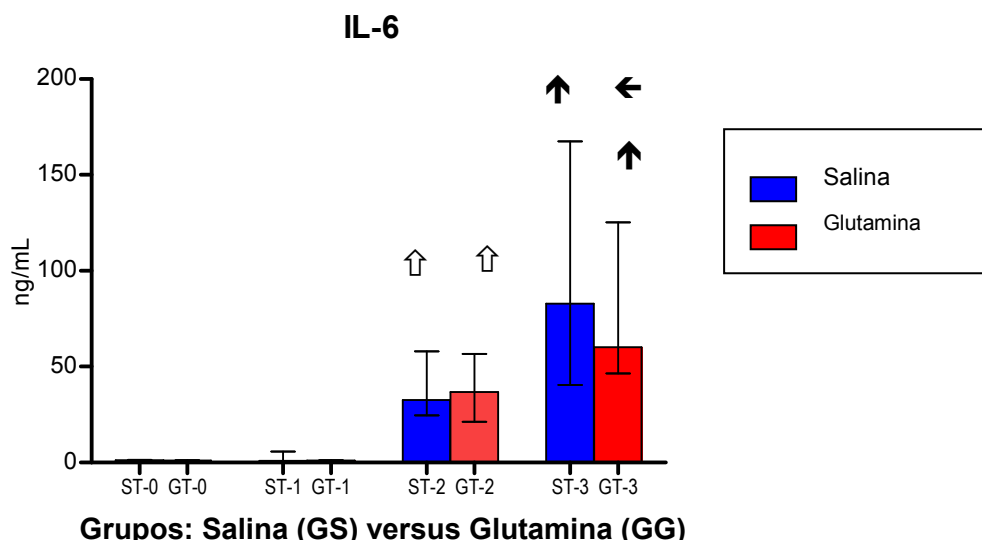
#### 4.16 Concentrações plasmáticas de interleucina 6 (IL-6) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de IL-6, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Houve aumento significativo nas concentrações de IL-1 no plasma dos indivíduos recipientes de solução salina (GS) no T-3 comparado ao T1 e no GG no T2 comparado ao T-1 (**Tabela 16, Figura 8**).

**TABELA 16 –** Concentrações de **interleucina 6** (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	1,17	0,0-1,42	1,10	0,0-1,22	Ns
<b>T-1</b>	0,90	0,0-5,72	1,10	0,0-1,21	Ns
<b>T-2</b>	32,60	24,6-57,9	36,80	21,2-56,6	Ns
<b>T-3</b>	82,90	40,3-168,0	60,10	46,4-125,0	Ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op **I.I.Q** = Intervalo interquartilico  
**p** = nível de significância, comparando GS *versus* GG (**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
 ns = não significante



↑  $p < 0,001$  comparado ao T-1 (GS/GG)

←  $p < 0,05$  comparado ao T-1 (GS/GG)

←  $p < 0,001$  comparado ao T-0 (GG)

**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 18 –** Concentrações de **interleucina 6** (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

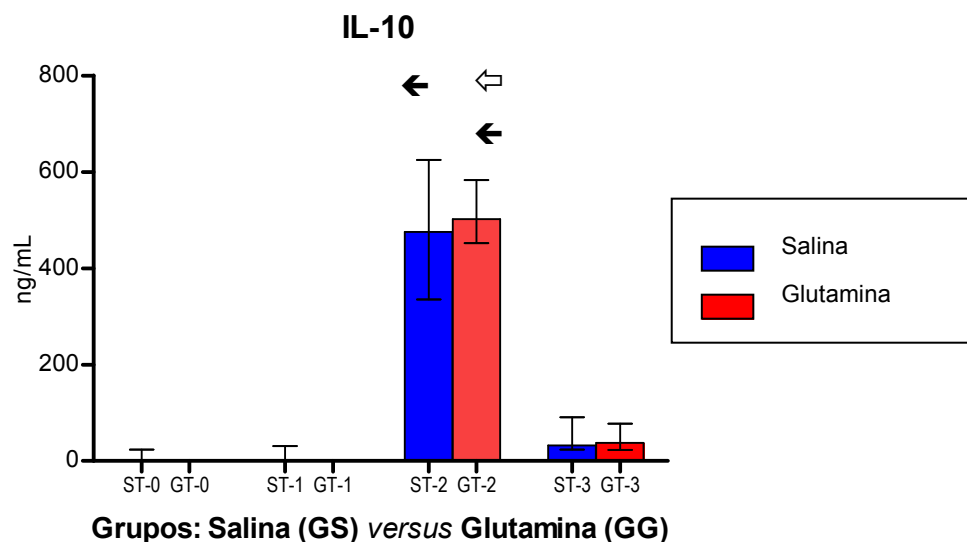
#### 4.17 Concentrações plasmáticas de interleucina 10 (IL-10) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de IL-10, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. Houve aumento significativo nas concentrações de IL-10 no T-2 comparado ao T-0 nos dois grupos estudados e ao T-1 no grupo GG (Tabela 17, Figura 19).

**TABELA 17** – Concentrações de **interleucina 10** (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	0,0	0,0-23,4	0,0	0,0-0,0	ns
T-1	1,17	0,0-31,0	0,0	0,0-0,0	ns
T-2	475,0	335,0-625,0	502,0	452,0-583,0	ns
T-3	32,1	23,4-90,8	37,6	22,6-77,8	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico  
p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
ns = não significante



← p<0,001 comparado ao T-0 (GS/GG) ↖ p<0,001 comparado ao T-1 (GG)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 19** – Concentrações de **interleucina 10** (ng/mL) no plasma, comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

#### 4.18 Concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ , comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados (**Tabela 18**).

**TABELA 18** – Concentrações plasmáticas TNF- $\alpha$  (ng/mL), comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
<b>T-0</b>	0,0	0,0 - 0,0	0,0	0,0 – 0,909	ns
<b>T-1</b>	0,0	0,0 - 0,0	0,0	0,0 – 0,0	ns
<b>T-2</b>	0,0	0,0 - 0,0	0,0	0,0 – 0,0	ns
<b>T-3</b>	0,0	0,0 - 0,0	0,0	0,0 – 0,0	ns

**T-0** = Basal **T-1** = Pré-op **T-2** = Trans-op **T-3** = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico

p = nível de significância, comparando GS *versus* GG (**Testes**: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)

ns = não significante.



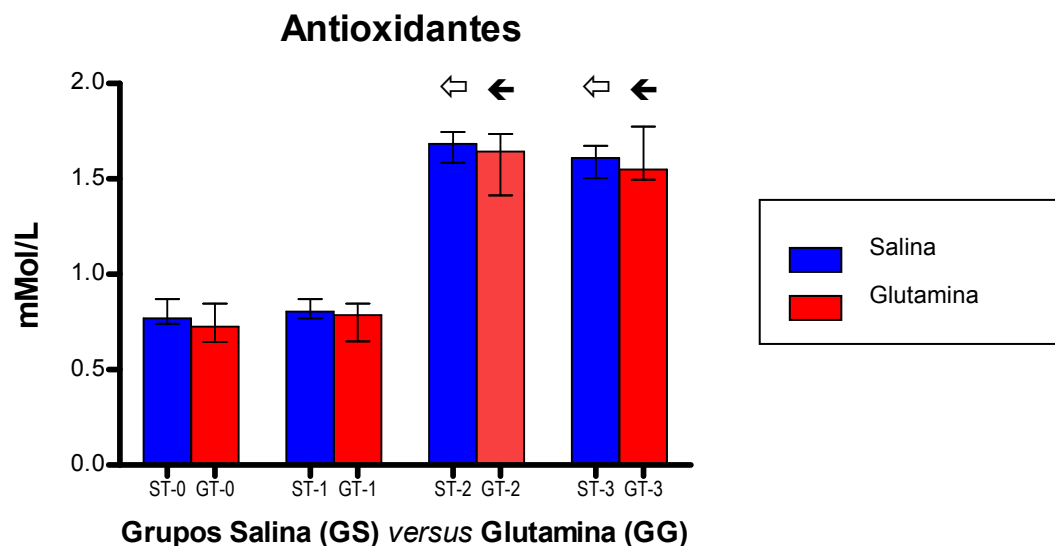
#### 4.19 Concentrações plasmáticas de antioxidantes em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina pré-operatória.

Houve aumento significativo nas concentrações de antioxidantes durante (T-2) e após o evento cirúrgico (T-3), comparados aos valores basais (T-0) e pré-operatórios (T-1) dois grupos estudados (Tabela 19, Figura 20).

**TABELA 19** - Concentrações de **antioxidantes plasmáticos** (mmol/L), comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico.

Tempos	Grupo Salina (GS)		Grupo Glutamina (GG)		Significância (p)
	Mediana	I.I.Q.	Mediana	I.I.Q.	
T-0	0,770	0,740-0,870	0,725	0,646-0,845	ns
T-1	0,804	0,770-0,870	0,785	0,650-0,845	ns
T-2	1,685	1,585-1,745	1,645	1,415-1,735	ns
T-3	1,610	1,505-1,675	1,550	1,495-1,775	ns

T-0 = Basal T-1 = Pré-op T-2 = Trans-op T-3 = Pós-op I.I.Q = Intervalo interquartilico  
p = nível de significância, comparando GS versus GG (Testes: ANOVA de Friedman/Dunn, n =10)  
ns = não significante



←p<0,01 comparado ao T-0 (GS/GG)      ⇐p<0,05 comparado ao T-1 (GS/GG)

Testes: ANOVA de Friedman/Dunn em 11 pacientes (Mediana+ I.I.Q.)

**Figura 20** - Concentrações de **antioxidantes plasmáticos** (mmol/L), comparando-se os grupos Salina (GS) e Glutamina (GG), tratados com solução salina ou L-alanil-glutamina, respectivamente, e submetidos ao trauma anestésico, cirúrgico e isquêmico

## 5 DISCUSSÃO

A cirurgia cardíaca é um procedimento de alta complexidade e, para ser bem-sucedido, necessita-se dispor de um paciente em condições clínicas aceitáveis, de uma equipe multidisciplinar treinada e com experiência, e de um hospital com instalações e equipamentos adequados. O uso da circulação extracorpórea tornou-se, após sua descoberta, um procedimento essencial para abordagem de uma série de cardiopatias até então sem possibilidades de terapêutica cirúrgica. Entretanto, sua utilização, por ser um procedimento que não mantém os princípios da fisiologia normal, pode produzir complicações graves.

As alterações metabólicas pós-isquemia do miocárdio podem ser agravadas pela resposta neuroendócrina sistêmica decorrente do trauma cirúrgico, resultando em insuficiência cardíaca. Felizmente esses distúrbios são passíveis de reversão na maioria dos casos (SVEDJEHOLM *et al.*, 1991). O comprometimento neurológico pós-operatório que sucede a CEC pode variar desde um AVC fatal a distúrbios cognitivos subclínicos (ROACH *et al.*, 1996). Esse último apresenta uma incidência superior a 50% dos casos, sendo caracterizado por diminuição da memória e por redução da concentração e compreensão da linguagem (NEWMAN *et al.*, 2001). Essas alterações cognitivas na cirurgia cardíaca com CEC estão associadas ao aumento peri-operatório da PCR e das citocinas inflamatórias, evidenciando que a inflamação desempenha papel fisiopatológico importante na injúria do sistema nervoso central (RAMLAWI *et al.*, 2006).

Os conhecimentos hoje disponíveis permitem afirmar que a glicose é um potente mediador pró-inflamatório e pró-trombótico. Um controle cuidadoso da glicemia (valores <110 mg/dl) em pacientes graves é fundamental (HANSEN *et al.*, 2003). Strackowski *et al.* (2002) demonstraram que a oferta oral de altas concentrações de glicose a indivíduos saudáveis aumenta a geração de espécies

reativas de oxigênio (radicais livres) e da interleucina IL-8 por polimorfonucleares e monócitos. Do ponto de vista clínico, os efeitos da hiperglicemia sobre o estresse oxidativo e as alterações da permeabilidade vascular, presentes em indivíduos críticos, devem-se à redução da vasodilatação em resposta à isquemia e uma diminuição da resposta terapêutica aos vasodilatadores, resultando em alterações do fluxo coronariano e da perfusão periférica (VAN DEN BERGHE *et al.*, 2001).

Pacientes graves apresentam, freqüentemente, altos níveis de glicose. Ao longo dos anos, os quadros de hiperglicemia eram considerados como expressão normal do estresse em indivíduos normais ou diabéticos e, como tal, tolerados (MCMULLIN *et al.*, 2007).

A prevalência da hiperglicemia no estresse é de difícil avaliação, em decorrência da inexistência de informações substanciais e dos critérios usados na definição de hiperglicemia. Anteriormente, valores plasmáticos de glicose acima de 200mg/dl caracterizavam o estado de hiperglicemia. Esses valores, na perspectiva atual, foram reduzidos para 110 mg/dl em pacientes graves (VAN DEN BERGHE *et al.*, 2006).

A hiperglicemia de instalação aguda tem um forte impacto na defesa do hospedeiro, afetando os principais componentes da auto-imunidade (TURINA; FRY; POLK, 2005). A atividade do neutrófilo fica reduzida, com diminuição da propriedade de quimiotaxia, redução da capacidade de fagocitose e poder bactericida, e superprodução de radicais livres (BAGDADE, ROOT, BULGER, 1974; ALEXIEWICZ *et al.*, 1995; DELAMAIRE *et al.*, 1997). Adicionalmente, alterações na função celular e outros componentes da resposta imune inata contribuem para o estado pró-inflamatório na hiperglicemia. *In vitro*, monócitos humanos apresentam uma produção aumentada de TNF- $\alpha$  e IL-6 glicose-dependente (MOROHOSHI *et al.*, 1996; HANCU, NETEA, BACIU, 1998; de GALAN, NETEA, SMITS, VAN DER MEER, 2003). Voluntários saudáveis, quando submetidos à infusão de glicose e octreotida para inibição da secreção de insulina, apresentam uma elevação aguda da glicemia, resultando em aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , e IL-18) (ESPOSITO, *et al.*, 2002).

Dois fatores estão associados ao perfil metabólico da resposta ao trauma cirúrgico: a hiperglicemia e a resistência insulínica. Nos pacientes diabéticos, essa resposta é ainda mais pronunciada. Um estudo publicado recentemente avaliou a resposta protéica e glicêmica em pacientes submetidos à cirurgia colorretal, utilizando marcadores isotópicos. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentaram uma maior taxa de catabolismo protéico e altas concentrações de glicose no plasma sangüíneo no período pós-operatório, altos níveis de glucagon e baixos níveis de insulina, quando comparados aos pacientes não diabéticos (SCHRICKER *et al.*, 2005).

Durante procedimentos cirúrgicos cardíacos com CEC, a hiperglicemia é um achado comum em paciente euglicêmico com e sem diabetes (ANDERSON *et al.* 2005; ALBACKER *et al.*, 2008; LIAO *et al.*, 2008). Sua ocorrência pode levar a alterações metabólicas, dificuldade de cicatrização, exacerbação da lesão isquêmica cerebral e aumento da morbi-mortalidade (LEHOT *et al.*, 1992; ZERR *et al.*, 1997; FURNARY *et al.*, 1999; VAN DEN BERGHE *et al.*, 2001; VANHOREBEEK *et al.*, 2006; INGELS *et al.*, 2006; KRAMER *et al.*, 2008; JONES *et al.*, 2008).

A importância do controle dos níveis glicêmicos em pacientes com doença crítica tem sido investigada exaustivamente. Contudo, não existe um consenso sobre a conduta ideal para o controle da hiperglicemia trans-operatória durante a cirurgia cardíaca devido à falta de evidências de estudos clínicos randomizados (OCKERT, 1992; PETERS, KERNER, 1995; HUGO, MURKIN, 2000; DeBROUWERE, 2000). Pesquisadores estão cada vez mais baseado em resultados de ensaios clínicos que procuram estudar o estrito controle glicêmico em pacientes criticamente acometidos, recorrendo à utilização de terapia intravenosa de insulina na sala de cirurgia (FURNARY *et al.*, 2003; VAN DEN BERGHE *et al.*, 2003; LAZAR *et al.*, 2004; KRINSLEY, 2004). Evidências, oriundas estritamente de ensaios observacionais, sugerem que o controle intra-operatório estrito da glicemia poderá reduzir as complicações pós-cirúrgicas (GANDHI *et al.*, 2005; OUTTARA *et al.* 2005; DOENST *et al.*, 2005).

Até então, não há algoritmos de infusão de insulina simples, seguros e efetivos, que possam permitir controle glicêmico trans-operatório rigoroso. O uso intensivo de insulina em um grande número de pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva não é uma prática corriqueira, uma vez que os benefícios dessa terapêutica ainda não foram definitivamente estabelecidos até a presente data, e os riscos de complicações adicionais, resultantes da administração da insulina de forma contínua, são conhecidos (FINNEY *et al.*, 2003). Em pacientes com peso normal, a necessidade de insulina varia de 0,25 a 0,40 U/g de glicose infundida. Necessidades maiores de insulina são requeridas em obesos, em portadores de doença hepática e em pessoas que utilizam terapia à base de esteróide (0,4 a 0,8 U/g de glicose). Durante a cirurgia cardíaca com utilização de CEC, a necessidade de insulina poderá ser tão alta quanto 0,8 a 1,2 U/g de glicose infundida (PETERS, KERNER, 1995).

Em uma tentativa para se manter a euglicemia durante a cirurgia cardíaca em pacientes não diabéticos, randomizados para o controle estrito, obteve-se, durante a CEC, uma média glicêmica de 247 mg/dl, apesar de esses pacientes terem recebidos em média 90 U de insulina (CHANEY *et al.*, 1999). Houve uma variabilidade interindividual substancial, tendo os autores concluído que o controle estrito intraoperatório é inatingível. Por sua vez, mais recentemente, níveis menores de glicemia têm sido relatados, embora sem que houvesse redução na mortalidade e morbidade intraoperatória (SMITH *et al.*, 2005; GANDHI *et al.*, 2007).

Van den Berghe *et al.* (2003) demonstraram que a manutenção da euglicemia (taxas 80 -110 md/dl ou 6.1  $\mu$ Mol/L), utilizando uma infusão contínua de insulina em pacientes cirúrgicos graves, diminuía dramaticamente as curvas de morbidade e mortalidade desses pacientes, independentemente da prévia existência de diabetes, da gravidade e do tipo de doença crítica.

Com o aumento de evidências de que a euglicemia melhora o desfecho clínico de pacientes, parece razoável intervir precocemente no controle glicêmico, a fim de se manter o nível glicêmico dentro da faixa de normalidade. Essa meta, todavia, não é fácil de ser alcançada, especialmente em pacientes não diabéticos,

uma vez que há variações individuais nas concentrações de glicose plasmática desde níveis normais a muito elevados durante e após a CEC. Tentativas para corrigir a hiperglicemia podem ser tentadas preventivamente com a infusão intravenosa de insulina associada à glicose (*Clamp* hiperinsulinêmico normoglicêmico) (CARVALHO *et al.*, 2005). Contudo, esse é um procedimento bastante trabalhoso e demanda muito esforço, pois requer avaliação freqüente da glicemia e da velocidade de infusão da solução. Não raro se tem falhado em se alcançar um estado normoglicêmico intraoperatório e, muitas vezes, pode resultar secundariamente em hipoglicemia tardia, devido à restauração da resistência insulínica previamente induzida pela CEC (CHANEY *et al.*, 1999). Portanto, uma tentativa de identificar fatores que possam antecipadamente conduzir um efetivo controle glicêmico intraoperatório parece ser razoável. Até a presente data, não se tem conhecimentos de drogas ou estratégias que possam prevenir a hiperglicemia trans-operatória.

Alterações nas concentrações de citocinas têm importância no prognóstico clínico (BLACKWELL; CHRISTMAN, 1996). Notavelmente, o aumento dessas substâncias tem sido implicado no desenvolvimento de morbidade pós-operatória, incluindo complicações infecciosas (BORGER *et al.*, 1998). Já foi demonstrado que as citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 promovem insuficiência cardíaca em vários modelos animais e disfunção orgânica (DAMAS, GULLESTAD, AUKRUST, 2001). Além das alterações de citocinas inflamatórias, as de caráter antiinflamatória, como a IL-10, podem alterar-se precocemente nesse procedimento cirúrgico: de um lado, limitando o dano tecidual e a inflamação inapropriada durante a cirurgia; de outro lado, essa resposta inflamatória precoce pode predispor ao aparecimento de complicações infecciosas nesse paciente (RISNES *et al.*, 2003). A elevação persistente da IL-6 no primeiro dia pós-operatório é predictivo a infecção pós-cirúrgica em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Nesses pacientes, a IL-10 somente se eleva a partir do terceiro dia pós-operatório (SANDER *et al.*, 2006). O uso de anestesia epidural torácica (AET) nesses pacientes cirúrgicos pode estar associado com uma redução na infecção pós-operatória (RODGERS *et al.*, 2000). Essa ação protetora da AET pode ser

ocasionada pela redução dos mediadores imune-antiinflamatórios da IL-10 (VOLK *et al.*, 2002).

A produção trans-operatória desses fatores inflamatórios é resultante de vários processos que ocorrem durante a cirurgia cardíaca: efeitos imunomoduladores da anestesia e drogas administradas durante a cirurgia (McBRIDE, ARMSTRONG, McBRIDE, 1996); dano tecidual; ativação do sangue com o contato de superfícies não-endoteliais (tubos para circulação extracorpórea); desenvolvimento de isquemia do miocárdio com subsequente injúria de reperfusão e provavelmente a endotoxemia (WESTABY, 1987; BUTLER *et al.*, 1993; ABE; NISHIMURA; SAKAKIBARA, 1994; MARTI *et al.*, 1995). A menor resposta imuno-inflamatória, com atenuação da lesão do miocárdio, quando a cirurgia de revascularização do miocárdio é realizada sem CEC comparada com CEC, sugere que a extensão da lesão é muito mais influenciada pelo uso de CEC do que o trauma cirúrgico propriamente dito (NESHER *et al.*, 2006).

A influência da temperatura sistêmica durante a CEC na resposta inflamatória é ainda um assunto controverso, pois concentrações plasmáticas mais elevadas e reduzidas de citocinas têm sido descritas após restauração do estado normotérmico quando comparado com o hipotérmico (MENASCHE *et al.*, 1994; OHATA *et al.*, 1997; GRUNENFELDER *et al.*, 2000). É conhecido que a hipotermia durante cirurgias de grandes portes, em geral, atenua a resposta imune e aumenta a susceptibilidade para infecção (ANGELE, FAIST, 2002). Contudo, tem sido demonstrado que a manutenção da temperatura constante durante cirurgia coronariana sem CEC atenua a liberação de citocinas (NESHER *et al.*, 2005). Mais recentemente, foi provado que a liberação desses mediadores da resposta inflamatória sistêmica durante a cirurgia de revascularização com CEC foi independente da variação da temperatura (RASMUSSEN *et al.*, 2007).

Todavia, os níveis dessas citocinas podem ser subestimados devido a uma série de fatores: tempo de colheita das amostras, sensibilidade dos ensaios, variações circadianas na liberação de citocinas, meia vida curta do TNF- $\alpha$  e da IL-1 $\beta$ . Adicionalmente, a medida das interleucinas pode ser influenciada pela

hemodiluição, uma vez que procedimentos cirúrgicos cardíacos são acompanhados de grandes infusões de fluidos intra-operatório, levando a diluição do hematócrito de grau moderado a grave (ROTH-ISIGKEIT *et al.*, 1999). Portanto, o ideal seria a colheita compartimentalizada de citocinas como tem sido realizado em modelos animais e humanos, em que se observa um aumento de sua concentração quando essas são obtidas diretamente na cavidade mediastinal ou no seio coronário em comparação com o sangue periférico (NELSON *et al.*, 1989; TUTOR *et al.*, 1994; FASSBENDER *et al.*, 2001; RIESE *et al.*, 2002; MILLO *et al.*, 2004; HOEDEMAEKERS *et al.*, 2005).

Não há dúvida de que a nutrição afeta a imunidade. Pacientes bem nutridos toleram melhor as complicações infecciosas e se recuperam mais rapidamente que indivíduos desnutridos. Estudos que investigaram os efeitos imunológicos dos imuno-nutrientes são encontrados na literatura médica (MONTEJO *et al.*, 2003).

Nos anos 60, a glutamina era considerada um aminoácido não essencial e, como tal, não fazia parte integrante das diversas soluções usadas na nutrição parenteral total. As dificuldades técnicas de seu uso, sua termolabilidade e sua pouca solubilidade foram fatores que contribuíram para sua não utilização nas soluções administradas aos pacientes em regime de nutrição parenteral total (HAUSSINGER, 1989).

As doenças graves se caracterizam por um aumento do consumo de glutamina, resultando em depleção do “pool” de aminoácidos. Apesar disso, a solução padrão utilizada em nutrição parenteral não contém glutamina. As soluções poliméricas usadas em nutrição enteral podem eventualmente incluir baixas concentrações de glutamina. A literatura médica mostra que os efeitos protetores da glutamina ocorrem quando altas doses (20-40 g/dia) são administradas aos pacientes graves (WISCHMEYER, 2007). Evidências mostram que a administração de glutamina, por via enteral ou parenteral pode coibir a depleção sistêmica da glutamina embora os mecanismos sejam diferentes; a administração de glutamina por via enteral aumenta suas concentrações na área esplâncnica, enquanto a



administração por via parenteral propicia uma oferta para todo o organismo (BIOLO *et al.*, 2005).

Há bastantes evidências de que a glutamina esteja envolvida em muitos processos vitais para a função e integridade celular. O mecanismo molecular da ação da glutamina ainda está por ser mais bem elucidado, porém, indiscutivelmente, envolve alterações na expressão de genes e proteínas, atividade protéica e alterações nas concentrações intracelulares de metabólitos (CURI *et al.*, 2005). Isso é mais bem ilustrado em vários trabalhos publicados que estabeleceram o efeito da glutamina na modulação da função da célula  $\beta$  pancreática. O metabolismo intracelular da glutamina gera metabólitos-chaves, que incluem o glutamato e a glutatona, os quais indiretamente estimulam a produção de ATP, aumentando assim a secreção de insulina glicose dependente (BRENNAN *et al.*, 2003).

Adicionalmente, glutamina modula a expressão de genes envolvidos na regulação da secreção de insulina, incluindo transportadores de canais, enzimas metabólicas e quinases e fosfatases protéicas (CURI *et al.*, 2005). Dessa forma, a glutamina poderá ter um efeito tanto agudo como crônico no metabolismo e função celular.

Administração terapêutica parenteral ou enteral de glutamina tem sido recomendada para pacientes criticamente acometidos, propiciando um efeito benéfico na recuperação clínica. Seu efeito benéfico sobre infecções estabelecidas e inflamação parece ser incontestável (WILMORE, SHABET, 1998; WISCHMEYER, 2007).

A glutamina tem uma ação imunomodulatória sobre função celular e a produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Essa propriedade tem credenciado a sua utilização na forma de L-alanil-glutamina, com intuito de induzir um efeito protetor sobre a resposta ao estresse, prevenindo o trauma de múltiplos órgãos diante dessas situações (DÉCHELOTTE *et al.*, 2006).

Estudos experimentais recomendam o uso de glutamato e altas doses de glicose-insulina-potássio em pacientes com distúrbios miocárdicos pós-operatórios; assim ocorreria uma melhoria do metabolismo e, em seguida, a melhoria da função miocárdica seria observada (PISARENKO; LEPILIN; IVANOV, 1986; VANHANEN *et al.*, 1992; SVEDJEHOLM *et al.*, 1995). A lógica do uso do glutamato nas fases iniciais da reperfusão e no período pós-operatório imediato se fundamenta no papel de grande importância exercido por este metabólito na recuperação do metabolismo oxidativo do miocárdio após a isquemia cardíaca e a redução relativa das concentrações de glutamato logo após a conclusão de procedimentos cirúrgicos que envolvem os vasos coronários (LAZAR *et al.*, 1980; PISARENKO *et al.*, 1989; SVEDJEHOLM *et al.*, 1991; PISARENKO *et al.*, 1993).

Melis *et al.* (2005) estudaram os efeitos da administração contínua (4 horas) de uma solução contendo 20g de L-Ala-Gln (100 ml de Dipeptiven 20%, diluídos em 400 ml de solução salina). Eles aferiram as concentrações arteriais do dipeptídeo, para analisar a curva de redução (decay) nas concentrações do dipeptídeo, e verificaram que essas permaneceram estáveis durante o período de infusão. Entretanto, após o término da infusão, esses valores caíram rapidamente para níveis próximos a zero. No presente estudo, devido a dificuldades técnicas, não foram aferidas as concentrações plasmáticas de L-Ala-Gln.

Garlick (2005) apresentou um estudo de revisão criterioso, analisando minuciosamente quatro trabalhos disponíveis na literatura. Todos abordavam o uso da glutamina (na forma pura ou na de dipeptídeo), em humanos, adultos (ZIEGLER *et al.*, 1990; HORNSBY-LEWIS *et al.*, 1994; JIANG *et al.*, 1999; SHABERT *et al.*, 1996) e concluíram que a dose segura de glutamina, para administração em humanos, é 0,025 g/Kg.hora. No presente estudo, a dose administrada (0,14 g/Kg.hora) foi muitas vezes superior (5,6 vezes). Afirma ainda o mesmo pesquisador que não há informação disponível sobre o uso de altas doses de glutamina a pacientes idosos, argumentando que o uso de doses nutracêuticas poderia aumentar a carga de nitrogênio no fígado e no rim, com possíveis efeitos nocivos.

A L-alanil-glutamina, quando administrada na forma de *bolus*, é prontamente hidrolisada, apresentando uma meia vida em torno de 3,8 minutos (ALBERS *et al.* 1988). No presente trabalho, deu-se preferência à infusão endovenosa contínua de l-alanil-glutamina por um período de três horas antes do início da cirurgia, uma vez que foi demonstrado que, após sua infusão, ela atinge um *plateau* plasmático constante em duas horas (DARMAUN *et al.*, 1986).

A escolha da dose utilizada no presente trabalho teve como parâmetro a tese de doutorado de Alves (2004), que investigou os efeitos da L-Ala-Gln administrada na dose de 250 ml de solução de L-Ala-Gln a 20% (Dipeptiven®) diluída em 750 ml de solução salina e infundida durante três horas, no período pré-operatório, sem que ocorressem efeitos tóxicos. Foi, portanto, infundido 33,65 g de glutamina em um período de três horas, equivalentes a 11,22 g de glutamina/hora, uma vez que não foi demonstrado nenhum efeito adverso na dosagem variando entre 0,28 a 0,86 g/kg/dia tanto em voluntários saudáveis como em doentes (ZIEGLER *et al.*, 1990; TJADER *et al.*, 2000).

Vinte e dois pacientes foram incluídos no presente estudo, com idade média de 63,4 anos. No GS, os pacientes apresentaram uma idade média de  $66,27 \pm 2,187$  (valores expressos em Média $\pm$ E.P.M.), variando de 54 a 77 anos; no grupo GG a idade média foi de  $61,36 \pm 2,905$ , variando de 48 a 78 anos (**Quadros 1 e 2, Apêndice A e Figura 17, Apêndice B**). Não houve diferença significativa nas idades. Analisando-se os pesos dos pacientes, verificou-se que se situaram na faixa de 60,2 a 91,6 (Média:  $76,19 \pm 4,14$ ) no GS e 65,4-106,3 (Média  $78,7 \pm 3,62$ ) no grupo GG. Novamente não foram observados valores significativamente diferentes (**Figura 18, Apêndice C**). O peso médio final foi 77,45 Kg.

Com relação ao uso da glutamina em doses farmacológicas, observa-se que os pacientes do GG receberam uma infusão contendo 250ml de uma solução de L-Alanil-Glutamina (L-Ala-Gln) a 20%. Neste estudo, a glutamina foi utilizada em doses nutracêuticas, correspondendo a 0,14 g/Kg, considerando o peso médio de 77,45Kg.

O presente estudo buscou encontrar respostas para questionamentos relacionados ao uso de L-alanil-glutamina em pacientes candidatos à revascularização do miocárdio com a utilização de circulação extracorpórea, no que diz respeito a possíveis efeitos benéficos em relação ao estresse oxidativo, processo inflamatório e controle glicêmico.

Foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de glicose no tempo pré-operatório e no período intra-operatório, comparando-se as médias obtidas em cada grupo (comparações intra-grupo) ou entre os dois grupos (comparações inter-grupais) (**Tabela 1, Figura 3**). A menor excursão glicêmica durante o período intra-operatório, nos pacientes tratados com glutamina comparados com os pacientes tratados com solução salina, aparentemente não está relacionada à infusão de insulina exógena, uma vez que a velocidade de infusão foi constante em ambos os grupos durante esse período. Essa diferença na glicemia poderia ser devido à capacidade da glutamina em reduzir a resistência insulínica. De fato, no presente estudo, a insulinemia, quando comparada ao basal, aumentou nos períodos intra e pós-operatório no grupo de pacientes tratado com solução salina (**Tabela 2, Figura 4**). Por sua vez, sua concentração foi semelhante ao valor basal em todos os períodos estudados, nos pacientes que receberam L-alanil-glutamina, refletindo maior sensibilidade hormonal. Níveis menores de glicemia do que os observados no grupo controle, na presença de concentração sérica de insulina semelhante à observada no período basal, indicam que os pacientes pré-tratados com L-alanil-glutamina apresentavam menor resistência insulínica durante o período intra-operatório.

Este achado foi também encontrado por Bakalar *et al.* (2006), ao estudar, em pacientes com traumas graves, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Estes autores administraram nesses pacientes uma solução salina ou L-Aln-Gln (0.4g/kg/dia) por um período de 7 dias. Demonstraram que a disponibilidade de insulina mediada pela glucose foi mais alta nos pacientes que receberam a infusão do dipeptídeo. Concluíram que a suplementação parenteral de L-Aln-Gln estava associada com melhor sensibilidade insulínica em pacientes com traumas múltiplos.

Outro possível mecanismo envolvido na diferença entre os 2 grupos de pacientes poderia ser explicado pela ação secretagoga da glutamina no pâncreas (GAO *et al.*, 1999). Kelli *et al.* (2002) propuseram um modelo de glutamínólise para secreção de insulina baseado na ação da glutamato desidrogenase (GDH). Esta, fornecendo NADH e alfa cetoglutarato para o ciclo de Krebs, aumenta as concentrações de ATP nas células beta pancreáticas, o que promove uma liberação mais eficaz da insulina. Mais recentemente, Rubi *et al.* (2004), ao estudar os efeitos da super-expressão do transportador glutamato-aspartato (Aralar 1), um membro da lançadeira malato-aspartato, apontam esse elemento como responsável pelo aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Esses autores demonstraram que a capacidade transportadora do aspartato-glutamato limita a secreção de insulina glicose dependente e que a super-expressão do Aralar 1 aumenta o metabolismo mitocondrial. A disponibilidade de glutamina para as células beta pancreáticas poderia ativar a lançadeira malato-aspartato, provocando uma maior atividade glicolítica pancreática, sendo esse um potente estímulo para a liberação de insulina.

O nível estável da glicose sangüínea que ocorreu durante o período pós-operatório poderia ser reflexo da infusão contínua de insulina com fluxo variável, a fim de manter o nível glicêmico dentro da meta pré-estabelecida. O aumento das concentrações de insulina durante os períodos intra e pós-operatório comparados ao basal, nos pacientes do grupo salina (**Tabela 2, Figura 4**), é secundário ao estresse cirúrgico bem como à oferta exógena de insulina com o objetivo de se manter o estado euglicêmico.

A insulina é sintetizada nas células beta das ilhotas de Langerhans a partir do seu precursor, a proinsulina (86 aminoácidos). Esse, ao ser secretado nos grânulos citoplasmáticos, sofre uma hidrólise para formar o peptídeo C e a insulina. Esses dois peptídeos (insulina e peptídeo C) são secretados em quantidade equimolar na circulação portal. Na circulação humana, o tempo de meia vida da insulina é de aproximadamente 3-5 minutos. Quase todos os tecidos metabolizam a insulina, embora sejam o fígado e o rim os maiores responsáveis pela sua degradação. Por outro lado, como o peptídeo C não é agregado pelo fígado, ocorre

sua acumulação no sangue. A insulina foi administrada contínua e constantemente durante o período trans-operatório a todos os pacientes. Assim, a ausência de diferenças entre os grupos estudados pode dever-se ao aporte externo do hormônio, administrado aos dois grupos estudados. Nesse caso, a determinação do peptídeo C é importante porque pode excluir a suposição de interferência analítica ou hipoglicemia induzida, causada pela administração de insulina animal ou humana.

Analisando-se os resultados obtidos na quantificação do Peptídeo C, encontrou-se uma redução significativa das concentrações dessa substância nos períodos trans-operatório (T-2) e pós-operatório (T-3) comparados ao período pré-operatório (T-1) no grupo pré-tratado com L-alanil-glutamina (GG). Em contraste, no período pré-operatório, quando os pacientes do grupo-teste estavam recebendo uma infusão de glutamina, ocorreu um aumento significativo da concentração de peptídeo C, neste grupo, enquanto sua concentração permaneceu inalterada nos pacientes que receberam apenas solução salina (grupo controle) (**Tabela 3, Figura 5**). Até recentemente, considerava-se o peptídeo C uma fração inativa da pró-insulina. Estudos atuais mostram que o peptídeo C é um hormônio biologicamente ativo e com propriedades bioquímicas e fisiológicas bem diferentes da insulina. Há evidência que esse hormônio se conecta com receptores celulares diferentes dos receptores da insulina, estimulando a atividade do  $Na^+$ ,  $K^+$ , as enzimas ATPase e sintetase endotelial do óxido nítrico (NOS), estas últimas reconhecidamente deficientes no diabetes. Em indivíduos normais, a saturação da ligação peptídea ocorre precocemente, em concentrações muito baixas de peptídeo C (apenas 1 nM), o que explica por que os efeitos do peptídeo C não são observados em indivíduos normais (WAHREN *et al.*, 2004)

A concentração de CPK no T-3 (pós-operatório) quando comparada ao pré-operatório (T-1), em ambos os grupos estudados foi igual, bem como não houve diferença significativa nas concentrações de CPK, comparando-se os grupos GS e GG, nos diversos tempos estudados (**Tabela 4, Figura 6**). Esses resultados são semelhantes aos obtidos por Alves (2004) em seu estudo preliminar (n=16), ao observar os efeitos da glutamina na isquemia crítica dos membros inferiores submetidos à revascularização distal. Posteriormente, em novo estudo, utilizando um

maior número de pacientes (n=32), o mesmo pesquisador encontrou diferenças significantes nas concentrações venosas de CPK em pacientes que receberam uma infusão de L-Alanil-glutamina (ALVES, *op.cit*). É possível que a ausência de diferenças significantes no presente estudo seja conseqüência do método. Andersson e Eklof (1974) estudaram as alterações metabólicas em 14 pacientes submetidos a revascularizações aorto-ilíacas e não detectaram variações nas concentrações de CPK 30 minutos após o restabelecimento do fluxo sangüíneo.

O aumento significativo da concentração de PCR no T-3 (pós-operatório), comparado ao pré-operatório (T-1) e ao trans-operatório (T-2) no GS e GG, e a ausência de diferenças significantes nas concentrações de PCR, comparando-se os grupos GS e GG (**Tabela 5, Figura 7**), mostram que a administração pré-operatória de glutamina não minimizou a resposta inflamatória.

A proteína C-reativa ou PCR é um marcador de fase aguda que se eleva especialmente em processos inflamatórios e infecciosos. É um tipo especial de proteína que é produzida pelo fígado. Embora não chegue a ser um exame específico, a proteína C-reativa (PCR) indica, de forma geral, a existência de um processo inflamatório e infeccioso agudo. Nos métodos de análise rotineiros, o limite de detecção da proteína C-reativa (PCR) é de 0,4 a 0,5 mg/dL, enquanto que, se empregarmos os métodos ultra-sensíveis, é possível detectar níveis de Proteína C-reativa a partir de 0,09mg/dL.

No trabalho de Alves (2004), o uso pré-operatório de L-Ala-Gln promoveu uma redução estatisticamente significativa nas concentrações de LDH durante o procedimento cirúrgico (fases iniciais e finais da intervenção cirúrgica), comparados aos controles, enquanto os valores aferidos nas fase mencionadas permaneceram inalterados. No atual estudo, ocorreu um aumento significativo na concentração de LDH no T-3 (pós-operatório) e T-2 (trans-operatório) comparado ao pré-operatório (T-1) nos grupos GA e GG (**Tabela 6, Figura 8**). Porém não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de LDH, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados (**Tabela 6, Figura 8**). O aumento nas concentrações de LDH nos períodos trans-operatório e pós-operatório certamente

reflete a intensidade do trauma cirúrgico, que foi, com certeza, muito superior ao trauma observado nas cirurgias de vascularização de membros com isquemia crítica, o que pode ter bloqueado o possível efeito protetor da glutamina.

Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de lactato, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados. (**Tabela 7, Figura 9**). Alves (*op.cit*) encontrou diferenças significantes nas concentrações de lactato no sangue venoso dos pacientes pré-tratados com L-Ala-Gln, comparados aos pacientes do grupo controle, pré-tratados com solução salina. Por outro lado, os valores aferidos permaneceram relativamente inalterados ao longo da pesquisa, o que ocorreu nos dois grupos estudados. Já na atual pesquisa, houve aumento significativo nas concentrações de lactato no plasma dos indivíduos que receberam a solução salina (GA) no T-3 e T-2 comparados ao T-1. No grupo GG, as concentrações de lactato permaneceram inalteradas. A ausência de diferenças temporais significantes, observada no presente estudo, poderia estar relacionada a um possível efeito protetor da glutamina. É interessante notar que não ocorreram diferenças significantes nas concentrações de lactato venoso no segundo estudo apresentado por Alves.

A ausência de diferenças nas concentrações venosas de piruvato, e corpos cetônicos, descrita por Alves também ocorreu no presente estudo. O piruvato se acumula no organismo, no interior da célula, quando ocorre uma diminuição da perfusão tecidual, acarretando redução de sua oxidação (LEHNINGER *et al.*, 2000). Nessas condições, o piruvato é convertido a lactato sob a ação da enzima lactato desidrogenase, cujos níveis estavam aumentados no presente estudo (**Tabela 7, Figura 9**), o que poderia explicar o acúmulo de lactato observado no plasma dos indivíduos recipientes de solução salina (**Tabela 8, Figura 10**).

Os corpos cetônicos são importantes fontes energéticas alternativas para a maioria dos tecidos, principalmente músculos, cérebro, rim e intestino delgado, e são produzidos exclusivamente pelo fígado. No jejum prolongado acompanhado de trauma intenso, as concentrações de corpos cetônicos podem estar baixas, de modo semelhante ao que ocorre no estado prandial (DE VASCONCELOS *et al.*, 1989).



Não foram encontradas diferenças significantes nas concentrações de GSH, comparando-se os grupos GS e GG, em nenhum dos tempos estudados (**Tabela 13, Figura 15**).

Storti *et al.* (2004) estudaram os efeitos da cirurgia coronariana com circulação extracorpórea e encontraram uma redução significativa nas concentrações de homocisteína, um metabólito muito importante para a síntese da glutatona (GSH), nas primeiras 48 horas pós-operatórias. Segundo esses pesquisadores, essa redução poderia ser atribuída à hemodiluição, mas o aumento do consumo de GSH também deveria ser considerado.

Starkopf *et al.* (1997) estudaram os efeitos do estresse oxidativo decorrente de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e verificaram que, 15 minutos após o início do procedimento e até 15 minutos após a interrupção da CEC, os níveis arteriais de TBARS estavam muito aumentados, retornando aos níveis normais após 8 horas. Os pesquisadores ressaltaram que os níveis de peroxidação lipídica foram significativamente mais elevados em pacientes sépticos. No presente estudo, a ausência de diferenças significantes nas concentrações de TBARS entre os 2 grupos estudados (**Tabela 12, Figura 14**) pode ser um reflexo da intensidade do trauma cirúrgico, o que mascarou os possíveis efeitos protetores da L-Alanil-Glutamina.

Starkopf *et al.* (1997) estudaram os efeitos do trauma cirúrgico sobre a capacidade antioxidante e verificaram que os valores aferidos permaneciam em níveis anormais até 18 horas após o término da circulação extracorpórea. No presente estudo não ocorreram diferenças intra-grupais significantes durante os tempos operatórios em nenhum dos grupos estudados (**Tabela 19, Figura 20**). Os valores aferidos permaneceram em níveis considerados normais nos dois grupos estudados.

A ausência de diferenças significantes nas concentrações de interleucinas plasmáticas (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF $\alpha$ ) entre os grupos GS e GG, neste estudo, mostra que, em pacientes submetidos ao estresse cirúrgico de grande magnitude, as

concentrações de interleucinas plasmáticas (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF $\alpha$ ) não são alteradas pela suplementação de glutamina antes da intervenção cirúrgica. Alguns fatores podem ter concorrido para o resultado apresentado, como o trauma cirúrgico de grande intensidade e falhas metodológicas do estudo, relacionadas à coleta de amostras de sangue venoso periférico, em pacientes submetidos à circulação extracorpórea com possível hemodiluição, dificultando a detecção laboratorial de diferenças nas concentrações das variáveis estudadas; à infusão da glutamina somente no período pré-operatório, permitindo uma rápida redução de seu nível plasmático (MELIS *et al.*, 2005) ao pequeno número de pacientes selecionados, dada as dificuldades relacionadas aos critérios de exclusão, já que a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização cardíaca são diabéticos, aspecto que excluiu a participação desses indivíduos no estudo atual.

Em resumo, no presente estudo, foram aferidos e comparados múltiplos parâmetros: metabólitos (glicose, piruvato, lactato e corpos cetônicos); indicadores de estresse oxidativo e peroxidação lipídica (GSH e TBARS); marcadores de atividade pancreática endógenos (insulina e peptídeo C); enzimas (LDH e CPK); e marcadores e mediadores inflamatórios (PCR ultra-sensível e citocinas IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ). A administração de glutamina a pacientes graves tem mostrado seus efeitos positivos em vários trabalhos. No presente estudo, a infusão de glutamina, em doses nutracêuticas no período pré-operatório resultou em uma menor elevação da glicemia induzida pelo estresse, imediatamente antes e durante o procedimento cirúrgico.

O aumento da insulinemia observado somente no grupo controle, durante o procedimento cirúrgico, indica que o tratamento com L-alanil-glutamina promoveu, além do melhor controle glicêmico, uma maior sensibilidade à insulina.

Uma limitação do presente estudo é que L-alanil-glutamina foi infundida somente no período pré-operatório de um procedimento cirúrgico com média de duração de 5 a 6 horas, e as amostras de sangue colhidas de vasos periféricos, e portanto, sujeitas à hemodiluição. Este estudo abre uma nova perspectiva para se investigar se a L-alanil-glutamina, quando administrada em dosagens e tempo

diferentes, como continuamente durante a cirurgia, ou mesmo em todo o período peri-operatório, poderá trazer diferentes resultados, não somente relacionado ao controle glicêmico, com também em relação ao estresse oxidativo e ao processo inflamatório.

Pelo fato de ter havido um decréscimo na concentração de glicose durante o período intra-operatório, abre uma indicação potencial para o uso terapêutico pré-operatório da administração desse dipeptídeo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com intuito de melhorar o controle glicêmico.

## 6 CONCLUSÃO

A infusão endovenosa pré-operatória de doses nutracêuticas de L-Alanil-Glutamina associada à administração contínua de insulina trans-operatória, em cirurgia de revascularização cardíaca com circulação extracorpórea:

1. Induz uma menor elevação da glicemia intra-operatória provocada pelo estresse cirúrgico, e portanto, melhora o controle glicêmico intra-operatório.
2. Induz uma menor elevação de insulina intra-operatória, provavelmente devido maior sensibilidade à insulina.
3. Não induz alterações significantes nas concentrações séricas de metabólitos (piruvato e corpos cetônicos), enzimas (LDH e CPK), mediadores inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ) e indicadores do estresse oxidativo (TBARS e GSH) antes durante ou após o ato cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

ABE, K.; NISHIMURA, M.; SAKAKIBARA, T. Interleukin-6 and tumour necrosis factor during cardiopulmonary bypass. **Can. J. Anaesth.**, v. 41, p. 876-877, 1994.

ALBACKER, T.; CARVALHO, G.; SCHRICKER, T.; LACHAPELLE, K. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response In coronary artery bypass grafting patients. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 86, p. 20-27, 2008.

ALBERS, S.; WERNEMAN, J.; STEHLE, P.; VINNARS, E.; FÜRST, P. Availability of amino acids supplied by constant intravenous infusion of synthetic dipeptides in healthy man. **Clin. Sci.**, v. 76, p. 643-648, 1989.

ALEXIEWICZ, J. M.; KUMAR, D; SMOGORZEWSKI, M.; KLIN, M.; MASSRY, S. G. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. **Ann. Intern. Med.**, v. 123, p. 919-924, 1995.

ALVES, W. F. **Efeitos da L-alanil-glutamina sobre as concentrações in vivo de metabólitos e enzimas em pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores submetidos à revascularização distal.** 2004. 125f. TESE (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Cirurgia/Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará.

ANDERSSON, J.; EKLÖF, B.; NEGLÉN, P.; THOMSON, D. Metabolic changes in blood and skeletal muscle in reconstructive aortic surgery. **Ann Surg.** v.189, p. 283-289, 1979.

ANDERSON, R. E., BRISMAR, K., BARR, G. et al. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, v. 28, p. 425-430, 2005.

ANGELE, M. K.; FAIST, E. Immunodepression in the surgical patient and increase susceptibility to infection. **Crit. Care.**, v. 6, p. 298-305, 2002.

ANGUS, D. C.; MUSTHAFA, A. A.; CLERMONT, G.; GRIFFIN, M. F.; LINDE-ZWIRBLE W. T.; et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. **AM. J. Respir. Crit. Care. Med.** v. 163, p. 1389-1394, 2001.

ANNO, T.; UEHARA, S.; KATAGIRI, H.; OHTA, Y.; UEDA, K.; et al. Overexpression of constitutive activated glutamate dehydrogenase induces insulin secretion through enhanced glutamate oxidation. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 286, p. 280-285, 2004.

ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Ann. Med.**; v. 27, n.7, p. 435-8, 1995.

BAGDADE, J. D.; ROOT, R. K.; BULGER, R. J. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. **Diabetes.**, v. 23, p. 9–15, 1974.

BAKALAR, B.; DUSKA, F.; PACHL, J.; FRIC, M.; OTAHAL, M.; PAZOUT, J.; ANDEL, M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. **Crit. Care Med.**; v. 34, p.381–6, 2006.

BIOLO, G.; ZORAT, F.; ANTONIONE R.; CIOCCHI, B. Muscle glutamine depletion in the intensive care unit. **Internat. J. Biochem.Cell Biol.**; v.37, p.2169–79, 2005.

BLACKWELL, T. S.; CHRISTMAN, J. W. Sepsis and cytokines. **Br. J. Anaesth.**, v. 77, p. 110-117, 1996.

BOLK, J.; van der PLOEG, T.; CORNELL, J. H.; ARNOLD, A. E.; SEPERS, J. UMANS, V.A. Impaired glucose mechanism predicts mortality after myocardial infarction. **Int. J. Cardiol.**, v. 79, p. 207-14, 2001.

BONGERS, T.; GRIFFITHS, R. D.; MCARDLE, A. Exogenous glutamine: the clinical evidence. **Crit. Care Med.** v. 35, p. S545-S552, 2007.

BORAL, M. J.; WILLIAMS, P. E.; JABBOUR, K.; LEVENHAGEN, D.; KAIZER, E.; FLAKOLL, P. J. Parenteral glutamine infusion alters insulinmediated glucose metabolism **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**; v. 22, p. 280–285, 1998.

BORGER, M. A.; RAO, V.; WEISEL, R. D.; IVANOV, J.; COHEN, G. et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 65, p. 1050-1056, 1998.

BOTHE, W.; OLSCHESKI, M.; BEYERSDORF, F.; DOENST T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. **Ann. Thorac. Surg.**, v 78, p.1650-8, 2004.

BRENNAN, L.; CORLESS, M.; HEWAGE, C.; MALTHOUSE, J. P. G.; McCLENAGHAN, N. H.; et al. <sup>13</sup>C NMR analysis reveals a link between l-glutamine metabolism, d-glucose metabolism and gamma-glutamyl cycle activity in a clonal pancreatic  $\beta$ -cell line. **Diabetologia**, v. 46, p. 1512-1521, 2003.

BRUEMMER-SMITH, S.; AVIDAN, M. S.; HARRIS B, et al. Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. **Br. J. Anaesth.**, v. 88: 489 –95, 2002.

BUTLER, J.; PILLAI, R.; ROCKER, G. M.; WESTABY, S.; PARKER, D.; SHALE, D. J. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 105, p. 25-30, 1993.

CAHILL, M. C.; WATERMAN, W. R.; XIE, Y. Transcriptional repression of the pro interleukin 1b gene by heat shock factor-1. **J. Biol. Chem.**, v. 271, p. 17724-17730, 1996.

CAPES, S. E.; DERECK, H.; MALBERG, K.; GERSTEIN, H. C. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. **Lancet**, v. 355, p.778-78, 2000.

CARVALHO, G.; MOORE, A.; QIZILBASH, B., et al. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. **Anesth. Analg.**, v. 99, p. 319-324, 2004.

CARVALHO, G.; LEUNG, S.; SCHRICKER, T. Hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp in coronary artery surgery. **Br J Anaesth.** v. 96, p. 140, 2006.

CHANEY, M. A.; NIKOLOV, M. P.; BLAKEMAN, B. P.; BAKHOS, M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. **Anesth. Analg.** , v. 89:1091-5, 1999.

CHIOLERO, R. L.; REVELLY, J. P.; LEVERVE, X.; GERSBACH, P.; CAYEUX, M. C.; et al. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. **Crit. Care Med.**, v. 28, p. 3784-3791, 2000.

CONJARD, A.; BRUN, V.; MARTIN, M.; BAVEREL, G.; FERRIER, B. Effect of starvation on glutamine aminoogenesis and gluconeogenesis in isolated mouse kidney tubules. **Biochem. J.**, v. 368, p. 301-308, 2002.

CORLESS, M.; KIELY, A.; McCLENAGHAN, N. H.; FLATT, P. R.; NEWSHOLME, P. Glutamine regulates expression of key transcription factor, signal transduction, metabolic gene, and protein expression in clonal pancreatic  $\beta$ -cell line. **J. Endocrinol.**, v. 190, p. 719-727, 2006.



CREMER, J.; MARTIN.; RED, L. H.; BAHRAMI, S.; ABRAHAM, C.; *et al.* Systemic inflammatory response after cardiac operations. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 61, p. 1714-1720, 1996.

CURI, R.; NEWSHOLME, P.; PHITON-CURI, T. C.; PIRES-DE-MELO, M.; GARCIA, C.; *et al.* Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 32, p. 15-21, 1999.

CURI, R.; LAGRANHA, C. J.; DOI, S. Q.; SELLITTI, F.; PROCOPIO, J.; *et al.* Molecular mechanisms of glutamine action. **J. Cel. Physiol.**, v. 204, p. 392-401, 2005.

DAMAS, J. K.; GULLESTAD, L.; AUKRUST, P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure. **Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.**, v. 2, p. 271-277, 2001.

DARMAUN, D.; MATTHEWS, D. E.; BIER, D. M. Glutamine and glutamate kinetics in humans. **Am. J. Physiol.**, v. 251, p. E117-E126, 1986.

DeBROUWERE, R. Con: Tight intraoperative glucose control does not improve outcome in cardiovascular surgery. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.**, v. 14, p. 479-481, 2000.

DÉCHELOTTE, P.; HASSELMANN, M.; CYNOBER, L.; ALLAOUCHICHE, B.; COËFFIER, M.; HECKETSWEILER, B.; MERLE, V.; MAZEROLLES, M.; SAMBA, D.; GUILLOU, Y.M.; PETIT, J.; MANSOOR, O.; COLAS, G.; COHENDY, R.; BARNOUD, D.; CZERNICHOW, P.; BLEICHNER, G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. **Crit. Care Med.**, v. 34, n.3, p.598-604, 2006.

DELAMAIRE, M.; MAUGENDRE, D.; MORENO, M.; LE GOFF, M. C.; ALLANNIC, H.; GENETET, B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. **Diabet. Med.**, v. 14, p. 29–34, 1997.

DE GALAN, B. E.; NETEA, M. G.; SMITS, P.; van der MEER, J. W. Hypoglycaemia downregulates endotoxin-induced production of tumour necrosis factor-alpha, but does not affect IL-1beta, IL-6, or IL-10. **Cytokine**, v. 22, p. 71–76, 2003.

DE SOUZA, H. M.; BORBA-MURAD, G. R.; CEDDIA, R. B.; VARDANEGA-PEICHER, M.; BAZOTTE, R. B. Rat liver responsiveness to gluconeogenic substrates during insulin-induced hypoglycemia. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 771-777, 2001.

DE VASCONCELOS, P. R.; KETTLEWELL, M. G.; GIBBONS, G. F.; WILLIAMSON, D. H. Increased rates of hepatic cholesterogenesis and fatty acid synthesis in septic rats *in vivo*: evidence for the possible involvement of insulin. **Clin Sci (Lond)**. v. 76, p. 205-211, 1989.

DOENST, T.; WIJEYSUNDERA, D.; KARKOUTI, K.; ZECHNER, C.; MAGANTI, M.; et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 130, p. 1144, 2005.

ESPOSITO, K.; NAPPO, F.; MARFELLA, R.; GIUGLIANO, G.; GIUGLIANO, F.; CIOTOLA, M.; QUAGLIARO, L.; CERIELLO, A.; GIUGLIANO, D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. **Circulation**, v. 106, p. 2067–2072, 2002.

FASSBENDER, K.; HODAPP, B.; ROSSOL, S.; BERTSCH, T.; SCHMECK, J.; SCHUTT, S.; FRITZINGER, M.; HORN, P.; VAJKOCZY, P.; KREISEL, S. *et al.* Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v.70, p. 534–537, 2001.

FINNEY, S. J.; ZEKVELD, C.; ELIA, A.; EVANS, T. W. Glucose control and mortality in critically ill patients. **JAMA**. v. 290, p. 2041-2047, 2003.

FLARING, U. B.; ROOYACKERS, O. E.; WERNERMAN, J.; HAMMARQVIST, F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. **Clin. Sci.**, v. 104, p. 275-282, 2003.

FURNARY, A. P.; GAO, G.; GRUNKMEIER, G. L.; W. U, Y.; ZERR, K. J.; BOOKIN, S. O.; FLOTEN, H. S.; STARR, A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 125, p. 1007-21, 2003.

FURNARY, A. P.; ZERR, K. J.; GRUNKMEIER, G. L.; STARR, A. Continuous intravenous insulin reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac survival procedures. **Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 67, p. 352-60, 1999.

GANDHI, G. Y.; NUTTAL, G. A.; ABEL, M. D.; MULLANY, C. J.; SCHAFF, H. V.; *et al.* Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. **Ann. Intern. Med.**, v. 146, p. 233-243, 2007.

GANDHI, G. Y.; NUTTAL, G. A.; MULLANY, C. J.; SCHAFF, H. V.; WILLIAMS, B. A.; *et al.* Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. **Mayo Clin. Proc.**, v. 80, p. 862-866, 2005.

GAO, Z-Y.; LI, G.; NAJAFI, H.; WOLF, B. A.; MATSCHINSKI, F. M. Glucose regulation of glutaminolysis and its role in insulin secretion. **Diabetes**, v. 48, p. 1535-1542, 1999.

GARLICK, P. J. The role of leucine in the regulation of protein metabolism. **J Nutr.**, v.135, p.1553S-6S, 2005.

GRIFFITHS, R. D.; JONES, C.; PALMER, T. E. A. Six month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition. **Nutrition**, v. 13, p. 295–302, 1997.

GRUNENFELDER, J.; UMBEHR, M.; PLASS, A.; BESTMANN, L.; MALY, F. E.; *et al.* Genetic polymorphism of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor  $\beta$  as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 128, p. 92-97, 2004.

GRUNENFELDER, J.; ZUND, G.; SCHOEBERLEIN, A.; *et al.* Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, v. 17, p. 723-728, 2004.

HALL, RI; SMITH, M. S.; ROCKER, G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. **Anesth. Analg.**, v. 85, p. 766-782, 1997.

HANCU, N.; NETEA, M.G.; BACIU, I. High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor-alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells. **Rom J Physiol.**, v. 35, p. 325–330, 1998.

HANSEN, T. K.; THIEL, S.; WOUTERS, P. J.; CHRISTIANSEN, J. S.; VAN DEN BERGHE, G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p. 1082-1088, 2003.

HÄUSSINGER, D.; STEHLE, T.; COLOMBO, J. P. Benzoate stimulates glutamate release from perfused rat liver. **Biochem. J.**, v. 264, p. 837-843, 1989.

HAYASHI, Y.; SAWA, Y.; FUKUYAMA, N.; NAKAZAWA, H.; MATSUDA, H. Preoperative glutamine administration induces heat-shock protein 70 expression and

attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity. **Circulation**, v. 106, p. 2601-2607, 2002.

HERSKOWITZ, A.; MANGANO, D. T. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? **Anesthesiology**, v. 85, p. 957-960, 1996.

HOEDEMAEKERS, C. W.; PICKKERS, P.; NETEA, M. G.; VAN DEUREN, M.; VAN DER HOEVEN, J. G. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial (ISRCTN95608630). **Critical Care**, v. 9, p. R791-R797, 2005.

HORNSBY-LEWIS, L.; SHIKE, M.; BROWN, P.; KLANG, M.; PEARLSTONE, D.; BRENNAN, M. E. L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. **JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.**, v. 18, p. 268-273, 1994.

HOUDIJK, A. P.; RIJNSBURGER, E. R.; JANSEN, J.; WESDORP, R. I.; WEISS, J. K.; *et al.* Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. **Lancet**, v. 352, p. 772-776, 1998.

HSUEH, W. A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 92, p. 3-9, 2003.

HUGO, J. M.; OCKERT, D. B. M. Routine perioperative management of the diabetic patient. **S. Afr. J. Surg.**, v. 30, p. 85-89, 1992.

INGELS, C.; DEBAVEYE, Y.; MILANTS, I.; BUELENS, E.; PEERAER, A.; *et al.* Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. **Eur. Heart J.**, v. 27, p. 2716-2724, 2006.

IWASHITA, S.; MIKUS, C.; BAIER, S.; FLAKOLL, P. J. Glutamine supplementation increases postprandial energy expenditure and fat oxidation in humans. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**; v. 30, p. 76–80, 2006.

JIANG, F.X.; CRAM, D. S.; DEAZPURUA, H. J.; HARRISON, L. C. L-aminin-1 promotes differentiation of fetal mouse pancreatic beta-cells. **Diabetes**. v. 48, p. 722-730, 1999.

JONES, K. W.; CAIN, A. S.; MITCHELL, J. H.; RIMMASCH, H. L.; FRENCH, T. K.; *et al.* Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. **J. Diabetes Complications**, v. 22, p. 365-370, 2008.

KELLY, A.; LI, C.; GAO, Z.; STANLEY, C. A.; MATSCHINSKY, F. M. Glutaminolysis and insulin secretion: from bedside to bench and back. **Diabetes**. Supp.3, p. S421-S426, 2002.

KOWALCHUK, J. M.; CURI, R.; NEWSHOLME, E. A. Glutamine metabolism in isolated incubated adipocytes of the rat. **Biochem. J.**, v. 249, p. 705-708, 1988.

KRAMER, R.; GROOM, R.; WELDNER, D.; GALLANT, P.; HEYL, A.; *et al.* Glycemic control and reduction of deep sternal wound infection rates: a multidisciplinary approach. **Arch. Surg.**, v. 143; p. 451-456, 2008.

KRINSLEY, J. S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. **Mayo Clin. Proc.**, v. 79, p. 992-1000, 2004.

KRISTIANSEN, S. B.; HENNING, O.; NIELSEN-KUDSK, J. E.; BOTKER, H. E.; NIELSEN, T. T. Effects of L-glutamate supplementation mimic effects of fasting in the ischemic heart. **APMIS Suppl.**, v. 109, p. 117-21, 2003.

LAZAR, H. L.; CHIPKIN, S. R.; FITZGERALD, C. A.; BAO, Y.; CABRAL, H.; *et al.* Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. **Circulation**, v. 109, p. 1497-1502, 2004.

LEHOT, J. J.; PIRIZ, H.; VILLARD, J. *et al.* Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. **Chest**, v. 102, p. 106-111, 1992.

LIAO, P.; DeSANTIS, A. J.; SCHEMELTZ, L. R.; SCHIMIDT, K.; O'SHEA-MAHLER, E.; *et al.* Insulin resistance following cardiothoracic surgery in patients with and without a preoperative diagnosis of type 2 diabetes during treatment with intravenous insulin therapy for postoperative hyperglycemia. **J. Diabetes Complications**, v.22; p. 229-234, 2008.

LIMA, A. A.; SOARES, A. M.; FREIRE Jr, J. E.; GUERRANT, R. L. Cotransport of sodium with glutamine, alanine, and glucose in the isolated rabbit ileal mucosa. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, p. 637-640, 1992.

LIMA, A. A. M. **Glutamina e Alanil-glutamil-glutamina: síntese química, impacto no transporte de água, eletrólitos e permeabilidade intestinal.** Fortaleza, 1998. Tese de titular em Farmacologia. Depto de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará.

LIN, M. T.; KUNG, S. P.; YEH, S. L.; LIN, C.; LIN, T.H.; CHEN, K.H.; LIAW, K.Y.; LEE, P. H.; CHANG, K. J.; CHEN, W. J. The effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on nitrogen economy depends on severity of diseases in surgical patients. **Clin. Nutr.**, v.21, n.3, p.213-8, 2002.

LUO, J. L.; HAMMARQVIST, F.; ANDERSSON, K.; WENERMAN, J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. **Ann. Surg.**, v. 223, p. 420-427, 1996.

MALAISSSE, W. J.; SENER, A.; MALAISSSE-LAGAE, F. ; WELSH, M. ; MATHTHEWS, D. E. ; *et al.* The stimulus-secretion coupling of amino acid-induced insulin release. **J. Biol. Chem.**, v. 257, p. 8731-8737, 1982.

MARTI, F.; MUNOZ, J.; PEIRO, M. *et al.* Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  in patients undergoing cardiopulmonary bypass. **Am. J. Hematol.**, v. 49, p. 237-239, 1995.

MATES, J. M.; PEREZ-GOMEZ, C.; NUNEZ de CASTRO, I.; ASENJO, M.; MARQUEZ, J. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. **Int. J. Biochem. Biol.**, v. 34, p. 439-458, 2002.

McBRIDE, W. T.; ARMSTRONG, M. A.; McBRIDE, S. J. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 51, p. 465-473, 1996.

McMULLIN, J.; BROZEK, J.; MCDONALD, E.; CLARKE, F.; JAESCHKE, R.; HEELS-ANSDELL, D.; LEPPERT, R.; FOSS, A.; COOK, D. Lowering of Glucose in Critical care: a randomized pilot trial. **J. Crit. Care**, v. 22, p. 112–119, 2007.

MELIS, G. C.; BOELENS, P. G.; VAN DER SIJP, J. R. M.; POPOVICI, T.; DE BANDT, J-P.; CYNOBER, L.; VAN LEEUWEN. P. A. M. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipetide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. **Brit. J. Nutr.**, v. 94, p. 19-26, 2005.

MENASCHE, P.; HAYDAR, S.; PEYNET, J; *et al.* A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 107, p. 293-299, 1994.

MERCADAL ORFILA, G.; LLOP TALAVERÓN, J. M.; GRACIA GARCÍA, B.; MARTORELL PUIGSERVER, C.; BADÍA TAHULL, M. B.; TUBAU MOLAS, M.; JODAR MASANES, R. [Glutamine use for parenteral nutrition in the critically ill patient: effects on morbimortality]. **Nutr. Hosp.**, v.22, n.1, p. 61-7, 2007.



MEYER, C.; DOSTOU, J.; GERICH, J. Role of the human kidney in glucose counterregulation. **Diabetes**, v. 48, p. 943–948, 1999.

MEYER, C.; DOSTOU, J.; NADKARNI, V. GERICH. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal and hepatic substrate metabolism. **Am. J. Physiol.**, v. 275, n. 9 (Pt 2), p. 915-21, 1998.

MILLO, J. L.; SCHULTZ, M. J.; WILLIAMS, C.; WEVERLING, G. J.; RINGROSE, T.; MACKINLAY, C. I.; van der POLL, T.; GARRARD, C.S. Compartmentalisation of cytokines and cytokine inhibitors in ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Med.**, v. 30: v. 68–74, 2004.

MONTEJO, J. C.; ZARAZAGA, A.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, J.; URRÚTIA, G.; ROQUÉ, M.; BLESAS, A. L. *et al.* Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. **Clin Nutr.** v. 22, p. 221-233, 2003.

MORLION, B. J.; STEHLE, P.; WACHTLER, P.; SIEDHOFF, H. P.; KPLLER, M.; *et al.* Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. **Ann. Surg.**, v. 227, p. 302-308, 1998.

MOROHOSHI, M.; FUJISAWA, K.; UCHIMURA, I.; NUMANO, F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes *in vitro*. **Diabetes**, v. 45, p.954–959, 1996.

MURKIN, J. M. Pro: Tight intraoperative glucose control improves outcome in cardiovascular surgery. **J. cardiothorac. Vasc. Anesth.**, v. 14, p. 475-478, 2000.

NELSON, S.; BAGBY, G. J.; BAINTON, B. G.; WILSON, L. A.; THOMPSON, J. J.; SUMMER, W. R. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. **J. Infect. Dis.**, v.159, p.189–194, 1989.

NESHER, N.; FROLKIS, I.; VARDI, M.; SCHEINBERG, N.; BAKIR, I.; *et al.* Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. **J. Card. Surg.**, v. 21, p. 395-402, 2006.

NESHER, N.; URETZKY, G.; INSLER, S.; *et al.* Thermo-wrap technology preserves normothermia better than routine thermal care in patients undergoing off-pump coronary artery bypass and is associated with lower immune response and lesser myocardial damage. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 129, p. 1371-1378, 2005.

NEWMAN, M. F.; KIRCHNER, J. L.; PHILLIPS-BUTE, B.; *et al.* Longitudinal assessment of neurocognitive function coronary-artery bypass surgery. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 395-402, 2001.

NEWSHOLME, P.; LIMA, M. M.; PROCOPIO, J.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 36, p. 153-163, 2003a.

NEWSHOLME, P.; PROCOPIO, J.; LIMA, M. M.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. **Cell Biochem. Func.**, v. 21, p. 1-9, 2003b.

NEWSHOLME, P.; CURI, R.; GORDON, S.; NEWSHOLME, E. A. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fat acids, and ketone bodies by murine macrophages. **Biochem. J.**, v. 239, p. 121-125, 1986.

NURJHAN, N.; BUCCI, A.; PERRIELLO, G.; STUMVOLL, M.; DAILEY, G.; BIER, D. M.; TOFT, I.; JENSSEN, T. G.; GERICH, J. E. *et al.*, Glutamine: A major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man. **J. Clin. Invest.**, v. 95, n. 1. p. 272–77, 1995.

OHATA, T.; SAWA, K.; KADOBA, K.; *et al.* Effect of cardiopulmonary bypass under tepid temperature on inflammatory reactions. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 64, p. 124-128, 1997.

OUATTARA, A.; LECOMTE, P.; Le MANACH, Y.; LANDI, M.; JACQUEMINET, S.; *et al.* Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. **Anesthesiology**, v. 103, p. 687-694, 2005.

PAPARELLA, D.; YAU, T. M.; YOUNG, E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, v. 21, p. 232-244, 2002.

PERRIELLO, G.; JORDE, R.; NURJHAN, N.; STUMVOLL, M.; DAILEY, G.; JENSSEN, T.; BIER, D. M.; GERICH, J. E. Estimation of the glucose-alanine-lactate-glutamine cycles in postabsorptive man: Role of the skeletal muscle. **Am. J. Physiol.** v. 269, n.3 (Pt1), p. E443-50, 1995.

PETERS, A.; KERNER, W. Perioperative management of the diabetic patient. **Exp. Clin. Endocrinol.**, v. 103, p. 213-218, 1995.

PHITON-CURI, T. C.; SCHUMACHER, R. I.; FREITAS, J. J. S.; LAGRANHA, C. J.; NEWSHOLME, C. J.; *et al.* Glutamine delays spontaneous apoptosis in neutrophils. **Am. J. Physiol.**, v. 284, p. C1355-C1361, 2003.

PISARENKO, O. I.; LEPILIN, M. G.; IVANOV, V. E. Cardiac metabolism and performance during L-glutamic acid infusion in postoperative cardiac failure. **Clin. Sci. (Lond)**. v. 70, p. 7-12, 1986.

RAMLAWI, B.; RUDOLPH, J. L.; MIENO, S.; FENG, J.; BOODHWANI, M.; *et al.* C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. **Surgery**, v. 140, p. 221-226, 2006.

RANGEL-FRAUSTO, M. S.; PITTET, D.; COSTIGAN, M.; HWANG, T.; DAVIS, C. S.; WENZEL, R. P. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. **JAMA**. v. 273, p. 117-123, 1995.

RASMUSSEN, B. S.; SOLLID, J.; KNUDSEN, L.; CHRISTENSEN, T.; TOFR, E. *et al.* The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature. **J. Cardiothorac. Vasc. Anest.**, v. 21, p. 191-196, 2007.

REXRODE, K. M.; PRADHAN, A.; MANSOS, J. E.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Ann. Epidemiol.**, v.13:1-9, 2003.

RIESE, J.; SCHOOLMANN, S.; DENZEL, C.; HERRMANN, O.; HOHENBERGER W.; HAUPT, W. Effect of abdominal infections on peritoneal and systemic production of interleukin 6 and monocyte chemoattractant protein-1. **Shock**, v.17, p. 361–364, 2002.

RISNES, I.; UELAND, T.; LUNDBLAD, R.; MOLLNES, T. E.; BAKSAAS, S. T.; *et al.* Changes in cytokine network and complement parameters during open heart surgery. **Interac. Cardio. Thorac. Surg.**, v. 2, p. 19-24, 2003.

ROACH, G. W.; KANCHUGER, M.; MANGANO, C. M.; *et al.* Adversal cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research and Education Foundation Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 1857-1863, 1996.

ROBINSON, L. E; van SOEREN, M. H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. **AACN Clin. Issues.** v. 15, p. 45-62, 2004.

RODGERS, A.; WALKER, N.; SCHUG, S.; McKEEE, A.; KEHLET, H.; *et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. **BMJ.**, v. 321, p. 1493-1496, 2000.

ROTH, E.; OEHELER, R.; MANHART, N.; EXNER, R.; WESSNER, B. *et al.* Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. **Nutrition**, v. 18, p. 217-221, 2002.

ROTH-ISIGKEIT, A.; BORSTEL, T. V.; SEYFARTH, M.; SCHMUCKER, P. Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. **Clin. Exp. Immunol.**, v 118, p. 242-246, 1999.

RUBI, B.; DEL ARCO, A.; BARTLEY, C.; SATRUSTEGUI, J.; MAECHLER, P. The malate-aspartate NADH shuttle member Aralar1 determines glucose metabolic fate, mitochondrial activity, and insulin secretion in beta cells. **J Biol Chem.**, v. 279, p. 55659-55666, 2004.

SANDER, M.; von HEYMAN, C.; von DOSSOW, V.; SPAETH, C.; KONERTZ, W. F.; *et al.* Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. **Anesth. Analg.**, v. 102, p. 1623-1629, 2006.

SCHRICKER, T.; GOUGEON, R.; EBERHART, L.; WYKES, L.; MAZZA, L.; CARVALHO, G.; CARLI, F. Type e diabetes mellitus and the catabolic response to surgery. **Anesthesiology**.v. 102, p. 320-326, 2005.

SENER, A.; MERCAN, D.; MALAISSE, W. J. Enzymic activities in two populations of purified rat islet beta-cells. **Int. J. Mol. Med.**, v. 8, p. 285-289, 2001.

SHABERT, J. K.; WINSLOW, C.; LACEY, J. M.; WILMORE, D. W. Glutamine-antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weight loss: a randomized, double-blind controlled trial. **Nutrition**, v. 15, p. 860-864, 1999.

SKELLY, R. H.; BOLLHEIMER, L. C.; CORKEY, B. E.; RHODES, C. J. A distinct difference in the metabolic stimulus-response coupling pathways for regulating proinsulin biosynthesis and insulin secretion that lies at the level of a requirement for fatty acyl moieties. **Biochem. J.**, v. 33, p. 553-561, 1998.

SMITH, C. E.; STYN, N. R.; KALHAN, S.; PINCHAK, A. C.; GILL, I. S.; *et al.* Intraoperative glucose control in diabetic and nondiabetic patients during cardiac surgery. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.**, v. 19, p. 201-208, 2005.

SMITH, M. D. Glutamine metabolism and its physiologic importance. **J. Parent. Ent. Nutr.**, v. 14, p. 40-44, 1990.

SMITH, U. Impaired ("diabetic") insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance- is insulin resistance initiated in the adipose tissue? **Int. J. Obes.**; v. 26, p. 897-904, 2002.

SOUBA, W. W. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. **J. Nutr. Biochem.**, v. 4, p. 2-9, 1993.

SOUBA, W. W.; KLIMBERG, S.; PLUMLEY, D. A.; SALLOUM, R. M.; FLYNN, T. C.; BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. **J. Surg. Research.**, v. 48, p. 383-391, 1990.

SOUBA, W. W.; SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine metabolism by intestinal tract. **J. Parent. Ent. Nutr.**, v. 9, p. 608-617, 1985.

STARKOPF, J.; TAMME, K.; ZILMER, M.; TALVIK, R.; SAMARÜTEL, J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. **Clin. Chim. Acta**, v. 262, p. 77-88, 1997.

STORT, I. S.; CERILLO, A. G.; RIZZA, A.; GIANNELLI, I.; FONTANI, G.; GLAUBER, M.; CLERICO, A. Coronary artery bypass grafting surgery is associated with a marked reduction in serum homocysteine and folate levels in the early postoperative period. **Eur J Cardiothorac Surg.** v. 26, p. 682-686, 2004.

STØTTRUP, N. B.; KRISTIANSEN, S. B.; LØFGREN, B.; HANSEN, B. F.; KIMOSE, H. H.; BØTKER, H. E.; NIELSEN, T. T. L-glutamate and glutamine improve haemodynamic function and restore myocardial glycogen content during postischaemic reperfusion: A radioactive tracer study in the rat isolated heart. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 33, n.11, p.1099-103, 2006.

STRACZKOWSKI, M.; DZIENIS-STRACZKOWSKA, S.; STĚPIEŇ, A.; KOWALSKA, I.; SZELACHOWSKA, M.; KINALSKA, I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 87, p. 4602-4606, 2002.

STUMVOLL, M.; PERRIELLO, G.; MEYER, C.; GERICH, J. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. **Kidney Int.** v. 55, n. 3, p. 778-92, 1999.

SVEDJEHOLM, R.; EKROTH, R.; JOACHIMSSON, P.O.; RONQUIST, G.; SVENSSON, S.; TYDÉN, H. Myocardial uptake of amino acids and other substrates in relation to myocardial oxygen consumption four hours after cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** v. 101, p. 688-694, 1991.

SVEDJEHOLM, R.; HULJEBRANT, I.; HAKANSON, E.; VANHANEN, I. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. **Ann. Thorac. Surg.**, 1995 V. 59 (Suppl 2), p. S23-30, 1995.

TAEGTMEYER, H.; GOODWIN, G. W.; DOENST, T.; FRAZIER, O. H. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. **Am. J. Cardiol.**, v. 80 (Suppl), p.3A-10A, 1997.

TAEGTMEYER, H.; GOODWIN, G. W.; DOENST, T.; FRAZIER, O. H. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. **Am. J. Cardiol.**, v. 80(Suppl), p.3A–10A, 1997.

TISCHLER, M. E.; FAGAN, J. M. Relation of the reduction-oxidation state to protein degradation in skeletal and atrial muscle. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 217, p. 191-201, 1982.

TJARDE, I. E.; ESSÉN, P.; HULTMAN, E.; FORSBERG, A.; WERNERMAN, J.; Glutamine supplementation of ICU patients affects lactate metabolism in skeletal muscle. **Clin. Nutr.**, v. 46 (suppl 1), p. 19-46, 2000.

TOMASDOTTIR, H.; HJARTARSON, H.; RICKSTEN, A.; WASSLAVIK, C.; BENGTSSON, A.; *et al.* Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. **Anesth. Analg.**, v. 97, p. 944-949, 2003.

TURINA, M.; FRY, D. E.; POLK, H. C. Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. **Crit. Care Med.**, v. 33, p. 1624–1633, 2005

TUTOR, J. D.; MASON, C. M.; DOBARD, E.; BECKERMAN, R. C.; SUMMER, W. R.; NELSON, S. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.149, p.1107–1111, 1994.

UMPIERREZ, G. E.; ISAACS, S.D.; BAZARGAN, N.; YOU, X.; THALER, L.M.; KITABCHI, A. E. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 978-82, 2002.

VAN CROMPHAUT, S. J.; VANHOREBEEK, I.; VAN DEN BERGHE, G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. **Curr. Pharm. Des.**,v.14, p. 1887-99, 2008.



VAN den BERGHE, G.; WOUTERS, P.; WEEKERS, F.; VERWAEST, C.; BRUYNINCKX, F.; SCHETZ, M.; VBLASSELAERS, D.; FERDINANDE, P.; LAUWERS, P.; **BOUILLON**, R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 1359–67, 2001.

VAN den BERGHE, G.; WOUTERS, P.; **BOUILLON**, R.; WEEKERS, F.; VERWAEST, C.; *et al.* Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. 359-366, 2003.

VAN den BERGHE, G.; WILMER, A.; MILANTS, I.; *et al.* Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical ICU: benefit versus har. **Diabet.**, v. 55, p. 3151-3159, 2006.

VANHOREBEEK, I.; INGELS, C.; VAN DEN BERGHE, G. Intensive insulin therapy in high-risk cardiac surgery patients: evidence from the Leuven randomized study. **Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 18:309-316, 2006.

VANHANEN, H. T.; MIETTINEN, T. A. Effects of unsaturated and saturated dietary plant sterols on their serum contents. **Clin. Chim. Acta.**, v. 205, p. 1-2, 1992.

VARY, T.; HAZEN, S.; MAISH, G.; COONEY, R. TNF binding protein prevents hyperlactaemia and inactivation of PDH complex in skeletal muscle during sepsis. **J. Surg. Res.**, v. 80, p. 44-51, 1998.

VINNARS, E.; BERGSTROM, J.; FURST, P. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. **Ann. Surg.** v. 182, p. 665–71, 1975.

VOLK, T.; DÖPFMER, U. R.; SCHUMUTZLER, M.; RIMPAU, S.; SCHNITZLER, H.; *et al.* Stress induced Il-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. **Cytokine**, v. 24, p. 237-243, 2003.

WAHREN, J. C-peptide: new findings and therapeutic implications in diabetes. **Clin Physiol Funct Imaging**. v. 24, p. 180-189, 2004.

WAN, S.; LeCLERC, J. L.; VINCENT, J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. **Chest**, v. 112, p. 676-692, 1997.

WERNERMAN, J.; HAMMARQVIST, F. Modulation of endogenous glutathione availability. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 2, p. 487-492, 1999.

WISCHNEYER, P. E. Glutamine and heat shock protein expression. **Nutrition**, v. 18, p. 225-228, 2002.

WISCHMEYER, P.E. Glutamine: mode of action in critical illness. **Crit. Care Med**. v. 35, p. S541-S544, 2007.

WESTABY, S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. **Intensive Care Med.**, v. 13, p. 89-95, 1987.

WILMORE, D. W.; SHABERT, J. K. Role of glutamine in immunologic response. **Nutrition**, v. 14, p. 618-626, 1998.

YOO, C. G.; LEE, S.; LEE, CT. Anti-inflammatory effect of heat shock protein induction is related to stabilization of I $\kappa$ B $\alpha$  through preventing I $\kappa$ B kinase activation in respiratory epithelial cells. **J. Immunol.**,v. 164, p. 5416-5420, 2000.

YOUNG, V. R.; AJAMI, A.M. Glutamine: The emperor or his clothes?.**J. Nutrition**, v. 131, p. 2449-2459, 2001.

ZERR, K. J.; FURNARY, A. P.; GRUNKEMEIER, G. L.; et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetes after open heart operations. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 63, p. 356-361, 1997.

ZIEGLER, T. R., BENFELL, K.; SMIT, R. J.; YOUNG, L. S.; BROWN, E.; et al. Safety and metabolic effects of l-glutamine administration in humans. **J. Parenter. Enteral. Nutr.**, v. 14, p. 137S-146S, 1990.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A

### Distribuição dos pacientes por idade, sexo e procedimento cirúrgico

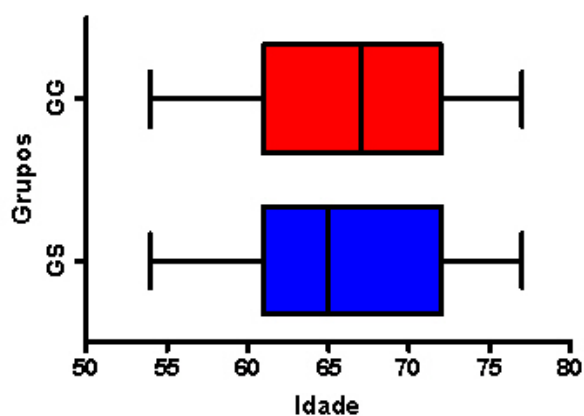
<b>Quadro 1: Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>Nº.</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Procedimento cirúrgico</b>
1	67	M	Pontes:[2] Mamária (1), Safena (1)
2	59	M	Pontes:[2] Mamária (1), Safena (1)
3	71	M	Pontes:[2] Mamária (1), Safena (1)
4	48	M	Pontes:[2], Safena (2)
5	54	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
6	78	F	Pontes:[2], Safena (2)
7	58	M	Pontes:2] Mamária (1), Safena (1)
8	72	F	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
9	51	M	Pontes:[4] Mamária (1), Safena (3)
10	63	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
11	54	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)

<b>Quadro 2: Grupo Solução Salina (GS)</b>			
<b>Nº.</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>	<b>Procedimento cirúrgico</b>
1	63	M	Pontes:[2] Mamária (1), Safena (1)
2	61	F	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
3	77	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
4	54	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
5	61	F	Pontes:[2] Mamária (1), Safena (1)
6	72	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
7	61	F	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
8	68	M	Pontes:[4] Mamária (1), Safena (3)
9	70	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
10	77	F	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)
11	65	M	Pontes:[3] Mamária (1), Safena (2)

**QUADROS 1 e 2:** Distribuição dos pacientes quanto à idade, sexo e procedimento cirúrgico realizado.

## APÊNDICE B

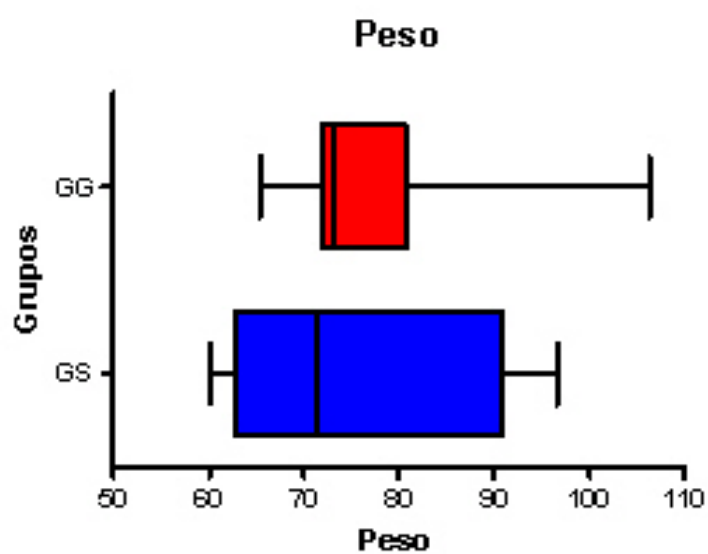
## Distribuição dos pacientes por faixa etária



**Figura 22** - Distribuição etária dos pacientes. Os pacientes submetidos ao tratamento com glutamina apresentaram uma faixa etária média ligeiramente inferior (66,3 anos) ao grupo controle (63,5 anos). Não foram encontradas diferenças entre os 2 grupos (Teste t não pareado com correção de Welch).

## APÊNDICE C

## Distribuição dos pacientes por peso



**Figura 23** – Peso dos pacientes. Os pacientes submetidos ao tratamento com glutamina apresentaram um peso médio superior ( $79 \pm 3,6$  Kg) ao grupo controle ( $76,0 \pm 4,1$  Kg). Não foram encontradas diferenças entre os 2 grupos (Teste t não pareado com correção de Welch).

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (1)**

**GLICEMIA**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
99,00	168,00	160,90	141,10	90,00	148,60	115,20	110,00
74,00	75,70	131,60	155,60	102,00	96,40	117,50	133,90
98,00	129,70	162,60	135,60	107,00	108,00	122,30	104,90
72,00	110,00	164,30	119,20	79,00	133,60	148,00	111,60
82,00	111,40	185,30	113,50	112,00	124,00	143,40	132,40
74,00	106,70	147,10	118,20	91,00	103,70	122,70	102,40
97,00	142,00	176,10	121,10	82,00	94,70	125,00	126,10
93,00	191,00	183,70	128,50	93,00	95,40	111,10	114,80
101,00	141,70	156,30	166,00	89,00	117,70	160,50	131,60
89,00	200,00	130,10	144,00	100,00	115,00	132,90	139,00
102,00	113,60	147,30	117,20	104,00	108,40	131,30	129,90

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**INSULINA**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
2,53	2,88	90,15	155,54	33,40	4,92	9,50	95,73
8,05	2,44	4,27	91,13	16,89	6,22	4,49	9,36
8,51	8,87	19,53	21,64	11,72	10,52	16,55	19,93
11,02	12,80	42,71	34,30	11,12	31,00	63,83	21,90
3,24	2,31	1,68	6,79	18,71	54,50	11,97	0,25
4,09	3,75	22,54	7,57	23,10	14,84	6,46	97,38
20,24	1,32	69,70	9,40	9,24	6,02	10,74	7,00
3,96	1,31	32,92	36,07	4,50	4,01	33,12	89,31
1,50	1,49	18,27	138,97	2,75	92,78	12,34	41,11
2,59	6,65	49,26	40,96	24,23	30,37	26,10	27,60
6,60	2,05	0,67	1,71	23,51	11,96	3,04	14,13

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**PEPTÍDEO C**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
1,20	1,70	3,37	0,65	8,70	3,10	5,20	4,15
1,00	1,30	2,97	2,15	3,70	2,80	3,03	2,92
2,94	2,87	4,42	2,45	4,92	6,05	3,88	4,96
2,90	3,38	4,94	0,50	3,70	3,67	3,37	3,52
0,80	0,73	2,26	1,95	3,48	6,15	3,27	4,71
1,91	1,71	1,76	1,05	5,30	5,30	4,17	4,73
5,58	2,67	1,54	2,57	2,59	2,07	3,60	2,84
2,61	2,34	1,64	2,85	2,44	2,57	1,14	1,86
1,01	0,50	0,94	0,50	1,66	6,66	0,89	3,78
1,12	1,57	0,59	1,04	3,46	3,76	2,30	3,03
2,22	1,13	1,55	1,20	4,44	3,01	1,38	2,19

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório



**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (2)**

**CPK**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
184,00	275,00	383,00	973,00	40,00	72,00	161,00	342,00
155,00	119,00	208,67	658,00	32,00	35,00	94,00	452,00
175,00	165,00	261,00	810,50	20,00	61,00	218,33	542,50
49,00	45,00	171,30	251,75	59,00	56,00	119,67	322,50
50,00	48,00	156,67	469,00	60,00	57,00	103,00	457,00
76,00	54,00	170,33	514,50	169,00	151,00	295,67	510,50
68,00	52,00	183,67	672,50	112,00	107,00	208,33	879,50
29,00	45,00	230,33	619,00	80,00	70,00	163,33	539,50
80,00	70,00	393,33	1211,00	51,00	85,00	337,67	1166,00
21,00	21,00	142,67	596,00	70,00	83,00	101,60	235,20
55,00	119,00	249,67	754,50	43,00	35,00	311,33	566,50

**T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório**

**PCR ULTRA-SENSÍVEL**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,71	0,65	0,53	4,40	0,36	0,25	0,16	4,17
0,12	0,10	0,09	3,41	0,23	0,22	0,13	9,30
1,34	1,25	0,87	6,02	1,60	1,30	1,02	6,96
0,48	0,47	0,37	8,29	0,30	0,31	0,25	0,58
0,43	0,44	0,39	8,45	0,99	0,89	0,40	1,73
0,14	0,15	0,08	4,90	1,73	1,47	0,95	4,65
0,18	0,16	0,16	8,30	0,14	0,08	0,06	8,54
1,64	1,44	1,12	7,36	0,73	0,71	0,59	3,40
1,20	0,42	0,47	9,14	0,35	0,30	0,18	6,52
0,56	0,46	0,28	5,96	0,10	0,12	0,20	4,99
0,31	0,23	0,18	4,29	0,14	0,11	0,12	1,55

**T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório**

**LDH**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
166,00	301,70	479,00	136,00	111,00	192,30	314,50	166,00
152,00	289,00	458,50	163,00	153,00	227,70	341,00	152,00
218,00	261,70	351,00	200,00	150,00	252,70	369,50	218,00
172,00	345,00	706,00	140,00	120,00	191,70	297,50	172,00
156,00	345,00	526,50	147,00	128,00	245,00	657,50	156,00
128,00	226,00	587,50	207,00	145,00	294,00	431,00	128,00
132,00	282,30	379,00	183,00	125,00	194,70	320,00	132,00
167,00	275,00	325,50	173,00	161,00	290,00	438,50	167,00
136,00	227,00	560,00	163,00	121,00	308,70	454,00	136,00
120,00	293,00	542,50	191,00	179,00	356,70	522,50	120,00
129,00	234,30	355,00	210,00	125,00	370,70	459,00	129,00

**T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório**

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (3)**

**PIRUVATO**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,058	0,039	0,08	0,06	0,054	0,035	0,05	0,08
0,053	0,031	0,03	0,06	0,078	0,060	0,07	0,06
0,042	0,002	0,03	0,05	0,077	0,004	0,10	0,05
0,048	0,066	0,07	0,07	0,015	0,069	0,03	0,08
0,013	0,051	0,07	0,05	0,024	0,038	0,10	0,01
0,023	0,031	0,08	0,08	0,073	0,049	0,08	0,09
0,105	0,291	0,11	0,10	0,019	0,008	0,01	0,04
0,068	0,008	0,04	0,06	0,027	0,014	0,10	0,09
0,009	0,082	0,06	0,04	0,270	0,030	0,05	0,03
0,003	0,020	0,07	0,01	0,116	0,206	0,08	0,04
0,002	0,003	0,06	0,03	0,013	0,05	0,03	0,04

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**LACTATO**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,71	0,65	0,53	4,40	0,36	0,25	0,16	4,17
0,12	0,10	0,09	3,41	0,23	0,22	0,13	9,30
1,34	1,25	0,87	6,02	1,60	1,30	1,02	6,96
0,48	0,47	0,37	8,29	0,30	0,31	0,25	0,58
0,43	0,44	0,39	8,45	0,99	0,89	0,40	1,73
0,14	0,15	0,08	4,90	1,73	1,47	0,95	4,65
0,18	0,16	0,16	8,30	0,14	0,08	0,06	8,54
1,64	1,44	1,12	7,36	0,73	0,71	0,59	3,40
1,20	0,42	0,47	9,14	0,35	0,30	0,18	6,52
0,56	0,46	0,28	5,96	0,10	0,12	0,20	4,99
0,34	0,39	0,27	5,88	0,31	0,16	0,20	4,23

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**ACETOACETATO**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,040	0,025	0,044	0,032	0,032	0,026	0,026	0,028
0,028	0,022	0,026	0,020	0,052	0,046	0,044	0,030
0,066	0,006	0,068	0,052	0,016	0,019	0,021	0,032
0,060	0,059	0,054	0,060	0,038	0,039	0,040	0,029
0,030	0,065	0,030	0,021	0,065	0,014	0,009	0,030
0,073	0,071	0,060	0,055	0,037	0,029	0,034	0,029
0,005	0,021	0,016	0,031	0,024	0,025	0,017	0,028
0,070	0,059	0,066	0,067	0,045	0,039	0,054	0,078
0,043	0,014	0,016	0,012	0,051	0,014	0,033	0,020
0,044	0,033	0,041	0,030	0,009	0,012	0,147	0,030
0,058	0,066	0,074	0,067	0,024	0,039	0,034	0,032

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (4)**

**3-HIDROXIBUTIRATO**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,046	0,011	0,062	0,022	0,032	0,032	0,150	0,010
0,020	0,036	0,146	0,056	0,037	0,006	0,017	0,094
0,008	0,008	0,368	0,351	0,095	0,071	0,230	0,049
0,002	0,113	0,203	0,042	0,017	0,015	0,024	0,025
0,016	0,075	0,433	0,079	0,116	0,122	0,117	0,038
0,012	0,069	0,017	0,019	0,007	0,013	0,134	0,040
0,018	0,012	0,073	0,027	0,024	0,007	0,166	0,218
0,002	0,042	0,153	0,094	0,009	0,035	0,039	0,133
0,020	0,010	0,011	0,013	0,003	0,003	0,016	0,105
0,010	0,030	0,015	0,020	0,015	0,008	0,019	0,009
0,014	0,012	0,101	0,068	0,011	0,009	0,097	0,052

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**CORPOS CETÔNICOS**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,086	0,036	0,106	0,0535	0,064	0,058	0,176	0,038
0,048	0,058	0,172	0,0755	0,089	0,052	0,060	0,123
0,074	0,014	0,436	0,4025	0,111	0,090	0,252	0,081
0,062	0,172	0,257	0,1010	0,055	0,054	0,064	0,054
0,046	0,140	0,464	0,0990	0,181	0,136	0,126	0,068
0,030	0,140	0,077	0,0735	0,044	0,042	0,168	0,068
0,023	0,033	0,089	0,0570	0,048	0,032	0,184	0,246
0,072	0,101	0,219	0,1605	0,054	0,074	0,093	0,211
0,063	0,024	0,027	0,0245	0,054	0,017	0,050	0,124
0,054	0,063	0,056	0,0500	0,024	0,020	0,166	0,038
0,058	0,033	0,184	0,246	0,047	0,035	0,184	0,236

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**TBARS**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,067	0,062	0,06	0,11	0,064	0,039	0,07	0,05
0,040	0,062	0,13	0,08	0,054	0,067	0,05	0,14
0,115	0,123	0,12	0,11	0,030	0,038	0,04	0,04
0,177	0,104	0,11	0,14	0,091	0,087	0,10	0,12
0,058	0,078	0,09	0,11	0,042	0,064	0,05	0,11
0,101	0,143	0,11	0,10	0,037	0,081	0,05	0,07
0,027	0,038	0,04	0,04	0,082	0,101	0,11	0,13
0,102	0,101	0,14	0,12	0,124	0,120	0,11	0,07
0,069	0,041	0,05	0,07	0,079	0,072	0,06	0,03
0,042	0,036	0,04	0,07	0,047	0,037	0,06	0,06
0,092	0,077	0,10	0,12	0,037	0,048	0,06	0,07

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (5)**

**GSH**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
19,93	18,01	13,39	19,00	9,51	4,21	5,95	4,08
25,70	6,73	10,96	6,19	19,75	12,37	5,85	13,34
10,46	6,37	5,74	12,78	13,58	12,97	36,60	19,93
19,30	22,47	16,74	14,69	24,84	4,35	7,30	8,24
7,00	15,68	3,78	8,72	20,95	19,66	19,50	19,09
7,26	3,72	7,46	12,37	22,92	10,82	10,16	15,69
29,52	20,14	18,85	18,53	7,31	5,29	5,87	3,17
16,36	14,16	8,13	17,39	8,99	15,29	10,89	12,13
19,01	17,88	19,28	21,19	9,38	16,36	13,84	12,77
18,04	18,69	18,74	19,01	19,24	19,27	22,44	21,37
8,38	16,44	11,84	12,77	10,32	7,37	6,72	12,78

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**RADICAIS LIVRES**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
1,30	1,39	1,65	1,51	0,55	0,59	1,30	1,25
1,62	1,65	1,81	1,32	1,70	1,48	1,75	1,55
1,47	1,56	1,46	1,54	1,76	1,79	1,80	1,79
1,64	1,63	1,71	1,68	1,36	1,36	1,50	1,54
1,56	1,56	1,72	1,60	1,69	1,68	1,68	1,78
1,64	1,72	1,74	1,66	1,22	1,37	1,39	1,50
1,63	1,45	1,61	1,65	1,38	1,64	1,43	1,53
1,42	1,14	1,10	1,15	1,21	1,60	1,39	1,33
1,69	1,67	1,69	1,73	1,68	1,69	1,74	1,80
1,75	1,73	1,73	1,70	1,68	1,70	1,70	1,70
1,22	1,50	1,39	1,33	1,63	1,45	1,61	1,65

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**INTERLEUCINA -1**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,000	0,000	0,00	16,02	8,820	0,000	32,72	46,35
123,610	0,898	46,92	130,87	1,146	0,000	40,11	23,05
14,190	5,725	30,48	49,38	1,560	1,190	62,28	187,43
4,125	1,392	12,98	25,64	0,000	0,000	28,15	125,19
7,848	7,064	125,81	237,20	1,100	1,100	56,57	68,01
12,610	3,380	57,92	41,35	0,000	0,000	36,75	48,05
0,980	0,000	37,96	82,87	1,220	1,120	235,18	231,75
1,550	0,000	28,34	40,34	3,533	0,718	20,06	41,82
0,000	0,000	24,59	109,80	0,971	1,211	21,23	60,08
0,000	12,532	82,22	214,63	2,148	0,000	38,29	59,77
3,542	0,720	20,16	41,68	0,880	0,000	34,96	80,87

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (6)**

**INTERLEUCINA -6**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
1,167	0,000	32,64	167,55	0,000	1,348	35,21	46,35
1,361	0,898	46,92	130,87	1,146	0,000	40,11	23,05
1,419	5,724	30,48	48,38	1,565	1,190	62,29	187,43
0,000	1,392	14,36	25,64	0,000	0,000	28,16	125,19
7,848	7,064	125,81	237,20	1,100	1,100	56,58	68,02
1,261	3,158	57,93	41,35	0,000	0,000	36,75	48,05
0,988	0,000	37,96	82,87	1,220	1,120	235,18	231,75
1,550	0,000	28,34	40,34	3,533	0,718	20,06	41,82
0,000	0,000	24,59	109,80	0,971	1,211	21,23	60,08
0,000	12,532	82,22	214,63	0,000	0,000	39,01	59,77
1,300	1,350	50,58	62,02	0,000	1,402	13,36	22,64

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**INTERLEUCINA -10**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,000	0,000	624,59	46,25	0,000	0,000	513,52	41,40
0,000	2,540	75,38	16,03	0,000	0,000	603,65	77,84
100,960	267,840	1072,43	737,35	0,000	0,000	451,65	37,57
308,900	216,810	381,95	90,81	0,000	0,000	553,90	132,49
23,400	30,950	464,13	32,08	0,000	0,000	462,53	29,50
1,820	0,000	575,36	23,45	0,000	0,000	378,18	39,20
2,590	1,710	80,35	26,40	0,000	0,000	767,42	22,61
0,000	0,000	685,26	46,25	0,000	0,000	583,43	16,87
0,000	0,000	603,12	23,38	8,330	6,310	497,56	36,96
0,000	1,170	475,04	121,31	15,780	12,490	501,89	115,97
0,000	0,000	482,43	17,87	0,000	2,540	86,38	17,03

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**TNF- $\alpha$**

<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	5,568	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,381	0,191	0,286
0,000	0,000	0,000	0,000	0,909	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,000	0,000	0,000	0,000	3,447	6,167	3,084	4,625
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório

**APÊNDICE D**  
**DADOS BRUTOS (7)**

<b>Estado antioxidante</b>							
<b>Grupo Salina (GS)</b>				<b>Grupo Glutamina (GG)</b>			
<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-0</b>	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>
0,573	0,773	1,630	1,505	0,287	0,283	1,380	1,250
0,810	0,825	1,810	1,315	0,795	0,795	1,735	1,550
0,768	0,758	1,475	1,535	0,878	0,898	1,810	1,785
0,817	0,818	1,725	1,675	0,690	0,670	1,495	1,540
0,760	0,800	1,760	1,600	0,846	0,840	1,645	1,775
0,880	0,804	1,745	1,660	0,646	0,650	1,625	1,495
0,770	0,770	1,585	1,650	0,725	0,785	1,415	1,530
0,640	0,640	1,065	1,145	0,700	0,705	1,400	1,330
0,740	0,940	1,685	1,725	0,743	0,943	1,755	1,795
0,870	0,870	1,730	1,700	0,845	0,845	1,680	1,695
1,300	1,250	1,615	1,610	0,598	0,578	1,660	1,710

**T-0 = Basal T-1 = Pré-operatório T-2 = Trans- operatório T-3 = Pós- operatório**

**ANEXO 1**

Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

**Of. N° 138/05**

Fortaleza, 01 de abril de 2005

**Protocolo COMEPE n° 44/05**

**Pesquisador responsável: Miguel Nasser Hissa**


**Dept°./Serviço: Hospital Universitário Walter Cantídio/HUWC/UFC**

**Título do Projeto: "Repercussões da infusão da L-alanil-Glutamina e da infusão contínua de insulina tran-eparatória sobre as concentrações séricas de metabólitos e controle glicêmico em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com perfusão extra-corpórea"**

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>a</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 31 de março de 2005.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Fernando A. Frota Bezerra  
Coordenador Adjunto do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/HUWC/UFC

## ANEXO 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Em duas vias firmado por cada participante-voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

***“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.”*** (Resolução nº 196/96-IV, do Conselho Nacional de Saúde).

Título do projeto: **Repercussões da infusão da L-Alanil-Glutamina pré-operatória e da infusão contínua de insulina trans-operatória sobre as concentrações séricas de metabólitos e controle glicêmico em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com perfusão extra-corpórea.**

#### Introdução

Você está convidado a participar de um projeto de pesquisa. Você foi escolhido como um candidato para este projeto porque você tem um alto risco para problemas cardiovasculares. Isto se baseia pelo fato de você ter sido indicado para cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio. Para que você participe é importante que você leia a descrição do estudo e o seu papel nele para que você decida se irá participar. Você também deve entender a natureza e riscos da participação, e fornecer o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

#### Propósito do estudo

Atualmente, sabe-se que pessoas que apresentam açúcar elevado no sangue após cirurgia cardíaca têm um risco alto para infecções, doenças cardiovasculares, incluindo ataque cardíaco, derrames cerebrais e até mesmo morte. Estudos recentes mostram que a diminuição, após a cirurgia, do nível de açúcar no sangue ao nível normal utilizando insulina ajuda a reduzir a chance destes problemas ocorrerem. Não há relatos ainda se essas pessoas submetidas a cirurgia cardíaca se tiverem um controle normal da taxa de açúcar no sangue **durante a cirurgia**, se beneficiaram de um risco menor para as complicações após a cirurgia. Outros estudos sugerem que a administração de uma proteína (alanina-glutamina) endovenosamente poderá melhorar o controle do açúcar no sangue podendo também reduzir o risco destes problemas.

Um Comitê de Ética em Pesquisa que assegura que este estudo não viola os direitos do indivíduo examinou e aprovou este projeto.

#### Procedimentos do Estudo a serem Seguidos

Se você concordar em participar neste estudo você: a) será questionado sobre problemas de saúde anteriores, sua saúde atual e medicações que utilizou e que utiliza; b) realizará um exame físico incluindo peso, altura, pressão sanguínea, frequência cardíaca.

Além disso, amostras de sangue serão colhidas antes, durante e após a cirurgia, num total aproximado de 20 a 30 ml (1 a 2 colheres de sopa) que serão usados para medir insulina,



outros hormônios, gorduras, marcadores de inflamação, contagem de células sanguíneas, e avaliar problemas cardiovasculares (coração).

O procedimento do estudo será feito da seguinte maneira: Os voluntários participarão de um dos 2 grupos:

Grupo 1 – será administrada uma solução de alanina-glutamina durante 3 horas antes da cirurgia em infusão venosa

Grupo 2 – será administrado soro fisiológico durante 3 horas antes da cirurgia em infusão endovenosa

Será determinado ao acaso, por um sistema aleatório de escolha (randomização) de qual grupo você participará. Isso significa que as chances de entrar em um ou em outro tratamento são iguais. Nem você, nem o coordenador de pesquisa, nem o seu médico saberão de que grupo estará participando. Em caso de uma emergência, seu médico poderá saber que tratamento(s) você está recebendo.

### **Riscos de Participação**

O estudo está testando, em pessoas de alto risco, se 2 terapias diferentes que podem impedir ataques cardíacos, derrames cerebrais, infecções ou morte devido a problemas cardiovasculares, que são as seguintes: a) alcançando e mantendo os níveis normais de glicose usando insulina e b) alanina-glutamina

O principal efeito colateral (indesejável) da insulina é a hipoglicemia ou nível baixo de açúcar no sangue. A hipoglicemia pode ser tratada rapidamente através da administração de solução de glicose. Se ignorada ou não tratada, o nível de açúcar no sangue abaixo do normal, por um período prolongado, pode levar a sérios efeitos colaterais, progredindo para coma ou morte

A L-alanina-glutamina está comercialmente disponíveis tanto como suplemento nutricional como medicação há vários anos.

### **Possíveis Benefícios de Participação**

A informação obtida da sua participação neste estudo pode mostrar o controle da taxa de açúcar durante a cirurgia cardíaca trará benefícios clínicos importantes para o paciente operado, com diminuição das complicações pós-operatórias e que uma ou ambas as medicações podem melhorar esse controle. Nenhum outro benefício de participação pode ser garantido.

### **Compensação**

A participação neste estudo ocorrerá sem qualquer custo para você. As visitas clínicas e medicações serão gratuitas. Nenhuma compensação financeira será dada pela sua participação.

### **Responsabilidade**

Deverei contar com a seguinte assistência: Dr. Miguel Nasser Hissa, endocrinologista (tel: 32146530 / 99945095), Dra. Patrícia Lobo Souza, cardiologista (tel: 99929846) e Dr. Marcos Antonio Gadelha Maia, cardiologista (tel: 99821834).

### **Direito de Retirar-se do Estudo**

A participação neste estudo é inteiramente voluntária; você não é obrigado a participar. Seu tratamento e a atitude de seu médico em relação a você não serão afetados se você decidir não participar neste estudo. Se você não quiser participar do estudo, isto não afetará

qualquer benefício que você possui. Se você decidir participar, você precisará assinar este documento para dizer que você está dando o seu consentimento.

Sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

A qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

### **Confidencialidade**

Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

**Você receberá uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e poderá pedir informações adicionais, a qualquer momento durante o estudo.**

O seu médico é o **Dr. Miguel Nasser Hissa**, que pode ser encontrado (a) no telefone **2146530**, a **Dra. Patrícia Lobo Souza**, (tel: **99929846**) e ou **Dr. Marcos Antonio Gadelha Maia** (tel: **99821834**).

Se você tiver perguntas a respeito dos seus direitos como um sujeito da pesquisa, você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – **COMEPE** – Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo ou através do telefone **3366 8346** ou fax **3281 4961**.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

### **Endereço do responsável pela pesquisa:**

Dr. Miguel Nasser Hissa

Rua Monsenhor Furtado 1438/ sala 101-103. Rodolfo Teófilo

Fones: 3214.6530 / 3242.8825 / 3224.9373 / 99945095 - telefones p/contato:

Nome: \_\_\_\_\_

(letras de forma)

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

Testemunha (Se necessário)

Nome: \_\_\_\_\_

(letras de forma)

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

Pesquisador

Nome: \_\_\_\_\_

(letras de forma)

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