

Resposta metabólica ao trauma

Metabolic response to trauma

Aldo Cunha Medeiros¹, Antônio Medeiros Dantas Filho²

1. Full Professor, Chairman, Nucleus of Experimental Surgery, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN, Brazil.

2. Associate Professor, Department of Surgery, UFRN, Natal-RN, Brazil.

Review performed at Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Brazil.

Financial support: none.

Conflict of interest: None.

Correspondence address: Department of Surgery, UFRN, at Ave. Nilo Peçanha 620, Natal, RN, Brazil.

E-mail: cirurgex.ufrn@gmail.com

Submitted: July 03, 2017. Accepted, after review: August 5, 2017.

ABSTRACT

Purpose: This review aimed to discuss the details of metabolic response to surgical trauma for medical students. All of them should know to manage these situations and patients should be treated accordingly. **Methods:** A review of medical literature was performed in databases Pubmed, Web of Sciences and SciElo, using the key words posttraumatic metabolism, trauma response, hormone response, stress response, trauma, surgery. Stress caused by events such as surgical trauma including endocrine, metabolic and immunological changes were discussed. **Results:** This review confirmed that stress hormones and cytokines play a role in these reactions, ultimately leading to greater catabolic effects. Some characteristic response that occurs in trauma patients were identified, such as protein and fat consumption body fluids and electrolytes loses, because of hypermetabolism in the early period. The oxygen and energy requirement increases in proportion to the severity of trauma. These responses are important in determining metabolic and nutritional support in the postoperative period. The insulin resistance occurs, and free fatty acids are primary sources of energy after trauma. Surgical stress results in a reduction in protein synthesis and moderate protein degradation. In severe trauma, burns and sepsis an increased protein degradation is observed. This knowledge is important in early postoperative, when surgeon

must administer glucose to surgical patients during fasting to reduce proteolysis and to prevent loss of muscle mass. We stated that it is important to reduce the catabolic response to get faster healing and a balanced metabolism with minimum loss.

Keywords: Post traumatic metabolism. Stress response. Trauma response. Trauma. Surgery.

RESUMO

Objetivo: A presente revisão teve como objetivo discutir os detalhes da resposta metabólica ao trauma cirúrgico para estudantes de medicina. Todos devem saber reconhecer as reações ao trauma e os pacientes devem ser corretamente tratados no pós-operatório. **Métodos:** Uma revisão da literatura médica foi realizada nos bancos de dados eletrônicos Pubmed, Web of Sciences e SciElo, usando as palavras-chave: metabolismo pós-traumático, resposta ao trauma, resposta hormonal, resposta ao estresse, trauma, cirurgia. O estresse causado pelo trauma cirúrgico, incluindo alterações endócrinas, metabólicas e imunológicas foram discutidos. **Resultados:** Esta revisão confirmou que hormônios do estresse e citocinas desempenham um papel importante no pós-operatório, ao exercerem seus efeitos catabólicos. Foram descritas as respostas características que ocorrem em pacientes operados: consumo de proteína e lipídios e alterações nos fluidos corporais e eletrólitos, decorrentes do hipermetabolismo no período pós-operatório inicial. O maior consumo de oxigênio e energia aumenta em proporção à gravidade do trauma. Essas respostas são importantes na determinação do suporte metabólico e nutricional no pós-operatório. O efeito das alterações metabólicas da insulina, isto é, o desenvolvimento de resistência à insulina e o uso de ácidos graxos livres são fontes primárias de energia após o trauma. O estresse cirúrgico e o trauma resultam em redução na síntese protéica e na degradação moderada da proteína. Em trauma grave, queimaduras e sepse, observa-se aumento da degradação protéica. Este conhecimento é importante no início do pós-operatório, quando o cirurgião deve administrar glicose a pacientes cirúrgicos durante o jejum, com o propósito de reduzir a proteólise e prevenir a perda de massa muscular. Tudo deve ser feito para reduzir a resposta catabólica e consequentemente obter cicatrização mais rápida e um metabolismo equilibrado com perda mínima.

Descritores: Metabolismo. Resposta ao estresse. Trauma cirúrgico.

INTRODUÇÃO

O estresse cirúrgico pode determinar o sucesso ou o fracasso de uma operação. O trauma cirúrgico é muitas vezes negligenciado em termos de mortalidade, morbidade e custos. Todos os anos, são realizadas centenas de milhões de intervenções cirúrgicas importantes e, dependendo do país e da instituição, até 4% dos pacientes morrerão antes de deixar o hospital, até 15% terão morbidade pós-operatória grave e 5 a 15% serão readmitidos dentro de 30 dias por complicações. Estas percentagens equivalem a cerca de 1.000 mortes e 4.000 complicações graves a cada hora, e estima-se que 50% possam ser evitáveis¹.

Sempre que ocorre uma agressão ao organismo humano, qualquer que seja a causa ou mecanismo, desencadeia-se um complexo conjunto de respostas que são iniciadas imediatamente, necessárias para manter a homeostase e a vida. Não importa se a agressão foi provocada por trauma cirúrgico, hemorragia, ação de endotoxinas, anestesia, aparelhos para sustentação da vida ou lesão traumática por acidente ou arma. A resposta será a mesma, variando a intensidade, pois "os tecidos vivos não conhecem a doutrina da intenção".

As reações ao trauma são desencadeadas por vários componentes, tais como perda sangüínea, lesão tecidual, ansiedade e dor. A infecção e o jejum prolongado são fatores que podem contribuir para reiniciar ou agravar os eventos da resposta orgânica. A extensão e a magnitude da resposta dependem da intensidade do trauma, como pode ser observado quando se trata de paciente submetido a operação eletiva, em comparação com o paciente vítima de lesão por trauma acidental¹. Neste último caso, tudo ocorre de maneira não planejada e descontrolada, sendo os tecidos dilacerados, esmagados, avulsionados e contaminados. A perda associada de volume sanguíneo geralmente é substancial, levando ao déficit de perfusão que, se prolongado, pode provocar deterioração celular e morte de tecidos. Dor, excitação e medo estão sempre presentes e algumas vezes são muito intensos.

Como uma consequência, a magnitude das respostas fisiológicas às grandes lesões acidentais é considerável².

Para efeito de comparação, o trauma tecidual eletivo que é provocado na sala de operações é calculado, planejado e monitorizado. Embora a cirurgia eletiva cause dor, interrompa a ingestão de alimentos e geralmente se associe à ressecção de órgãos e tecidos, o tratamento perioperatório procura atenuar as reações subseqüentes³. Consequentemente, as respostas fisiológicas à cirurgia eletiva são de menor magnitude, menor morbidez e mortalidade do que no trauma acidental³.

DEFINIÇÕES

Catabolismo - Este termo descreve destruição tecidual, especialmente a degradação de proteínas da massa corporal magra. É característico da resposta à lesão e pode determinar uma série de complicações, na dependência da intensidade da perda proteica⁴ (Tabela 1).

Tabela 1 - Complicações e mortalidade associadas à perda de massa corporal magra após trauma.

Massa corporal magra (% do total)	Complicações (Relacionadas com perda de massa magra)	Mortalidade associada (%)
Perda de 10%	Diminuição da imunidade, aumento da infecção	10
Perda de 20%	Diminuição da cicatrização, fraqueza, infecção	30
Perda de 30%	Confinamento ao leito, escaras de decúbito, pneumonia, incapacidade para cicatrizar feridas	50
Perda de 40%	Morte, usualmente por pneumonia	±100

Anabolismo - Descreve a síntese tecidual, em particular a síntese de proteína da massa magra, que é essencial para a cicatrização das feridas e para os mecanismos de defesa pós-trauma. A atividade anabólica crescente é crítica para o controle da resposta ao trauma.

Hypermetabolismo – Significa um aumento na atividade metabólica, além da resposta metabólica normal, implicando num grande aumento na demanda de energia.

Perda de peso não intencional – Embora seja a perda de proteína corporal a principal responsável pela morbidez, a perda de peso não intencional tem-se tornado, nos pós-operatórios, um marcador padrão para o grau de desnutrição proteica. A perda de 10% do peso corporal normal no período de seis meses ou de 5% no período de 30 dias é a definição para a perda de peso que produz um significativo risco à saúde. Este grau de perda de peso infelizmente é muito comum, especialmente nos pacientes submetidos ao trauma cirúrgico ou por lesão acidental (Tabela 2).

Tabela 2 - Incidência da perda de peso não intencional após trauma (> 10% do peso)

Traumas	Incidência
Grandes queimaduras e grandes traumas	80%
Trauma espinhal	80%
Reabilitação pós- traumas médios	20 a 40%
Reabilitação em pacientes externos	25%

Jejum – É um processo comum no doente operado ou traumatizado, no qual há uma ingestão inadequada de nutrientes em relação à demanda. Se prolongado, resultará em desnutrição. Um homem normal pode-se adaptar à ingestão insuficiente, reajustando a utilização de nutrientes da reserva do próprio organismo. Conseqüentemente, os efeitos deletérios no metabolismo, na cicatrização e na função dos órgãos, podem não ser evidentes por vários dias. Nesse particular, o mecanismo de defesa mais importante é a economia de proteínas⁵. No jejum prolongado a maior parte da energia (90 a 95%) provem das gorduras e apenas 5% das proteínas.

A importância das mudanças na composição corporal no pós-operatório

Para melhor compreender o impacto da perda de massa magra (proteína) e a utilização normal e anormal de proteínas e gorduras, torna-se necessário o conhecimento da

composição normal do corpo^{6, 7} (Tabela 3). O ser humano é constituído de massa magra e massa gorda, sendo que toda a proteína corporal está contida no compartimento de massa magra. Entretanto, nenhum estoque de proteína está disponível para utilização como fonte de energia, uma vez que as moléculas proteicas têm um papel na manutenção da homeostase. Esse fato implica em que a perda de qualquer quantidade de proteína é prejudicial, levando a complicações e desnutrição. As proteínas entram na composição da estrutura das células do músculo, das vísceras, hemácias, tecido conjuntivo, das enzimas, dos anticorpos e de muitas outras estruturas essenciais à vida.

Tabela 3 - Os componentes e as características da composição corporal: massa magra e massa gorda

Massa gorda (25%)	Massa magra (75%)
Puro estoque de energia	70% água
Metabolicamente inativa	20% proteína
Contraí se a demanda de energia excede a ingestão	10% minerais
Expande se a entrada de energia está em excesso	Metabolicamente ativa
Calorias estocadas: 150.000 Kcal	Essencial para a sobrevivência Estoque potencial: 40.000 Kcal
Total de proteínas	Estão contidas em:
Músculo 60%	Todos os músculos esqueléticos e lisos
Visceral 20%	Colágeno, estrutura celular,
Tecido conjuntivo 15%	Enzimas, anticorpos,
Outras proteínas essenciais 5%	Fatores de crescimento e proteínas viscerais

A gordura representa 20 a 30% da massa corporal. Sua principal função é servir como reserva calórica. O grau de morbidez induzida pela desnutrição depende fundamentalmente da perda de massa magra (proteica). Quando ocorre apenas o jejum, a massa proteica é preservada. Na presença de lesão traumática e/ou de infecção a resposta ao estresse é ativada, podendo levar a uma rápida perda de proteínas.

Resposta catabólica

A extensão do aumento da demanda metabólica varia com o grau da lesão^{8, 9}. Uma cadeia de reações pode ser observada após o trauma, a infecção e a inflamação, devida aos diferentes graus de manifestação da resposta do paciente ao estresse. Essa resposta metabólica anormal é iniciada por fatores originados nas feridas ou na infecção e tem continuidade pela liberação sistêmica de hormônios relacionados ao estresse. A magnitude da inflamação sistêmica é dependente não apenas do grau e persistência do fator lesivo inicial, mas também da capacidade própria do paciente de reagir às lesões. Essa capacidade é geneticamente pré-programada⁸.

Ocorre um aumento da atividade metabólica e do trabalho celular no local da lesão. O doente terá que reabsorver tecidos lesados e desvitalizados, bem como esses mesmos tecidos perdidos serão reparados. As feridas consomem grandes quantidades de energia durante o processo de cicatrização, tanto pela grande população de células inflamatórias, quanto em decorrência da síntese de colágeno pelos fibroblastos¹⁰. Enquanto a atividade catabólica se prolonga, a atividade anabólica normal, necessária para a síntese proteica, estará diminuída. Desse modo, não há anabolismo compensatório para contrabalançar o estímulo catabólico¹⁰.

A utilização de nutrientes durante a resposta ao trauma é essencialmente diferente daquela encontrada no paciente não lesado, apenas submetido a jejum, onde 90% das calorias provém dos estoques de gorduras e apenas 5 a 8% são derivadas das proteínas^{11,12}. Na resposta ao trauma, aproximadamente 30% das calorias provém da massa de proteínas endógenas e apenas 50% das gorduras. Esse consumo das proteínas como combustível é o resultado direto do estímulo hormonal do estresse, que resulta em gliconeogênese com produção de glicose. A fonte para a produção de glicose provem dos aminoácidos que são convertidos no fígado em alanina e finalmente em glicose¹⁰.

RESPOSTA NEUROENDÓCRINA

A resposta ao trauma operatório ou ao trauma acidental tem dois componentes - um neurohormonal e um inflamatório. Esses fatores atuam juntos para determinar a magnitude da resposta. Os principais hormônios envolvidos são as *catecolaminas*, as *corticosteróides* e o *glucagon*. O componente inflamatório da lesão envolve a liberação local de citocinas e a ativação sistêmica de cascatas humorais envolvendo complemento, eicosanoides e fatores ativadores de plaquetas. Esses mediadores promovem a cicatrização das feridas pela estimulação da angiogênese, migração de leucócitos e de fibroblastos. Em casos de cirurgia eletiva a resposta local é confinada à ferida e uma significativa quantidade desses mediadores não ganham acesso à circulação sistêmica. Após uma lesão acidental envolvendo grande destruição tecidual ou hipotensão prolongada levando a lesão celular, uma grande quantidade dessas substâncias é produzida localmente e ganha a circulação sistêmica. Como consequência, células de outros tecidos, tais como as células de Kupffer no fígado, podem ser ativadas para produzir esses mediadores. Tais reações podem contribuir para uma resposta sistêmica intensa, na qual esses mediadores causam efeitos lesivos, tais como hipotensão e disfunções orgânicas à distância¹³.

Ação hormonal

Logo após o trauma, inicia-se a ação dos hormônios glucagon, glicocorticóides e epinefrina. O eixo simpaticoadrenal ajuda a manter a pressão arterial e o fluxo sanguíneo, necessários para a normalidade do sistema cardiovascular.

Cortisol – Surge, após os traumatismos físicos, uma característica elevação dos níveis sanguíneos de cortisol, que é paralela ao aumento do hormônio corticotrófico (ACTH), atingindo valores máximos entre quatro a doze horas¹³. Quando a lesão é de pequena extensão, especialmente nas operações eletivas não complicadas, os níveis de cortisol voltam rapidamente ao normal. Nos casos de lesões extensas e prolongadas, especialmente

naquelas em que ocorre a infecção, os níveis sangüíneos e urinários de cortisol permanecem elevados por semanas ou meses. Em doentes em uso prolongado de corticosteróides por doenças crônicas, não ocorre o aumento sérico do cortisol do período pós-operatório. Esses pacientes freqüentemente apresentam problemas hemodinâmicos, caracterizados por hipotensão e choque. Nesses casos, é imprescindível a administração de doses adequadas de cortisona nos períodos pré, trans e pós-operatório. O cortisol mobiliza os aminoácidos do músculo esquelético e estimula a gliconeogênese hepática. Ao mesmo tempo, ele inibe a captação de aminoácidos e a síntese proteica¹⁴.

Catecolaminas – (adrenalina e noradrenalina) aumentam seus níveis sangüíneos de modo significativo após o trauma. Após a operações de grande porte, os níveis séricos elevam-se acentuadamente, permanecendo assim por 12 a 24 horas, na dependência do tamanho do trauma¹⁶. Estimulam a glicólise hepática, a glicogenólise e a gliconeogênese e aumentam a produção de lactato a partir dos tecidos periféricos (músculo esquelético)¹⁵. Aumentam a liberação de aminoácidos pelo tecido muscular, aumentam a atividade metabólica, estimulam a lipólise e a liberação de ácidos graxos¹⁵. Entre as atividades hormonais, as catecolaminas deprimem a secreção de insulina e estimulam a hipófise a produzir maior quantidade de ACTH. Do ponto de vista hemodinâmico, elas provocam estimulação cardíaca e a vasoconstrição¹⁶.

Glucagon – É liberado pelas células alfa do pâncreas endócrino através de estímulos simpáticos e pela hipoglicemia. A elevação do glucagon persiste até que o doente se restabeleça. Na fase hipermetabólica do trauma, o glucagon exerce um potente efeito na glicogenólise e na gliconeogênese hepática, sinalizando os hepatócitos para produzirem glicose a partir dos estoques de glicogênio hepático e de outros precursores. Tem atividade lipolítica, estimulando a liberação de ácidos graxos livres e glicerol pelo tecido adiposo¹⁷.

Insulina – Liberada pelas células beta do pâncreas, sua secreção e ações são inibidas na fase aguda pós-trauma, possivelmente pela ação das catecolaminas¹⁸. O grau de hipoinsulinemia correlaciona-se com a gravidade e a extensão do trauma. Como resultado, haverá

insulinemia desproporcionalmente baixa com relação à glicemia. Existe um aumento da excreção urinária, sugerindo que mais insulina é perdida ou menos insulina é degradada pelos rins. Sua meia vida está diminuída no período pós-traumático.

A consequência da hipoinsulinemia é que a glicemia tende a manter-se elevada e os doentes não suportam grandes reposições de glicose, surgindo uma situação semelhante ao diabetes¹⁹. Nos pacientes previamente diabéticos existe um agravamento desta condição no pós-operatório. A insulina é o principal hormônio anabolizante, promovendo o armazenamento de glicose e ácidos graxos, assim como a deposição de aminoácidos nas proteínas musculares. No período pós-traumático a deficiência de secreção de insulina, concomitante à ação das catecolaminas, glucagon e cortisol, promovem a mobilização de glicose, aminoácidos e proteínas, elevando seus níveis circulantes²⁰.

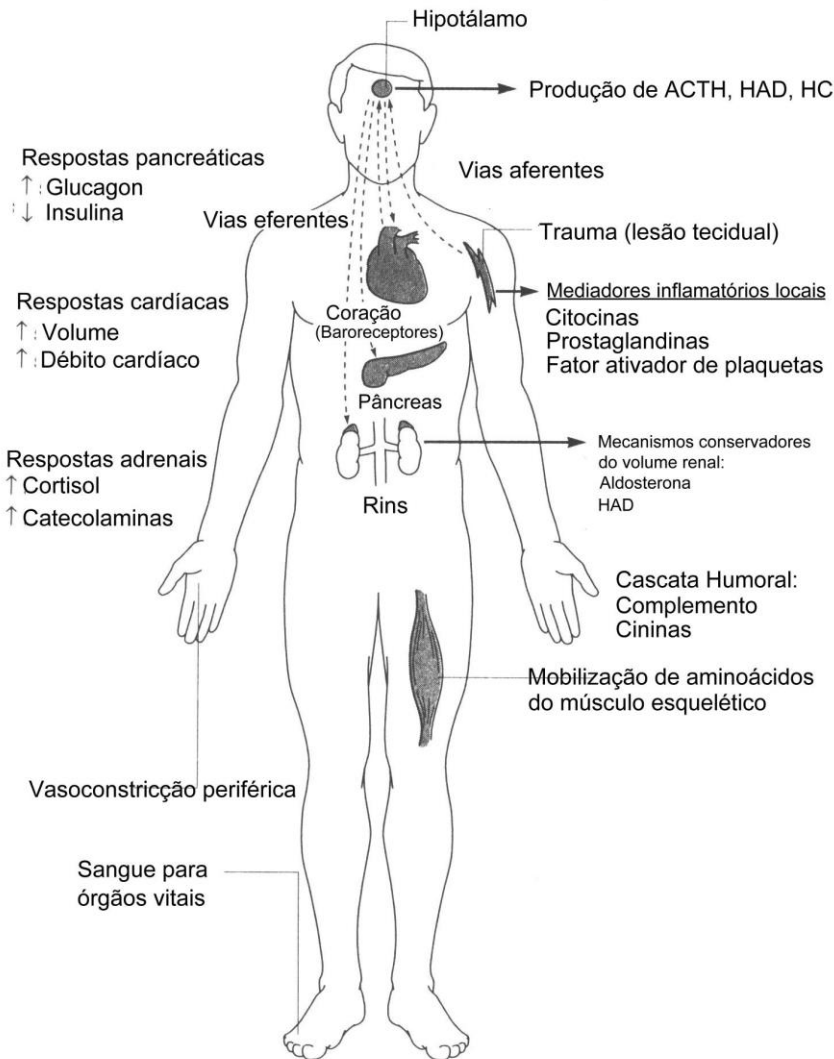
Aldosterona – Liberada pela córtex supra-renal, a aldosterona contribui para baixar os níveis de potássio sérico. Durante a fase pós-traumática provoca a troca do potássio e hidrogênio plasmático pelo sódio, retendo esse elemento, contribuindo para a retenção da água e reabsorção de bicarbonato e, conseqüentemente, para o aumento da volemia.

Hormônio antidiurético (HAD) – Nos casos de grandes traumas, sua secreção chega a elevar-se 50 vezes, em especial no início da anestesia e das operações. Os níveis caem rapidamente após o trauma, normalizando-se em 4 dias em média. Suas ações são osmorreguladoras, vasoativas e metabólicas. Provoca reabsorção de água livre dos túbulos distais e coletores dos rins, vasoconstrição esplâncnica intensa em casos de hemorragia e hipovolemia súbitas, bem como estimulação da gliconeogênese hepática.

Hormônio do crescimento – Ocorre estimulação da secreção desse hormônio, relacionada com a hipoglicemia do jejum pós-traumático, baixa de ácidos graxos séricos, hipovolemia, aumento dos níveis de aminoácidos e ACTH. Sua concentração permanece elevada por 24 horas e aos poucos retorna ao normal. As principais conseqüências são: aumento da glicemia por inibição de transporte no fígado e no músculo esquelético, elevação de ácidos graxos no plasma, estimulação da lipólise, potenciação das catecolaminas, e o acúmulo de nitrogênio

pela síntese proteica nos músculos e no fígado. Sua ação preponderante no metabolismo protéico é anabólica e no dos carboidratos e lipídios é catabólica²¹.

Hormônios tireoideanos – Nos traumas é nítido o aumento sérico de T-3, a molécula biologicamente ativa. Entretanto, a redução do nível de T-4 livre em pacientes críticos, traumatizados ou queimados, é citada como um mau prognóstico, associada a alta mortalidade. Sua ação no metabolismo significa uma capacidade de aumentar o consumo de oxigênio e produzir calor, por aumentar a oxigenação da glicose, gliconeogênese, glicogenólise, proteólise e lipólise. A infusão desses hormônios em indivíduos normais reproduz muitas das alterações metabólicas que são características da resposta ao trauma²². (Figura 1).



Ação das citocinas – As citocinas, que são produzidas tanto pelas células endoteliais do local da lesão, quanto por diversas células imunes do organismo, exercem importantes efeitos na resposta ao trauma²³. As que desempenham os papéis mais importantes na regulação da resposta metabólica ao trauma são: fator de necrose tumoral- α (FNT- α)²⁴, interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e interferon (IFN)²⁵. Esses polipeptídeos produzidos pelo organismo em resposta ao trauma ou à necrose tecidual, bacteriemia ou endotoxemia, induzem respostas adaptativas e respostas adversas. Quanto maior a lesão produzida pelo trauma, maior a produção de citocinas. Respostas adversas como hipotensão e disfunção de órgãos podem ocorrer. Lesões teciduais e necrose produzidas por alta

concentração de FNT- α ocorrem por seus efeitos na microcirculação, que produzem intensa inflamação, isquemia a necrose hemorrágica. O FNT- α é considerado o mediador primário dos efeitos sistêmicos da endotoxina, produzindo anorexia, febre, taquipnéia, taquicardia e hipotensão. É produzido primariamente pelos macrófagos, linfócitos, células de Kupffer e por outras células²⁶.

A IL-1, à semelhança do FNT, tem uma variedade de atividades proinflamatórias. A infusão de pequena dose de IL-1 causa febre, neutrofilia, estímulo à síntese hepática de proteínas, anorexia, liberação de ACTH, glicocorticóides e insulina. Em altas doses, IL-1 induz hipotensão, leucopenia, lesão tecidual e morte semelhante ao choque séptico²⁷.

IL-6 é o mediador primário da alteração da síntese proteica pelo fígado. Níveis elevados de IL-6 são encontrados na circulação de pacientes com infecção, lesões traumáticas e câncer²⁸.

FASES DA RESPOSTA AO TRAUMA

Na recuperação das lesões cirúrgicas e não cirúrgicas, onde ocorrem mudanças endócrinas e metabólicas bem definidas, observa-se o desenvolvimento de um processo dinâmico no qual o paciente evolui, modificando diariamente o equilíbrio fisiológico. Consequentemente, o quadro clínico também se altera, através da sintomatologia claramente observada no pós-operatório. Observa-se uma evolução clínica determinada por alterações num primeiro momento catabólicas agudas, seguidas por um período bem mais prolongado de volta à normalidade, onde predomina o anabolismo com participação de componentes da restauração (Quadro - 1).

Quadro 1 - Ações estimulantes e inibidoras dos hormônios liberados em decorrência do trauma.

PARTICIPAÇÃO DOS HORMÔNIOS NA RESPOSTA DO TRAUMA						
CATECOLAMINAS	CORTISOL	GLUCAGON	INSULINA	ALDOSTERONA	HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO	HORMÔNIO DO CRESCIMENTO
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Estimula: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Produção de lactato ▪ Glicólise ▪ Glicogenólise ▪ Glicogênese ▪ Liberação de aminoácidos ▪ Liberação de ácidos graxos ▪ Hipófise produz mais ACTH ▪ Contratilidade cardíaca ▪ Vasoconstrição ▪ Broncodilatação Inibe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síntese proteica ▪ Secreção de insulina 	Mobiliza aminoácido dos músculos Estimula glicogênese Inibe síntese proteica Inibe lipogênese	Estimula: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicogenólise ▪ Glicogênese ▪ Lipólise ▪ Hiperglicemia ▪ Vasodilatação ▪ Débito cardíaco Inibe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Secreção e ação inibidas pelas catecolaminas. ▪ Aumenta excreção urinária ▪ Meia vida diminuída 	Estimula: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eliminação de potássio ▪ Retenção de sódio ▪ Retenção de água ▪ Aumento de volemia ▪ Reabsorção de bicarbonato 	Secreção eleva-se 50x Estimula: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reabsorção de água ▪ Vasoconstrição esplâcnica ▪ Gliconeogênese hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inibição de insulina ▪ Aumento da glicemia ▪ Estimulação da lipólise ▪ Potenciação das catecolaminas ▪ Acúmulo de nitrogênio ▪ Anabolismo proteico ▪ Catabolismo lipídico e glicídico.

Fase catabólica

Começa no período intraoperatório, quando ocorre progressiva elevação do nível de catecolaminas, vasoconstrição periférica e diminuição da temperatura corporal, provocadas desde o estresse emocional da admissão hospitalar, anestesia, ato operatório até o período pós-operatório de dois a quatro dias. No intraoperatório ocorre diminuição do consumo de oxigênio, diminuição do débito cardíaco, elevação do nível de glucagon, redução do nível de insulina, diminuição do cortisol e elevação da glicemia²⁹.

No pós-operatório imediato a glicemia tem uma tendência a voltar ao normal, em razão da intensidade da glicogenólise e da gliconeogênese. Há redução do lactato e piruvato e os níveis de ácidos graxos livres aumentam progressivamente. A insulinemia permanece normal ou levemente elevada e o consumo de oxigênio aumenta acentuadamente, acompanhando o aumento do débito cardíaco e o aumento da temperatura corporal em 1 a 2°C. Esse aumento do consumo de oxigênio é possível graças à maior eliminação de gás carbônico pelos pulmões. Em virtude da elevação do cortisol e da instalação dos mecanismos inflamatórios, é característica a diminuição ou o desaparecimento dos eosinófilos da circulação³⁰.

Clinicamente, nesta fase catabólica os pacientes apresentam palidez (ação das catecolaminas), frio, tremores, ansiedade, sudorese, taquicardia, taquipnéia, hipotermia, letargia e aumento da sensibilidade à dor. Surgem anorexia, sonolência, apatia, hiporreflexia, hipotonia muscular, aperistalse ou íleo adinâmico, alterações decorrentes das intensas transformações hormonais pós-trauma.

Ocorre oligúria com densidade urinária elevada, decorrente da hipovolemia provocada pelas perdas sangüíneas, drogas anestésicas e descarga neurohormonal. A oligúria deve ser evitada por uma adequada reposição hidroeletrólítica desde o pré-operatório imediato, uma vez que os pacientes poderão permanecer em jejum prolongado, podem apresentar anemia, diarréia, hipotroteinemia, uso de diuréticos e outras intercorrências

inerentes ao tratamento cirúrgico. Outras medidas para minimizar as alterações metabólicas dessa fase incluem: emprego de analgésicos, ansiolíticos, reposição de hemácias e proteínas, dieta hipercalórica, administração de glicose e antibióticos, quando indicados.

Fase anabólica

Tem como principal característica a volta à normalidade dos hormônios aumentados na fase catabólica, ressaltando-se o retorno da insulinemia a seus níveis normais. Observa-se uma verdadeira inversão metabólica, que não é brusca. Gradativamente evolui desde a volta da positividade do balanço de sódio, em seguida o do potássio e finalmente o balanço do nitrogênio.

Essa fase tem um período inicial que pode ser chamado anabolismo protéico, com duração média de 2 a 5 semanas, caracterizando-se pela ressíntese das perdas musculares e recuperação da força muscular⁵. Terminado esse período, que é variável conforme a magnitude do trauma, inicia-se o anabolismo lipídico, que dura até seis meses, coincidindo com a consolidação da cicatrização das feridas. A ferida operatória sem complicações segue uma evolução metabólica peculiar, paralela às alterações metabólicas sistêmicas. Na etapa inflamatória inicial, em que o colágeno é imaturo e sem resistência, é importante a permanência das suturas para manter as bordas dos tecidos unidos. Segue-se um período de fibroplasia com deposição de colágeno, que coincide com o início da fase de anabolismo protéico, em torno do 7º dia pós-operatório¹⁰. A ferida adquire resistência suficiente para que os pontos possam ser retirados.

Nessa fase anabólica passa a ocorrer diurese profusa, por vários motivos: desaparece o período de atividade antidiurética, o sódio retido passa a ser eliminado, o edema traumático está sendo reabsorvido e a água desse edema está sendo eliminada. A tendência à hiperglicemia desaparece e os níveis plasmáticos de sódio e potássio se normalizam.

No início da fase anabólica verifica-se a ressíntese do glicogênio hepático e muscular e a recuperação do peso, perdido com a operação. Nos pacientes com tendência a obesidade, quando se instala a fase lipídica, que dura até seis meses no pós-operatório, volta o apetite às vezes de forma exagerada, havendo necessidade de orientação dietética.

Na fase anabólica os operados devem ser estimulados a uma dieta hiperproteica, exercícios físicos moderados no início e de liberação gradual, com várias finalidades: profilaxia de trombose venosa profunda pelo sedentarismo, melhora da capacidade respiratória, contrabalançar a tendência à obesidade e combater a dislipidemia.

Alterações imunológicas pós-trauma

O trauma cirúrgico ou acidental de grande porte é ameaçador não apenas pela agressão em si, mas também pelas alterações imunológicas subseqüentes. Complicações inflamatórias ou infecciosas podem resultar em sepse e falência de múltiplos órgãos (FMO), responsáveis por mortalidade em torno de 80%³¹. As principais razões para essas complicações pós-traumáticas são: necrose tecidual, choque, translocação bacteriana, sepse e depressão do sistema imunológico³².

Através da liberação intensiva de várias citocinas, os linfócitos e os macrófagos contribuem para a gravidade da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)³³. Tal resposta inflamatória resulta de uma reação imune descontrolada, com ativação de mecanismos inespecíficos que induzem um processo autodestrutivo. Esse processo sistêmico pode resultar na disfunção de órgãos que não seriam afetados pelos mecanismos do trauma³⁴.

A resposta imunológica ao trauma grave começa minutos depois da agressão e é caracterizada pela ativação imediata dos monócitos. Esta ativação provoca o aumento da síntese e liberação de vários mediadores inflamatórios³⁰.

Mediadores próinflamatórios: FNT- α , IL-1, IL-6, IL-8.

Mediadores antiinflamatórios: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, Fator de crescimento transformador- β .

Sob condições fisiológicas, existe um balanço entre citocinas proinflamatórias e antiinflamatórias, que é facilmente desfeito sob condições adversas. Dependendo da intensidade do trauma e da duração da hipotensão, pode ser observada uma resposta inflamatória localizada para dar início à cicatrização, ao mesmo tempo que induz o processo inflamatório generalizado. Os macrófagos ativados também influem na gravidade da resposta inflamatória. A resposta imunológica ao trauma pode induzir a SRIS e a FMO, que são observadas em 30% de todos os pacientes traumatizados e resultam numa mortalidade de 80%³⁰. Em virtude da resposta inflamatória sistêmica, os órgãos diretamente afetados pelo trauma podem falhar, sendo mais freqüente a falência de órgãos à distância. Consequentemente, a FMO pode ser considerada a maior complicação do trauma grave, acidental ou não, e do choque hemorrágico³⁰.

No pós-operatório e em decorrência do trauma acidental, fraturas e choque hemorrágico, uma significativa depressão das funções imunológicas de origem celular e humoral tem sido descrita³⁰. Consequentemente, há um grande risco de complicações sépticas após o choque que se segue a essas condições adversas³⁵. Podem ser observadas as seguintes alterações das funções imunológicas específicas e não específicas:

Funções imune específicas:

- Linfopenia, diminuição da proliferação das células B e T,
- Diminuição da atividade das células *natural killer*
- Baixa produção de linfocinas (IL-2, IL-3)
- Aumento da produção de IL-4 e IL-10

Funções imune não específicas

- Monocitose
- Aumento da IL-6
- Depressão da função dos granulócitos

Vários hormônios podem influenciar a imunidade dos pacientes vítimas de trauma. A melatonina e a prolactina exercem efeitos protetores, enquanto esteroides sexuais masculinos podem deprimir as funções imunológicas³⁵ (Tabela 4).

Tabela 4 - Hormônios com potencial imuno-modulador

Hormônio	Efeitos imunológicos
Melatonina	Estimulação da imunidade celular; melhora da sobrevida na sepse polimicrobiana.
Prolactina	Idem
Testosterona	Deprime a função imune pós-traumática
Serotonina	Melhora a função dos granulócitos (dose dependente)

REFERÊNCIAS

1. Kim PK, Deutschman CS. Inflammatory responses and mediators. *Surg Cl North Am.* 2000;80: 885-894.
2. Molina PA, Ajmal M, Abumrad NN. Energy metabolism and fuel mobilization: from the perioperative period to recovery. *Shock* 1998;9:241-248.
3. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomized prospective study. *Eur J Surg* 2000; 166:540-544.
4. Rixen D, Siegel JH. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. *J Trauma* 2000; 49:392-403.
5. Streat SJ, Plank LD, Hill GL. Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. *World J Surg.* 2000 Jun;24(6):655-63.
6. Ryan ED, Shea NW, Gerstner GR, et al. The influence of subcutaneous fat on the relationship between body composition and ultrasound-derived muscle quality. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;27:1-4.
7. Störchle P, Müller W, Sengeis M, et al. Standardized ultrasound measurement of subcutaneous fat patterning: high reliability and accuracy in groups ranging from lean to obese. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(2):427-438.

8. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;30(3):153-9.
9. Wallace J, Schwartz R. Involuntary weight loss in older outpatients: incidences and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:329-337.
10. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty.* 2009;9:e9.
11. Holmes CJ, Plichta JK, Gamelli RL, Radek KA. Dynamic Role of Host Stress Responses in Modulating the Cutaneous Microbiome: Implications for Wound Healing and Infection. *Adv Wound Care.* 2015 Jan 1;4(1):24-37.
12. Graham D, Becerril-Martinez G. Surgical resilience: a review of resilience biomarkers and surgical recovery. *Surgeon.* 2014 Dec;12(6):334-44.
13. Fragkaki I, Thomaes K, Sijbrandij M. Posttraumatic stress disorder under ongoing threat: a review of neurobiological and neuroendocrine findings. *Eur J Psychotraumatol.* 2016;7:30915.
14. O'Connell IP, Barton RN, Horan MA, Maycock PF. Disrupted cortisol-ACTH relationships in elderly women given corticotriphin-released hormone two weeks after proximal femur fracture. *Clin Endocrinol* 2000;52:51-9.
15. Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Mechanism of hepatocellular dysfunction during sepsis: the role of gut-derived norepinephrine. *Int J Mol Med.* 2000;5:457-65.
16. Schmid A, Halle M, Stutzle C, et al. Lipoproteins and free plasma catecholamines in spinal cord injured men with different injury levels. *Clin Physiol.* 2000;20:304-10.
17. Pidcoke HF, Baer LA, Wu X, et al. Insulin effects on glucose tolerance, hypermetabolic response, and circadian-metabolic protein expression in a rat burn and disuse model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(1):R1-R10.
18. Nakazawa H, Yamada M, Tanaka T, et al. Role of protein farnesylation in burn-induced metabolic derangements and insulin resistance in mouse skeletal muscle. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116633.
19. Soliman M. Insulin treatment before resuscitation following hemorrhagic shock improves cardiac contractility and protects the myocardium in the isolated rat heart. *J Emerg Trauma Shock.* 2015;8(3):144-8.
20. Chen Q, Yu W, Shi J, et al. Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats. *J Inflamm.* 2014;11:18-22.

21. Zgaljardic DJ, Guttikonda S, Grady JJ, et al. Serum IGF-1 concentrations in a sample of patients with traumatic brain injury as a diagnostic marker of growth hormone secretory response to glucagon stimulation testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):365-9.
22. wiecien J, Jarosz B, Urdzikova LM, Rola R, Dabrowski W. Subdural infusion of dexamethasone inhibits leukomyelitis after acute spinal cord injury in a rat model. *Folia Neuropathol*. 2015;53(1):41-51.
23. Berguer R, Bravo N, Bowyer M, Ferrick D. Measurement of intracellular gamma-interferon, interleukin-4, and interleukin-10 levels in patients following laparoscopic cholecystectomy. *J Invest Surg*. 2000;13:161-7.
24. Pellegrin K, Peterson VM, Vadgama J, et al. TNF-alfa in trauma patients: a touch is just enough. *Curr Surg*. 2000;57:638.
25. Sondergaard SR, Ostrowski K, Ullum H, Pedersen BK. Changes in plasma concentrations of interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonists in response to adrenaline infusion in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:95-8.
26. Lee YB, Uune TY, Baik SY, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in neuronal and glial apoptosis after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2000;166:190-5.
27. Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int*. 2000;113:251-64.
28. Mace JE, Park MS, Mora AG, et al. Differential expression of the immunoinflammatory response in trauma patients: burn vs. non-burn. *Burns*. 2012;38(4):599-606.
29. Galusova A, Pauliny M, Majek M, et al. Dynamic neuroendocrine changes in critically ill patients with polytrauma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(5):498-503.
30. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455-65.
31. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, et al. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg*. 2010;34(1):158-63.
32. Jewo PI, Fadeyibi IO. Progress in burns research: a review of advances in burn pathophysiology. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(2):105-15.
33. Stehr SN, Woest I, Hartog CS, Reinhart K. Sepsis : putting knowledge into practice. *Der Internist* 2013; 54: 63–72.
34. Rossaint J, Zarbock A. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(4):277-91.