

Proteína e Cicatrização de Feridas

Protein and Wound Healing

SUSANA MONTENEGRO¹

RESUMO

Uma ferida causa inúmeras mudanças no organismo devido a um processo catabólico que leva ao aumento das necessidades energéticas e nutricionais. Um aporte de proteína, nutriente fundamental em todas as fases do processo de cicatrização, ajustado a cada situação é fundamental não existindo contudo consenso sobre o assunto. A arginina e a glutamina, dois aminoácidos envolvidos em várias etapas do processo de cicatrização, tornam-se condicionalmente essenciais em situações de stress. Vários autores descreveram benefícios na suplementação com estes nutrientes, no entanto são necessários mais estudos de forma a avaliar o efeito e a eficácia da suplementação na cicatrização de feridas assim como estabelecer doses terapêuticas eficazes e seguras. A suplementação pode ser vantajosa em indivíduos com deficiências nutricionais, desnutridos ou num estado catabólico severo mas não substitui uma alimentação completa, equilibrada e variada.

PALAVRAS-CHAVE: Proteína, Glutamina, Arginina, Cicatrização, Feridas

ABSTRACT

A wound causes numerous changes in the body due to a catabolic process that leads to increased energy and nutrient requirements. A protein intake, nutrient essential in all phases of the healing process, adjusted to each situation is critical and there is no consensus yet on the subject. The arginine and glutamine, two amino acids involved in various stages of the healing process, become conditionally essential in stress situations. Several authors have described the benefits in supplementation with these nutrients, however further studies are needed to assess the impact and effectiveness of supplementation in wound healing as well as establishing a safe and effective therapeutic dose. Supplementation may be beneficial in individuals with nutritional deficiencies, malnutrition or in severe catabolic state but does not replace a full, balanced and varied diet.

KEYWORDS: Protein, Glutamine, Arginine, Healing, Wounds

INTRODUÇÃO

O tratamento adequado das feridas é fundamental para garantir a saúde de uma comunidade, no entanto e apesar da melhoria e da modernização dos cuidados de saúde, a prevalência das úlceras de pressão permanece elevada, particularmente nos doentes hospitalizados (1). A alteração no processo de cicatrização das feridas que resulte num atraso ou falha da mesma leva à diminuição da qualidade de vida do doente e dos seus cuidadores e a um acréscimo em termos de morbilidade e mortalidade constituindo uma insustentável sobrecarga económica para os serviços de saúde (2-4).

É consensual a importância da nutrição na prevenção e no tratamento das feridas (2,5-8). As deficiências nutricionais e a desnutrição antes e durante o processo de cura podem atrasar o processo de cicatrização e comprometer um tratamento adequado da ferida (2,4-7).

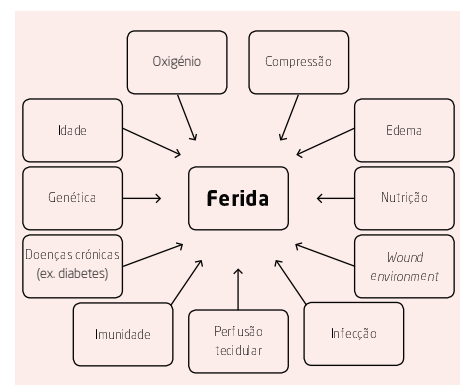
Actualmente sabe-se também que é necessário um aporte adequado de proteína, pois esta é necessária em todas as fases da cicatrização (4,7), no entanto as recomendações diferem entre vários autores. Nesta revisão pretende-se abordar de forma genérica a importância da nutrição na cicatrização de feridas e em pormenor o papel das proteínas e de alguns aminoácidos.

Processo de cicatrização de feridas

Uma ferida pode ser definida como uma solução de continuidade da pele ou dos seus anexos, dos tecidos moles ou das paredes das cavidades orgânicas (9). A cicatrização da mesma é um processo complexo dividido em várias fases que se podem sobrepor em diferentes locais da ferida assim como podem ser inibidas ou ser influenciadas negativamente por vários factores in-

trínsecos e extrínsecos. O estado nutricional e o aporte energético e de nutrientes são dois deles (2,5,8,10-12). Na Figura 1 estão representados alguns factores que afectam a cicatrização de feridas (1,10-12).

FIGURA 1: Factores que afectam a cicatrização (1,10-12)



Nutrição e cicatrização de feridas

Uma ferida causa inúmeras mudanças no organismo, proporcionais à sua severidade, decorrentes de um processo catabólico que leva ao aumento das necessidades energéticas e nutricionais (7,8).

A reparação e a reconstrução dos tecidos, que ocorre durante a cicatrização, requerem quantidades adequadas de energia e de nutrientes. Normalmente estes substratos são fornecidos pelas reservas do organismo, no entanto indivíduos desnutridos têm esta capacidade comprometida influenciando o processo de cicatrização (7,8). Também em indivíduos saudáveis com feridas e com uma ingestão inadequada relativamente às necessidades energéticas

¹ Nutricionista, ACES Baixo Mondego II, Centro de Saúde da Figueira da Foz

Correspondência para Susana Montenegro
Rua de Coimbra, n.º 66, 3.º B,
3080-047 Figueira da Foz
montenegro.su@gmail.com

Recebido a 2 de Janeiro de 2012
Aceite a 5 de Junho de 2012

e nutricionais aumentadas, e assim em risco de desnutrição, podem ter o processo de cicatrização comprometido. Indivíduos em risco de desenvolver úlceras de pressão parecem ter um risco de desnutrição 2 a 3x superior (13).

A desnutrição proteico-energética é a mais comum em indivíduos com feridas (14). Na Figura 2 estão representadas algumas alterações que ocorrem na desnutrição e influência na cicatrização de feridas (14). A melhoria do estado nutricional permite que o organismo cicatrize as feridas e poderá mesmo acelerar o processo de cicatrização (8).

proteico (4,1 g/dia) (24). A resposta à queimadura é proporcional à sua extensão e o dano pode manter-se durante anos (25). Traumas severos ou sepsis podem aumentar a perda de proteína para 150 a 250g (600 a 1000g massa muscular) por dia (8,25).

Também um aporte energético insuficiente causa depleção de proteína pois as reservas proteicas funcionam como fonte energética levando à perda de massa magra (15,16). À medida que a % de massa magra diminui mais proteína é utilizada para repor as perdas dessa mesma massa, comprometendo assim a cicatrização das feridas (16).

adequado para a ingestão proteica, de acordo com as diversas situações, não existindo contudo consenso sobre a matéria.

Na Tabela 2 estão descritas as recomendações de ingestão proteica de acordo com o estado dos indivíduos (1,4,16,24-28,38).

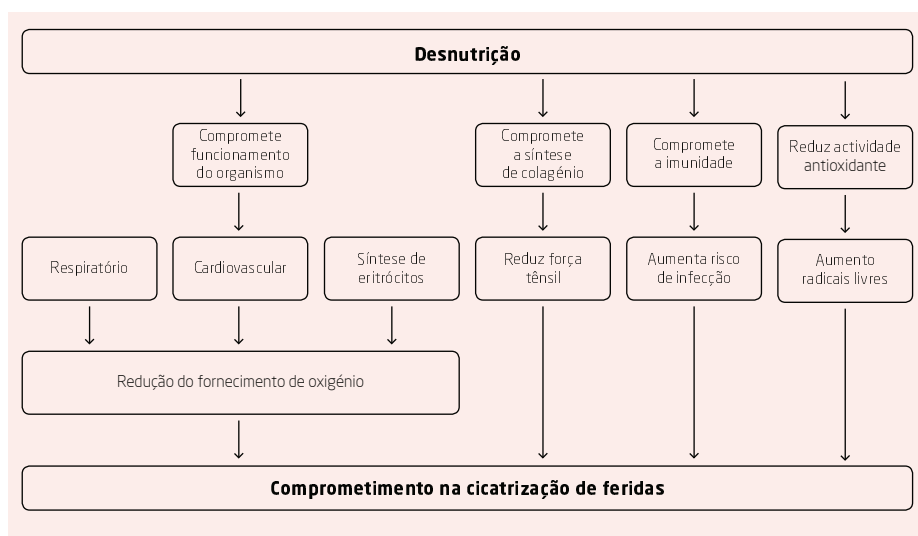
De acordo com Pompeo (2007) (29), a sua experiência no tratamento de feridas severas demonstrou que estas recomendações são insuficientes para normalizar as reservas proteicas. Segundo o autor, o *Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)* parece ser a melhor ferramenta para calcular as necessidades proteicas pois este avalia factores adicionais como a quantidade de exsudado e a presença de tecido não viável (4,29). O valor deverá, no entanto, ser ajustado de acordo com a evolução ponderal, dieta e nível de pré-albumina. De acordo com a pontuação do PUSH, no momento da admissão, o autor recomenda os seguintes valores (29):

- Pontuação do PUSH de 0 a 15 = 1,4 to 1,6g proteínas/kg peso corporal/dia
- Pontuação do PUSH de 16 a 30 = 1,6 to 2,0 proteínas/kg peso corporal/dia
- Pontuação do PUSH superior a 30 = 2,0 to 2,4 proteínas/kg peso corporal/dia

Diversos estudos sugerem que a sobrecarga em proteínas ou em mistura de aminoácidos pode causar lesão glomerular e acelerar a progressão de doenças renais crónicas preexistentes (23,24). Assim é fundamental monitorizar a função renal para assegurar que o aumento na ingestão de proteína está adequado ao indivíduo (4,23).

Existe a evidência que alguns aminoácidos são essenciais ao processo de cicatrização de feridas, entre eles a cisteína, a metionina, a arginina e a glutamina (8). Nesta revisão serão descritas a arginina e a glutamina, visto serem estes aminoácidos que apresentam mais estudos na suplementação em doentes com feridas.

FIGURA 2: Efeito da desnutrição na cicatrização de feridas⁽¹⁴⁾



Proteína e cicatrização de feridas

As proteínas desempenham um papel importante em todo o processo de cicatrização (7, 8, 15). Desde a fase inflamatória, passando pela fase proliferativa até à fase de remodelação, as proteínas são utilizadas como substrato mas também como mediadores inflamatórios (enzimas proteolíticas, citocinas, neuropeptídeos) de todo o processo (16-20). Um evento chave na geração de vários mediadores da inflamação é a activação do factor de Hageman (factor XII do sistema de coagulação), uma proteína produzida no fígado. A sua activação inicia quatro sistemas envolvidos na resposta inflamatória: o sistema das cininas, produzindo cininas vasoactivas; o sistema de coagulação, induzindo a activação da trombina, fibrinopeptídeos e factor X, todos com propriedades inflamatórias; o sistema fibrinolítico, produzindo plasmina e inactivando a trombina; e o sistema do complemento, produzindo as anafilatoxinas C3a e C5a (21).

A depleção de proteína prolonga o tempo da fase inflamatória, inibe a proliferação fibroblástica e a angiogénese, diminui a síntese e deposição de colagénio e proteoglicanos, reduz a força tênsil da ferida, condiciona a capacidade fagocítica dos leucócitos e a resposta imune e inibe a remodelação da ferida (16, 22, 23).

A queimadura representa provavelmente o maior estímulo para o catabolismo muscular proteico. As perdas aumentadas de azoto estão associadas a um maior risco de morbi-mortalidade na fase aguda, e podem atingir valores acima de 40 g/dia em doentes queimados graves alimentados, ou seja, 10 vezes superior à excretada por pessoas saudáveis em jejum

Na Tabela 1 estão descritas as complicações resultantes da perda de massa corporal magra (16).

Pelo aumento das necessidades e pela perda no exsudado torna-se crucial a determinação de um valor

TABELA 1: Complicações resultantes da perda de massa corporal magra⁽¹⁶⁾

Massa magra perdida (%)	Complicações (Assumindo que não houve perda prévia)	Mortalidade associada (%)
10	Comprometimento na imunidade Aumento do risco de infecção	10
20	Atraso na cicatrização Fraqueza Infecção	30
30	Fraqueza Desenvolvimento de úlceras de pressão Não cicatrização Pneumonia	50
40	Morte, usualmente devido a pneumonia	100

TABELA 2: Recomendações de ingestão proteica de acordo com o estado dos indivíduos^(1, 4, 16, 24-28, 38)

Condição	Necessidades diárias (g/kg de peso corporal/dia)
Adulto saudável	0,8
Idoso	1,2 a 1,5
Recuperação de perda involuntária de peso	1,5
Desnutrição proteico-energética	1,5
Presença de feridas	1,5
Queimaduras severas	1,5 a 3,0

Arginina

Em situações normais, o organismo consegue sintetizar arginina em quantidade adequada para manter a integridade do músculo e tecidos mas sob stress ou na presença de uma ferida, as reservas deste aminoácido decrescem rapidamente. Nestes momentos, em que a síntese é insuficiente, a arginina torna-se num aminoácido condicionalmente essencial para o processo de cicatrização e na manutenção de um balanço azotado positivo (16, 30-32).

A arginina está envolvida em várias etapas do processo de cicatrização nomeadamente pelo papel na síntese proteica e manutenção de um balanço azotado positivo, como precursora da prolina na síntese de colagénio, pela capacidade em induzir a produção de certas hormonas (como a hormona de crescimento humana) que medeiam os mecanismos de cicatrização e pela estimulação da resposta imunitária (16, 30, 31, 33-37). É, ainda, importante referir que a arginina pode ser metabolizada em monóxido de azoto (NO) e citrulina, pela via da sintetase de NO. O NO possui um papel importante na vasodilatação, na resposta inflamatória, na angiogénese, na proliferação celular e na deposição da matriz (30, 38).

Segundo alguns autores a suplementação com arginina diminui a perda de massa muscular, melhora a síntese de colagénio e é importante para a deposição do mesmo no processo de cicatrização, melhora a resposta imunitária e estimula a secreção de hormonas anabólicas, como a hormona de crescimento humano, também envolvidas na cicatrização (30-32). Zhang et al. (2008) (38), a partir de um estudo feito em animais, descreveram que, apesar do NO desempenhar importantes funções no processo de cicatrização, o estímulo no anabolismo proteico, provocado pela suplementação com arginina, foi independente da produção de NO.

A suplementação com arginina, em contexto clínico, é geralmente segura, no entanto deverá ser determinada uma dose terapêutica máxima segura. Benati et al. (2001) (39) verificaram que a suplementação com 9g de arginina promove a cicatrização no tratamento de úlceras de pressão. Witte et al. (2003) (31) descreveram alguns benefícios na suplementação com arginina, independentemente da via de administração. Kirk et al. (1993) (40) verificaram uma melhoria na cicatrização de feridas (experimentais) e na resposta imune em idosos suplementados com 17g de arginina durante 2 semanas, não tendo sido detectados efeitos adversos. Ahuja et al. (2007) (30) referem que a maioria dos indivíduos consegue tolerar doses elevadas de arginina (30 a 60g/dia), embora aqueles com insuficiência hepática ou renal devam ser cuidadosamente monitorizados.

Apesar de vários estudos mostrarem os benefícios da suplementação de arginina na cicatrização de feridas são necessários mais estudos para determinar a dose máxima de suplementação com arginina em humanos assim como a eficácia da suplementação apenas com arginina ou combinada com outros nutrientes no tratamento de feridas (4).

Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo. Em situações de stress metabólico a sua concentração plasmática diminui rapidamente (2, 41, 42). A glutamina é usada na neoglicogénese, na produção

e proliferação linfocitária (substrato energético para os linfócitos) e também na estimulação da resposta imunitária na cicatrização. Possui, ainda propriedades anabólicas e anticatabólicas, sendo precursor na síntese de purinas, pirimidinas e de fosfolípidos, e promove a integridade do intestino (2,16,41,42).

A maioria dos benefícios verificados pela suplementação com glutamina parecem estar relacionados com a melhoria da integridade intestinal, normalização dos níveis séricos, melhoria na síntese proteica e diminuição no número de dias de internamento hospitalar (2, 43). Tal como para outros nutrientes, não existe um valor de referência para a suplementação com glutamina. A maioria dos estudos mostram benefícios usando valores iguais ou inferiores a 0,6g de glutamina/kg peso corporal/dia (16, 42), no entanto de acordo com o *National Pressure Ulcer Advisory Panel White Paper* a dose máxima segura será 0,57g/kg/dia (4).

De acordo com Novak et al. (2002) (43) a suplementação com glutamina inferior 0,2g/kg/dia não tem efeito na cicatrização de feridas de pacientes críticos. Pela ausência de estudos com boa força de evidência, Schoemann et al. (2007) (42) referem que a suplementação com 0,5 g de glutamina/kg peso corporal/dia no tratamento de feridas parece adequada. A suplementação deve ser usada com precaução em idosos e em doentes com hiperamonemia e insuficiência hepática ou renal (2, 16, 42). Mais estudos deverão ser feitos para concluir a eficácia da suplementação de glutamina na cicatrização de feridas assim como estabelecer doses terapêuticas adequadas.

ANÁLISE CRÍTICA

O papel da nutrição na prevenção e no tratamento de feridas está reconhecido. Uma dieta completa, equilibrada e variada é fundamental para garantir um correcto aporte energético e proteico, no entanto em indivíduos com deficiências nutricionais, desnutridos ou num estado catabólico severo pode não ser suficiente. Nestes casos poderá ser necessária uma suplementação para promover a cicatrização das feridas. Em indivíduos bem nutridos, a suplementação com nutrientes como proteínas, arginina, vitamina A, C, E, zinco, cobre e selénio, também deve ser considerada pois as necessidades estão aumentadas e estes são necessários como substrato da ferida e para a reparação e regeneração tecidual. Anholt et al. (2010) (13) verificaram que em indivíduos adultos bem nutridos com úlceras de pressão (estádio III a IV) e sem outras complicações severas, suplementados com proteína, arginina, vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco, selénio, cobre e ácido fólico, houve diminuição do tempo de cicatrização, da severidade (pontuação do PUSH) e do exsudado por semana, melhoria na qualidade de vida e diminuição dos custos com o tratamento. Estudos randomizados e maiores deverão ser realizados de forma a avaliar o efeito, a eficácia e o risco da suplementação de proteína e de aminoácidos como a glutamina e a arginina na cicatrização de feridas assim como estabelecer doses terapêuticas eficazes e seguras.

CONCLUSÕES

O papel da nutrição, nomeadamente da proteína, na cicatrização das feridas é evidente. A combinação do conhecimento de um tratamento correcto da ferida

em combinação com um bom aporte nutricional pode resultar na diminuição da morbidade e mortalidade, na melhoria na qualidade de vida e na diminuição do tempo de internamento e do número de admissões hospitalares.

Assim, é fundamental a presença de um nutricionista, na equipa multidisciplinar que faça uma correcta avaliação e diagnóstico nutricional para que a intervenção nutricional, de acordo com as recomendações disponíveis, permita satisfazer as necessidades aumentadas de energia, proteína e micronutrientes, previna a desnutrição proteico-energética e promova a cicatrização das feridas.

O suporte nutricional deve ser personalizado de acordo com as necessidades energéticas e nutricionais, estado clínico do doente, e suas preferências e gostos. O doente e a família ou os cuidadores devem ser envolvidos no processo. Quando necessária, a suplementação não substitui uma alimentação completa, equilibrada e variada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha JA, Miranda MJ, Andrade MJ. Abordagem terapêutica das úlceras de pressão - intervenções baseadas na evidência. *Acta Med Port* 2006; 19: 29-38
2. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (suppl.): 42S-58S
3. Circular normativa nº 017/2011. Escala de Braden: Versão Adulto e Pediátrica (Braden Q). Direção Geral de Saúde. 2011
4. National Pressure Ulcer Advisory Panel. The role of nutrition in pressure ulcer prevention and treatment: National Pressure Ulcer Advisory Panel White Paper. 2009
5. Demling RH, DeSanti L. Protein energy malnutrition and the non-healing cutaneous wound. 2003. <http://www.medscape.org/viewarticle/418377>
6. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2011; 8: 514-527
7. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clinics in Dermatology* 2010; 28:432-439
8. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 2010; 26:862-866
9. Portal da Codificação Clínica e dos Grupos de Diagnósticos Homogêneos. <http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Ferida>
10. Monaco JL, Lawrencw WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003; 30:1-12
11. Stotts NA, Wipke-Tevis D, Hopf HW. Cofactors in impaired wound healing. In: Krasser DL, Rodeheaver GT, Sibbald RG, eds. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. Malvern, PA: HMP Communications, 2007: 215-220
12. Young A, McNaught CE. The Physiology of Wound Healing. *Surgery* 2011; 29(10): 475-479
13. Anholt RD et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 2010; 26: 867-872
14. Johnston E. The Role of Nutrition in Tissue Viability. *Wound Essentials* 2007; 2: 10-21
15. Beber S. Nutrition and wound care. *Rehabilitation and Community Care Management* 2001; 10(2)
16. Demling RH. Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process: An Overview. *Eplasty* 2009; 9: 65-94
17. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2005; 41(1): 27-51

18. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing: An overview. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 1-12

19. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870

20. Gabriel A, Mussman J, Rosenberg LZ, Torre J. Wound healing and growth factors. 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/1298196-overview#showall>

21. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Acute and Chronic Inflammation. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R, eds. *Robbins Basic Pathology*, 8th edn. Missouri: Saunders, 2007: 31-58

22. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003; 8(4):359-377

23. Dylewski ML, Yu YM. Protein and Wound Healing. In: Bell SJ, ed. *Nutrition and Wound Healing*. London: CRC Press, 2007: 49-63

24. Beça A, Egpto P, Carvalho D, Correia F, Oliveira B, Rodrigues A, Amarante J, Medina JL. Avaliação do balanço azotado no doente queimado. *Acta Med Port* 2010; 23(5):883-890

25. Machado NM, Gragari A, Ferreira LM. Burns, metabolism and nutritional requirements. *Nutr Hosp* 2011; 26(4):692-700

26. Winklen MF, Malone AM. Medical Nutrition Therapy for Metabolic Stress: Sepsis, Trauma, Burns, and Surgery. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*, 12th edn. Missouri: WB Saunders, 2008: 1021-1041

27. Fontaine J, Baynaud-Simon A. Escarres en gériatrie: place de la prise en charge nutritionnelle. *Presse Med* 2008; 37:1150-1157

28. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Associação Brasileira de Nutrologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica. *Projecto Diretrizes: Terapia Nutricional para Portadores de Úlceras por Pressão*. 2011

29. Pompeo M. Misconceptions about Protein Requirements for Wound Healing: Results of a Prospective Study. *Ostomy Wound Management* 2007; 53(8): 30-38

30. Ahuja V, Rizk M, Barbul A. Arginine and Wound Healing. In: Bell SJ, ed. *Nutrition and Wound Healing*. London: CRC Press, 2007: 87-97

31. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11(6):419-423

32. Nestle Nutrition. *Nutrition and Wound Healing: Expert Guide For Healthcare Professionals*. 2008

33. Schols JM, Heyman H, Meijer EP. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: An overview of studies with an arginine enriched Oral Nutritional Supplement. *J Tissue Viability* 2009; 18(3): 72-79

34. Efron DT, Barbul A. Modulation of inflammation and immunity by arginine supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1(6):531-8

35. Collins N. Arginine and wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14(1):16-7

36. Collins N. Arginine and wound healing: a case study. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17(2):59-60

37. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24(6):979-87

38. Zhang XJ, Chinkes DL, Wolfe RR. The anabolic effect of arginine on proteins in skin wound and muscle is independent of nitric oxide production. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 649-656

39. Benati G, Delvecchio S, Cilla D, Pedone V. Impact on pressure ulcer healing of an arginine-enriched nutritional solution in patients with severe cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 7:43-47

40. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkrug HL, Barbul A. Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114:155-160.

41. Collins N. Glutamine and wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2002; 15(5):233-234

42. Schoemann MB, Bechtold CD, Agarwal S, Lentz CW. Glutamine and Wound Healing. In: Bell SJ, ed. *Nutrition and Wound Healing*. London: CRC Press, 2007: 65-86

43. Novak F, Heyland DK. Glutamine supplementation in serious illness: a systemic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30(9): 2022-2029

