

O papel do hidroximetilbutirato, arginina e glutamina na cicatrização de feridas

The role of hydroxy-methylbutyrate, ar- ginine and glutamine in wound healing

Tatiana Salomé Leal Santos Abreu

ORIENTADO POR: Dr.ª Cátia Sofia Pinheiro Gomes

COORIENTADO POR: Prof. Doutor Nuno Pedro Garcia Fernandes Bento Borges

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2024



Resumo

A cicatrização de feridas depende de uma série de mecanismos biológicos complexos e dinâmicos, que requerem uma abordagem terapêutica multidisciplinar, na qual a nutrição tem um papel fundamental, senão, imprescindível.

Uma ferida implica inevitavelmente um estado catabólico, com consequente depleção de aminoácidos, tais como Hidroxi-Metilbutirato (HMB), arginina e glutamina. Neste sentido, a suplementação combinada destes aminoácidos tem emergido como uma abordagem promissora para a otimização da cicatrização, pelo que a presente revisão procura explorar isso mesmo. O HMB tem-se mostrado eficaz na manutenção da massa muscular, pelo aumento da síntese proteica e diminuição da degradação e do dano muscular. A arginina e a glutamina são aminoácidos semi-essenciais potencialmente benéficos. A arginina é precursora do óxido nítrico, crucial para a vasodilatação, resposta imunológica e síntese de colagénio. A glutamina, por sua vez, aumenta indiretamente a concentração plasmática de arginina, além de funcionar como precursora da glutatona e ser uma fonte de energia para células em rápida proliferação. A evidência científica sustenta o papel destes aminoácidos, reconhecidos pelas suas propriedades anabólicas e de suporte imunológico, fundamentais para a recuperação do tecido descontinuado. Contudo, a composição e a dose potencialmente mais eficaz permanecem desconhecidas. Esta suplementação deve funcionar como complemento a uma estratégia alimentar abrangente que assegure o aporte energético, de forma a preservar o processo anabólico. Conclui-se que, embora os resultados sejam promissores, são necessários estudos mais robustos, que permitam estabelecer protocolos de intervenção.

Palavras-Chave: Cicatrização de Feridas; Suplementação Nutricional; β -Hidroxi- β -Metilbutirato; Arginina; Glutamina

Abstract

Wound healing depends on a series of complex and dynamic biological mechanisms, that require a multidisciplinary therapeutic approach, in which nutrition plays a fundamental, if not essential, role.

A wound inevitably involves a catabolic state, with consequent depletion of amino acids, such as Hydroxy-Methylbutyrate (HMB), arginine and glutamine. In this sense, the combined supplementation of these amino acids has emerged as a promising approach to optimizing healing, and this review seeks to explore this.

HMB has been shown to be effective in maintaining muscle mass by increasing protein synthesis and decreasing muscle degradation and damage. Arginine and glutamine are potentially beneficial semi-essential amino acids. Arginine is a precursor of nitric oxide, which is crucial for vasodilation, immune response and collagen synthesis. Glutamine, in turn, indirectly increases the plasma concentration of arginine, as well as acting as a precursor to glutathione and being a source of energy for rapidly proliferating cells. Scientific evidence supports the role of these amino acids, recognized for their anabolic and immune support properties, which are fundamental for the recovery of discontinued tissue. However, the composition and potentially most effective dose remain unknown. This supplementation should work as a complement to a comprehensive dietary strategy, that ensures energy intake in order to preserve the anabolic process.

In conclusion, although the results are promising, more robust studies are needed to establish intervention protocols.

Keywords: Wound Healing; Nutritional Supplementation; β -Hydroxy- β -Methylbutyrate; Arginine; Glutamine

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

aa - aminoácidos

ag - ácidos gordos

CoA - CoenzimaA

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

EPUAP/NPIAP/PPPIA - *European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance*

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

HMB - β -Hidroxi- β -Metilbutirato

IGF 1 - Fator de Crescimento semelhante à Insulina-1

IL-6 - Interleucina 6

mTor - Proteína Alvo da Rampamicina de mamíferos

NO - Óxido Nítrico

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Proteína C-Reativa

SNO - Suplementação Nutricional Oral

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

UL - *Upper Limit*

UP - Úlceras de Pressão

WHS - *Wound Healing Society*

α -KIC - α -cetoisocaproato

Sumário

Resumo e Palavras-chave.....	i
Abstract and Keywords	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
1. Introdução.....	1
2. Metodologia	2
3. Definição e classificação de feridas	2
4. Fisiologia do processo de cicatrização	3
5. Impacto da malnutrição na cicatrização de feridas	4
6. Intervenção nutricional.....	5
6.1. Macronutrientes, micronutrientes e ingestão hídrica	5
6.2. Papel da Suplementação Nutricional	5
7. HMB (metabolismo, função e modo de suplementação)	6
8. Arginina (metabolismo, função e modo de suplementação).....	8
9. Glutamina (metabolismo, função e modo de suplementação)	9
10. Eficácia da suplementação com HMB, arginina e glutamina	10
11. Caso Clínico.....	12
12. Análise Crítica.....	13
13. Conclusões	15
Agradecimentos.....	16
Referências.....	17
Apêndice A - Metabolismo do HMB	20
Apêndice B - Metabolismo da arginina.....	21
Apêndice C - Metabolismo da glutamina	21

Apêndice D - Caso Clínico	22
Apêndice D1 - Terapêutica nutricional instituída	22
Apêndice D2 - MCDT - estudo analítico.....	24
Apêndice D2 - Evolução da cicatrização da ferida (por registos fotográficos)	24

1. Introdução

A pele assegura uma série de funções biológicas vitais: termorregulação, função endócrina pelo papel na produção de vitamina D, sensibilidade e defesa imunitária ao funcionar como barreira mecânica contra agressões exógenas e impedir a perda de água e proteínas para o exterior^(1, 2). Quando a integridade deste tecido funcional é posta em causa por uma rutura, instala-se uma “ferida”, condição esta que impacta negativamente o estado nutricional⁽³⁾.

A restauração da integridade deste tecido é um processo complexo e dinâmico, que se inicia logo após a lesão, englobando 4 fases distintas⁽⁴⁾. A cicatrização de feridas requer uma abordagem multifacetada, desde terapêuticas tópicas e orais, ajuste de fatores mecânicos e modificações comportamentais de estilo de vida⁽⁵⁾. Esta abordagem implica um tratamento multidisciplinar por parte das instituições de saúde, em que a nutrição é frequentemente negligenciada. Contudo, parece haver uma estreita relação entre o aporte nutricional e a cicatrização, pelo que a importância da nutrição é inequívoca em todas as fases deste processo e também desempenha um papel preponderante na prevenção⁽⁶⁾. A presença de uma ferida tem impacto negativo no estado nutricional, pelo custo metabólico da reparação do tecido danificado, para além da perda de nutrientes através do exsudado⁽⁷⁾. Para suprir estas necessidades adicionais, o organismo vê-se sujeito a um processo catabólico inevitável, associado a diminuição da massa magra e provável depleção de aminoácidos (aa) a nível muscular e periférico, tais como β -Hidroxi- β -Metilbutirato (HMB), arginina e glutamina⁽⁸⁾. Assim, o objetivo desta revisão é analisar o potencial de ação da Suplementação Nutricional Oral (SNO) com HMB, arginina e glutamina na otimização da cicatrização de feridas.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada com recurso às bases de dados Pubmed (MEDLINE) e Scopus. Para tal, utilizaram-se os seguintes termos: "Wound Healing" OR "cicatriz" OR "scar" OR "scarring" OR "Re-Epithelialization" OR ("wound" OR "ulcer" OR ("tissue" OR "skin") AND "regeneration" OR "cicatrization" OR "repair" OR "restore")) combinados com o operador lógico AND "arginine" OR "HMB" OR "*-hydroxy *-methylbutyrate" OR "glutamine", priorizando intervenções aplicadas à população: ("inpatient*" OR "hospitalized patient*" OR "surg* ward" OR "medic* ward"). A pesquisa decorreu entre 20 de março e 14 de junho de 2024, dando preferência a artigos de revisão e meta-análises, publicados nos últimos 5 anos. A gestão de referências bibliográficas foi realizada no *software EndNote X21*. O caso clínico apresentado, visa relatar a abordagem nutricional, em que aplicamos na prática a SNO de HMB, arginina e glutamina, num doente admitido e internado no Hospital Pedro Hispano, com uma ferida complexa induzida por trauma.

3. Definição e classificação de feridas

Uma ferida é uma “interrupção na continuidade física dos tecidos funcionais”⁽⁹⁾, que ocorre como resultado de vários fatores, incluindo trauma, corte, queimadura ou pressão⁽¹⁰⁾. Atualmente, não existe uma classificação padrão de feridas. No entanto, podemos distingui-las quanto à cronicidade em feridas agudas ou crónicas. As feridas agudas ocorrem subitamente e cicatrizam num período relativamente previsível, enquanto feridas crónicas ficam sujeitas a um ciclo repetitivo de processos inflamatórios. Não está totalmente definido o ponto de corte temporal a partir do qual uma ferida aguda se converte numa ferida crónica, sabendo-se apenas que esta transição se deve principalmente à presença de isquemia e/ou

colonização bacteriana^(8, 11, 12). Nos últimos anos, a incidência de feridas crônicas tem tido um comportamento tendencialmente ascendente⁽¹³⁾, sendo mais prevalente entre a população idosa⁽¹⁴⁾. Dado o envelhecimento populacional, o incremento de doenças crônicas e a ameaça contínua de infecção, presume-se que as feridas crônicas continuem a ser um desafio clínico e social⁽¹⁵⁾.

As Úlceras de Pressão (UP) são um tipo de ferida de origem normalmente atribuída à imobilidade, mais concretamente à fricção que causa dano na pele ou no tecido subjacente. Apresentam uma prevalência global estimada em 12,8%^(16, 17), sendo mais comuns durante internamentos hospitalares (estudos internacionais mostram taxas de prevalência de UP em hospitais entre 2,2% e 24,7%⁽¹⁸⁾), com risco acrescido em idosos e em unidades de cuidados intensivos⁽¹⁹⁾.

Esta condição acarreta aumento da dor, potencial de infecção, tempo de internamento prolongado e aumento das readmissões hospitalares, o que implica maiores custos de serviços de saúde. Além disso, compromete a autonomia e independência das pessoas, com impacto direto na sua qualidade de vida^(6, 18, 20, 21).

4. Fisiologia do processo de cicatrização

O processo de cicatrização é complexo e dinâmico, envolvendo 4 fases^(20, 22, 23):

- **Fase da hemóstase:** a resposta imediata do corpo à lesão é prevenir a perda de fluído sanguíneo para manter a homeostasia. Por isso, inicia-se a vasoconstrição, agregação plaquetária e ativação das vias de coagulação extrínsecas e intrínsecas;
- **Fase inflamatória:** As células acondicionadas no coágulo, predominantemente plaquetas, desencadeiam uma resposta inflamatória com libertação de vasodiladores e aumento da permeabilidade vascular, que por sua vez facilita a entrada de células inflamatórias para o espaço extracelular;

- **Fase proliferativa:** Ocorre a migração dos fibroblastos, responsáveis por sintetizar elastina e colagénio para constituir a nova matriz extracelular. Isto aliado a uma neovascularização contínua, concretiza a formação do tecido de granulação;
- **Fase da maturação/remodelação:** Dá-se a reticulação e remodelação do colagénio, onde o seu excesso se degrada e o colagénio do tipo III se transforma em tipo I. Os queratinócitos vão reepitelizando e os fibroblastos ativados vão contraindo o tecido de granulação, até reduzir a ferida a uma cicatriz permanente.

5. Impacto da malnutrição na cicatrização de feridas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define malnutrição como “deficiência, excesso ou desequilíbrio na ingestão calórica e/ou de nutrientes”⁽²⁴⁾. Embora não se encontre definido o ponto a partir do qual a ingestão alimentar inadequada se repercute na integridade da pele, vários são os estudos que corroboram esta associação⁽⁸⁾. Por um lado, o excesso de peso parece ter um efeito protetor⁽¹⁸⁾, mas um acúmulo excessivo de gordura abdominal pode ser um fator de risco, dado o estado crónico de inflamação⁽¹¹⁾. Por outro lado, a desnutrição proteico-energética parece aumentar 4x o risco de desenvolver UP⁽¹⁸⁾. Estima-se que as taxas de desnutrição podem variar entre 20% a 65,7%, sendo o risco mais elevado durante internamentos hospitalares. Esta condição aumenta a suscetibilidade a infeções, implica perda de massa muscular e atrasa o processo de cicatrização⁽⁸⁾.

Desta forma, é crucial a identificação do risco nutricional de forma atempada, pelo que a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomenda esta triagem na admissão hospitalar, seguida de suporte nutricional individualizado para pacientes em risco, como cuidado de rotina^(8, 25).

6. Intervenção nutricional

6.1. Macronutrientes, micronutrientes e ingestão hídrica

O fornecimento de macro e micronutrientes ajustados às necessidades é fulcral para o garante da correta utilização de energia, sustentando em simultâneo o crescimento do tecido de granulação e a integridade do sistema imunitário^(8, 26).

As necessidades energéticas variam em função da idade, sexo, estado nutricional e clínico e nível de atividade física. A Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas preconiza a seguinte distribuição: **Hidratos de Carbono** = 45-55 % do valor energético total; **Gordura** = 15-45 % das necessidades calóricas diárias não proteicas; e **Proteína** = 1,25-1,5 g/Kg/dia, podendo ir até 2,0 g/Kg/dia⁽⁸⁾.

O aporte em **micronutrientes** é também essencial para assegurar a homeostasia, principalmente em doentes com feridas, nos quais a ingestão deve ultrapassar as *guidelines* estabelecidas para adultos saudáveis⁽²⁷⁾.

No que se refere à **ingestão hídrica**, devemos atender a que a água é o fluído responsável por transportar nutrientes para as células e remover resíduos, pelo que o seu consumo deve ser adequado, de modo a garantir a perfusão e oxigenação dos tecidos, a migração celular e prevenir o *skin breakdown*. De momento, não estão estabelecidas as necessidades específicas de ingestão de água em doentes com feridas, mas a *European Pressure Ulcer Advisory Panel*, *National Pressure Injury Advisory Panel*, *Pan Pacific Pressure Injury Alliance* (EPUAP/NPIAP/PPPIA) recomenda a utilização da fórmula mais comum: 1mL de líquidos/Kcal^(8, 28).

6.2. Papel da Suplementação Nutricional

São diversas as recomendações internacionais que defendem o papel da suplementação nutricional na prevenção e tratamento de feridas. A título de exemplo, as

guidelines de 2019 preconizadas pela EPUAP/NPIAP/PPPIA, com nível de evidência B1 e forte recomendação positiva, apontam para o fornecimento de suplementos orais ou entéricos ricos em calorias, proteínas, arginina, zinco e outros nutrientes a indivíduos em risco ou já desnutridos com UP^(29, 30). A *Wound Healing Society* (WHS) na atualização de 2023, confirma que os suplementos de aa têm sido eficazes na cicatrização de algumas feridas não relacionadas à pressão ⁽²⁶⁾. As diretrizes da ESPEN para doentes cirúrgicos referem que a suplementação parentérica de glutamina pode ser considerada em doentes incapazes de se alimentarem por via entérica (76% de concordância, mas grau de recomendação 0, visto que vários trabalhos em que a glutamina é administrada em doses de 0,35-0,50 g/kg/dia não encontraram diferenças significativas, embora a ESPEN continue a considerar os seus efeitos benéficos). Salientam ainda que, atualmente, nenhuma recomendação pode ser dada em relação à suplementação entérica e parentérica de arginina ou glutamina como uma única substância⁽³¹⁾. Para doentes polimórbidos internados com UP, a ESPEN recomenda suplementação oral e entérica de aa específicos, destacando HMB, arginina e glutamina para acelerar o processo de cicatrização⁽²⁵⁾.

7. HMB (metabolismo - Apêndice A, função e modo de suplementação)

É um metabolito da leucina, um aminoácido de cadeia ramificada essencial. Após a leucina ser digerida e absorvida, ocorre a sua transaminação reversível, originando α -cetoisocaproato (α -KIC). Já no fígado, nas mitocôndrias, o α -KIC é desidrogenado em isovaleril-CoenzimaA (CoA), que por sua vez é transformado em Acetil-CoA e outros compostos. No citosol, o α -KIC origina HMB pela ação da desidrogenase do α -KIC, mas apenas 5% da leucina é convertida em HMB. O HMB une-se a uma molécula de CoA, seguindo-se a conversão em Hidroxi-Metil-Glutaril-CoA, que é reduzido a mevalonato, um dos precursores na síntese do colesterol⁽³²⁻³⁴⁾.

Por um lado, o HMB potencia a síntese proteica, aumentando a integridade da membrana celular dos miócitos. No entanto, ainda não está totalmente esclarecido se este efeito é estimulado diretamente pela ativação da cinase da Proteína Alvo da Rampamicina de mamíferos (mTOR) ou se é resultado do aumento da expressão do Fator de Crescimento semelhante à Insulina-1 (IGF-1). Além disso, parece melhorar a proliferação de células estaminais em fibras de contração rápida e estimular a biogénese mitocondrial. Assim, foi demonstrado o seu efeito no aumento da massa muscular e respetiva força e potência. Por outro lado, inibe a proteólise, atenuando o dano muscular. Isto é conseguido ao inibir o sistema ubiquina-proteossoma, um sistema proteolítico irreversível, e ao atenuar a proteólise lisossomal e a formação de autofagossomas. Além disso, inibe a expressão de fatores relacionados com a inflamação sistémica, como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e a Interleucina 6 (IL-6)^(32, 35, 36). São ainda relatados efeitos na diminuição da massa gorda, pelo HMB aumentar a oxidação de ácidos gordos (ag)⁽³²⁾.

Desde o início do atual milénio que a toma de HMB tem vindo a ganhar espaço, especialmente entre desportistas. Recentemente, também tem sido utilizado em idosos, com o intuito de preservar o tecido muscular, prevenindo a sua atrofia⁽³⁷⁾. A absorção é dose dependente, isto é, com a toma de 1 g de HMB o pico de concentração ocorre após 2 horas, enquanto com 3 g de HMB o pico é 3x maior e já se observa passado 1 hora. Conciliando vários estudos, a dose que parece mais eficaz são 3 g/dia. Há também autores que sugerem que a dose deve ser ajustada a 38 mg/kg de massa magra. Quanto à duração, parece que 2 semanas é o período mínimo para que se percecionem os efeitos teoricamente descritos⁽³²⁾. A respeito da fórmula, o ácido pode ser neutralizado com hidróxido de sódio ou hidróxido de cálcio. O Ca-HMB em cápsulas é o mais biodisponível, comparativamente à fórmula

dissolvida em água e ao ácido livre. Já o Na-HMB não é comumente utilizado por ser mais hidrofóbico^(33, 38).

O HMB, nas doses descritas na literatura, parece seguro, não se tendo observado alterações em nenhum parâmetro clínico^(32, 33). Foi administrada uma dose aguda de HMB-Ca em ratinhos, com comprovada toxicidade nula⁽³⁹⁾. Mesmo que se prolongue a toma durante 1 ano, não parece induzir quaisquer efeitos colaterais⁽³²⁾.

8. Arginina (metabolismo - Apêndice B, função e modo de suplementação)

É um aminoácido semi-essencial, sendo a L-arginina a sua forma ativa⁽⁴⁰⁾.

A arginina impacta o processo de cicatrização através de duas vias distintas:

- Via da arginase: A arginase I é a enzima responsável por converter a arginina em ornitina e consequentes poliaminas, responsáveis pela proliferação celular. Enquanto a arginase II atua na mitocôndria com consequente formação de prolina, cuja função se centra na produção de colagénio⁽⁴¹⁾.
- Via da Sintetase Induzível do Óxido Nítrico: onde a arginina funciona como precursora do Óxido Nítrico (NO) ⁽⁴¹⁾. O NO é um potente vasodilatador, além de que interatua numa série de mecanismos essenciais para a reparação do tecido: recruta os queratinócitos, promove a migração das células inflamatórias e regula as citocinas inflamatórias e a concentração de metaloproteínases. Além disso, funciona como antimicrobiano e citotóxico e afeta o metabolismo da glutatona, o principal antioxidante intracelular ^(8, 21, 42).

A arginina, enquanto aa, contribui para a síntese proteica, regulando o equilíbrio nitrogenado^(8, 21). Em adição, aumenta a proliferação celular e estimula a função dos linfócitos T, células imunes responsáveis por recrutar e ativar os fibroblastos, com consequente aumento da formação de colagénio^(8, 41).

Assim, a arginina parece eficaz na recuperação pós-cirúrgica⁽⁴³⁾ e benéfica na cicatrização quando suplementada em 17-30 g/dia, via oral. Embora não exista *Upper Limit* (UL), importa notar que doses altas podem aumentar o sangramento em pessoas medicadas com varfarina e reduzir a glicemia e a pressão arterial.^(8, 43)

9. Glutamina (metabolismo - Apêndice C, função e modo de suplementação)

É o aa mais abundante no plasma sanguíneo. À semelhança da arginina, trata-se de um aa condicionalmente essencial, ou seja, embora possa ser sintetizado pelo organismo, em condições de stress metabólico a sua concentração plasmática diminui, tornando imprescindível a sua ingestão^(3, 41).

O seu impacto no processo de cicatrização deve-se em parte ao aumento da concentração de arginina, por intermédio da ornitina, na qual a glutamina é convertida, de forma reversível, via glutamato e pirrolina-5-carboxilato⁽⁴¹⁾. Além disso, a glutamina é precursora da glutatona⁽⁸⁾. Funciona também como dador de nitrogénio para síntese de outros aa e como fonte de energia para células em rápida proliferação, tais como células epiteliais, neutrófilos, linfócitos e macrófagos^(3, 8). Tem potencial anti-inflamatório ao interferir na permeabilidade intestinal, reduzindo indiretamente a produção de citocinas pró-inflamatórias⁽⁴¹⁾ e ao induzir a expressão de proteínas de choque térmico⁽⁵⁾. De mencionar ainda que parece aumentar a sensibilidade à insulina, sendo que já foi demonstrado em modelos animais e humanos que a insulina tópica promove a cura da ferida^(5, 44).

Deste modo, tem-se mostrado eficaz em doentes queimados, traumatizados e pós-cirúrgicos⁽⁴³⁾, sendo que para a cicatrização de feridas preconiza-se uma dose diária de 0,57g/Kg⁽⁸⁾. De notar que a toma deve ser desfasada do momento das refeições, para potenciar a sua absorção⁽⁴³⁾. De momento não existe UL, mas doses

mais altas podem prejudicar idosos ou pessoas com insuficiência renal ou hepática, devido ao conteúdo nitrogenado^(8, 43). A toma de glutamina deve ainda ser ponderada em função dos níveis de Proteína C-Reativa (PCR) por ela diminuídos, tendo em conta que a PCR é mandatária na resolução do processo inflamatório⁽⁴¹⁾.

10. Eficácia da suplementação com HMB, arginina e glutamina

Uma meta-análise procurou explorar o efeito da arginina na cicatrização de UP. A dose de suplementação variou entre 2,5-18 g e a duração de intervenção entre 2-12 semanas. Os autores observaram que a administração superior a 15 g de arginina/dia teve mais efeitos em comparação com uma dose inferior, apesar de ambas melhorarem significativamente as UP⁽²¹⁾. Uma revisão sistemática confirmou que mesmo uma pequena dose diária na ordem dos 4,5 g de arginina em apenas 3 semanas já melhora a taxa de cicatrização e diminui o tamanho da ferida⁽⁴⁰⁾. Outra revisão sistemática reuniu 28 artigos, dos quais 5 testaram a arginina, mostrando eficácia na diminuição de fístulas durante o pós-operatório em doentes com cancro da cabeça e pescoço. Este benefício não se observou na cicatrização de excertos de pele, em adultos saudáveis submetidos a cirurgia reconstrutiva. Quando combinada com antioxidantes, melhorou a cicatrização de UP⁽³⁵⁾.

Uma revisão recente da Cochrane concluiu que não está claro quais os nutrientes que ajudam a prevenir e tratar UP⁽¹⁸⁾. Já uma revisão dirigida ao tratamento de úlceras em pessoas com anemia falciforme mostrou que a suplementação com butirato de arginina reduziu o tamanho da UP, com uma probabilidade 4,47x superior de atingir o encerramento completo da ferida. No entanto, o tamanho médio da UP no início do estudo era 2x maior no grupo de intervenção relativamente ao de controlo⁽⁴⁵⁾. Outra revisão, esta direccionada ao tratamento de úlceras dia-

béticas, analisou um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) prospectivo que suplementou concretamente com arginina, glutamina e HMB *versus* placebo. Este estudo mostrou uma proporção de úlceras curadas ligeiramente superior (50% *versus* 46%) e uma menor probabilidade de amputação (2,3% *versus* 3,5%), mas ambos não significativos⁽³⁾. De notar que a evidência destas três revisões Cochrane é muito baixa^(3, 18, 45).

Uma meta-análise reuniu 44 ECRs, dos quais 5 suplementaram com arginina e 39 com glutamina. A arginina mostrou aumentar significativamente a formação de colagénio (avaliada pelo nível de hidroxiprolina), já o efeito nos linfócitos T e no balanço nitrogenado nem sempre se observou. A glutamina conseguiu um balanço nitrogenado positivo, diminuiu a permeabilidade intestinal (medida pela relação Lactulose/Manitol) e diminuiu o tempo de internamento e mortalidade. Também conduziu a diminuição da PCR e citocinas inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , em todos com significado estatístico. À semelhança da arginina, não alcançou a significância no que se refere ao efeito nos linfócitos T ($p=0,07$). Um dos estudos revelou ainda efeito positivo no humor e bem-estar, que poderá ser explicado pelo papel da glutamina enquanto neurotransmissor. Os autores sugerem ser necessário pelo menos uma dose de 0,2 g/kg/dia durante um período mínimo de 5 dias para alcançar pelo menos um dos *outcomes* que lhe estão teoricamente associados, sendo que doses altas até 50-60 g/dia não parecem prejudiciais⁽⁴¹⁾.

No que diz respeito à combinação de HMB, arginina e glutamina, 2 estudos, incluídos numa revisão sistemática, suplementaram concretamente com esta mistura de aa, mas em ambos não se observou efeito na cicatrização de feridas crónicas, resultado este justificado pelo baixo teor proteico do suplemento usado⁽²⁷⁾. Esta mistura também foi aplicada em 3 ECRs incluídos numa revisão sistemática, onde

mostrou aumentar a viabilidade tecidual com melhoria na proporção de cicatrização total da ferida⁽³⁵⁾. Outros 2 ECRs procuraram esclarecer o efeito desta combinação de aa. Num deles, os participantes receberam 3 g de HMB, 1 g de arginina e 14 g de glutamina *versus* uma mistura de aa não essenciais. Observou-se melhorias na síntese proteica e no acúmulo de colagénio (pelos níveis de hidroxiprolina). Em outro ECR, foram administradas 2 tomas de uma mistura que continha 3 g de HMB, 12 g de arginina e 14 g de glutamina *versus* suplemento de maltodextrina. Às 8 semanas, foi registado maior ganho ponderal e deposição de colagénio⁽⁴⁶⁾. Embora com menor grau de evidência, um estudo retrospectivo caso-controlo analisou o efeito desta suplementação a longo prazo (20 semanas de intervenção), em participantes com UP. Cada dose continha 1,3 g de HMB, 7,4 g de arginina e 7,4 g de glutamina, realizando-se 2 tomas diárias, por via oral ou entérica. Observou-se diminuição no tempo de cicatrização, melhoria no equilíbrio nitrogenado e nos indicadores hematológicos e inflamatórios⁽³⁷⁾.

11. Caso Clínico

Homem, de 27 anos, sem antecedentes clínicos de relevo, recorreu ao serviço de urgência do Hospital Pedro Hispano, por aumento dos sinais inflamatórios e tensão, na sequência de um traumatismo do membro inferior esquerdo. Foi estabelecido o seguinte diagnóstico: choque multifatorial com disfunção multiorgânica e mionecrose por infeção e síndrome isquemia-reperfusão. O doente foi submetido a 4 intervenções cirúrgicas, 3 sessões de oxigenoterapia hiperbárica e antibióterapia. Manteve-se internado no serviço de Medicina Intensiva, sendo depois transferido para os cuidados de enfermaria, onde o acompanhamos. No que concerne à intervenção nutricional, foi desde logo sinalizado como doente em risco nutricional, dada a perda ponderal acentuada. Entrou na enfermaria já a alimentar-se

por via oral, com indicação de disfagia ligeira para líquidos, mas que rapidamente foi ultrapassada. A primeira linha de intervenção passou pela fortificação e personalização das refeições servidas. Não sendo suficiente para atingirmos as necessidades, dado o seu estado catabólico, foi então associada SNO: suplementos hipercalóricos e hiperproteicos. Confirmada a boa tolerância e o reganho gradual de peso, acompanhado de melhorias nos parâmetros bioquímicos, instituímos 2 tomas diárias do suplemento “UlCeDer Plus” que combina 1,5 g de HMB e 5 g de arginina, entre outros micronutrientes, acrescido da suplementação em modular de arginina e glutamina. Ainda passou pelo Hospital da Prelada com vista à reabilitação psicomotora, mas encontra-se atualmente já no domicílio com o seu peso habitual reestabelecido e com ótima cicatrização da ferida induzida pelo trauma. Em Apêndice D segue a descrição pormenorizada da terapêutica alimentar/nutricional aplicada e a respetiva evolução analítica e progressão visual da ferida.

12. Análise Crítica

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes confirmaram a importância do HMB, arginina e glutamina no processo de cicatrização de feridas, uma vez que funcionam como substratos importantes para vários processos celulares, asseguram a integridade do sistema imunitário, como também colaboram na síntese proteica, essencial para o crescimento, renovação e reparação dos tecidos danificados. Além do mais, a ausência de efeitos secundários relevantes pode ser um fator adicional para incentivar o seu uso. Pelo contrário, o custo económico inerente a esta suplementação é um fator determinante que pode inviabilizar a sua toma, visto que o preço é um dos principais determinantes das escolhas alimentares, repercutindo-se possivelmente também na falta de acesso a esta suplementação. Os efeitos atribuídos a estes aa podem ainda ser confundidos pela presença de

outros nutrientes nas preparações comerciais disponíveis. Por exemplo, o suplemento “*UlceDer Plus*”, instituído no caso clínico relatado, incluía na sua composição também zinco, ferro, selênio, vitamina A, entre outros micronutrientes potencialmente benéficos para este propósito. Além disso, a maioria da evidência que fundamenta este tópico deriva de estudos relacionados com UP, sendo que a causa subjacente, o tamanho, a profundidade e a presença de exsudado são variáveis determinantes que devem, por isso, ser consideradas. A escolha do tratamento mais indicado para cada ferida obriga a um estudo multifatorial que reúna a história clínica, comorbilidades associadas e todas as vertentes de avaliação do estado nutricional, que não se cinge apenas à ingestão alimentar.

Apesar do cerne do presente trabalho concretizar a suplementação combinada de HMB, arginina e glutamina, o estado nutricional tem de ser assegurado *a priori*, como é perceptível pela forma como foi estruturada a informação anteriormente explanada. Como vimos, o processo de cicatrização é atrasado pela desnutrição, que permanece consistente e é um fator modificável⁽⁴⁶⁾. Antes de recorrermos à SNO, devem ser consideradas abordagens abrangentes que amplifiquem a ingestão alimentar e assegurem um aporte energético adequado, de forma a preservar o processo anabólico e evitar que os substratos proteicos sejam desviados para a produção de energia, em vez de exercerem a sua função plástica desejada. Caso esta estratégia não seja suficiente para atingir o alvo das necessidades desejado (<60% das necessidades estimadas por 2 semanas consecutivas⁽⁴⁷⁾), aí sim a SNO apresenta um papel preponderante, sendo que deve ser ponderada de forma individual. No caso clínico apresentado, é comprovado exatamente que o potencial de sucesso das terapêuticas nutricionais apenas é alcançado tomando por base o garante das necessidades energéticas individuais. Sabe-se que a cicatrização de

feridas é uma preocupação atual em doentes pós-cirúrgicos, desnutridos e imunocomprometidos⁽³⁵⁾, como era o caso, que culminou no encerramento total da ferida com ótima cicatrização. Este caso de sucesso, em parte, pode associar-se ao aporte de HMB, arginina e glutamina, mas importa frisar que se trata apenas de um doente que, por sinal, se mostrou sempre muito motivado e recetivo a toda a terapêutica instituída, com vista à melhoria do seu prognóstico. É de salientar também que este desfecho só foi conseguido graças a um trabalho multidisciplinar que reuniu equipa médica, cuidados de enfermagem e serviço de nutrição, ou seja, estes aa especializados apenas serviram como potenciais adjuvantes.

Em suma, a maioria dos estudos apresentados para suportar esta suplementação carece ainda de melhoria em certos vieses identificados, nomeadamente amostras pequenas e curto tempo de intervenção. Desta forma, são necessários estudos mais robustos para avaliar a eficácia, estabelecer a biodisponibilidade e confirmar a ausência de riscos, no que diz respeito à suplementação de HMB, arginina e glutamina, com vista a otimizar a cicatrização de feridas. Só assim se conseguirá, no futuro, estabelecer protocolos de intervenção.

13. Conclusões

Concluindo, existe evidência que apoia a suplementação combinada de HMB, arginina e glutamina na otimização do processo de cicatrização de feridas.

No entanto, a composição e a dose apropriada das fórmulas usadas para este fim permanecem desconhecidas. Contudo, é certo que esta suplementação deve ser sempre encarada em paralelo de uma abordagem abrangente que assegure o aporte energético, distribuído por todos os nutrientes que trabalham sinergicamente para a resolução desta lesão, dado que apenas um nutriente isolado nunca será capaz de regenerar o tecido desvitalizado.

Agradecimentos

Não poderia deixar de verter um agradecimento à *Dieticare*, em particular à Dr.^a Vera Silva, por disponibilizar o suplemento “UlCeDer Plus” utilizado no caso clínico descrito, o qual não se encontra, de momento, vinculado à prescrição interna do Hospital Pedro Hispano.

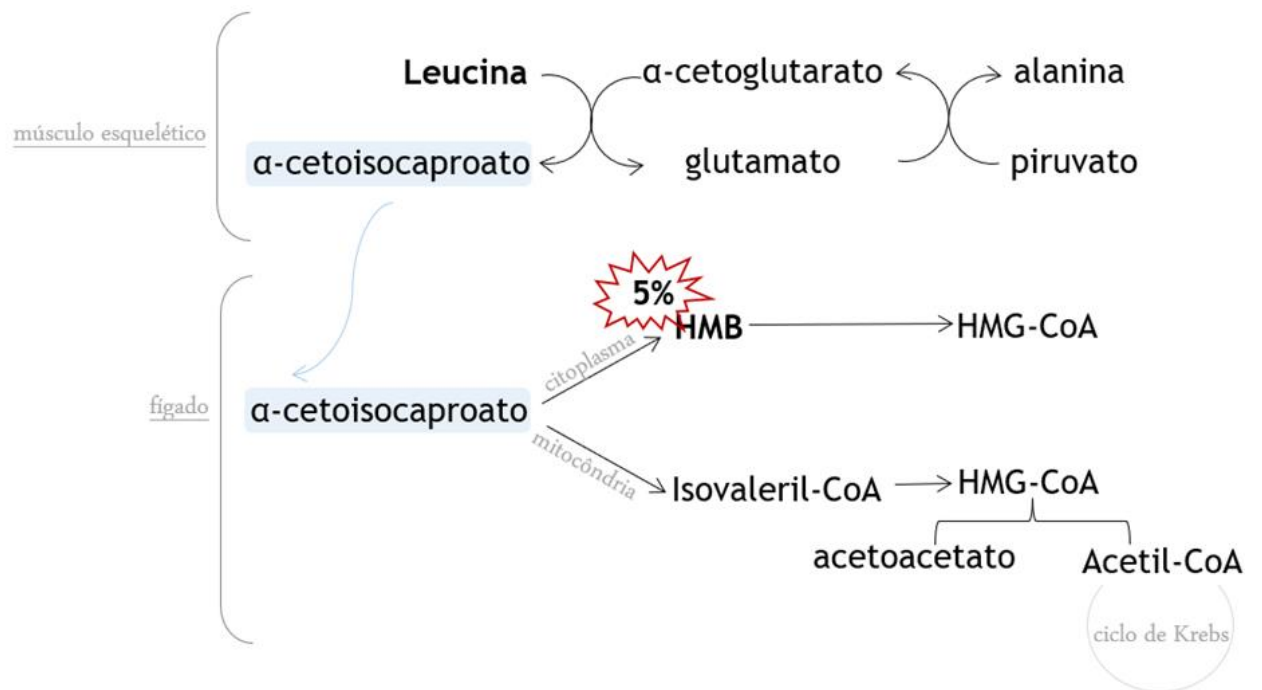
Referências

1. Alves DGL, Lima DF, Rocha SG, Kashiwabara TGB. Estrutura e função da pele. Medicina Ambulatorial IV Montes Claros-MG: Dejan Gráfica e Editora. 2019
2. Labib A, Winters R. Complex Wound Management. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
3. Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7):Cd011378.
4. Grubbs H, Manna B. Wound Physiology. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
5. Shields BE. Diet in Wound Care: Can Nutrition Impact Healing? *Cutis.* 2021; 108(6):325-28.
6. Miranda LSG, Amado JDN, Alves PJP. Importância da nutrição na cicatrização de feridas: uma scoping review. *Revista Feridas.* 2023; 11(61):2248-52.
7. Da Porto A, Miranda C, Brosolo G, Zanette G, Michelli A, Ros RD. Nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot: What is known and what is new? *World J Diabetes.* 2022; 13(11):940-48.
8. Alves P, Teixeira A, Albuquerque L, Borges C, Magalhães B, Mendes D, et al. Papel da Nutrição na Prevenção e Tratamento de Feridas. Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas. 2021
9. Armstrong DG, Meyr A, Sanfey H, Eidt J, Mills J, Billings J. Basic principles of wound management. *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA. 2018:33-52.
10. Rezaie F, Momeni-Moghaddam M, Naderi-Meshkin H. Regeneration and repair of skin wounds: various strategies for treatment. *The international journal of lower extremity wounds.* 2019; 18(3):247-61.
11. Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. *Clin Dermatol.* 2022; 40(2):103-13.
12. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound Healing Phases. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
13. Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, et al. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound repair and regeneration.* 2022; 30(2):156-71.
14. Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K. Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. *Int Wound J.* 2020; 17(5):1246-54.
15. Sen CK. Human wound and its burden: updated 2022 compendium of estimates. Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ...; 2023. 657-70.
16. Torsy T, Tency I, Beeckman D, De Vylder F. Effectiveness of glutamine and arginine in wound healing of pressure ulcers: A systematic review protocol. *J Tissue Viability.* 2024; 33(2):239-42.
17. Li Z, Lin F, Thalib L, Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020; 105:103546.

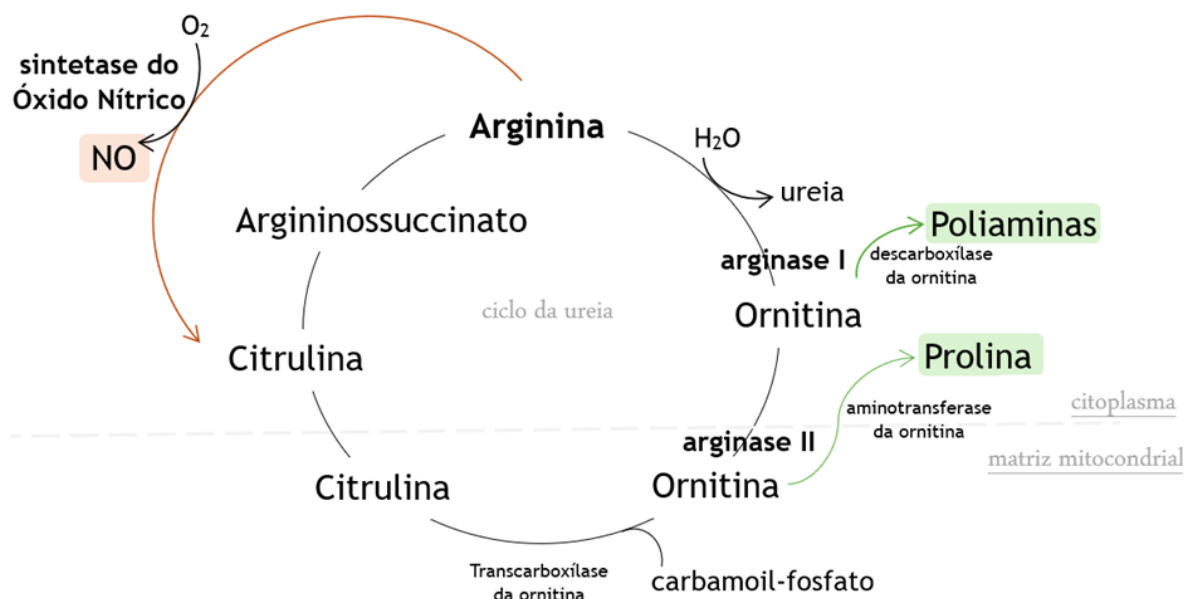
18. Langer G, Wan CS, Fink A, Schwingshackl L, Schoberer D. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 2(2):Cd003216.
19. Munoz N, Litchford M, Cox J, Nelson JL, Nie AM, Delmore B. Malnutrition and Pressure Injury Risk in Vulnerable Populations: Application of the 2019 International Clinical Practice Guideline. *Adv Skin Wound Care*. 2022; 35(3):156-65.
20. Bacci S. Cutaneous wound healing: Cellular mechanisms and therapies (an update). *Med Res Arch*. 2019; 7:12.
21. Cheshmeh S, Hojati N, Mohammadi A, Rahmani N, Moradi S, Pasdar Y, et al. The use of oral and enteral tube-fed arginine supplementation in pressure injury care: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open*. 2022; 9(6):2552-61.
22. Ghaly P, Iliopoulos J, Ahmad M. The role of nutrition in wound healing: an overview. *Br J Nurs*. 2021; 30(5):S38-s42.
23. Wernick B, Nahirniak P, Stawicki SP. Impaired Wound Healing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
24. Organização Mundial de Saúde. Malnutrition. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>.
25. Wunderle C, Gomes F, Schuetz P, Stumpf F, Austin P, Ballesteros-Pomar MD, et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid medical inpatients. *Clinical Nutrition*. 2023; 42(9):1545-68.
26. Gould LJ, Alderden J, Aslam R, Barbul A, Bogie KM, El Masry M, et al. WHS guidelines for the treatment of pressure ulcers—2023 update. *Wound Repair and Regeneration*. 2024; 32(1):6-33.
27. Santo A, Sugizaki CSA, de Moraes Junior AC, Costa NA, Bachion MM, Mota JF. Impact of oral nutritional supplement composition on healing of different chronic wounds: A systematic review. *Nutrition*. 2024; 124:112449.
28. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols J, Haesler E. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations. *Adv Skin Wound Care*. 2020; 33(3):123-36.
29. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevenção e tratamento de lesões / úlceras por pressão. Guia de consulta rápida. (edição Portuguesa). 2019
30. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, Balzer K, Berlowitz D, Law S, et al. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *J Tissue Viability*. 2019; 28(2):51-58.
31. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021; 40(7):4745-61.
32. Kaczka P, Michalczyk MM, Jastrzab R, Gawelczyk M, Kubicka K. Mechanism of Action and the Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Different Types of Physical Performance - A Systematic Review. *J Hum Kinet*. 2019; 68:211-22.
33. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. [β-hydroxy-β-methylbutyrate as a dietary supplement (I): metabolism and toxicity]. *Nutr Hosp*. 2014; 31(2):590-6.
34. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. [β-hydroxy-β-methylbutyrate as a dietary supplement (II): cell and molecular mechanism of action]. *Nutr Hosp*. 2014; 31(2):597-605.

35. Daher GS, Choi KY, Wells JW, Goyal N. A Systematic Review of Oral Nutritional Supplement and Wound Healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022; 131(12):1358-68.
36. Costa Riela NdA, Alvim Guimarães MM, Oliveira de Almeida D, Araujo EMQ. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on elderly body composition and muscle strength: a review of clinical trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2021; 77(1):16-22.
37. Kisil I, Gimelfarb Y. Long-term supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine for pressure ulcer in sedentary older adults: a retrospective matched case-control study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023; 40(4):364-72.
38. Ribeiro HR, Jardim FG, Roldán MS, de Salles Painelli V, da Eira Silva V, Tritto ACC, et al. Superior bioavailability of the calcium salt form of β -hydroxy- β -methylbutyrate compared with the free acid form. *Amino Acids*. 2024; 56(1):27.
39. Fuller JC, Jr., Rathmacher JA. Acute dose toxicity evaluation of the food supplement calcium 3-hydroxy-3-methylbutyrate (HMB) in female Sprague Dawley rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022; 130:105133.
40. Schneider KL, Yahia N. Effectiveness of Arginine Supplementation on Wound Healing in Older Adults in Acute and Chronic Settings: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019; 32(10):457-62.
41. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients*. 2021; 13(8)
42. Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfisch MH. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(12):e1801210.
43. Raymond J, Morrow K. In: KRAUSE & MAHAN: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 15ª ed. p. 203 - 09.
44. Wang J, Xu J. Effects of Topical Insulin on Wound Healing: A Review of Animal and Human Evidences. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13:719-27.
45. Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martinez-Zapata MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 1(1):Cd008394.
46. Cianciulli A, DELLI POGGI A, Giannetta N, Fiorinelli M, Taraborelli E, Roncone A, et al. Role of specialized nutrition for wound healing: a narrative review. *Progress in Nutrition*. 2019; 21(3):507-12.
47. Munoz N, Litchford M, Cereda E. Nutrition and Wound Care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022; 33(4):811-22.

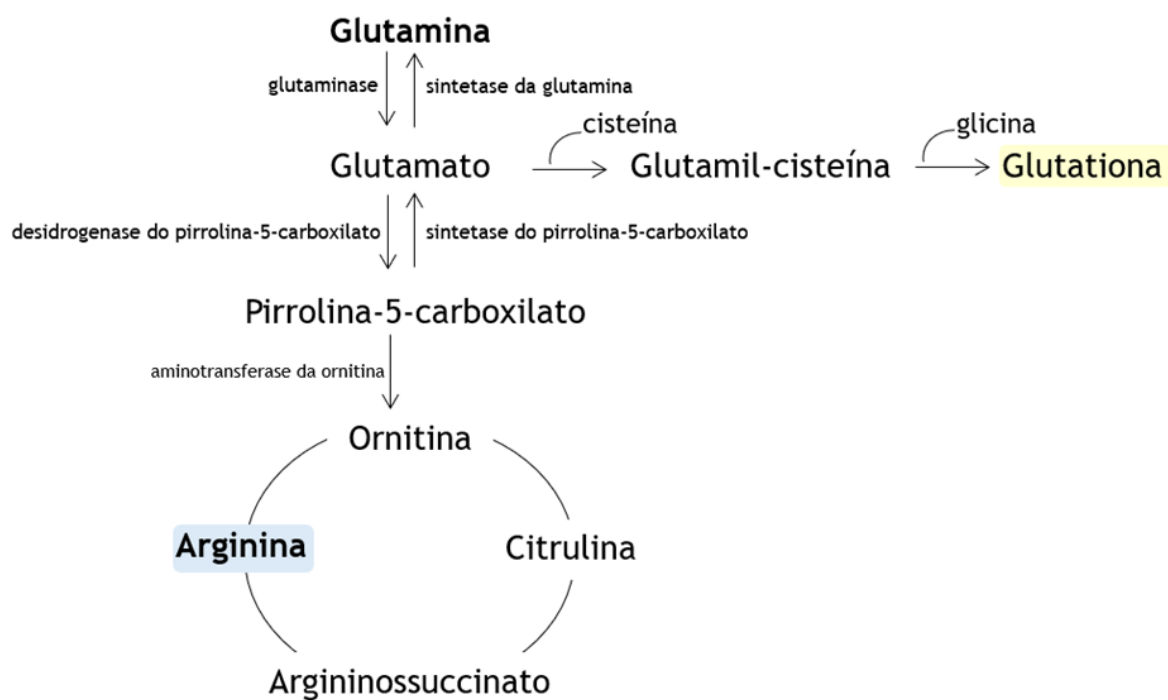
Apêndice A - Metabolismo do HMB



Apêndice B - Metabolismo da arginina

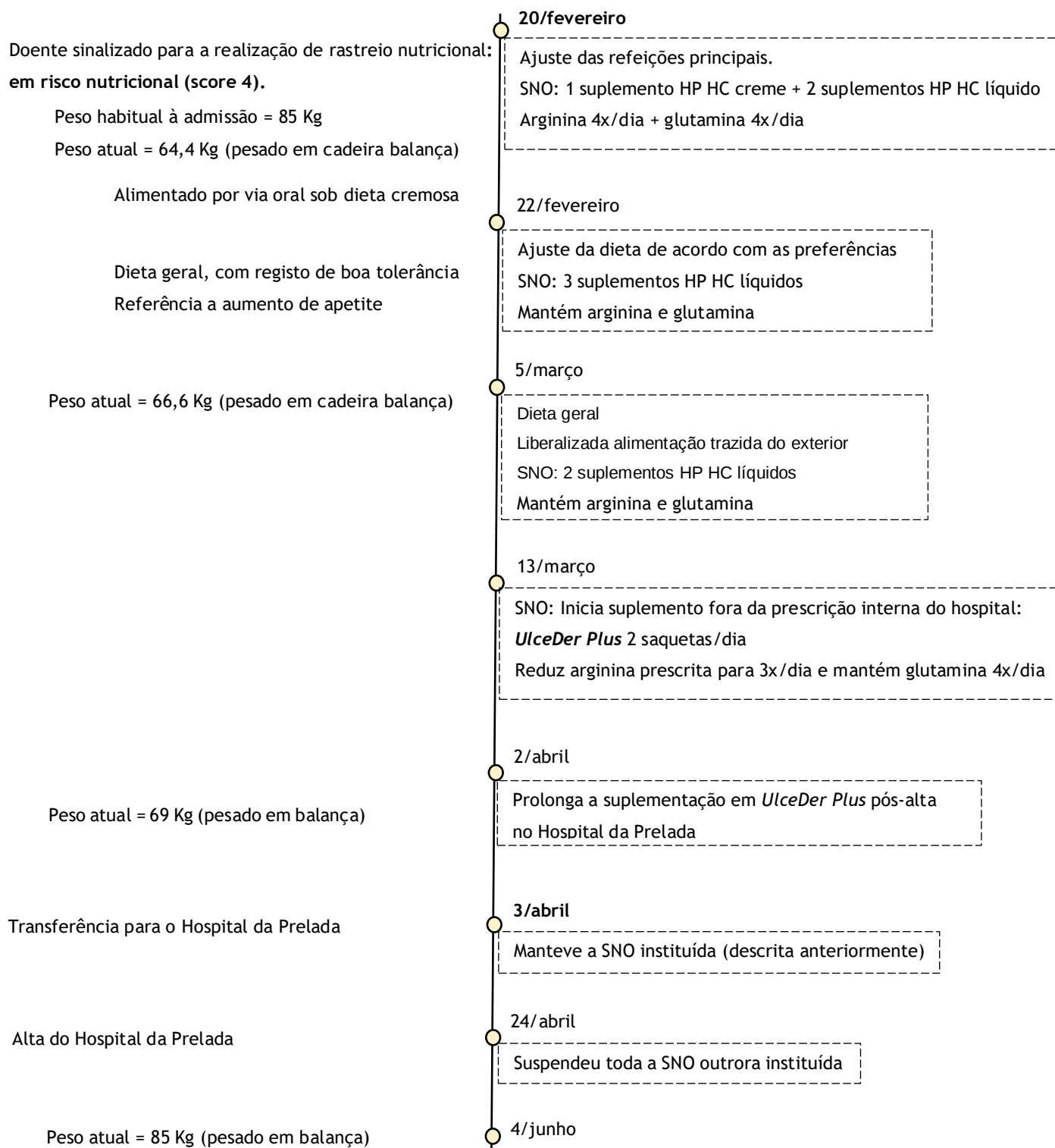


Apêndice C - Metabolismo da glutamina



Apêndice D - Caso Clínico

Apêndice D1 - Terapêutica nutricional instituída



Suplemento hiperproteico hipercalórico (HP HC) creme: *Fortimel Creme (Nutricia)*;
 Suplemento hiperproteico hipercalórico (HP HC) líquido: *Fortimel Compact Protein (Nutricia)*;
 Modular de L-arginina (*Cantabria labs*): 7g de arginina em 7g de pó;
 Modular de L-glutamina (*Cantabria labs*): 10g de glutamina em 10g de pó;
 Suplemento “*UlceDer Plus*” (*Cantabria labs*): 1,5g de HMB; 5g de arginina; vitaminas e minerais.

Apêndice D2 - Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) - estudo analítico

	8/02	9/02	10/02	11/02	12/02	13/02	14/02	15/02	16/02	17/02	18/02	19/02	22/02	26/02	28/02	4/03	6/03	14/03	21/03	28/03	28/05
Hb (13,0 - 18,0)		7															8,3	8,9	8,9	9,7	14,2
Ureia (19,0 - 44,0)	223	214	249	182	226	238	226	205	205	190	174	150	93	59	46		37	31	42	47	
Creatinina (0,7 - 1,3)	3,6	3,7	3,9	3,1	3,5	3,4	3,0	2,6	2,3	2,0	1,8	1,8	1,2	0,8	0,7		0,7	0,7	0,7	0,8	0,96
TFG ^{*1}	22,20	21,25	19,87	26,15	22,66	23,81	27,65	31,75	38,11	44,15	49,13	49,46	85,82	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Na (136 - 145)	137	135	141	142	147	149	151	154	152	148	148	145	139	137	137		137	139	139	141	
K (3,4 - 5,1)	5,2	4,6	4,6	4,2	4,2	4,3	4,3	4,4	4,2	4,4	4,4	4,7	3,5	3,3	3,3		3,6	3,7	3,8	3,7	
TGO (5,0 - 34,0)	49	45	45			44	46			52		45	31	47	47			22	23	23	
TGP <55,0	43	39	40			44	49			69		67	36	82	82			40	39	41	
ALP (40 - 150)	87	83	94			81	84			83		94	84	103	103			90	86	89	
Bilirrubina total (0,2 - 1,2)	0,6	0,6	0,6			0,4	0,4			0,5	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3			0,5	0,4	0,4	
P.T. (6,4 - 8,3)	5,7										8,1		7,4	6,9	6,9			7,7	7,2	7,1	
Alb (3,5 - 5,0)	2,2	2,2	2,3				2,7	2,7			3,1		3,1	3,0	3,0			3,5	3,3	3,5	
PCR <5,0	106,70	109,20	98,40	86,80	81,50	62,60	53,50	57,20	59,50	39,80	36,50	39,20	38,70	98,30	98,30	53,20	47,50	37,20	14,80	9,70	
PCT ^{*2}	8,37	6,20	4,53	2,75	1,62	0,93	0,51	0,40	0,32	0,26	0,24			0,12	0,12	0,08		0,05	0,03	0,03	

Legenda: Hemoglobina (Hb); Taxa de Filtração Glomerular (TFG); Sódio (Na); Potássio (K); Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO); Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP); Fosfatase Alcalina (ALP); Proteínas Totais (PT); Albumina (Alb); Proteína C-Reativa (PCR); Procalcitonina (PCT)

^{*1} TFG: <15mL/min (estadio 5); 15 - 29 mL/min (estadio 4); 30 - 59 mL/min (estadio 3); 60 - 90 mL/min (estadio 2); >90 mL/min (n.a. = não aplicável)

^{*2} PCT: <0,5 - Infecção sistêmica não provável; ≥0,5 - <2,0 - Infecção sistêmica possível; ≥2,0 - <10 - Infecção sistêmica provável, risco elevado de infecção sistêmica grave; ≥10 - Elevada probabilidade de sépsis grave ou choque séptico

Nota: valores de referência padronizados para laboratório de análises clínicas do Hospital Pedro Hispano

Apêndice D3 - Evolução da cicatrização da ferida (por registos fotográficos)



(11 de março)



(25 de março)



(20 de junho)

