DIANA BORGES DOCK NASCIMENTO

**Efeitos da abreviação do jejum pré-operatório com
carboidratos e glutamina na resposta metabólica de pacientes
submetidos à colecistectomia videolaparoscópica.
Estudo controlado randomizado duplo cego**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Dan Linetzky Waitzberg

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento, Diana Borges Dock

Efeitos da abreviação do jejum pré-operatório com carboidratos e glutamina na resposta metabólica de pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Estudo controlado randomizado duplo cego / Diana Borges Dock Nascimento. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Dan Linetzky Waitzberg.

Descritores: 1.Jejum 2.Cuidados pré-operatórios 3.Carboidratos 4.Glutamina 5.Colecistectomia laparoscópica 6.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/DBD-064/12

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes cuja colaboração foi imprescindível para a realização
da presente pesquisa.

AGRADECIMENTOS

A Deus por mais esta conquista.

Ao meu amado marido Dr José Eduardo de Aguiar Nascimento pela paciência e incentivo.

Ao orientador Professor Dr Dan L. Waitzberg pela excelência, paciência e dedicação na orientação deste trabalho, por quem tenho grande admiração e respeito.

A secretária Neila Aparecida Silva pela contribuição na orientação das pacientes na consulta pré-cirúrgica.

Aos cirurgiões Dr Cervantes Caporossi e Dr Marcelo Sepulveda Faria pela incomensurável colaboração e permanente disponibilidade em ajudar.

As Nutricionistas Rosália Bragagnolo e Fernanda S. Caporossi pela importante colaboração para o desenvolvimento da presente pesquisa.

A Dra Adriana Cristina Levada Pires e ao Professor Dr Rui Curi do Laboratório de Fisiologia e Metabolismo Celular da USP pelo auxílio nas análises dos níveis séricos de glutamina.

A Secretária Elaine Aparecida da Silva do Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo (METANUTRI – LIM 35) da Universidade de São Paulo pela disponibilidade em ajudar.

A Sra. Vilma de Jesus Libério e a todas as secretárias da pós-graduação em cirurgia do aparelho digestivo da Faculdade de Medicina pela disponibilidade em ajudar.

A Sra. Célia Renilce G Gutierres e aos técnicos do Laboratório do Hospital Santa Rosa pela grande colaboração na coleta de sangue.

A Dra Natasha Shessarenko e a Técnica Simone Maria Gouveia do Laboratório de Análises Clínicas CEDILAB pelas análises hematológicas e bioquímicas.

A equipe de anestesistas, enfermeiros e os técnicos do Centro Cirúrgico do Hospital Santa Rosa.

Ao Hospital Santa Rosa pelo apoio a esta pesquisa.

A Empresa Tecnovida pelo apoio incondicional com o fornecimento da L-glutamina.

A professora Lezinete Regina Lenes, mestre em estudo de linguagem pela revisão gramatical.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Mato Grosso pelo apoio financeiro concedido a essa pesquisa, processo nº 732338/2008.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptada de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de *dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	7
3	MÉTODOS	8
3.1	Critérios de Elegibilidade.....	8
3.2	Critérios de Exclusão	9
3.3	Aleatoriedade	10
3.4	Protocolo de intervenção nutricional	10
3.5	Coleta da diurese	11
3.6	Protocolo perioperatório e de anestesia.....	12
3.7	Variáveis investigadas	13
3.8	Método estatístico	16
4	RESULTADOS.....	17
4.1	Volume residual gástrico (VRG).....	21
4.2	Morbidade e mortalidade.....	22
4.3	Resistência a insulina determina pelo HOMA-IR	22
4.4	Glutathione peroxidase sérica (GSH).....	23
4.5	Proteínas de fase aguda	24
4.6	Dosagem de Interleucina 6 (IL-6).....	26
4.7	Excreção de nitrogênio e balanço nitrogenado	27
4.8	Cortisol, piruvato e lactato.....	28
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	40
7	ANEXOS	41
8	REFERÊNCIAS.....	48
	APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA:	American Society of Anesthesiologist
ANOVA:	Analysis of Variance
BN:	Balanço Nitrogenado
CHO:	Carboidratos
cc:	Centímetro Cúbico
CEDILAB:	Centro de Diagnóstico Laboratorial
DBDN:	Diana Borges Dock Nascimento
DP:	Desvio Padrão
gln:	Glutamina
GSH:	Glutathione Peroxidase Sérica
GLP-1:	Glucagon-Like-Peptideo-1
FMUSP:	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL:	High Density Lipoprotein
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
IMC:	Índice de Massa Corporal
IPIN:	Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional
IL-1:	Interleucina-1
IL-6:	Interleucina-6
IL-8:	Interleucina-8
Kg:	Kilograma
LDL:	Low Density Lipoprotein
PC:	Peso Corporal

PCR:	Proteína C Reativa
SEM:	Erro Padrão Médio
SNG:	Sonda Nasogástrica
SPSS:	Statistical Package For Social Sciencies
TNF:	Fator de Necrose Tumoral
TGO:	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP:	Transaminase Glutâmico Pirúvica
USP:	Universidade de São Paulo
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein
VRG:	Volume Residual Gástrico

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação de média e erro padrão médio das variáveis demográficas, bioquímicas da população estudada. Teste estatístico ANOVA de uma via.....19
- Tabela 2.** Comparação das médias e erro padrão médio das variáveis bioquímicas coletadas antes da indução anestésica e no pós-operatório (10 horas) dos quatro grupos de pacientes estudados20

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma da inclusão e exclusão das pacientes estudadas18
- Figura 2.** Distribuição do volume residual gástrico nos quatro grupos de pacientes estudados. Dados representam a mediana, o intervalo interquartil e a variação. Teste estatístico ANOVA de uma via seguido pelo teste de Tukey ($p=0,35$)21
- Figura 3.** Valores da resistência à insulina (HOMA-IR) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,05$ versus todos os grupos. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey23
- Figura 4.** Valores da glutathione peroxidase (GSH) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$ versus CHO e grupo Jejum; e $p=0,08$ versus grupo Placebo. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey24
- Figura 5.** Valores da razão PCR/albumina nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,04$ versus grupo CHO e $p = 0,01$ versus grupo GLN. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey25
- Figura 6.** Valores de interleucina 6 (IL-6) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$

(grupo Placebo e Jejum) e $p=0,02$ grupo CHO: valores do período pós-operatório versus pré-operatório. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey.....26

Figura 7. Valores do balanço nitrogenado (BN; g) nos quatro grupos de pacientes estudados. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,001$ versus grupo Placebo e $p=0,04$ versus grupo Jejum. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey27

Figura 8. Valores do cortisol sérico nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$ valores do pós versus pré-operatório. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey.....28

RESUMO

Dock-Nascimento DB. *Efeitos da abreviação do jejum pré-operatório com carboidratos e glutamina na resposta metabólica de pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Estudo controlado randomizado duplo cego* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 65p.

Introdução: O jejum prolongado pré-operatório aumenta a resistência periférica à insulina. Foi investigado se a abreviação do jejum pré-operatório com uma bebida contendo carboidrato e glutamina melhora a resposta orgânica ao trauma cirúrgico. **Métodos:** Quarenta e oito pacientes adultas, do sexo feminino (19-62 anos) candidatas a colecistectomia videolaparoscópica eletiva. As pacientes foram aleatoriamente divididas em quatro grupos: grupo jejum convencional (grupo Jejum), ou em três grupos para receber três tipos diferentes bebidas oito horas (400 mL) e duas horas antes da indução anestésica (200ml): água pura (grupo Placebo), água mais dextrinomaltose (grupo carboidrato; 12,5% de dextrinomaltose) e grupo glutamina (grupo glutamina; 12,5% de dextrinomaltose e respectivamente 40 e 10g de glutamina). As amostras de sangue foram coletadas no período pré e pós-operatório. **Resultados:** não houve nenhum evento de aspiração ou regurgitação do conteúdo gástrico manifesto por sinais e sintomas clínicos, durante a indução anestésica, ou em qualquer outro momento do estudo. Também não houve nenhum óbito ou complicação pós-operatória. A média e o erro padrão médio da resistência à insulina determinada pelo HOMA-IR realizada no pós-operatório foi maior ($p<0,05$) no grupo que permaneceu em jejum ($4,3\pm1,3$) quando comparado com os outros três grupos de pacientes (Placebo, $1,6\pm0,3$); carboidrato, ($2,3\pm0,4$) e glutamina, ($1,5\pm0,1$). A medida da glutathione peroxidase sérica, medida nos dois períodos foi maior no grupo glutamina ($40\pm3,0$) que nos grupos carboidrato ($32\pm2,0$) e jejum ($32\pm2,0$) ($p<0,01$). Ao se comparar o comportamento da IL-6 sérica em cada grupo estudado no período pré e pós-operatório, observou-se que o grupo glutamina foi o único sem diferença, enquanto nos demais a IL-6 aumentou no pós-operatório ($p<0,01$). No período pós-operatório a razão proteína-C-reativa/albumina foi maior no grupo jejum quando comparado com os grupos carboidrato ($p=0,04$) e glutamina ($p=0,01$). O balanço nitrogenado acumulativo foi menos negativo no grupo glutamina ($-2,5\pm0,8$ gN) que nos grupos placebo ($-9,0\pm2,0$ gN; $p=0,001$) e jejum ($-6,6\pm0,4$ gN; $p=0,04$). **Conclusão:** A abreviação do jejum pré-operatório com uma bebida contendo carboidrato e glutamina melhora a resistência periférica a insulina, a resposta anti-oxidativa e diminui a resposta inflamatória de pacientes submetidas à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

Descritores: 1.Jejum 2.Cuidados pré-operatórios 3.Carboidratos 4.Glutamina 5.Colecistectomia laparoscópica 6.Ensaio clínico controlado aleatório

SUMMARY

Dock-Nascimento DB. *The effects of the abbreviation of preoperative fasting with carbohydrate and glutamine on the metabolic response after videolaparoscopic cholecystectomy. A double blind randomized trial* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 65p.

Introduction: Prolonged preoperative fasting increases insulin resistance. We investigated whether an abbreviated preoperative fast with glutamine plus a carbohydrate based beverage would improve the organic response after surgery. **Methods:** Forty-eight female patients (19-62 years) candidates for video-cholecystectomy were randomized to either standard fasting (fasting group) or to fasting with one of three different beverages. Beverages were consumed 8 hours (400 mL; placebo group: water; glutamine group: water with 50 g maltodextrine plus 40 g glutamine; and carbohydrate group: water with 50 g maltodextrine) and 2 hours (200 mL; placebo group: water; glutamine group: water with 25 g maltodextrine plus 10 g glutamine; and carbohydrate group: water with 25 g maltodextrine) before anesthesia. Blood samples were collected pre- and postoperatively. **Results:** There were no cases of regurgitation during anesthesia. The mean [SEM] postoperative HOMA-IR was greater ($p<0,05$) in fasted patients ($4,3\pm1,3$) than in the other groups (placebo, $1,6\pm0,3$); carbohydrate, ($2,3\pm0,4$); and glutamine, ($1,5\pm0,1$). Glutathione peroxidase (U/g hemoglobin) was significantly higher ($40\pm3,0$) in glutamine group than both carbohydrate ($32\pm2,0$) and fasting ($32\pm2,0$) groups ($p<0,01$). Interleukin-6 increased in all groups except the glutamine group. The C-reactive protein/albumin ratio was higher in fasting subjects than carbohydrate ($p=0,04$) and glutamine ($p=0,01$) groups. The nitrogen balance was less negative in glutamine ($-2,5\pm0,8$ gN) than both placebo ($-9,0\pm2,0$ gN; $p=0,001$) and fasting ($-6,6\pm0,4$ gN; $p=0,04$) groups. **Conclusions:** Preoperative intake of a glutamine-enriched carbohydrate beverage improves insulin resistance and antioxidant defenses, and decreases the inflammatory response after videolaparoscopic cholecystectomy.

Descriptors: 1.Fasting 2.Preoperative care 3.Carbohydrates 4.Glutamine 5.Videolaparoscopic cholecystectomy 6.Randomized trial

1 INTRODUÇÃO

As últimas décadas têm testemunhado esforços para adequar condutas perioperatórias tradicionais aos resultados obtidos por investigações de alta qualidade metodológica. Paradigmas como o uso de sonda nasogástrica, preparo de cólon, fluídos intravenosos e nutrição oral tardia têm sido desafiados e modificados. Este também é o caso do jejum pré-operatório^{1,2,3,4,5,6,7,8}.

Operações eletivas, rotineiramente, mantêm o paciente em jejum noturno, quer dizer, “nada pela boca”, por seis a oito horas até o momento da indução anestésica. Esse jejum noturno pré-operatório foi instituído na época de técnicas anestésicas rudimentares, realizadas com clorofórmio^{9,10}. Seu objetivo foi prevenir complicações pulmonares associadas a vômitos e a bronco aspiração do conteúdo gástrico para árvore brônquica, conhecido como Síndrome de Mendelson¹¹. O protocolo rígido, de jejum pré-operatório, baseia-se em trabalhos de relatos de casos^{11,12} mas não em trabalhos baseados em boas evidências científicas.

Em 1946, Mendelson, médico obstetra americano, revisou 66 casos de aspiração do conteúdo gástrico durante a anestesia geral, entre 1932 e 1945, e descreveu dois casos de óbito entre cinco gestantes que aspiraram conteúdo sólido do estômago¹¹. Entretanto não houve nenhum caso de óbito

entre as 40 gestantes que aspiraram conteúdo gástrico líquido. Mendelson (1946) postulou o retardo do esvaziamento gástrico durante o trabalho de parto e, assim, a aspiração pulmonar poderia ser evitada, o que resultou na prescrição “nada pela boca” antes da indução anestésica¹¹.

No entanto, mais de 60 anos antes, por volta de 1883, Sir Joseph Lister¹³, cirurgião britânico, publicou uma diretriz prática e simples sobre o jejum pré-operatório: “É indicado não haver nada sólido no estômago quando o clorofórmio for administrado, e é saudável oferecer uma xícara de chá ou de água de carne duas horas antes”.

Na década de 80, quando o jejum pré-operatório rígido passou a ser questionado, já se sabia que o esvaziamento gástrico para líquidos, com baixo resíduo e teor calórico era rápido, de apenas uma hora^{14,15}. Com o advento da medicina baseada em evidência, estudos prospectivos e randomizados com grau de evidência A mostraram, repetidamente, que reduzir o tempo de jejum pré-operatório para apenas duas horas, com a ingestão de líquidos claros com carboidratos (CHO), não resulta em aumento do risco de bronco aspiração do conteúdo gástrico associado à anestesia^{16,17,18,19,20,21}.

Atualmente, várias sociedades de anestesia e nutrição já modificaram suas diretrizes para recomendar de rotina a abreviação do jejum pré-operatório para duas horas, com a ingestão de bebida, contendo carboidratos na concentração de 12,5% ou com líquidos claros para cirurgias eletivas^{22,23,24}.

O jejum pré-operatório adiciona um estresse metabólico ao trauma cirúrgico e contribui para a piora da resistência periférica a insulina que é proporcional à magnitude do trauma cirúrgico^{25,26}. A queda da sensibilidade da insulina, no período pós-operatório, ocorre por consequência da intervenção cirúrgica e do jejum prolongado no pré-operatório. E isso pode resultar em hiperglicemia, aumento do tempo de internação, de complicações infecciosas, morbidade e mortalidade^{25,27}.

A redução da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, principalmente músculo esquelético, está associada à queda na disponibilidade de glicose e a redução de sua oxidação^{20,26}. No período pós-operatório, a resistência insulínica é um fenômeno transitório mais intenso no 1º e 2º dia de pós-operatório e regride, paulatinamente, em 3 semanas na ausência de complicações²⁸.

O período de jejum pré-operatório recomendado pode ser muito maior do que o prescrito. Alguns pacientes ficam até 14 ou mais horas em jejum, aguardando o início do procedimento anestésico^{8,29}. Durante esse período de jejum pré-operatório, o estoque corporal de glicogênio diminui para manter a glicemia sérica em níveis adequados³⁰. A exaustão de glicemia sérica desencadeia, através de ações hormonais complexas, a gliconeogênese para formar nova glicose a partir da proteína muscular³¹.

A resposta metabólica ao jejum agrava-se com a anestesia, com o trauma operatório e a lesão tecidual que o segue. Nesse processo, ocorre liberação de mediadores inflamatórios, principalmente interleucina 1 (IL-1) e 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), que incrementam a resposta

orgânica, contribuindo para o aumento da resistência insulínica, da proteólise muscular, da lipólise e, de acordo com o porte da operação, franca resposta inflamatória sistêmica^{32,33}. Adiciona-se que os protocolos conservadores de jejum causam desconforto aos pacientes como sede, fome, desidratação, irritabilidade, ansiedade e fraqueza³⁴.

Não existe mais base científica que sustente a conduta do jejum pré-operatório de “nada pela boca” para pacientes candidatos a operações eletivas até o momento da indução anestésica¹⁴⁻²⁴. Por outro lado, existem benefícios potenciais com a abreviação do jejum pré-operatório para apenas duas horas com líquidos claros (água, suco de fruta sem polpa, chá e café preto)³⁵, acrescidos de 12,5% de dextrino maltose¹⁶⁻²⁴.

A ingestão de bebida, no pré-operatório imediato, está associada à diminuição da resistência periférica à insulina, que, por sua vez, melhora a resposta metabólica ao trauma cirúrgico, reduz o tempo de internação e pode resultar em benefícios clínicos como diminuição de náuseas, vômitos, fome, sede, ansiedade como também pode acelerar a recuperação pós-operatória^{1-8,21,27,36,37,38,39,40,41,42}. Com o estabelecimento das vantagens da abreviação do jejum pré-operatório para duas horas com a ingestão de líquidos claros, contendo 12,5% de dextrinomaltose, surgiu o interesse em explorarmos novas possibilidades de oferecer nutrientes imuno farmacomoduladores duas horas antes da indução anestésica^{43,44}. Estudaram-se o peptídeo de soja na quantidade de 3,5% em associação com a dextrinomaltose a 12,5%⁴⁵ e a combinação de dextrinomaltose 12,5%

com 15 gramas de glutamina (gln) e antioxidantes⁴⁴, ofertados duas a três horas antes da indução anestésica.

A gln é um aminoácido condicionalmente essencial, o mais abundante aminoácido livre no plasma⁴⁵ e tem o seu “pool” reduzido nas situações de estresse^{46,47}. Cerca de 90 gramas de gln circulam diariamente pelo plasma, 80 gramas provenientes dos tecidos e 10 gramas da ingestão diária⁴⁸. A concentração plasmática está em torno de 0,5 a 0,8 mmol/L⁴⁸.

A gln é o principal substrato para as células de replicação rápida como os enterócitos⁴⁹ e as células do sistema imune, principalmente, os linfócitos e monócitos^{50,51}. Além disso, a gln é um grande fornecedor de nitrogênio, cerca de 30%, para o “pool” de proteínas do organismo⁵².

A suplementação de gln por via enteral ou parenteral é eficaz para melhorar a sua depleção sistêmica^{44,53,54}.

O uso da gln em pacientes cirúrgicos está associado à diminuição da taxa de complicações infecciosas no pós-operatório, do tempo de internação e, além disso, pode melhorar o balanço nitrogenado^{55,56,57}. Em particular, a gln, quando ofertada no período pré-operatório, atenua a resistência à insulina⁵⁸, melhora sua sensibilidade periférica com consequente redução da hiperglicemia, favorece maior disponibilidade de glicose^{59,60} e, ainda, estimula diretamente a produção de insulina pelas células beta do pâncreas⁶¹.

Em condições de estresse metabólico, a gln atua como agente anti-inflamatório e antioxidante, inibe o complexo gênico NF-kappa B⁶² e reduz a produção de citocinas inflamatórias como a IL-6 e IL-8 e o TNF^{63,64}. A

deficiência de gln também pode contribuir para a redução na produção de glutathiona que é o mais potente antioxidante endógeno⁶⁵.

Justifica-se, mediante as considerações acima expostas, desenvolver estudo para avaliar o efeito da gln adicionada à bebida com 12,5% de dextrinomaltose e água em contraste com o jejum pré-operatório tradicional. Tem o referido estudo a finalidade de averiguar o efeito da gln sobre variáveis metabólicas, inflamatórias e oxidativas no período perioperatório, mediante à hipótese de que a adição de glutamina e dextrinomaltose sejam capazes de atenuar a resposta orgânica ao trauma.

2 OBJETIVO

Investigar os efeitos da abreviação do jejum pré-operatório, para duas horas, sobre a resposta orgânica ao trauma, com a ingestão de fórmula líquida, contendo dextrinomaltose e glutamina em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

3 MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo, aleatório, controlado e duplo cego, realizado no Hospital Santa Rosa em Cuiabá-MT, com 64 pacientes adultas do sexo feminino. Os dados foram coletados entre outubro de 2008 a outubro de 2010.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (anexo 1) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participarem da pesquisa (anexo 2).

3.1 Critérios de Elegibilidade

As pacientes aptas a participarem do estudo preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Ser do sexo feminino;
- Possuir idade entre 18 a 65 anos;
- Apresentar diagnóstico de colecistopatia crônica calculosa e ser candidata à colecistectomia videolaparoscópica eletiva;

- Apresentar índice de massa corporal entre (IMC; kg/m^2) ≥ 18 e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$;
- Possuir escore ASA (American Society of Anesthesiologist) I e II (anexo 3);
- Ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas as pacientes que não aderiram ao protocolo em qualquer fase do estudo e que apresentaram:

- No ato operatório, colecistite aguda ou colangite;
- Necessidade de intervenção cirúrgica adicional;
- Tempo de operação superior a duas horas;
- Diagnóstico de diabetes *melitus* (glicemia de jejum $> 110 \text{ mg/dl}$);
- Doença do refluxo gastroesofágico, comprovado pela endoscopia;
- Gastroparesia ou uso rotineiro de prócinético;
- Obesidade (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$);
- Estado de gestação;
- Doença renal ou hepática;
- Uso de corticóide por pelos menos 6 meses;
- Hemoglobina menor que 12 g/dl ;
- Proteína C reativa $> 6 \text{ mg/dl}$.

3.3 Aleatoriedade

A divisão das pacientes foi feita aleatoriamente por um programa de computador, que gerou uma sequência de quatro letras (A, B, C e D). Cada letra foi atribuída a um grupo de estudo e uma intervenção nutricional diferente.

Após o preenchimento dos critérios de inclusão, exclusão e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, as pacientes receberam diferentes intervenções nutricionais de acordo com a sequência de aleatoriedade pré-determinada.

3.4 Protocolo de intervenção nutricional

O protocolo contemplou quatro grupos de estudo, para os quais as pacientes foram divididas de forma aleatória em: grupo jejum (Jejum), grupo carboidrato (CHO), grupo carboidrato e glutamina (GLN) e placebo com água (Placebo). Para o grupo Jejum, foi adotada a rotina de jejum convencional de oito horas na noite anterior à operação.

O grupo CHO recebeu uma fórmula líquida, clara, contendo 12,5% de dextrinomaltose (Nidex®, Nestlé, São Paulo, Brasil) sendo, respectivamente, 50g na tomada 1 (T1) e 25g na tomada 2 (T2); o grupo GLN recebeu a dextrinomaltose, 50g (T1) e 25g (T2) adicionadas de 40g (T1) e 10 g (T2) de

gln livre (Resource glutamin[®], Nestlé, São Paulo, Brasil). O grupo Placebo recebeu água pura no mesmo volume e tomadas.

Os produtos em pó de gln e dextrinomaltose foram acondicionados em frascos opacos identificados e conhecidos somente pelo farmacêutico manipulador. Por ocasião da consulta em que foi feita a indicação cirúrgica para o tratamento da colecistite crônica calculosa, as pacientes foram convencidas a participarem do protocolo. Aquelas que preencheram todos os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram orientadas pela secretária, por meio de um receituário impresso explicativo, em relação aos horários de diluição e ingestão do conteúdo dos frascos.

Três grupos do estudo receberam fórmula líquida em duas tomadas antes da operação. A primeira tomada de 400ml (T1) ocorreu às 23 horas (oito horas antes da indução anestésica) e a segunda tomada de 200ml (T2) ocorreu às cinco horas da manhã (duas horas antes da indução anestésica). Dez horas após a intervenção cirúrgica, todas as pacientes receberam uma dieta líquida (sopa liquidificada, suco, gelatina, água).

3.5 Coleta da diurese

As pacientes foram orientadas a coletar toda a diurese a partir das 23 horas (noite anterior à cirurgia) até às 17horas do dia seguinte, no período pós-operatório, antes da ingestão da dieta líquida. A diurese foi coletada em

reservatório próprio, estéril, fornecido pelo laboratório CEDILAB, e entregue à paciente junto com as orientações fornecidas pela secretária.

3.6 Protocolo perioperatório e de anestesia

As pacientes foram orientadas acordar às 04h30min da manhã e seguir os procedimentos descritos no receituário previamente entregue pela secretária: ingerir a bebida ou permanecer em jejum (conforme o grupo) e comparecer ao hospital com o frasco de coleta da urina às 06 horas da manhã, uma vez que todas as pacientes seriam operadas por uma mesma equipe de cirurgiões e anestesistas às 07 horas. No processo cirúrgico, optou-se pela anestesia geral do tipo balanceada (alfentanil, 300mg/kg; propofol, 2,5mg/kg e atracúrio, 0,5mg/kg e manutenção com sevoflurane 5%) sem bloqueio epidural. Durante o ato anestésico, foi infundido por veia periférica apenas soro fisiológico e/ou solução de Ringer simples. Todas as pacientes receberam uma dose de 1,0g de cefazolina ou de cefalotina na indução anestésica.

Nos primeiros minutos que se seguiu a entubação oro traqueal, foi introduzida uma sonda nasogástrica (SNG) de 20 F para aspirar e determinar o volume residual gástrico (VRG). A aspiração do VRG foi realizada pelo anestesista com auxílio de uma seringa de 20 ml. A localização da SNG foi avaliada pela ausculta com estetoscópio posicionado na região do epigástrico seguido da injeção de 10 a 20 cc de ar.

Após o posicionamento gástrico da SNG, o VRG foi aspirado, medido e anotado. No período pós-operatório, foi prescrito analgésico (cefazolina 2,0 g, dexametasona 10 mg, cetoprofeno 100 mg, dipirona 2,0 g) e não foram prescritos antieméticos de rotina (nos casos de risco, em virtude do aumento de náuseas e vômitos, foram prescritos droperidol 0,5-1,0 mg ou metoclopramida 10 mg).

3.7 Variáveis investigadas

A avaliação pré-operatória das pacientes candidatas à colescistectomia laparoscópica eletiva incluiu dosagens bioquímicas e hematológicas, a saber: glicemia de jejum (mg/dl; método enzimático), leucócitos totais (mm^3 ; método automatizado), colesterol (mg/dl; método enzimático), triglicerídeos (mg/dl; método enzimático), transaminase glutâmico oxalacética (TGO, U/L; método cinético UV), transaminase glutâmico pirúvica (TGP, U/L; método cinético) e creatinina (mg/dl; método picrato alcalino). Os exames foram realizados no laboratório Carlos Chagas e os resultados anotados em formulário próprio.

No dia da intervenção cirúrgica, amostras de sangue foram coletadas em dois momentos distintos: imediatamente, antes da indução anestésica (período pré-operatório) e, na décima hora de pós-operatório, antes da liberação da dieta líquida via oral. As pacientes foram orientadas a não ingerir qualquer alimento ou líquido antes da segunda coleta de sangue.

Foram coletados aproximadamente 20 ml de sangue em cada horário. Imediatamente, após a coleta, os frascos de sangue foram acondicionados em caixa térmica e encaminhados para o Laboratório CEDILAB (Cuiabá-MT) para as devidas análises.

As variáveis estudadas foram as dosagens sanguíneas de: IL-6 (pg/L; método quimioluminescência), proteína C-reativa (PCR, mg/L; método turbidimetria), cortisol (ug/dl; método quimioluminescência), piruvato (mg/dl; método enzimático), lactato (mmol/L; método enzimático), lipidograma (mg/dl; método enzimático), proteínas totais (g/dl; método reação de biureto), albumina sérica (g/dl; método calorimétrico), pré-albumina (g/L; método de nefelometria); glicemia (mg/dl; método enzimático), insulina (IU/ml; método eletroquimioluminescência) e glutathione peroxidase sérica (GSH, U/G; método enzimático).

Foi calculado o índice HOMA-IR (*Homeostasis model assessment-insulin resistance*; $\text{glicemia} \times \text{insulina} / 405$) proposto por Matthews *et al*⁶⁶ para avaliar a resistência periférica à insulina de cada grupo, no período pré e no pós-operatório. Foi anotado o tempo de internação hospitalar, tempo de intervenção cirúrgica e o VRG.

O volume urinário foi coletado a partir das 23 horas (noite anterior à operação) até às 17 horas do pós-operatório, totalizando 18 horas de coleta. Toda a diurese coletada foi enviada para o Laboratório CEDILAB (Cuiabá-MT) em caixa térmica devidamente climatizada com barras de gelo, lacradas para dosagem da ureia urinária (g/18h; método calorimétrico enzimático).

A quantidade de nitrogênio ureico excretado foi determinada com base no conteúdo de 46,7% de nitrogênio contido na ureia urinária. O balanço nitrogenado (BN) de 18 horas foi calculado de acordo com a fórmula aritmética: $BN = \text{nitrogênio ingerido} - (\text{nitrogênio ureico excretado} + 1,5)$. Foram consideradas, para o cálculo do BN, perdas insensíveis de 1,5 gramas/18 horas, pois, em 24h a perda é de 2,0 gramas⁶⁷.

Antes do início da presente pesquisa, realizamos um estudo piloto para determinar a concentração sérica de gln. Seis voluntárias adultas saudáveis ingeriram bebida contendo 50 gramas de dextrinomaltose e 50 gramas de gln, diluídas em 400 ml de água. Amostras de sangue foram coletadas no tempo zero, 40 minutos, duas horas e quatro horas após a ingestão da fórmula líquida. O plasma coletado foi armazenado em frascos adequados para a temperatura de -80°C .

As análises da concentração plasmática da gln foram realizadas no Laboratório de Fisiologia e Metabolismo Celular, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo (USP). O método utilizado para determinar a concentração plasmática de gln foi o glutaminase e glutamato desidrogenase⁶⁸. Os frascos com as amostras de plasma foram transportados até o laboratório em uma caixa térmica contendo gelo seco, que garantiu a temperatura de congelamento de -80°C .

O estudo piloto revelou que, após a ingestão de 50 gramas de gln livre, houve aumento das taxas séricas de gln. Os níveis séricos de gln aumentaram em 55%, após 40 minutos e 122%, após quatro horas (média $\pm$ SEM: basal: $0,9 \pm 0,2 \mu\text{mol/L}$; 40 minutos: $1,4 \pm 0,3 \mu\text{mol/L}$; para duas horas: $1,2 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ e para quatro horas: $2,0 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$; $p=0,08$).

3.8 Método estatístico

Calculou-se, primeiramente, o tamanho da amostra pela estimativa de uma diferença da média e desvio padrão do resultado do teste HOMA-IR, encontrado por estudo similar⁶⁹. Estimou-se que um número mínimo de 11 pacientes, por grupo, seria suficiente para encontrar redução significativa de 50% da resistência insulínica calculada pelo HOMA-IR com um poder de 90% (erro β) e erro alfa de 0,05%⁷⁰.

O teste do Chi-quadrado ou de Fisher foi utilizado para análise das variáveis categóricas. Todas as variáveis contínuas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Levene para averiguar a homogeneidade, seguida do teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar a normalidade.

Os dados homogêneos e com distribuição normal foram analisados estatisticamente pela ANOVA de uma via e, quando não homogêneos, pelo teste de Kruskal-Wallis.

Aplicou-se a ANOVA de medidas repetidas para avaliação em conjunto da diferença intragrupo e entre os grupos, seguido do teste de Tukey, quando era significativa, para averiguar onde estava a diferença estatística. Estabeleceu-se um limite de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Os resultados foram expressos em média, seguidos do desvio padrão (DP) ou do erro médio padrão (SEM) ou ainda da mediana e variação quando apropriados. Utilizou-se o pacote SPSS 11.0 (*Statistical Package for Social Sciences*) para a análise estatística de todos os dados investigados.

4 RESULTADOS

O fluxograma de inclusão e exclusão das pacientes do presente estudo está representado pela figura 1. Foram consideradas elegíveis 64 pacientes e, inicialmente, nove foram excluídas por diferentes causas. As 55 pacientes restantes foram aleatoriamente distribuídas nos quatro grupos de estudo, conforme protocolo adotado, mas, posteriormente, sete foram excluídas. Portanto, a análise estatística foi realizada com 48 pacientes, ou seja, 12 em cada grupo.

As variáveis demográficas e resultados de exames laboratoriais das pacientes estudadas, no momento de inclusão no estudo e durante a operação, encontram-se dispostos na tabela 1. Observou-se que todas as variáveis não foram diferentes entre os grupos, exceto para o tempo de jejum pré-operatório que foi, significativamente, maior para o grupo Jejum ($p=0,001$). As variáveis bioquímicas estudadas entre os quatro grupos podem ser vistas na tabela 2.

Todas as pacientes incluídas no presente estudo ingeriram todo o volume das fórmulas líquidas prescritas, exceto o grupo jejum, o qual permaneceu em jejum convencional pré-operatório. As pacientes do grupo GLN ingeriram, no período pré-operatório, um total de 50 gramas de gln e 75 gramas de dextrinomaltose, que resultou em 500 kcal. De acordo com o peso corporal (PC), a média de gln ingerida foi de 0,71 grama/kg, cuja

variação foi de 0,61 a 0,97 gramas/kg de PC. As pacientes do grupo CHO ingeriram, no período pré-operatório, um total de 75 gramas de dextrinomaltose, resultando em 300 kcal. As pacientes do grupo água ingeriram, no mesmo período, 600 ml de água prescrita.

Figura 1. Fluxograma da inclusão e exclusão das pacientes estudadas

Tabela 1. Comparação de média e erro padrão médio das variáveis demográficas, bioquímicas da população estudada.
Teste estatístico ANOVA de uma via

Variáveis	Grupo				p
	Jejum	Placebo	CHO	GLN	
Idade (anos)	40±3,3	40±3,3	35±4,1	43±3,9	0,55
Peso (Kg)	70±3,8	69±2,6	67±1,4	62,5±1,8	0,19
IMC (kg/m²)	26,1±1,4	25,8±0,9	25,8±0,6	23,6±0,8	0,24
Glicose de jejum (mg/dl)	89±1,7	83±2	85±3	85±3	0,32
Colesterol (mg/dl)	168±10	175±22	165±10	202±18	0,38
Triglicerídeos (mg/dl)	104±14	92±13	95±14	121±30	0,74
Creatinina (mg/dl)	0,65±0,02	0,74±0,06	0,67±0,08	0,67±0,03	0,54
TGO (u/l)	18,2±2	19±3	22±2	17±1	0,47
TGP (u/l)	17±2	20±3	26±4	16±1	0,06
Leucócito (mm³)	6666±2268	5579±2526	5818±1827	5920±1543	0,57
Escore ASA (n; %)					
I	8 (66,7)	8 (66,7)	10 (83,3)	7(58,3)	0,60
II	4 (33,3)	4 (33,3)	2 (16,7)	5 (41,7)	
Tempo de jejum (minutos)	559±21*	170±14	182±13	177±15	<0,001
Duração da operação (minutos)	66±8	62±6	50±5	65±6	0,3
Frequência de tempo de internação hospitalar (n;%)					
12 horas	11 (91,7)	8 (66,7)	10 (83,3)	10 (83,3)	0,53
24 horas	1 (8,3)	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	

*p< 0,01

CHO: grupo carboidrato

TGO: Transaminase glutâmico oxalacética sérica

TGP: Transaminase glutâmico pirúvica sérica

GLN: grupo glutamina

ASA: American Society of Anesthesiologist

Tabela 2. Comparação das médias e erro padrão médio das variáveis bioquímicas coletadas antes da indução anestésica e no pós-operatório (10 horas) dos quatro grupos de pacientes estudados

Variáveis	Grupo								p*
	Jejum		Placebo		CHO		GLN		
	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	
Glicose (mg/dL)	80±1	110±5 †	78±2	104±4 †	77±4	106±6 †	78±3	102±5 †	0,16
Insulina (IU/mL)	10,6±2,1	9,7±2,4	8,1±1,0	6,4±0,9	13,3±4,5	8,5±1,2 †	9,6±1,0	9,9±1,9	0,17
HOMA-IR	2,4±0,7	4,3±1,3 †	1,5±0,4	1,6±0,3	2,7±0,8	2,3±0,5	1,5±0,1	1,5±0,1	0,04
Lactato (mmo/L)	1,3±0,1	1,4±0,2	1,4±0,1	1,6±0,2	1,3±0,1	1,6±0,2	1,6±1,1	1,6±0,1	0,66
Piruvato (md/dL)	0,6±0,03	0,6±0,03	0,6±0,02	0,6±0,03	0,6±0,02	0,8±0,2	0,6±0,03	0,6±0,04	0,46
Cortisol (µg/dL)	22,9±3,4	9,3±6,8	16,6±3,4	7,6±3,5	22,9±2,6	2,2±1,0 †	24,9±3,6	7,8±2,6 †	0,49
Albumina (g/dL)	4,4±0,08	4,1±0,1†	4,0±0,08	3,7±0,21	4,2±0,06	4,1±0,07	4,3±0,09	4,1±0,07	0,01†
Pre-albumina (g/L)	0,3±0,01	0,3±0,01	0,3±0,03	0,3±0,03	0,3±0,03	0,3±0,09	0,3±0,01	0,3±0,02	0,58
IL-6 (pg/mL)	2,7±0,8	6,8±1,6 †	3,0±0,6	5,2±0,7 †	2,7±0,4	4,8±0,7 †	4,1±1,2	6,1±1,7	0,75
PCR (mg/L)	3,4±0,4	5,1±1,3 †	1,8±0,3	2,5±0,3 †	1,9±0,5	2,3±0,4	1,8±0,5	2,3±0,4	0,02
GSH (U/g Hb)	34±2	32±2	33±3	35±2	30±2	32±2	39±3	40±3	0,04 [§]

* Comparação entre os grupos, valores de pós-operatório †, p < 0,05 versus pré-operatório comparação intragrupo. **p** refere-se à diferença estatística encontrada com ANOVA de medidas repetidas intergrupos pelo teste de Tukey: ‡, Placebo < outros três grupos; §, GLN > CHO e Jejum.

4.1 Volume residual gástrico (VRG)

O VRG foi estimado por aspiração do conteúdo gástrico após a indução anestésica e entubação oro traqueal. Sua mediana do VRG foi 6,0 ml e variou entre zero e 50 ml. A comparação entre os quatro grupos estudados apresentou valores de VRG não diferentes ($p=0,35$) entre os grupos Jejum (mediana= 5,0 m), Placebo (mediana= 8,5), CHO (mediana= 7,0) e GLN (mediana= 4,5). Os resultados do VRG estão representados pela figura 2.

Figura 2. Distribuição do volume residual gástrico nos quatro grupos de pacientes estudados. Dados representam a mediana, o intervalo interquartil e a variação. Teste estatístico ANOVA de uma via seguido pelo teste de Tukey ($p=0,35$)

4.2 Morbidade e mortalidade

No presente estudo, não houve nenhum evento de aspiração ou regurgitação do conteúdo gástrico manifesto por sinais e sintomas clínicos durante a indução anestésica, ou em qualquer outro momento do estudo. Também não houve nenhum óbito ou complicação pós-operatória.

4.3 Resistência a insulina determina pelo HOMA-IR

A análise da resistência periférica à insulina determinada pelo índice HOMA-IR, no período pré e pós-operatório, revelou que o grupo em jejum convencional foi o único a apresentar aumento significativo de resistência periférica à insulina, após a operação, quando comparado com os outros três grupos. Os valores de resistência periférica à insulina nos períodos pré-operatório e pós-operatório podem ser vistos na tabela 2 e na figura 3.

Figura 3. Valores da resistência à insulina (HOMA-IR) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,05$ versus todos os grupos. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

4.4 Glutathiona peroxidase sérica (GSH)

Não houve diferença significativa na medida da concentração sérica de GSH peroxidase no período pré-operatório entre os quatro grupos estudados. No período pós-operatório, os níveis de GSH peroxidase sérica aumentaram no grupo GLN ($p < 0,01$), quando comparados com o grupo CHO e Jejum. Houve tendência da taxa de GSH peroxidase no grupo GLN ser também maior que aquela do grupo Placebo ($p = 0,08$). Esses resultados podem ser vistos na figura 4 e na tabela 2.

Figura 4. Valores da glutathiona peroxidase (GSH) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$ versus CHO e grupo Jejum; e $p=0,08$ versus grupo Placebo. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

4.5 Proteínas de fase aguda

Os valores de proteínas de fase aguda no período perioperatório podem ser vistos na tabela 2. No período pós-operatório, apenas o grupo Jejum apresentou queda dos valores de concentração de albumina sérica ($p=0,02$). Vale ressaltar que não houve diferença significativa dos valores de pré-albumina sérica entre os quatro grupos estudados no período pré e pós-operatório. As pacientes que permaneceram em jejum convencional (grupo

Jejum) mostraram aumento da PCR sérica nas duas coletas de sangue ($p < 0,05$), (Tabela 2).

Ao se comparar as dosagens de PCR, nos períodos pré e pós-operatórios, para cada grupo individualmente, observou-se elevação de PCR no período pós-operatório do grupo Jejum e Placebo ($p < 0,05$). No período pós-operatório, a razão PCR/Albumina aumentou no grupo Jejum, quando comparado com o grupo CHO ($p < 0,05$) e GLN e não foi diferente no grupo Placebo. Esses dados podem ser vistos na figura 5.

Figura 5. Valores da razão PCR/albumina nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,04$ versus grupo CHO e $p = 0,01$ versus grupo GLN. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

4.6 Dosagem de Interleucina 6 (IL-6)

Não houve diferença nos níveis séricos de IL-6 entre os quatro grupos estudados nos períodos pré e pós-operatório. De acordo com a análise intragrupo, o grupo GLN foi o único que não apresentou elevação significativa de IL-6 sérica no período pós-operatório em relação ao pré-operatório ($p=0,15$), porém, nos demais, ocorreu aumento significativo no período pós-operatório (figura 6).

Figura 6. Valores de interleucina 6 (IL-6) nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$ (grupo Placebo e Jejum) e $p=0,02$ grupo CHO: valores do período pós-operatório versus pré-operatório. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

4.7 Excreção de nitrogênio e balanço nitrogenado

O nitrogênio urinário medido na diurese de 18 horas variou de 3,6 a 14,8 g (mediana = 7, 5g). A excreção do nitrogênio urinário foi maior no grupo GLN (mediana = 9,3 [4,8-14,9] g; $p < 0,01$), em relação aos outros três grupos (Jejum = 7,2 [4,2-8,8] g; Placebo: 7,2 [3,6-9,9] g; CHO: 5,6 [4,0-9,1] g).

Todas as pacientes, dos quatro grupos, apresentaram BN negativo, entretanto, o grupo GLN apresentou BN significativamente menos negativo ($-2,5 \pm 0,8$ g de nitrogênio), quando comparado com o grupo Placebo ($-9,0 \pm 2$ g de nitrogênio, $p = 0,001$) e o grupo Jejum ($-6,6 \pm 0,4$ g de nitrogênio, $p = 0,04$). O BN do grupo CHO ($6,0 \pm 0,5$ g de nitrogênio; $p = 0,14$) não foi diferente ao do grupo GLN (figura 7).

Figura 7. Valores do balanço nitrogenado (BN; g) nos quatro grupos de pacientes estudados. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,001$ versus grupo Placebo e $p = 0,04$ versus grupo Jejum. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

4.8 Cortisol, piruvato e lactato

A medida do cortisol sérico, estatisticamente, não foi diferente entre os grupos nos períodos pré e pós-operatório. Entretanto, a análise intragrupo mostrou que os grupos CHO e GLN apresentaram queda significativa nos valores de cortisol sérico no período pós-operatório (tabela 2 e figura 8). Não houve diferença entre o lactato e o piruvato entre os quatro grupos estudados ($p>0,05$).

Figura 8. Valores do cortisol sérico nos quatro grupos de pacientes estudados nos períodos pré-operatório e pós-operatório. Dados expressos em média e SEM. *, $p < 0,01$ valores do pós versus pré-operatório. Teste estatístico ANOVA de medidas repetidas, seguido pelo teste de Tukey

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que a ingestão de fórmula líquida com 12,5% de dextrinomaltose, enriquecida com glutamina, foi capaz de atenuar a resposta orgânica à colecistectomia videolaparoscópica eletiva. A relevância da presente pesquisa consiste na adição de glutamina livre à fórmula líquida com dextrinomaltose, já consagrada, na literatura, para abreviação do jejum pré-operatório para duas horas.

A ingestão oral de gln é acompanhada de elevação de seus níveis plasmáticos⁴⁴. Em nosso estudo piloto, também, observamos aumento crescente da gln no plasma, após 40 e 160 minutos de sua ingestão. Nossos resultados estão em consonância com os de Awad *et al* (2010)⁴⁴. Estes pesquisadores observaram aumento de gln plasmática em pacientes que ingeriram fórmula líquida, contendo gln, dextrinomaltose e antioxidantes três horas antes da indução anestésica. A glutaminemia permaneceu elevada até o primeiro dia de pós-operatório⁴⁴. A oferta de grânulos de gln livre para pacientes queimados, também, associou-se à elevação de gln no plasma⁷¹.

A ingestão de fórmulas com proteína ou aminoácidos pode resultar em maior tempo de esvaziamento gástrico que as de carboidrato⁷². No entanto, em nossa observação, a ingestão de gln não resultou em aumento do volume residual gástrico (VRG), garantindo a segurança de sua

ingestão até duas horas antes da indução anestésica. Nota-se, em nosso estudo, que o volume residual gástrico (VRG) não foi diferente para as pacientes que permaneceram em jejum convencional de oito horas e para os grupos tratados com a abreviação do jejum pré-operatório com gln e dextrinomaltose, água e dextrinomaltose pura⁷³. Isso é relevante por ser esse o primeiro estudo, de nosso conhecimento, no contexto cirúrgico, que buscou abreviar o tempo de jejum para duas horas com fórmula líquida contendo dextrinomaltose e gln, sem resultar em aumento do VRG e complicações clínicas na indução anestésica e no pós-operatório.

No entanto, nosso estudo é limitado pela técnica de aspiração gástrica empregada para a medida do VRG. Atualmente, considera-se padrão ouro, para essa medida, a avaliação do esvaziamento gástrico com marcadores radioisótopos⁷⁴ ou método de imagem como a ressonância magnética⁷².

Lobo *et al.* (2009) mostraram, por meio de ressonância magnética, que o esvaziamento gástrico para 300 a 400 ml de bebida com 12,5% de dextrinomaltose ocorre em 120 minutos e, quando 15 gramas de gln e antioxidantes são acrescentados a essa fórmula, o esvaziamento ocorre em aproximadamente 180 minutos⁷². Contudo Lobo *et al.* mostraram que, em 120 minutos, o VRG encontrado, para fórmula com gln e antioxidantes, foi 3,0 vezes o volume basal da fórmula com dextrinomaltose⁷².

Em nosso estudo, abreviamos o jejum para duas horas com 10 gramas de gln, ou seja, 5,0 gramas (33,33%) a menos que Lobo e colaboradores usaram. Porventura se Lobo *et al.* tivessem usado o 10g de

gln, como nós utilizamos, o tempo de esvaziamento gástrico não seria diferente entre os grupos por eles investigados. Enfatizamos, ainda, que, para que ocorra aspiração pulmonar passiva, deve haver no estômago pelo menos 200ml de líquidos^{75,76,77}.

A média encontrada de VRG, determinado por diferentes técnicas, após duas horas de abreviação do jejum com líquidos claros, varia de 10 a 30ml¹⁶⁻²¹. A ingestão de fórmula líquida duas ou três horas antes da indução anestésica parece não contribuir para aumento do VRG e pneumonia aspirativa¹⁶⁻²¹.

Vários estudos com grau de evidência mostraram que o VRG gástrico, após uma hora de ingestão de líquidos, retorna ao seu valor basal¹⁶⁻²¹. A oferta de líquidos claros, duas horas antes da indução anestésica, não aumenta o volume gástrico e acidez^{78,79,80,81}. Em vários estudos de abreviação do jejum pré-operatório, os pacientes recebem alta precoce sem evidência de qualquer morbidade pulmonar^{2,8,16-21,30,31,34,35,36,39,40,41}. O risco de pneumonia aspirativa, vômitos ou regurgitação não aumenta, quando se compara com pacientes que permanecem em jejum total na noite anterior à operação com aqueles que abreviam o jejum para duas horas antes da indução anestésica⁸².

Desde o início dos estudos realizados com a abreviação do jejum com a ingestão de líquidos claros, duas horas antes da indução anestésica³⁴, nenhuma morbidade ou evento adverso foi relatado. Isso é confirmado pela observação de mais de 2000 pacientes em estudos clínicos e mais de dois milhões de pacientes que já abreviaram o jejum na prática clínica⁸³.

Os resultados do nosso estudo indicam que a abreviação do jejum pré-operatório com água enriquecida com dextrinomaltose e gln é segura e está associada à diminuição da resposta inflamatória sistêmica com aumento parcial da defesa antioxidativa, pós-operatória.

Em nossa pesquisa, as pacientes que ingeriram gln no pré-operatório imediato foram às únicas que não apresentaram aumento da IL-6 no período pós-operatório e mostraram aumento significativo de GSH peroxidase nesse período. Além disso, o BN foi menos negativo também no grupo que abreviou o jejum, ingerindo gln.

O grupo de pacientes, que permaneceu em jejum convencional por oito horas, mostrou aumento da resposta orgânica ao trauma cirúrgico, principalmente devido ao aumento da resistência periférica à insulina, à elevação das proteínas de fase aguda e à discreta queda, não significativa, do cortisol sérico pós-operatório. Esses achados estão em concordância com estudos anteriores^{17,18,19,20,21,23,25,27,31,32,36, 37,39,,41,43,44,83,84,85}.

Existem indícios que a gln possa modificar o metabolismo da glicose ao ser convertida em arginina com melhora da sensibilidade da insulina⁵⁸ e aumento da secreção de insulina⁸⁶. Em estudo com indivíduos saudáveis, o pico da concentração da glicose e insulina, depois de 40 minutos, após a ingestão de bebida contendo dextrinomaltose, gln e antioxidantes, foi estatisticamente inferior ao do grupo que ingeriu apenas dextrinomaltose e a queda das taxas de insulina e glicose no plasma foram aparentemente mais lentas⁸⁷.

A associação de gln, dextrinomaltose e antioxidantes pode interferir benéficamente na mudança plasmática mais fisiológica do metabolismo da glicose e da insulina devido ao aumento da produção de insulina e à melhora de sua sensibilidade^{87,62}.

A velocidade do esvaziamento gástrico também contribuiu para os níveis séricos de glicose pós-prandial⁸⁸. Nesse contexto, quanto mais rápido for o esvaziamento gástrico para líquidos com dextrinomaltose, mais rápido será o pico plasmático da glicose e insulina no período pós-prandial. Em contraste, o esvaziamento gástrico mais lento, verificado com fórmula com dextrinomaltose, gln e antioxidantes, poderia favorecer absorção mais lenta de carboidrato, com consequente estímulo mais lento para a secreção de insulina.

Por sua vez, o glucagon-like-peptídeo-1 (GLP-1) é uma incretina que retarda o tempo de esvaziamento gástrico⁸⁹. A gln é potente estimulante da secreção de GLP-1, o que poderia colaborar para o esvaziamento gástrico mais lento no grupo que ingeriu a fórmula com gln^{72,90}. Outro ponto relevante é o fato de a gln também aumentar a disponibilidade da glicose pós-prandial para ser oxidada^{91,92,93,94}.

Os resultados de nosso estudo não mostraram que ação de gln levou à melhora da resistência à insulina, quando comparada com o grupo, que abreviou o jejum com dextrinomaltose pura. Talvez isso seja reflexo da ausência de antioxidantes em nossa fórmula ou devido à agressão causada pelo pequeno porte da cirurgia de vídeo-colecistectomia. Por essa razão, é possível dizermos que, na presença de trauma cirúrgico de maior porte, os

resultados sejam diferentes. Dessa forma, investigações futuras devem ser feitas. O grupo placebo que ingeriu somente água apresentou menos resistência à insulina, quando comparado aos pacientes, que permaneceram em jejum durante a noite.

Este achado, inesperado, sugere que interferência no metabolismo de carboidrantes, após a ingestão de água pura. Este fato é semelhante ao que ocorre quando se ingere fórmula com nutrientes no pré-operatório imediato. A explicação dessa observação poderia estar ligada ao sistema de controle do apetite e a às incretinas mediados pela distensão gástrica^{95,96,97}. Desse modo, novos estudos são necessários para esclarecer esses achados.

Ressaltamos que o método utilizado, no nosso estudo, para avaliar a resistência insulínica, apresenta limitação. A técnica padrão ouro para determinar a resistência periférica é o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. No entanto, o HOMA-IR é comumente utilizado e é bem validado na literatura atual⁹⁸.

A resposta orgânica, após o trauma cirúrgico, é essencialmente dependente da extensão da cirurgia e é mediada através de variedade de mecanismos que incluem a resistência à insulina^{28,39}.

Nossos resultados mostraram também que o jejum pré-operatório convencional aumentou a resistência à insulina, mesmo após um procedimento minimamente invasivo, como vídeocolecistectomia eletiva. A sensibilidade da insulina reduz-se em 50% nas colecistectomias não complicadas⁹⁹. Além disso, na presente pesquisa, a resposta inflamatória de fase aguda também foi influenciada pelo tempo de jejum pré-operatório.

Já as pacientes, que permaneceram em jejum convencional, apresentaram queda significativa dos níveis séricos de albumina e aumento significativo dos níveis de PCR, PCR/albumina e IL-6 sérica.

O grupo que ingeriu gln foi o único que não mostrou aumento significativo dos níveis de IL-6 no período pós-operatório. Este resultado sugere que a gln possa fornecer benefício adicional às fórmulas com carboidratos, atenuando, parcialmente, a resposta inflamatória^{39,40}. A gln participa no aumento da síntese de proteínas de calor e choque e, dessa forma, protege pacientes ndo contra dano celular oxidativo e outras formas de injúria celular^{100,101}. Outro dado é o fato da administração enteral e parenteral de gln diminuir a taxa de mortalidade, morbidade e o tempo de internação em pacientes críticos¹⁰².

Ao lado da IL-6, as proteínas negativas de fase aguda, albumina e a pré-albumina, são consideradas preditores de complicações infecciosas no pós-operatório¹⁰³. Nesse contexto, o índice prognóstico inflamatório e nutricional (IPIN) é utilizado e validado para predizer a morbimortalidade e o prognóstico do paciente internado^{104,105,106}. O IPIN combina duas proteínas positivas de fase aguda (PCR e a α -1- glicoproteína ácida) e duas proteínas negativas também de fase aguda (albumina e pré-albumina)¹⁰⁷. É possível que apenas uma proteína positiva (PCR) e uma negativa (albumina) possa avaliar a resposta inflamatória ao se estabelecer a razão PCR/albumina como preditor de risco para pacientes internados^{23,24}.

Na presente investigação, o índice inflamatório PCR/albumina foi significativamente maior no grupo de pacientes em jejum noturno. Em vista

disso, os valores de albumina caíram no pós-operatório das pacientes que permaneceram em jejum noturno. Entretanto, a pré-albumina não se modificou entre os quatro grupos, por nós, estudados, causando-nos surpresa, já que a meia vida da pré-albumina é de apenas dois dias comparado com a albumina que é de 20 dias^{108, 109}.

Outro ponto preponderante em nosso estudo é pontuarmos que o cortisol sérico diminuiu, no período pós-operatório, somente nos dois grupos que receberam nutrientes (CHO e GLN). Nesse sentido, a abreviação do jejum parece ser vantajosa, pois melhorou a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico. A oferta de aminoácido e glicose pode contribuir para a redução da gliconeogênese pela maior disponibilidade desses nutrientes ingeridos duas horas antes da indução anestésica²⁸.

Além disso, em nossa pesquisa, os níveis de piruvato e lactato não foram diferentes entre os quatro grupos de pacientes estudados, discordando de estudo semelhante que observou redução dos níveis de piruvato no período pós-operatório com a abreviação do jejum com dextrinomaltose³⁹.

O piruvato é um produto derivado do metabolismo aeróbico da glicose, o qual pode ser convertido em glicose ou lactato via gliconeogênese, ou acetil-CoA no ciclo de Krebs ou em etanol¹¹⁰. O jejum pré-operatório prolongado promove aumento do lactato e piruvato pela neoglicogênese³⁰.

Depois de jejum noturno, a gliconeogênese colaborou com cerca de 50% do fornecimento da glicose e, após 42 horas de jejum, com quase toda a formação da glicose¹¹¹. Em indivíduos saudáveis, submetidos a períodos

de 12 e 24 horas de jejum, as reservas de glicogênio hepático reduziram-se em 29% e 57% respectivamente. O peso do fígado também diminuiu em 6% e 11% após 12 e 24 horas de jejum¹¹². Em contraste, após duas horas da ingestão de bebida com dextrinomaltose, gln e antioxidantes, ocorreu aumento dos níveis de glicogênio hepático em 47%¹¹².

Em outro estudo, o grupo de investigadores encontrou aumento do glicogênio hepático de 44% sem alteração do glicogênio muscular⁴⁴. A ingestão de dextrinomaltose, duas horas antes da indução anestésica, pode melhorar as reservas de glicogênio hepático, preparando o paciente para o trauma cirúrgico. Em contrapartida, no jejum, ocorre diminuição de aproximadamente 50% do glicogênio, o que leva à glicogenólise hepática e muscular frente ao trauma cirúrgico, que se segue ao jejum noturno²⁸.

Já em nossa investigação, ocorreu elevação da concentração de GSH peroxidase plasmática no período pós-operatório de pacientes submetidas à colecistectomia videolaparoscópica, após a ingestão de gln. A GSH é um tripeptídeo derivado do glutamato, cisteína e glicina, portanto, a gln participa da sua formação¹¹³.

A GSH (L-γ-glutamyl-L cysteineylglycine) é o mais potente antioxidante endógeno e desempenha muitas funções de proteção no metabolismo oxidativo celular, como, por exemplo, neutralizar espécies reativas de oxigênio. Após o trauma cirúrgico, os níveis séricos de GSH geralmente reduzem-se, e a administração pré-operatória, de gln, poderia contribuir para manter os níveis de GSH sérica pós-operatória^{97,114}.

Nossos achados estão em consonância com os dados encontrados por Awad *et al* (2010), uma vez que eles submeteram também seus pacientes à colecistectomia videolaparoscópica. Em seus resultados, encontraram redução do estresse oxidativo da célula muscular no grupo que ingeriu dextrinomaltose com gln e antioxidantes três horas antes da operação por meio da dosagem de metalothioneína 1A⁴⁴.

A resposta metabólica ao trauma cirúrgico resulta em catabolismo proteico e diminuição da síntese proteica, que pode se manifestar com balanço nitrogenado negativo^{115,116,117}. Em investigação anterior do nosso grupo, verificamos que a quantidade de nitrogênio oriundo da ureia urinária ficava inalterada após 12 horas da ingestão da fórmula³⁹ isolada de dextrinomaltose, utilizada é para abreviar o jejum pré-operatório para duas horas antes da indução anestésica.

No presente estudo, a excreção de nitrogênio urinário foi maior no grupo GLN, mas o balanço nitrogenado (BN) foi menos negativo em relação aos grupos Placebo e Jejum. Isso não se constituiu em surpresa para nós, uma vez que, após ingestão de refeição rica em proteína, a produção e a excreção da ureia seguem curva de regressão linear proporcional à concentração sérica de aminoácidos oriundos da ingestão protéica¹¹⁸.

Após a ingestão de proteína ou aminoácidos, formam-se amônia e ureia e, por conseguinte, aumentam o conteúdo de glicogênio hepático e os níveis plasmáticos de aminoácidos circulantes como a gln⁴⁴. Portanto, a gln acrescida à bebida com dextrinomaltose no período pré-operatório poderia beneficiar o BN e o “pool” da gln plasmática circulante.

A perda nitrogenada é menor após a ingestão de bebida contendo apenas CHO⁴³. A proteólise também é reduzida²¹ e o balanço proteico parece ser mantido¹¹⁹. Nossos dados mostraram que, embora negativo, o BN, do grupo que ingeriu gln associada a dextrinomaltose, não foi diferente ao que ingeriu a dextrinomaltose isolada. Talvez em cirurgia de maior porte e com tempo maior de seguimento, poderá ser encontrada alguma diferença. Mais estudos nessa linha precisam ser realizados para elucidar esses achados.

Outro ponto importante que merece destaque é a quantidade de calorias fornecidas para o grupo CHO e GLN. O grupo CHO recebeu no pré-operatório imediato 300 calorias e o grupo GLN, 500 calorias. Talvez essa diferença também possa ter contribuído para os resultados encontrados, mas enfatizamos que essa diferença calórica entre os quatro grupos foi proposital.

Em resumo, os resultados do presente estudo contribuem com acréscimo de novas informações ao tratamento nutricional perioperatório, com abreviação do tempo de jejum pré-operatório para duas horas e com a inclusão de gln aos líquidos claros contendo dextrinomaltose.

6 CONCLUSÃO

Nas condições da presente pesquisa, pode-se concluir que a abreviação do jejum pré-operatório para duas horas, com a ingestão de fórmula líquida contendo carboidrato e glutamina, influencia benéficamente a resposta orgânica ao trauma de pacientes submetidas à colecistectomia videolaparoscópica eletiva.

Esse benefício ocorre pela redução da resistência à insulina, à diminuição da resposta de fase aguda inflamatória, ao aumento das defesas antioxidativas e também por amenizar a perda nitrogenada.

7 ANEXOS

Anexo 1. Aprovação CEP

São Paulo, 04 de março de 2008.

Ilma. Sra.
Nutrol. Diana Borges Dock Nascimento

Prezada Nutrol. Diana,

Atendendo sua solicitação, a Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, em sua 135ª Reunião Ordinária de 06 de março de 2008, analisou e aprovou o seu projeto de pesquisa, intitulado: "EFEITO DA ABREVIÇÃO DO JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO COM CARBOIDRATOS E GLUTAMINA NA RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA EM PACIENTES SUBMETIDOS A VIDEO-COLECISTECTOMIA".

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Eduardo Monteiro da Cunha
Presidente da Comissão Ético-Científica do
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA - EFEITO DA ABREVIACÃO DO JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO COM CARBOIDRATOS E GLUTAMINA NA RESPOSTA METABÓLICA DE PACIENTES SUBMETIDOS À VIDEO-COLECISTECTOMIA. ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO DUPLO CEGO

PESQUISADOR : Dan Linetzky Waitzberg

CARGO/FUNÇÃO: Professor Doutro Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Coordenador do Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo – LIM 35

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : CRM 22050

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Gastroenterologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): Senhora, essas informações são para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar o que vai acontecer com a senhora se ficar no grupo jejum, água ou no grupo que irá ingerir uma bebida clara contendo açúcar e um aminoácido chamado glutamina que a Sra vai tomar 6 e 2 horas antes da operação.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

A senhora será pesada e medida para avaliar a situação nutricional se está magro ou gordo ou normal. Vai ingerir 2h e 6h antes da cirurgia, se for escalda para esse grupo, água ou uma bebida com açúcar ou aminoácido para melhorar o bem estar e a cirurgia.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço:

Da senhora será coletado sangue por uma veia do braço para analisar a sua condição geral.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; Este estudo oferece risco médio a senhora. A ingestão de uma bebida com açúcar ou aminoácido já é uma atividade de rotina no nosso hospital universitário Júlio Muller e em alguns hospitais do mundo. A ingestão dessa bebida leva ao melhor bem estar e a uma boa cirurgia. Entretanto a senhora pode apresentar, náuseas ou vômitos antes e depois da cirurgia que pode ser pela anestesia ou pela bebida clara ou a água.

Em relação a coletas de sangue isso não leva a nenhum risco a sua saúde. A senhora já colheu sangue outras vezes e vai ser do mesmo jeito. O máximo que pode acontecer é a senhora apresentar uma mancha roxa após a coleta. Isso acontece quando a pessoa tem a veia muito fina e sensível.

5 – Benefícios para o participante: A senhora será beneficiada com este estudo. Sentirá menos ansiosa e com menos sede e fome, poderá ficar menos tempo no hospital e ainda se sentir melhor depois da cirurgia.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

A senhora não passará por nenhum outro procedimento alternativo ou diferente do que foi falado para senhora pelo médico e pelo pesquisador. A senhora só participará do estudo de livre e espontânea vontade.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

A Senhora poderá falar com os responsáveis pelo o estudo a qualquer momento e deve saber que o principal responsável pelo estudo é o Professor Doutor Dan L Waitzberg que pode ser encontrado no Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo – Brasil, telefone 11- 30697560. Poderá também entrar em contato com a nutricionista Diana B Dock Nascimento pelo telefone 65-997211 77 ou 65-36237183.

Se a Senhora tiver alguma consideração ou dúvida sobre o tipo de pesquisa, o que vai acontecer com a senhora é só entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

A Senhora poderá sair da pesquisa a qualquer momento sem sofrer nenhum prejuízo ou ficar sem o seu tratamento médico, cirúrgico e nutricional.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

A Senhora pode ter certeza que todo o estudo é confiável, seguro e sigiloso, ninguém vai ficar sabendo de nada que possa te envergonhar ou lhe causar insegurança. A senhora terá privacidade e os resultados da pesquisa serão guardados em segredo.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

A Senhora poderá receber informações sobre os resultados do estudo quando quiser e a qualquer momento.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para a Senhora, a senhora não vai pagar nada, em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação, a senhora não vai receber dinheiro ou outro bem material para participar da pesquisa.

Se existir qualquer despesa adicional, ela será paga pelo orçamento da pesquisa. A Senhora não pagará nada.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

A Senhora poderá ficar tranqüila e muito segura que os dados coletados dos resultados dos exames, do peso da altura só serão utilizados para esta única pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“EFEITO DA ABREVIÇÃO DO JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO COM CARBOIDRATOS E GLUTAMINA NA RESPOSTA METABÓLICA DE PACIENTES SUBMETIDOS À VIDEO-COLECISTECTOMIA. ESTUDO CONTROLADO RANDOMIZADO DUPLO CEGO.”** Eu discuti com o com a nutricionista Diana B Dock Nascimento e com Dr . Dan Waitzberg sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros

para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo 3. Escore ASA

Escore ASA (American Society of Anesthesiologists)

O escore da Sociedade Americana de Anestesia (ASA) é um escore que avalia a condição física do paciente antes da cirurgia.

Estado Físico	Descrição	Exemplo
ASA I (P1)	Paciente saudável	Hernia inguinal
ASA II (P2)	Paciente com doença sistêmica moderada	Hipertensão essencial, diabetes moderado sem dano orgânico
ASA III (P3)	Paciente com doença sistêmica grave de qualquer causa com limitação funcional	Angina , DPOC moderada a grave
ASA IV (P4)	Paciente com doença sistêmica grave que representa risco de vida	DPOC avançada, insuficiência cardíaca
ASA V (P5)	Paciente moribundo que não é esperado sobreviver sem cirurgia	Ruptura de aneurisma de aorta, embolismo pulmonar grave
ASA VI	Doador de órgão com morte encefálica	
E	Emergência	

Modificado com a adição de “E” para emergência, adição de “P” para gestante (pregnancy), e escore 6 para doador de órgão com morte encefálica.

Referência

Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Gustafsson UO, Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(5):504-9.
- 2 Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin*. 2010;26(3):527-47.
- 3 Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005;24(3):466-77.
- 4 Ljungqvist O. ERAS - enhanced recovery after surgery. *J Visc Surg*. 2011;148(3):157-9.
- 5 Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP, Diniz BN, Hartmann AA. Multimodal approach in colorectal surgery without mechanical bowel cleansing. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(3):204-9.

-
- 6 Aguiar-Nascimento JE, Diniz BN, do Carmo AV, Silveira EA, Silva RM. Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations. *World J Surg.* 2009;33(5):925-30.
 - 7 Bicudo-Salomão A, Meireles MB, Caporossi C, Crotti PL, de Aguiar-Nascimento JE. Impact of the ACERTO project in the postoperative morbidity in a university hospital. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(1):3-10.
 - 8 Aguiar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. ACERTO pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatório sem cirurgia geral. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(3):181-8.
 - 9 Snow J. *On Chloroform and Other Anaesthetics: Their Action and Administration.* London: John Churchill, 1858, pp. 74-5.
 - 10 Maltby JR. Fasting from midnight--the history behind the dogma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(3):363-78.
 - 11 Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1946;52:191-205.
 - 12 Balfour GW. New cause of death by chloroform. *Edinburgh Medical Journal.* 1862;8:194-5.
 - 13 Lister J. On anaesthetics. In *Holmes System of Surgery.* 3rd ed. London: Longmans Green and Co., 1883.

-
- 14 Erskine L, Hunt JN. The gastric emptying of small volumes given in quick succession. *J Physiol*. 1981;313:335-41.
 - 15 Brener W, Hendrix TR, McHugh P. Regulation of gastric emptying of glucose. *Gastroenterology*. 1983;85:76-82.
 - 16 Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*. 1998;17(2):65-71.
 - 17 Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*. 1999;18(2):117-20.
 - 18 Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(4):576-83.
 - 19 Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent preoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004423.
 - 20 Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Nygren J, Ljungqvist O. Effect of "preoperative" oral carbohydrate treatment on insulin action: a randomized cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr*. 2005;24(5):815-21.

-
- 21 Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Rooyackers O, Nygren J, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics. *Br J Surg*. 2007;94(11):1342-50.
 - 22 Maltby JR. Preoperative fasting guidelines. *Can J Surg*. 2006;49(2):138-9.
 - 23 Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J; (Task Force on Scandinavian Pre-operative Fasting Guidelines, Clinical Practice Committee Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine). Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(8):1041-7.
 - 24 Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-44.
 - 25 Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:69-78.
 - 26 Awad S, Constantin-Teodosiu D, Macdonald IA, Lobo DN. Short-term starvation and mitochondrial dysfunction – a possible mechanism leading to postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*. 2009;28:497-509.

-
- 27 Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):181-6.
 - 28 Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(3):429-38.
 - 29 Crenshaw JT, Winslow EH. Preoperative fasting: old habits die hard. *Am J Nurs*. 2002;102(5):36-44.
 - 30 Diks J, van Hoorn DE, Nijveldt RJ, Boelens PG, Hofman Z, Bouritius H, van Norren K, van Leeuwen PA. Preoperative fasting: an outdated concept? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:298-304.
 - 31 Aguilar-Nascimento JE, Perrone F, de Assunção Prado LI. Preoperative fasting of 8 hours or 2 hours: what does evidence reveal?. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(4):350-2.
 - 32 Ljungqvist O. To fast or not to fast before surgical stress. *Nutrition*. 2005;21:885-86.
 - 33 Aguilar-Nascimento JE, Marra JG, Shlessarenko N, Fontes CJ. Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(1):34-41.

-
- 34 Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström PM, Hammarqvist F, Almström C, Lindh A, Thorell A, Ljungqvist O. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1344-50.
 - 35 American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114(3):495-511.
 - 36 Hausel J, Nygren J, Thorrell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2005;92:415-21.
 - 37 Soop M, Nygren J, Mammqvist F, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates postoperative whole body nitrogen losses and hepatic insulin resistance. *Clin nutr*. 2001;280(4):576-83.
 - 38 Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Haggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg*. 1994;178:329-36.
 - 39 Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Shessarenko N. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg*. 2009;33(6):1158-64.

-
- 40 Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Caporossi C, Diniz BN. Clinical benefit safter the implementation of a multimodal perioperative protocol in elderly patients. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):178-83.
 - 41 Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2010;29(4):434-40.
 - 42 Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4338-44.
 - 43 Henriksen MG, Hesso I, Dela F, Vind Hansen H, Haraldsted V, Rodt S.A. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2003;47:191-9.
 - 44 Awad S, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, Rowlands BJ, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. Cellular mechanisms underlying the protective effects of preoperative feeding: a randomized study investigating muscle and liver glycogen content, mitochondrial function, gene and protein expression. *Ann Surg*. 2010;252(2):247-53.
 - 45 Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: Recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(1):59-70.

-
- 46 Wernerman J. Glutamine and acute illness. *Curr Opin Crit Care*. 2003;(4):279-85.
 - 47 Saito H, Furukawa S, Matsuda T: Glutamine as an immunoenhancing nutrient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(5):59-61.
 - 48 Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. *Clin Sci*. 2000;99(3):189-94.
 - 49 McCauley R, Kong SE, Hall J. Glutamine and nucleotide metabolism within enterocytes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22:105-11.
 - 50 Ardawi MS, Newsholme EA. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and ketone-body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat. *Biochem J*. 1982;208:743-8.
 - 51 Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr*. 2001;131(9):2515-22.
 - 52 Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9:608-17.
 - 53 Luo M, Bazargan N, Griffith DP, Estívariz CF, Leader LM, Easley KA, Daignault NM, Hao L, Meddings JB, Galloway JR, Blumberg JB, Jones DP, Ziegler TR. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot study. *Clin Nutr*. 2008;27(2):297-306.

-
- 54 Boza JJ, Maire J, Bovetto L, Ballèvre O. Plasma glutamine response to enteral administration of glutamine in human volunteers (free glutamine versus protein-bound glutamine). *Nutrition*. 2000;16(11-12):1037-42.
- 55 Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7537-41.
- 56 Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Montes BB, Sakrak O, Salman B, Bostanci H. L-alanin-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis*. 2007;9(6):515-20.
- 57 Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, Wu X. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(Suppl 1):253-7.
- 58 Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irles JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, Palacios V, Lopez J, Blesa A, Martínez P; for the Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain. The effect of l-alanyl-l-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1263-8.
- 59 Bakalar B, Duska F, Pachi J, Fric M, Otahal M, Pazout J, Andel M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2006;34(2):381-6.

-
- 60 Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou YM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34:598-604.
- 61 Li C, Buettger C, Kwagh J, Matter A, Daikhin Y, Nissim IB, Collins HW, Yudkoff M, Stanley CA, Matschinsky FM. A signaling role of glutamine in insulin secretion. *J Biol Chem.* 2004;279(14):1393-401.
- 62 Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF-kappa B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock.* 2005;24:583-9.
- 63 Yeh CL, Hsu CS, Yeh SL, Lin MT, Chen WJ. Dietary glutamine supplementation reduces cellular adhesion molecule expression and tissue myeloperoxidase activity in mice with gut-derived sepsis. *Nutrition.* 2006;22(4):408-13.
- 64 Yang R, Tan X, Thomas AM, Steppacher R, Qureshi N, Morrison DC, Van Way CW. Alanine-glutamine dipeptide (AGD) inhibits expression of inflammation-related genes in hemorrhagic shock. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(1):32-6.
- 65 Amores-Sanchez MI, Medina MA. Glutamine as a precursor of glutathione and oxidative stress. *Mol Genet Metab.* 1999;67:100-5.

-
- 66 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin reistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-29.
- 67 As given by Hawk PB, Bergeim O. Practical Physiological Chemistry. 1926, 9th ed., P. Blakiston & Son, Philadelphia.
- 68 Lund, P. Determination of glutamine with glutaminase and glutamate dehydrogenase. In: Bergmeyer, HU (Eds). *Methods of Enzymatic Analysis*. London: Academic Press, p.1991, vol.4, 1974.
- 69 Aguiar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Varea EM, Yanamine F, Silva MR, Adler T. Ingestão de bebida com carboidrato duas horas antes da operação confere menor resistência periférica à insulina em pacientes colecistectomizados. *Rev Bras Med*. 2007;63:112-21.
- 70 Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample size tables for clinical studies*. 2ª Ed.; Blackwell Science, Oxford, Reino Unido; 1997; 24-25.
- 71 Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns*. 2004;30(2):135-9.
- 72 Lobo DN, Hendry PO, Rodrigues G, Marciani L, Totman JJ, Wright JW, Preston T, Gowland P, Spiller RC, Fearon KC. Gastric emptying of three liquid oral preoperative metabolic preconditioning regimens measured by magnetic resonance imaging in healthy adult volunteers: a randomised double-blind, crossover study. *Clin Nutr*. 2009;28(6):636-41.

-
- 73 Borges Dock-Nascimento D, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Sepulveda Magalhães Faria M, Bragagnolo R, Caporossi FS, Linetzky Waitzberg D. Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting: a double-blind, controlled, randomized clinical trial. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):86-90.
- 74 Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJ. Gastric emptying in normal subjects e a reproducible technique using a single scintillation câmera and computer system. *Gut*. 1983;24:1117-25.
- 75 Tryba M, Zenz M, Mlasowsky B, Huchzermeyer H. Does a stomach tube enhance regurgitation during general anaesthesia? *Anaesthetist*. 1983;32:407-9.
- 76 Plourde G, Hardy JF. Aspiration pneumonia: assessing the risk of regurgitation in the cat. *Can Anesth Soc J*. 1986;33:345-8.
- 77 O'Mullane EJ. Vomiting and regurgitation during anaesthesia. *Lancet*. 1954; 2(1):24-8.
- 78 Maltby JR, Pytka S, Watson NC, Cowan RA, Fick GH. Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. *Can J Anaesth*. 2004;51(2):111-5.
- 79 Maltby JR, Lewis P, Martin A, Sutherland LR. Gastric fluid volume and pH in elective patients following unrestricted oral fluid until three hours before surgery. *Can J Anaesth*. 1991;38:425-9.
- 80 Maltby JR, Reid CR, Hutchinson A. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part II: Coffee or orange juice with ranitidine. *Can J Anaesth*. 1988;35(1):16-9.

-
- 81 Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part I: Coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth.* 1988;35(1):12-5.
 - 82 Ljungqvist O, Søreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg.* 2003;90(4):400-6.
 - 83 Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(4):401-9.
 - 84 Søreide E, Ljungqvist O. Modern preoperative fasting guidelines: a summary of the present recommendations and remaining questions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:483-91.
 - 85 Melis GC, van Leeuwen PA, von Blomberg-van der Flier BM, et al. A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: a randomized, controlled, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:21-6.
 - 86 Coëffier M, Claeysens S, Lecleire S, Leblond J, Coquard A, Bôle-Feysot C, Lavoinne A, Ducrotté P, Déchelotte P. Combined enteral infusion of glutamine, carbohydrates, and antioxidants modulates gut protein metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1284-90.
 - 87 Awad S, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. A randomized cross-over study of the metabolic and hormonal responses following two preoperative conditioning drinks. *Nutrition.* 2010;30(2):165-71.

-
- 88 Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia*. 1993;36:857-62.
- 89 Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, Henning E, Habib AM, Blackwood A, Reimann F, Holst JJ, Gribble FM. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):106-13.
- 90 Reimann F, Williams L, da Silva Xavier G, Rutter GA, Gribble FM. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. *Diabetologia*. 2004;47:1592-601.
- 91 Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M, Rennie MJ. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J Appl Physiol*. 1999;86:1770-7.
- 92 Iwashita S, Mikus C, Baier S, Flakoll PJ. Glutamine supplementation increases postprandial energy expenditure and fat oxidation in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:76-80.
- 93 Iwashita S, Williams P, Jabbour K, Ueda T, Kobayashi H, Baier S, Flakoll PJ. Impact of glutamine supplementation on glucose homeostasis during and after exercise. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):1858-65.

-
- 94 Borel MJ, Williams PE, Jabbour K, Levenhagen D, Kaizer E, Flakoll PJ. Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:280-5.
- 95 Yada T, Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Damdindorj B, Nakata M, Kakei M. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev.* 2008;4:18-23.
- 96 Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2008;118(2):239-4.
- 97 Cao C, Chen Y, Wang W, Liu Y, Liu G. Ghrelin inhibits insulin resistance induced by glucotoxicity and lipotoxicity in cardiomyocyte. *Peptides.* 2011;32(2):209-15.
- 98 Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294:15-26.
- 99 Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg.* 1994; 81:59-63.
- 100 Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, et al. Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inducible HSP 70. *Am J Physiol.* 1997;272:879-84.

-
- 101 Wischmeyer PE, Kahana MD, Wolfson R, et al. Glutamine induces heat shock protein and protects against endotoxin shock in the rat. *J Appl Physiol*. 2001;90:2403–10.
 - 102 Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(2):190-7.
 - 103 Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Caporossi C. Enhancing surgical recovery in Central-West Brazil: The ACERTO protocol results. *e-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metab*. 2008; 3:78-83.
 - 104 Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985;55(1):91-101.
 - 105 Bonnefoy M, Ayzac L, Ingenbleek Y, Kostka T, Boisson RC, Bienvenu J. Usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in hospitalized elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68(3):189-95.
 - 106 Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(4):424-8.
 - 107 American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*. 1999;90:896–905.

-
- 108 Broom J, Casson E, Morison I, Simpson WG. Plasma-specific proteins: their response to surgical trauma and tumour load, and modification of this response by post-operative metabolic support. *Clin Nutr.* 1991;10(4):179-85.
- 109 Fischer JE. Nutritional assessment before surgery. *Am J Clin Nutr.* 1982;35(5 Suppl):1128-31.
- 110 Garrett RH, Grisham CM. Principles of biochemistry with a human focus. Brooks/Cole, Thompson Learning, Pacific Grove, CA, USA. 2002.
- 111 Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest.* 1996;98:378-85.
- 112 Awad S, Stephenson MC, Placidi E, Marciani L, Constantin-Teodosiu D, Gowland PA, Spiller RC, Fearon KC, Morris PG, Macdonald IA, Lobo DN. The effects of fasting and refeeding with a 'metabolic preconditioning' drink on substrate reserves and mononuclear cell mitochondrial function. *Clin Nutr.* 2010;29(4):538-44.
- 113 Engel JM, Mühling J, Kwapisz M, Heidt M. Glutamine administration in patients undergoing cardiac surgery and the influence on blood glutathione levels. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:1317-23.
- 114 Fan YP, Yu JC, Kang WM, Zhang Q. Effects of glutamine supplementation on patients undergoing abdominal surgery. *Chin Med Sci J.* 2009;24:55-9.

-
- 115 Cuthbertson DP. Physical injury and its effects on protein metabolism. In: Munro HN, Allison JB (eds). *Mammalian Protein Metabolism*. Academic Press: New York. 1964, pp 373–414.
- 116 Munro H. Historical introduction: the origin and growth of our present concepts of protein metabolism. In: Munro HN, Allison JB (eds). *Mammalian Protein Metabolism*. Academic Press Inc.: New York. 1964, pp 1–29.
- 117 Waterlow JC. Whole-body protein turnover in humans – past, present, and future. *Annu Rev Nutr*. 1995;15:57–92.
- 118 Rafoth RJ, Onstad GR. Urea synthesis after oral protein ingestion in man. *J Clin Invest*. 1975;56:1170-4.
- 119 Soop M, Carlson GL, Hopkinson J et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg*. 2004;91:1138–45.