

# Resistência à insulina em crianças queimadas: revisão sistemática

## *Insulin resistance in burned children: a systematic review*

Luciana de Oliveira Marques<sup>1</sup>, Michelle Cristina Santos<sup>1</sup>, Gizelda Monteiro da Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Queimaduras em crianças são uma das causas mais frequentes de internação e de mortalidade por fatores externos no Brasil. Crianças com mais de 30% de Superfície Corporal Queimada (SCQ) evoluem com hiperglicemia pós-traumática e resistência aos efeitos da insulina, situação que prejudica a função imune, aumenta o risco de infecção, compromete a cicatrização e aumenta a mortalidade. O controle da hiperglicemia, com o uso da insulinoterapia, já na assistência intensiva, diminui a morbidade e mortalidade e aumenta a sensibilidade à insulina. **Objetivo:** Identificar a alteração da sensibilidade à insulina em crianças queimadas. **Método:** Revisão Sistemática, realizada busca na base de dados Pubmed referente aos anos de 2009 a 2013. **Resultados:** Os estudos mostraram que a queimadura, nas crianças com mais de 30% de SCQ, está relacionada à hiperglicemia, aumento de catecolaminas plasmáticas, fatores inflamatórios, aumento da incidência de sepse e mortalidade. A resistência à insulina está relacionada à hiperglicemia, à via inflamatória, aos ácidos graxos livres, ao stress do retículo endoplasmático e à diminuição da oxidação mitocondrial. A insulinoterapia intensiva diminuiu a morbidade e a mortalidade dos pacientes. Crianças permaneceram com resistência à insulina por até três anos pós-injúria. **Conclusão:** A persistência da hiperglicemia pós-traumática e dos fatores inflamatórios, bem como o estresse do retículo endoplasmático e a diminuição da oxidação mitocondrial na criança queimada, contribuem para a resistência à insulina em até três anos após a injúria. O manejo da hiperglicemia no paciente crítico com o uso da insulinoterapia intensiva diminuiu a morbidade e a mortalidade nos estudos analisados, inclusive contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina e consequente diminuição de sua resistência. Observou-se que a meta de 130 mg/dl na criança grave é recomendável, com indicações de controle rigoroso da glicemia para evitar-se episódios hipoglicêmicos. A necessidade aumentada de vitamina A nessas crianças, bem como o maior risco de desenvolverem diabetes mellitus 2, são temas que necessitam de novos estudos para maiores esclarecimentos.

**DESCRITORES:** Queimaduras. Insulina. Criança.

### ABSTRACT

**Introduction:** Burns in children are one of the most frequent causes of hospitalization and mortality by external causes in Brazil. Children over 30% TBSA (Total body surface area) evolve with posttraumatic hyperglycemia and resistance to insulin's effects, a situation that impairs immune function, increases the risk of infection, impairs wound healing and increases mortality. The control of hyperglycemia by insulin, as in intensive care reduce morbidity and mortality and improves insulin sensitivity. **Objective:** To identify the change in insulin sensitivity in burned children. **Methods:** Systematic Review, carried out search in the Pubmed database for the years 2009 to 2013. **Results:** Studies have shown that burns in children over 30% TBSA, is related to hyperglycemia, increased plasma catecholamines, inflammatory factors, increased incidence of sepsis and mortality. Insulin resistance is related to hyperglycemia, the inflammatory pathway, the free fatty acids, endoplasmic reticulum stress and decreased mitochondrial oxidation. Intensive insulin therapy decreased the morbidity and mortality of patients. Children remained insulin resistance post-injury up to three years. **Conclusions:** The persistence of posttraumatic hyperglycemia and inflammatory factors as well as the endoplasmic reticulum stress and decreased mitochondrial oxidation in burned children contribute to insulin resistance by up to three years after the injury. Management of hyperglycemia in critically ill patients through intensive insulin therapy decreased morbidity and mortality in the assessed studies, including contributing to increased insulin sensitivity and consequent reduction of its resistance. It was observed that the target of 130 mg/dl in severely child is recommended, with indications of strict glycemic control to avoid hypoglycemic episodes. Increased vitamin A in these children, as well as increased risk of developing diabetes mellitus 2 are issues that need further studies for clarification.

**KEYWORDS:** Burns. Insulin. Child.

1. Enfermeira Pediátrica e Pós-Graduada em Fisiologia Humana na Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP.
2. Enfermeira Doutora em Educação pela Universidade de São Paulo, Diretora da Escola de Enfermagem "Kimie Ando Tavares" e Coordenadora do Programa de Aprimoramento Profissional do IAMSPE. São Paulo, SP.

**Correspondência:** Luciana de Oliveira Marques  
Av. Ibirapuera 981, 1º andar, sala 109 – São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04029-000.  
E-mail: luomarques@yahoo.com.br  
Artigo recebido: 22/10/2013 • Artigo aceito: 5/12/2013

## INTRODUÇÃO

A queimadura é caracterizada pelo processo sistêmico desencadeado pelo trauma, em que há alterações metabólicas e imunológicas, ocorre liberação de mediadores inflamatórios que alteram a permeabilidade capilar, levando ao edema tecidual, distúrbios hidroeletrolíticos, desnutrição e infecções frequentes<sup>1</sup>.

No Brasil, queimaduras em crianças são uma das causas mais frequentes de internação e de mortalidade por fatores externos, representando 14% e 10%, respectivamente. Também é a terceira causa de morte resultante de trauma na infância<sup>2</sup>.

Em um estudo de coorte transversal realizado em Sergipe<sup>3</sup>, observou-se que 48% das vítimas por queimaduras eram crianças entre 0 a 15 anos; em outro estudo de coorte transversal, a maior prevalência de queimaduras foi em crianças de 1 ano<sup>2</sup>.

A gravidade da criança queimada está relacionada à superfície corpórea queimada, ao escasso tecido subcutâneo, à deficiência de mecanismos produtores de calor, ao menor grau de queratinização da pele, ao volume intravascular proporcionalmente menor que o do adulto, à imaturidade miocárdica para compensar a resposta imediata ao choque, entre outros fatores fisiológicos<sup>4</sup>.

Com relação à alteração do metabolismo corpóreo no paciente queimado, a literatura define que ocorre em duas fases: a *ebb* fase, presente nos primeiros cinco dias de queimadura, e a subsequente *flow* fase, também chamada de fase hipermetabólica. Durante a fase *ebb*, há ativação do eixo hipotalâmico hipofisário adrenal, aumentando os níveis plasmáticos de catecolaminas, glicocorticoides e citocinas inflamatórias, que elevam consideravelmente a glicose sanguínea. Entretanto, o fluxo de glicose em tecidos periféricos é apenas ligeiramente alterado, devido à estimulação simpática. Há também estímulo da gliconeogênese hepática e quebra do glicogênio muscular. O pico da glicose no paciente acontece do segundo ao quarto dia da queimadura<sup>5</sup>.

A liberação excessiva de hormônios contrarreguladores é um dos fatores que geram no paciente a hiperglicemia, juntamente com o aumento da gliconeogênese, glicogenólise e resistência à insulina, fatores que levam à diminuição da captação celular de glicose. Os hormônios contrarreguladores liberados em resposta ao estresse orgânico são: epinefrina, norepinefrina, glucagon, cortisol e citocinas proinflamatórias. Todos contribuem com a hiperglicemia no paciente queimado<sup>6</sup>.

Esse intenso catabolismo pós-injúria manifesta-se também pelo aumento da temperatura corpórea, elevado consumo de oxigênio, produção de CO<sub>2</sub> e aumento significativo do metabolismo basal<sup>6</sup>.

Além disso, há que se notar que o catabolismo induzido pela queimadura aumenta drasticamente níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, triglicérides, apolipoproteínas A1 e B, bem como enzimas hepáticas, tais como alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais, ureia e creatinina<sup>7</sup>.

As consequências da hiperglicemia pós-traumática incluem função imune prejudicada pela diminuição da resposta fagocitária, aumento do risco de infecção, comprometimento da cicatrização, polineuropatias, aumento do tempo de internação em UTI e aumento da mortalidade<sup>8,9</sup>.

Hiperglicemia induzida por stress tem sido definida por níveis de glicose acima de 200 mg/dl em não diabético ocorridos durante alguma injúria, como queimaduras, traumas e infecções<sup>6,10</sup>.

A hiperglicemia sempre foi vista como resposta normal ao estresse metabólico, entretanto, estudos têm demonstrado que o controle da hiperglicemia com o uso da insulinoterapia, já na assistência intensiva, diminui a morbidade e mortalidade em pacientes com glicose em valores de 110 mg/dl ou menos<sup>11,12</sup>.

A insulinoterapia intensiva, por sua vez, traz como consequência aumento de risco de eventos hipoglicêmicos, especialmente no paciente queimado, que tem sua dieta interrompida por inúmeros procedimentos como cirurgias e exames<sup>13</sup>.

Percebe-se, portanto, que, com tantas dimensões clínicas, o metabolismo da criança queimada e o manejo adequado da hiperglicemia pós-traumática devem ser investigados para identificar as intervenções que melhorem a morbidade e mortalidade desses pacientes.

Para tanto, esse estudo tem como objetivo identificar a alteração da sensibilidade à insulina em crianças queimadas.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática, no qual para a seleção do material de análise foi realizada busca na base de dados Pubmed, utilizando-se dos seguintes descritores: "*burns, insulin e child*". Os artigos selecionados compreendem o período de 2009 a 2013, totalizando 20 artigos encontrados, todos em literatura inglesa. Após leitura criteriosa e análise do material encontrado, foram excluídos 12 artigos, três por se tratarem de novas medicações, um por abordar tratamento cirúrgico pós-queimadura e outros oito por não tratarem do tema proposto nesse trabalho. Portanto, para o presente estudo foram utilizados oito artigos.

## RESULTADOS

A seguir, apresentamos o Quadro 1, no qual foi elaborada uma síntese dos artigos analisados, constando título, periódico, autores, objetivo, método, resultados e conclusão.

## DISCUSSÃO

O aumento da morbidade e mortalidade da criança queimada está diretamente relacionado com a extensão e profundidade da queimadura, sendo que a extensão é a principal característica a

**QUADRO I**  
**Descrição dos artigos encontrados**

Artigo	Periódico/ Ano	Autores	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn <sup>14</sup>	Endocrine Care/2009	Gauglitz GG, Herndon ND, Kulp AG, Meyer JQ, Jeschke GM.	Determinar a extensão e a persistência da resposta hipermetabólica e a diminuição da sensibilidade à insulina em crianças queimadas acompanhadas por três anos	Coorte prospectiva por três anos. 194 crianças com >40% da superfície corpórea queimada, 0 a 18 anos Controle: 95 crianças não queimadas	Cortisol e catecolamina urinária, IL-7, IL/10, IL/12, proteína-1b macrófagos, proteína 1-b monócitos estiveram aumentados em até 3 anos após a queimadura ( $p<0,05$ ). Glicose plasmática aumentada em até 6 meses após a queimadura ( $p<0,05$ ), aumento da proteína C e insulina plasmática ( $p<0,05$ ). Aumento da resistência da insulina periférica e sistêmica, e função células B pancreáticas com função normal.	Crianças queimadas com >40% superfície corpórea persistem por até três anos com aumento do metabolismo basal, catabolismo, marcadores inflamatórios e resistência à insulina.
Intensive Insulin therapy in severely burned pediatric patients <sup>7</sup>	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine/2010	Jeschke GM, Kulp AG, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee OJ, Herndon ND.	Determinar se a insulino-terapia intensiva está associada à melhora da morbidade pós-traumática	Ensaio Clínico Randomizado. 239 crianças; 60 receberam a insulina, 179 foram controles	Insulino-terapia intensiva diminuiu a incidência de infecção e sepse em comparação ao controle ( $p<0,05$ ) aliviou a resistência à insulina e a intensa resposta metabólica em comparação ao controle ( $p<0,05$ ) Diminuiu a resposta aguda inflamatória pela diminuição de IL-6, proteínas do Complemento (C3), hepatoglobulinas, retinol bind e proteína C reativa em comparação ao controle ( $p<0,05$ ) Mortalidade no grupo que recebeu a insulina foi de 4% e controle (11%) ( $p<0,14$ )	Insulino-terapia intensiva diminuiu a incidência de infecções e sepse diminuiu a resposta inflamatória na fase aguda pós-queimadura. Também foi benéfica na função hepática e renal, indicando que a insulino-terapia diminuiu a morbidade, sendo benéfica às crianças gravemente queimadas.
Impaired glucose tolerance in pediatric burn patients at discharge from the acute hospital stay <sup>15</sup>	Journal of Burn Care & Research/ 2010	Fram YR, Cree GM, Wolfe RR, Barr D, Herndon ND	Determinar a presença de resistência à insulina na alta da UTI de crianças gravemente queimadas	Descritivo Prospectivo. Crianças 4-18 anos com mais de 40% da superfície corpórea queimada. Em média, com 15 dias da injúria, Coleta de sangue e cálculo HOMA foi comparado à literatura, referente crianças não queimadas.	Valores de HOMA foram mais altos em crianças queimadas ( $3,53 \pm 1,62$ ) do que em não queimadas ( $1,28 \pm 0,16$ ) $p<0,05$ Insulina plasmática aos 120 minutos da coleta foi quase o dobro em crianças queimadas ( $p<0,05$ ). Glicemia de jejum foi maior em crianças queimadas ( $p<0,1$ )	Resistência à insulina persiste até quando 95% das feridas estão epitelizadas em crianças maiores de 4 anos que tiveram > 40% da superfície corporal queimada
Insulin resistance, secretion and breakdown are increased 9 months following severe burn injury <sup>16</sup>	National Institutes of Health/2009	Cree GM, Fram YR, Barr D, Chinkes D, Wolfe RR, Herndon ND.	Medir a duração da resistência à insulina após a recuperação da lesão de queimadura aguda.	Estudo de Coorte Prospectivo. 46 crianças gravemente queimadas aos 6, 9 e 12 meses após lesão por queimadura.	Aos 6 meses pós queimadura, a concentração de glicose de 2 horas foi significativamente ( $p<0,001$ ). Aos 9 meses, a curva de glicose foi maior do que o grupo controle ( $p<0,001$ ) e aos 6 meses a concentração de 2 horas foi significativamente mais elevada do que o grupo controle, indicando que o metabolismo da glicose é alterado de 6 a 9 meses após a lesão. O índice insulínogênico (GI) foi significativamente maior ( $p<0,01$ ) em todos os momentos após a queimadura comparado com as crianças saudáveis.	Crianças que sofreram queimadura apresentaram um metabolismo anormal de glicose e resistência à insulina com incidência maior em 6 e 9 meses após a lesão por queimadura.

Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response <sup>17</sup>	Annals of Surgery/2012	Jeschke GM, Finnerty CC, Herndon ND, Song J, Boehning D, Tompkins GR, Baker VH, Gaukiz GG.	Determinar se, após a queimadura, a hiperglicemia e a resistência à insulina estão associadas com o estresse do retículo endoplasmático e da resposta desdobrada da ativação da proteína, levando à sinalização do receptor de insulina deficiente.	Estudo de coorte com 20 crianças queimadas e internadas (0-18 anos) e 36 casos controles.	Resposta inflamatória devido aumento dos hormônios do estresse, aumento do cortisol na urina 10 a 20 vezes de 24 a 56 horas, $p < 0,05$ . Epinefrina plasmática aumentada quatro vezes mais ( $p < 0,05$ ) após queimadura. 17 citocinas séricas foram afetadas, aumentando de 2 – 1.000 vezes, sendo as mais relevantes MCP-1, IL 6 e IL 8, no qual estão relacionadas à resistência à insulina. Estresse do RE relacionado à resistência à insulina.	
Glucose control in severely thermally injures pediatric patients: What glucose range should be the target? <sup>18</sup>	Annals of Surgery/2010	Jeschke GM, Kraft R, Emdad F, Kulp AG, Williams NF, Herndon ND.	Determinar quais os níveis de glicose estão associados com a melhora da morbidade e mortalidade em pacientes feridos termicamente.	Estudo experimental randomizado com 208 pacientes pediátricos gravemente queimados em 30% de sua área total da superfície corpórea.	Hiperglicemia (130 - 140 mg/dl) provoca repostas hipermetabólicas diminuindo a morbidade e mortalidade após queimadura comparada aos pacientes com precário controle da glicose.	Sugere-se manter a glicose no sangue do paciente pediátrico gravemente queimado em 130 mg/dl.
Intensive insulin therapy improves sensitivity and mitochondrial function in severely burned children <sup>19</sup>	Critical Care Medicine/2010	Fram YR, Cree GM, Wolfe RR, Mlcak PR, Qian T, Chinkes LD, Herndon ND.	Instituir o protocolo de insulino terapia intensiva em uma unidade de queimados pediátrica aguda e estudar os mecanismos subjacentes de seus benefícios.	Estudo prospectivo e randomizado. 20 crianças de 4-18 anos de idade com área total da superfície corporal queimada $\geq 40\%$ . Foram utilizados dois grupos: insulino terapia intensiva mantendo glicose sanguínea 80 a 110 mg/dl e insulino terapia convencional mantendo glicemia $\leq 215$ mg/dl. Para o estudo da oxidação mitocondrial, foram realizadas biópsias em músculo vasto lateral	Nos grupos de insulino terapia intensiva comparados com o tratamento de insulina convencional houve: aumento do gasto energético 124 – 291 kcal/m <sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ); captação de glicose estimulada pela insulina, liberação hepática de glicose, melhora da oxidação mitocondrial nos músculos.	Crianças gravemente queimadas que tiveram glicose plasmática menor ou igual a 120 mg/dl apresentaram melhorias na sensibilidade à insulina e na capacidade oxidativa mitocondrial, bem como redução no gasto energético em repouso (REE).
Retinol binding protein: marker for insulin resistance and inflammation postburn? <sup>20</sup>	Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	Kraft R, Herndon ND, Kulp AG, Mecott AG, Trentzsch H, Jeschke MG	Determinar a taxa plasmática de proteína 'retinol bind' e verificar se o seu aumento está relacionado à resistência à insulina e aumento de fatores inflamatórios em pacientes queimados	Coorte prospectiva 372 crianças divididas e acompanhadas de acordo com a taxa de carreador da vitamina A (retinol bind)	51 pacientes classificados com os maiores valores de retinol bind tiveram maior incidência de disfunção de múltiplos órgãos, sepse e mortalidade ( $p < 0,05$ ). Nesse grupo também houve aumento da resistência à insulina, fatores inflamatórios e resposta catabólica ( $p < 0,05$ )	Aumento do carreador da vitamina A foi relacionado com aumento da resistência à insulina, resposta inflamatória e catabólica, aumento da incidência de falência de múltiplos órgãos e mortalidade. Pode ser considerado um novo biomarcador para identificar durante a fase aguda pós-queimadura a resistência à insulina, bem como supor um aumento da necessidade de vitamina A, um agente oxidante, nos pacientes queimados.

ser considerada na mortalidade na fase aguda. Crianças com mais de 30% da Superfície Corporal Queimada (SCQ) têm significativo risco de morte<sup>21-23</sup>. Os artigos aqui analisados tiveram como objeto de estudo crianças com mais de 30% de SCQ e suas implicações quanto à Hiperglicemia e a Sensibilidade Alterada à Insulina.

Com o objetivo de facilitar a discussão e o entendimento do leitor, optou-se em agrupar os tópicos a seguir para o desenvolvimento dos principais resultados, subdivididos em Insulinoterapia Intensiva e Resistência à Insulina: Estresse do Retículo Endoplasmático e a Oxidação Mitocondrial

### **Insulinoterapia Intensiva**

A hiperglicemia, esperada devido aos mecanismos fisiológicos, deve ser manejada clinicamente, pois os estudos aqui analisados mostraram que o adequado controle diminuiu a morbidade e a mortalidade da população estudada. Vários autores<sup>7,18,19</sup> abordaram os benefícios da insulinoterapia intensiva na criança com mais de 30% de superfície corporal queimada.

A insulina possui, além do efeito de permitir a captação celular de glicose, efeitos moduladores da resposta imunológica, efeito trófico em mucosas e pele, melhorando a barreira contra invasão e translocação de micro-organismos, facilita a cicatrização de feridas e inibe a produção de mediadores inflamatórios, tais como IL-5 e IL-6<sup>24-26</sup>.

Jeschke et al.<sup>18</sup> demonstraram a diminuição da incidência de sepse e inclusive a mortalidade das crianças que foram submetidas a um controle da glicemia por meio da insulinoterapia intensiva. Protocolos de controle da glicemia, especialmente no paciente crítico, foram recomendados pelos diversos estudos que trataram da temática; esses mesmos autores recomendam que a meta da glicemia na criança gravemente queimada deve ser de 130 mg/dl, e também evidenciaram que a insulinoterapia intensiva levou à diminuição da resposta aguda inflamatória pela diminuição de IL-6, proteínas do Complemento (C3), hepatoglobulinas, retinol bind e proteína C reativa em comparação ao controle, resultados que confirmam o efeito anabólico e anti-inflamatório da ação da insulina.

Fram et al.<sup>15</sup> demonstraram que as crianças gravemente queimadas apresentaram melhorias na sensibilidade a insulina se a glicose era mantida em 110 mg/dl, bem como houve melhora da densidade mineral, gordura corpórea, musculatura esquelética da admissão à alta em comparação com grupo controle. Van den Berghe et al.<sup>27,28</sup> demonstraram que, mantendo glicemia de 110 mg/dl na terapia intensiva, houve aumento da sobrevida e diminuição da morbidade em pacientes adultos gravemente enfermos tratados com insulinoterapia intensiva, embora tenham demonstrado que nesse grupo houve aumento de eventos hipoglicêmicos. Na população adulta queimada, inclusive, há trabalhos que sugerem controle da glicemia com metformina, para evitar-se tantos eventos hipoglicêmicos. Entretanto, ela é associada a aumento da acido-

lática e é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática e renal, esta última com alta prevalência nos pacientes queimados<sup>29,30</sup>.

O aumento de eventos hipoglicêmicos em pacientes queimados com insulinoterapia intensiva é maior do que essa mesma intervenção em outros tipos de traumas, e é preocupante, especialmente devido aos inúmeros procedimentos como cirurgias frequentes, trocas de curativos extensas e consequentes interrupções na dieta<sup>14</sup>. Os desdobramentos desses eventos de hipoglicemia precisam ser melhor investigados, para determinar se eles também aumentam morbidade e mortalidade<sup>31</sup>.

Outras pesquisas com a população adulta e pediátrica<sup>6,32</sup> confirmaram os achados do presente artigo de que a hiperglicemia nos queimados críticos ocasionaram aumento da incidência de infecções e sepse.

Entretanto, há autores<sup>12</sup> que trazem a hiperglicemia como consequência das condições infecciosas, podendo ser, portanto, considerada um marcador do paciente queimado com sepse, já que o próprio tratamento da infecção tende a diminuir os níveis plasmáticos de glicose e diminuir a mortalidade. Apesar disso, a hiperglicemia por si só pode sim justificar o aumento de risco de eventos infecciosos, sendo causa e não consequência, como descrito anteriormente, já que, em pacientes diabéticos pediátricos ou não, a incidência de infecções é maior<sup>33</sup>.

### **Resistência à Insulina: Estresse do Retículo Endoplasmático e a Oxidação Mitocondrial**

A insulina é um hormônio peptídico composto por duas cadeias de aminoácidos, que por meio de complexos mecanismos é secretada no sangue pelas células  $\beta$  das Ilhotas de Langerhans do pâncreas. A liberação do hormônio, que tem meia vida de seis minutos, é estimulada em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose, ácidos graxos e aminoácidos. Após 10 a 15 minutos, é depurada da circulação<sup>34</sup>.

Define-se como resistência à insulina o fenômeno biológico de resistência aos efeitos desse hormônio. Observa-se concentração elevada de insulina em detrimento da quantidade necessária para a estimulação das células. Defeitos nos mecanismos moleculares de sinalização da insulina levam à resistência a este hormônio.

O Glut-4 é o transportador de glicose insulina-dependente mais abundante nas membranas celulares do músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo. Sem o estímulo hormonal, a concentração de Glut-4 na membrana é muito baixa, estando armazenadas em vesículas citoplasmáticas. Após a estimulação pela insulina, esses transportadores são translocados para a membrana e o transporte de glicose é aumentado. No entanto, em algumas células, como os hepatócitos, os neurônios e as hemácias, a glicose é capaz de se difundir para o interior da célula na ausência de insulina e, portanto, os mecanismos moleculares relacionados ao prejuízo no sinal da insulina e, conseqüentemente, na captação de glicose não se aplicam<sup>35,36</sup>.

Diversos autores<sup>14-16</sup> demonstraram a clara associação entre crianças gravemente queimadas com >30% SCQ, a hiperglicemia pós-traumática e o desenvolvimento da resistência à insulina.

Gauglitz et al.<sup>14</sup> relataram que crianças queimadas com >40% da SCQ persistem por até três anos pós-injúria com aumento do metabolismo basal, catabolismo, marcadores inflamatórios e resistência à insulina, e ainda recomendam estudos de seguimento dessa população pediátrica para verificar se teriam maior chance de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2.

A resistência à insulina nos estudos foi avaliada pelo teste HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), modelo matemático que prediz o nível de resistência à insulina e da capacidade funcional das células  $\beta$  pancreáticas em secretar esse hormônio. Embora a técnica clampe euglicêmico-hiperinsulinêmico seja considerada a técnica padrão-ouro disponível, é dispendiosa, demorada, invasiva e de alta complexidade, sendo inviável sua utilização em estudos populacionais e na prática clínica<sup>37</sup>.

Em nível celular, a resistência à insulina também é demonstrada por meio de alterações no retículo endoplasmático e mitocôndrias. Cree et al.<sup>38</sup> demonstraram que a função oxidativa mitocondrial é prejudicada em crianças queimadas em uma semana após queimadura, persistindo por até quatro semanas após a lesão.

Jeschke et al.<sup>17</sup> demonstraram que a resistência à insulina está associada também às citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, MCP-1), hormônios metabólicos (cortisol e catecolaminas), ao estresse do retículo endoplasmático, bem como à resposta da proteína não dobrada (UPR) persistente por até um ano após a injúria.

O Retículo Endoplasmático Rugoso é o principal local de enovelamento de proteínas na célula. Este processo de enovelamento é composto por uma série de mecanismos como: dobramento, montagem, formação de pontes dissulfetos e glicosilação de proteínas. O dobramento de proteínas é um processo importante e responsável pela conversão de cadeias lineares de polipeptídios em estruturas tridimensionais, permitindo que as proteínas tornem-se funcionais. Perturbações no metabolismo celular podem prejudicar o dobramento ideal, formando proteínas imaturas<sup>39</sup>.

Distúrbios na síntese proteica no RE, em particular o aumento da síntese de proteínas imaturas, também conhecidas como proteínas *unfolded* (não dobradas) e *misfolded* (mal dobradas), acionam uma resposta adaptativa elaborada conhecida como a UPR (resposta à proteína não dobrada). A UPR é caracterizada por uma cascata de sinalização com finalidade de resgatar a qualidade da síntese proteica, atenuando a síntese global de proteínas, aumentando a expressão de chaperonas e quinases dobradoras de proteínas e ativando o ERAD (sistema de degradação associado ao RE). Desequilíbrios na sinalização da UPR podem ocasionar o "estresse de retículo", ocorrência que pode estar associada à resistência à insulina<sup>39-41</sup>.

A resistência à insulina está relacionada a diversos fatores, como: hormônios derivados dos adipócitos, a via inflamatória e, recentemente, como explicado acima, o estresse de retículo endoplasmático<sup>39-41</sup>.

Estes têm revelado a ligação entre vias pró-inflamatórias e vias que regulam o metabolismo, em especial, aquelas ativadas em resposta à insulina. As citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), parecem desempenhar um papel central nestas conexões. O TNF- $\alpha$  liga-se ao seu receptor (TNFR1), resultando na ativação de substratos intracelulares envolvidos no controle da transcrição de genes de resposta inflamatória, regula proteínas relacionadas ao controle de apoptose e modula respostas de crescimento e diferenciação celular em diversos tecidos<sup>41-43</sup>.

As vias inflamatórias desempenham uma função importante em defesa do organismo, entretanto, quando excessivamente ativas, como no caso do trauma e da sepse, podem fosforilar em serina moléculas da via da insulina, levando à resistência ao hormônio. Neste contexto, fatores indutores e perpetuadores de inflamação, como o estresse de retículo endoplasmático emergem como um importante foco de estudo para a prevenção e tratamento da resistência à insulina e doenças relacionadas<sup>44</sup>.

Fram et al.<sup>19</sup> concluíram que crianças gravemente queimadas que mantiveram glicose plasmática menor ou igual a 120 mg/dl apresentaram melhorias na sensibilidade à insulina e na capacidade oxidativa mitocondrial, bem como redução no gasto energético em repouso (REE).

Jeschke et al.<sup>7</sup> demonstraram que a queimadura em >30% da superfície corpórea de crianças aumentou ácidos graxos plasmáticos e que a insulino-terapia intensiva diminuiu significativamente ácidos graxos livres, triglicerídeos, apolipoproteínas A1 e B em comparação ao grupo controle.

Vários aspectos devem ser considerados como responsáveis pela resistência à insulina, sendo o principal deles a elevada disponibilidade de ácidos graxos livres, quando associada a uma baixa taxa de oxidação, levando ao acúmulo de IMTG (Triacilglicerol intramuscular), ceramidas, acil-Coenzima A e DAG (Diacilglicerol). Estes processos, direta ou indiretamente, elevam a produção de EROS (Espécies reativas de Oxigênio) e ERNs (Espécies Reativas de Nitrogênio), levando ao aumento da produção de citocinas, tais como o TNF- $\alpha$ , alterando o estado redox intracelular, diminuição da atividade do CAT (Ciclo do ácido tricarbóxico - Ciclo de Krebs) e  $\beta$ -oxidação. Nessas condições, há uma redução do fluxo glicolítico conforme descrito pelo ciclo glicose-ácido graxo, revelando uma redução na capacidade mitocondrial<sup>45,46</sup>.

Por fim, as reações levam ao aumento da fosforilação do IRS (Substratos do receptor de insulina) em serina ou a sua desfosforilação, prejudicando na transmissão do sinal e, conseqüentemente, reduzem a mobilização de GLUT-4 (transportador de glicose) para a membrana<sup>45,46</sup>.

A Insulinoterapia intensiva, portanto, diminuiu os ácidos graxos livres e possibilitou maior sensibilidade das células dependentes de Glut-4 à insulina, aumentou a capacidade oxidativa mitocondrial e, portanto, possibilitou melhor oxidação da glicose.

Outro estudo, conduzido por Kraft et al.<sup>20</sup>, verificou que o aumento plasmático dos carreadores do retinol, a vitamina A, esteve associado ao aumento de morbidades e inclusive mortalidade no grupo de 372 crianças queimadas estudadas. A vitamina A é uma importante oxidante de processos metabólicos; o aumento significativo de seu carreador durante a fase aguda pode significar, segundo esses autores, um aumento da necessidade de ingestão ou infusão de vitamina A nesses pacientes, já que a intensa resposta inflamatória leva ao aumento da necessidade de agentes redutores.

Corroborando para a importância da insulinoterapia intensiva, Jeschke et al.<sup>7</sup> apontaram ainda que a insulinoterapia intensiva diminuiu significativamente os níveis plasmáticos dos carreadores da vitamina A, um marcador, portanto, da resistência à insulina na fase aguda pós-queimadura<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

A persistência da hiperglicemia pós-traumática e dos fatores inflamatórios, bem como o estresse do retículo endoplasmático e a diminuição da oxidação mitocondrial na criança queimada, contribuem para a resistência à insulina em até três anos após a injúria.

O manejo da hiperglicemia no paciente crítico com o uso da insulinoterapia intensiva diminuiu a morbidade e a mortalidade nos estudos analisados, inclusive contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina e consequente diminuição de sua resistência. Observou-se que a meta de 130 mg/dl na criança grave é recomendável, com indicações de controle rigoroso da glicemia para evitar-se episódios hipoglicêmicos.

A necessidade aumentada de vitamina A nessas crianças, bem como o maior risco de desenvolverem diabetes mellitus 2, são temas que necessitam de novos estudos para maiores esclarecimentos.

## REFERÊNCIAS

- Costa DM, Abrantes MM, Lamounier JA, Lemos AT. Estudo descritivo de queimaduras em crianças e adolescentes. *J Pediatr (Rio de J)*. 1999;75(3):181-6.
- Martins CBG, Andrade SM. Queimaduras em crianças e adolescentes: análise da morbidade hospitalar e mortalidade. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(4):464-9.
- Távares CS, Hora EC. Caracterização das vítimas de queimaduras em seguimento ambulatorial. *Rev Bras Queimaduras*. 2011;10(4):119-23.
- Pereima MJL, Capella M, Goldberg P, Quaresma ER, Araújo EJ, Souza JA. Importância do primeiro atendimento em queimaduras. *Arq Cat Med*. 2001;31(3-4):20-6.
- Mecott GA, Al-Mousawi AM, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. The role of hyperglycemia in burned patients: evidence-based studies. *Shock*. 2010;33(1):5-13.
- McCowan KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):107-24.
- Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):351-9.
- Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58(5):921-4.
- Turgut N, Güldiken S, Balci K, Tugrul A, Berberoglu U, Altun BU. Comparative neurophysiological study for the diagnosis of mild polyneuropathy in patients with diabetes mellitus and glucose intolerance. *Int J Neurosci*. 2006;116(6):745-59.
- Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, Arbabi S, Hemmila MR. Mean glucose values predict trauma patient mortality. *J Trauma*. 2008;65(1):42-7.
- Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51(3):540-4.
- Gore DC, Chinkes DL, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, Sanford AP. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2438-42.
- Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004;363(9424):1895-902.
- Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1656-64.
- Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, Barr D, Herndon DN. Impaired glucose tolerance in pediatric burn patients at discharge from the acute hospital stay. *J Burn Care Res*. 2010;31(5):728-33.
- Cree MG, Fram RY, Barr D, Chinkes D, Wolfe RR, Herndon DN. Insulin resistance, secretion and breakdown are increased 9 months following severe burn injury. *Burns*. 2009;35(1):63-9.
- Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN, Song J, Boehning D, Tompkins RG, et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg*. 2012;255(2):370-8.
- Jeschke MG, Kraft R, Emdad F, Kulp GA, Williams FN, Herndon DN. Glucose control in severely thermally injured pediatric patients: what glucose range should be the target? *Ann Surg*. 2010;252(3):521-7.
- Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, Mlcak RP, Qian T, Chinkes DL, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1475-83.
- Kraft R, Herndon DN, Kulp GA, Mecott GA, Trentzsch H, Jeschke MG. Retinol binding protein: marker for insulin resistance and inflammation postburn? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(6):695-703.
- Herrin JT, Antoon AY. Queimaduras. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Tratado de Pediatria*. 14a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.208-13.
- Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. *Pathol Biol*. 2002;50(2):65-73.
- Sheridan RL, Schnitzer JJ. Management of the high-risk pediatric burn patient. *J Pediatr Surg*. 2001;36(8):1308-12.
- Wheeler EE, Challacombe DN. The trophic action of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin on human duodenal mucosa cultured in vitro. *Gut*. 1997;40(1):57-60.
- Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, Nguyen TT, Sakurai Y, Desai M, et al. Effects of insulin on wound healing. *J Trauma*. 1998;44(2):342-5.
- Przkora R, Herndon DN, Finnerty CC, Jeschke MG. Insulin attenuates the cytokine response in a burn wound infection model. *Shock*. 2007;27(2):205-8.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
- van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
- Riesenman PJ, Braithwaite SS, Cairns BA. Metformin-associated lactic acidosis in a burn patient. *J Burn Care Res*. 2007;28(2):342-7.
- Gore DC, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Metformin blunts stress-induced hyperglycemia after thermal injury. *J Trauma*. 2003;54(3):555-61.
- Cochran A, Davis L, Morris SE, Saffle JR. Safety and efficacy of an intensive insulin protocol in a burn-trauma intensive care unit. *J Burn Care Res*. 2008;29(1):187-91.

32. Tuggle DW, Kuhn MA, Jones SK, Garza JJ, Skinner S. Hyperglycemia and infections in pediatric trauma patients. *Am Surg*. 2008;74(3):195-8.
33. Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res*. 1996;28(6):267-70.
34. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(7-8):873-91.
35. Olson AL, Pessin JE. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:235-56.
36. Foster LJ, Klip A. Mechanism and regulation of GLUT-4 vesicle fusion in muscle and fat cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(4):C877-90.
37. Vasques, AC, Rosado LE, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-B pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(1):32-9.
38. Cree MG, Fram RY, Herndon DN, Qian T, Angel C, Green JM, et al. Human mitochondrial oxidative capacity is acutely impaired after burn trauma. *Am J Surg*. 2008;196(2):234-9.
39. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(7):519-29.
40. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
41. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665-8.
42. Amaral ME, Barbuio R, Milanski M, Romanatto T, Barbosa HC, Nadruz W, et al. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters. *J Neurochem*. 2006;98(1):203-12.
43. Gupta S. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: a role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol*. 2002;37(2-3):293-9.
44. Luz G. O exercício físico melhora a resistência à insulina, inflamação e estresse do retículo no tecido adiposo e hepático de ratos obesos [Dissertação de Mestrado]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC; 2011.
45. Hirabara SM, Silveira LR, Alberici LC, Leandro CV, Lambertucci RH, Polimeno GC, et al. Acute effect of fatty acids on metabolism and mitochondrial coupling in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757(1):57-66.
46. Silveira LR, Fiamoncini J, Hirabara SM, Procópio J, Cambiaghi TD, Pinheiro CH, et al. Updating the effects of fatty acids on skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2008;217(1):1-12.

---

Trabalho realizado no Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual. São Paulo, SP, Brasil.