UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PAULA PILEGGI VINHA

**RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO
ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS.**

RIBEIRÃO PRETO

2013

PAULA PILEGGI VINHA

**RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO
ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do **Título de Doutor** na área de
concentração de Clínica Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Júlio Sérgio Marchini

RIBEIRÃO PRETO

2013

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Vinha, Paula Pileggi

RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS. Ribeirão Preto, 2013.

124 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Marchini, Júlio Sérgio.

1. Queimadura 2. Lipídeos.
3. Estresse inflamatório. 4. Ácidos Graxos ômega-3.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paula Pileggi Vinha

RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do **Título de Doutor** na área de concentração de Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/ 2013

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Ars Longa

“Um poema só termina
por acidente de publicação
ou de morte do autor”.

Mario Quintana

Dedico...

Ao meu pai, **Dionísio Vinha** (*"in memoriam"*), que partiu de forma tão inesperada no meio desta jornada. A dor súbita e o quase "enlouquecimento" gradualmente tornaram-se uma saudade infinita, e me fizeram uma pessoa mais forte. Mesmo "distante", sei que me auxiliou neste trabalho e na minha jornada de vida. Que ele possa se orgulhar de mim da mesma forma que eu me orgulho dele. Obrigada meu pai amado, meu amigo, meu companheiro, meu exemplo.

À minha mãe **Vera Heloisa Pileggi Vinha** (*"in memoriam"*), modelo de comportamento, de profissional, de esposa e de mãe. Com suas enfermidades aprendi muito sobre medicina e a ser uma médica mais humana, a ouvir e a entender o que meus pacientes querem dizer. A saudade que eu tenho dela foi amenizada pela certeza de que permanece continuamente ao meu lado, me dando forças e me incentivando.

Aos meus **irmãos, cunhados, sobrinhos**, por terem me aceitado, incentivado e me tolerado durante este período. Obrigada por serem minha família, por terem me ajudado a reorganizar a minha vida. Sou grata pelas comemorações e pelas broncas também. Sem vocês eu não teria conseguido. Amo demais cada um de vocês.

À **Teresa**, nossa "mãe preta", amada e adorada, que dividiu seu tempo de vida e o seu coração entre os filhos reais e os postigos. Obrigada por ter "renascido" no início deste ano, nos alegrando por mais um tempo com sua doce presença. Obrigada por nos entender como ninguém e permanecer sempre ao nosso lado, com tanto carinho e dedicação.

Às minhas **tias e tios** (*"pais postigos"*) e aos meus **primos**, por permanecerem sempre ao meu lado, na alegria e na tristeza. Impossível citar todos os nomes, mas quero agradecer por tudo, quer seja pela simples presença ao meu lado, por um ombro amigo, ou apenas por uma simples oração. Amo minha família.

À minha querida **"Boadrasta"**, que me mostrou coisas que eu não conseguia enxergar e me alegrou com sua presença, um presente muito alegre, passando a fazer parte da minha vida. Obrigada e mais uma vez, me perdoe por tudo.

Ao **Marcelo Maroni**, meu mais novo e velho amor, e com quem eu pretendo passar o resto da minha vida. Obrigada por não ter desistido de mim durante estes quase 18 anos. Sua persistência e confiança na minha pessoa e no meu trabalho foram fundamentais para a conclusão de mais esta etapa na minha vida. Você e eu juntos somos imbatíveis. Amo você.

Aos meus novos velhos "sogros", **Dr. Jackie e Regina Maroni**, por terem novamente me aceitado novamente na vida do Marcelo e terem me acolhido em sua família e em seus corações. Vocês são pessoas incríveis. Meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

ÀS INSTITUIÇÕES:

Existem entidades que, com passar do tempo, se tornaram ícones internacionais em pesquisa médica. **A Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP), a Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA), e o Hospital das Clínicas da FMRP-USP** são maiores expoentes de incentivo à pesquisa.

Sou uma privilegiada por ter cursado especialização em Terapia Intensiva, em Nutrologia, Mestrado e agora o Doutorado com o apoio de tão louváveis instituições.

AO ORIENTADOR:

Ao Prof. Dr. Júlio Sérgio Marchini, Marchini que, acreditando no meu potencial me aceitou na Disciplina de Nutrologia, e me incentivou desde o início a enveredar pelos caminhos da pesquisa. Exemplo de seriedade e de dedicação com os estudos das ciências nutricionais. Obrigada por ter acreditado em mim e no meu trabalho, me orientado, apoiado e sempre me incentivado, com muita paciência e exigência, nos passos para realizar um trabalho científico. Minha eterna gratidão pela dedicação, paciência e competência demonstradas.

AOS COLABORADORES E FUNCIONÁRIOS:

Aos Médicos contratados da Unidade de Queimados e aos Médicos residentes da Cirurgia Plástica do HCFMRP-USP, por terem me auxiliado neste trabalho com extrema paciência e academicismo, permitindo a realização deste trabalho com toda a infra-estrutura necessária.

Aos Enfermeiros da Unidade de Queimados: Enéas Ferreira, Alessandra Dezem Mendes Cologna, Mara Sueli Arrizi Lomastro, Michelle Ogrizio Daguano e Iara Cristina da Silva Pedro. Sem vocês este trabalho não teria se concretizado. Em especial, agradeço a Enfermeira Rita de Cássia de Paula Barruffini (*"in memoriam"*), que partiu há 1 ano e que tão bravamente lutou para continuar conosco no auxílio aos pacientes queimados. Descanse em paz.

Aos responsáveis pelo Laboratório Colaborador Padrão Ribeirão Medicina Diagnóstica: Dr. Fernando Henriques Pinto Júnior, Dra Ana Lúcia Henriques Coronatto, Dra Ana Cláudia Henriques Pinto, e a todos os seus funcionários. Agradeço por terem acreditado e colaborado com este trabalho, agradeço por todo o auxílio dispensado, por toda a infra-estrutura disponibilizada para a realização dos exames bioquímicos e armazenamento das amostras. O meu mais profundo agradecimento.

Aos biomédicos Thiago Ricardo Diniz e Tamyris Fagundes da Paz, funcionários do Laboratório Padrão Ribeirão Medicina Diagnóstica, por terem sido sempre tão gentis e eficientes com a realização dos exames laboratoriais e armazenamento das amostras, mesmo aos finais de semana, feriados, e "dias santos". Muito obrigada. Eu não teria conseguido sem vocês.

Aos funcionários, colaboradores e pós-graduandos do Laboratório de Espectometria de Massa da FMRP-USP, em especial à Márcia Morandi Varella Junqueira Franco por toda a colaboração prestada e pelos futuros trabalhos científicos que realizaremos.

À escriturária da Unidade de Queimados Maria Aparecida de Antônio Faria, carinhosamente conhecida por Cidinha. Profissional de competência e seriedade indiscutíveis e admiráveis. Sem ela o meu trabalho teria sido infinitamente mais árduo.

À fisioterapeuta da Unidade de Queimados, Adriana da Costa Gonçalves pelo apoio contínuo. Profissional

competente e persistente, que se dedica com amor aos pacientes queimados, fazendo deste trabalho a sua vida.

À funcionária **Julia Keiko Sakamoto**, do Laboratório de Nutrição do HCFMRP-USP, pelo auxílio prestado. Muito obrigada!

À nutricionista **Eny Morigutti**, da Unidade de Queimados, que me auxiliou sempre. Admiro a dedicação com que acompanha os pacientes da Unidade.

A **Todos da Unidade de Queimados**, pelo auxílio e paciência demonstrados durante a pesquisa. Obrigada! As palavras são escassas para demonstrar toda a minha gratidão. Que Deus os abençoe sempre pelo trabalho valioso que realizam.

AOS AMIGOS:

À querida **Lunamaris Salum de Abreu**, nutróloga e mentora, por ter aberto os meus horizontes nutrológicos e no campo do auto-conhecimento. Devo a você amiga a grande virada na minha vida. Você é muito especial para mim.

À **Heloisa Capelas**, que me conhece como ninguém e que me lembra de respirar fundo todos os dias. Você sabe que palavras são inespecíficas para agradecer.

À amiga **Mariana Christino**, pelo acolhimento em um período muito difícil da minha vida, pela enorme paciência e por ter me proporcionado momentos de descontração e diversão durante este árduo caminho. Obrigada amiga.

À querida amiga **Flávia Pelizaro**, que sempre me apoiou desde o início, e pelos inúmeros conhecimentos transmitidos. Você engrandeceu muito os meus conhecimentos.

À amiga **Izabel Arruda**, por todo o auxílio no caminho da pesquisa. Mesmo mais distantes por conta de todos os acontecimentos da vida, saiba que eu lhe admiro muito e agradeço por toda ajuda.

À Enfermeira **Michelle Ogrizio Daguano**, da Unidade de Queimados HCFMRP-USP, amiga e assistente que

encontrei pelos corredores da pesquisa. O meu muito obrigada por todo o auxílio e por ter sido simpática e prestativa desde o início.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

À **Profa. Dra. Selma Freire de Carvalho da Cunha**, por ter me ensinado, sempre com disposição, alegria, paciência e exigência, os primeiros passos para se realizar um trabalho científico. Os fundamentos científicos de base adquiridos com ela me fizeram conseguir concluir este trabalho. Minha gratidão pela dedicação, paciência e competência demonstradas. Obrigada do fundo do meu coração.

Aos pós-graduandos **Francielle Rodrigues Guimarães** (Mestre em ciências) e **Helioswilton Sales de Campos** (Doutorando em biociências aplicadas à farmácia). O meu muito obrigada pela sempre disponibilidade, presteza e pelo auxílio prestado, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

A **Deus**, o grande Arquiteto do Universo, minha gratidão pelo simples fato de existir, por ser Médica e por estar cercada de pessoas tão valiosas, que me ajudaram tanto. Obrigada Senhor, pela minha vida toda pautada nos ensinamentos do Evangelho e no amor ao próximo.

A **todos os amigos, guias e colaboradores espirituais** que me deram força nesta jornada. Minha eterna gratidão pelo auxílio que veio “de cima”, pelas bênçãos recebidas no período, pela força quando tudo me pedia para desistir e pela insistência em ter o dever cumprido.

A **todos os pacientes e seus familiares que colaboraram participando deste estudo**. Vocês foram peças-chaves em todo este projeto, pois sem as suas colaborações teria sido impossível realiza-lo. Transformaram um momento de dor e angústia em colaboração à ciência. Que suas participações possam trazer, em um futuro próximo, benefícios a outros pacientes vítimas de trauma térmico. O meu eterno agradecimento.

RESUMO

Vinha, P.P. Resposta metabólica aguda à suplementação endovenosa de lipídeos em pacientes queimados. 125 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2013.

Introdução: A resposta metabólica secundária ao trauma térmico agudo acarreta estresse inflamatório com resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, choque e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS). A diminuição dos lipídeos séricos secundária à queimadura implica em pior prognóstico, e embora seja recomendado de suplementar lipídeos e ácidos graxos ômega 3 (n-3), são escassos os estudos avaliando suas respectivas ações sobre o estresse inflamatório e no metabolismo lipídico nas vítimas de trauma térmico agudo. **Objetivos:** Em vítimas de queimaduras agudas, avaliar indicadores bioquímicos nutrológicos e metabólicos, a resposta inflamatória e os níveis de lipídeos após suplementação endovenosa de emulsão lipídica padrão e de ácidos graxos n-3. **Casuística e métodos:** Conduzido na Unidade de Queimados do HCFMRP-USP, de acordo com as normas éticas, em 18 pacientes, ambos os gêneros, idade ≥ 16 e ≤ 70 anos, tempo de internação ≤ 48 horas do trauma térmico agudo, superfície corporal queimada (SCQ) $\geq 15\%$ e $\leq 40\%$, alocados em três grupos de estudo. No Grupo Controle (GC/n=8) os pacientes não receberam intervenção clínica. No Grupo Lipídeo (GL/n=4), os voluntários receberam uma única infusão endovenosa (EV) de 400mL de emulsão lipídica padrão (ELP), e os voluntários do Grupo Ômega (GO/n=6) receberam 400mL EV de emulsão lipídica padrão acrescida de 100mL de emulsão lipídica de ômega-3 (ELO-3), totalizando a oferta de 500mL de lipídeo por infusão. Esta foi realizada na noite do D5 para o D6 e as análises laboratoriais para avaliação geral, nutrológica e inflamatória foram realizadas nas manhãs do D3, D5, D7 e D10. Para tratamento estatístico foi utilizado o software “SPSS v.17.0. Considerada significância estatística quando valores de $p \leq 0,05$. **Resultados:** A análise das variáveis não apresentou diferença estatística entre os grupos no D3 e D5. A análise longitudinal evidenciou alterações significativas nos grupos GC e GO-3, sendo que no GC houve aumento de proteínas totais (PT) ($p=0,003^*$), de albumina ($p=0,03^*$) e de α -1 glicoproteína ácida (α -1 glic.) ($p=0,01^*$) a partir do D3. No GO-3 os níveis de PT foram maiores no D10 ($p=0,03^*$), com aumento de α -1 glic. ($p=0,007^*$) e de ferritina a partir do D7 ($p=0,02^*$). Em todos os grupos houve tendência ao aumento de α -1 glic., sem tendência a alteração nos níveis de glicemia, cortisol, colesterol total, HDL-c, LDL-c e Triglicerídeos. O GC apresentou tendência ao aumento dos níveis de ferritina ($p=0,01^*$); o GO-3 tendência ao aumento de PT ($p=0,003^*$) e albumina ($p=0,02^*$), além de diminuição nos níveis de PCR ($p=0,01^*$). **Conclusões:** Os dados obtidos evidenciam o estresse inflamatório decorrente do trauma térmico, independente da suplementação EV de lipídeos com ou sem ácidos graxos n-3, mostrando uma tendência ao aumento de alfa-1 glicoproteína ácida em todos os grupos de estudo, porém com tendência ao aumento da ferritina apenas no Grupo Controle. O Grupo Ômega apresentou tendência ao aumento de PT e albumina, além da diminuição da PCR. Tais dados indicam que há evidências benéficas da suplementação de ácidos graxos n-3 em pacientes vítimas de queimadura aguda. Porém, não são suficientes para apontar a necessidade da suplementação EV de ácidos graxos n-3 da forma isolada. São necessários mais estudos que determinem as necessidades de ácidos graxos ômega-3 em pacientes queimados.

Palavras chave: Queimadura, Lipídeos, Estresse inflamatório, Ácidos Graxos ômega-3.

ABSTRACT

Vinha, P.P. Metabolic response due to acute intravenous lipid supplementation in burned patients. 125 p. Thesis (Ph.D.) - School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2013.

Introduction: The metabolic stress response secondary to acute heat trauma causes inflammation with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis, and shock and Multiple Organ and Systems Dysfunction Sys (SDMOS). The decrease of serum lipids secondary to burn implies a worse prognosis, and although it is recommended to supplement lipids and omega 3 fatty acids (n-3), there are few studies evaluating their respective actions on inflammatory stress and lipid metabolism in victims of acute thermal trauma. **Objectives:** To evaluate, in acute burn victims, the laboratory evaluation of nutritional and metabolic status, the markers of inflammatory activity and lipid levels after supplementation of intravenous standard lipid emulsion and the lipid n-3 fatty acid emulsion. **Methods:** Conducted at the Burns Unit of HCFMRP-USP, in accordance with the ethical standards, in 18 patients of both genders, age ≥ 16 e ≤ 70 years, length of hospital ≤ 48 hours from acute thermal trauma, Total Burn Surface (TBS) $\geq 15\%$ and $\leq 40\%$ were divided into three study groups. In the control group (GC/n=8) patients did not receive clinical intervention. In the Lipid Group (GL/n=4), volunteers received a single intravenous infusion (IV) a of standard lipid emulsion (ELP) 400mL. Volunteers from the Omega Group (GO / n = 6) received 400mL IV of a lipid emulsion standard plus 100mL of lipid emulsion of omega-3 fatty acids (ELO-3). This was held on the evening of D5 to D6 and laboratory testing for general assessment and nutritional-inflammatory analysis were held on the mornings of D3, D5, D7 and D10. For statistical analysis we used the software "SPSS v.17.0. Considered statistically significant when $p \leq 0.05$. **Results:** The analysis showed no statistical difference between the groups from D3 and D5. The longitudinal analysis showed significant changes in GC and GO-3, whereas in the control group there was an increase of total protein (TP) ($p=0.003^*$), albumin ($p=0.03^*$) and α -1 acid glycoprotein (α -1 glic.) ($p=0.01^*$) from D3. In GO-3 group, PT levels were higher at D10 ($p=0.03^*$), and there was an increase of α 1-gluc. (* $P = 0.007$) and serum ferritin levels from D7 ($p = 0.02^*$). In all groups there was a tendency to increased α 1-gluc., without changing tendency in blood glucose levels, cortisol, total cholesterol, HDL-C, LDL-C and triglycerides. GC showed a tendency to higher ferritin levels ($p=0.01^*$); GO-3 tendency to PT ($p=0.003$) and albumin ($p=0.02^*$) increase, and decreased tendency levels of CRP ($p=0.01^*$). **Conclusions:** The data evidenced the inflammatory stress resulting from thermal injury, regardless of EV lipid supplementation with or without n-3 fatty acids, resulting in higher alpha-1 acid glycoprotein in all study groups, but with a tendency to increased ferritin only in the control group. The Omega Group showed the tendency to increase PT and albumin, and to the decrease the CRP levels. These data indicate that there is evidence of the benefits of supplemental n-3 fatty acids in patients suffering from acute burn. The data obtained in this study are not sufficient to point out the need for supplementation EV fatty acids n-3 alone. However, studies are needed to determine the needs of omega-3 for burn patients.

Key Words: Burn injury, Lipids, Inflammatory stress, Ômega-3 fatty acids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura histológica da pele	28
Figura 2.	Diagrama da Regra de Lund & Browder para o Cálculo da Superfície Corporal Queimada).....	29
Figura 3.	Classificação das queimaduras quanto a profundidade das lesões	41
Figura 4.	Classificação das queimaduras quanto a complexidade do quadro	42
Figura 5.	Fórmula para cálculo da taxa metabólica basal (TMB) segundo Harris-Benedict	43
Figura 6.	Comportamento dos valores de glicemia expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	65
Figura 7.	Comportamento dos valores de glicemia ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	65
Figura 8.	Comportamento dos valores de proteína total (PT) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	66
Figura 9.	Comportamento dos valores de proteína total (PT) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	66
Figura 10.	Comportamento dos valores de albumina expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	67
Figura 11.	Comportamento dos valores de albumina ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	67
Figura 12.	Comportamento dos valores de alfa-1 glicoproteína ácida (α -1 glic.) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	68
Figura 13.	Comportamento dos valores de alfa-1 glicoproteína ácida (α -1 glic.) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos .	68
Figura 14.	Comportamento dos valores de proteína C reativa (PCR) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%).....	69
Figura 15.	Comportamento dos valores de proteína C reativa (PCR) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	69

Figura 16.	Comportamento dos valores de cortisol expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%).....	70
Figura 17.	Comportamento dos valores de cortisol ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	70
Figura 18.	Comportamento dos valores de ferritina expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	71
Figura 19.	Comportamento dos valores de ferritina ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	71
Figura 20.	Comportamento dos valores de triglicérides (TGL) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	72
Figura 21.	Comportamento dos valores de triglicérides (TGL) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	72
Figura 22.	Comportamento dos valores de colesterol total (CT) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	73
Figura 23.	Comportamento dos valores de colesterol total (CT) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	73
Figura 24.	Comportamento dos valores de HDL-colesterol (HDL-c) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%).....	74
Figura 25.	Comportamento dos valores de HDL-colesterol (HDL-c) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	74
Figura 26.	Comportamento dos valores de LDL-colesterol (LDL-c) expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	75
Figura 27.	Comportamento dos valores de LDL-colesterol (LDL-c) ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação nutricional em adultos de acordo com o IMC (kg/m ²)	43
Tabela 2.	Composição e distribuição dos macronutrientes da dieta geral da Unidade de Queimados HCFMRP-USP	44
Tabela 3.	Composição da emulsão lipídica padrão a 10% (concentração por 100mL)	46
Tabela 4.	Composição da emulsão lipídica de Ácidos Graxos Ômega-3 (concentração por 100mL)	47
Tabela 5.	Número de indivíduos de acordo com a classificação nutricional pelo IMC (kg/m ²). Ribeirão Preto, 2013	55
Tabela 6.	Caracterização geral dos grupos no momento da inclusão dos voluntários no estudo	55
Tabela 7.	Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D3 do estudo	59
Tabela 8.	Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D5 do estudo	59
Tabela 9.	Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D7 do estudo	60
Tabela 10.	Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D10 do estudo	60
Tabela 11.	Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos oito pacientes do Grupo Controle.....	61
Tabela 12.	Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos quatro pacientes do Grupo Lipídeo	62
Tabela 13.	Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos seis pacientes do Grupo Ômega	62
Tabela 14.	Valores das variáveis de interesse expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%)	64
Tabela 15.	Regressão linear das variáveis bioquímicas do estado clínico gerais, nutrológicas e inflamatórias, tendo os tempos do estudo como variáveis independentes	76

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	99
Apêndice B	Ficha de Acompanhamento dos Voluntários do Estudo	101
Apêndice C	Valores de Referência das Variáveis de Interesse	103

LISTA DE ANEXOS

Anexo A	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP/USP Aprovando a Pesquisa.....	105
Anexo B	Parecer do Centro de Estudos de Emergência em Saúde da UE – HCFMRP/USP Aprovando a Pesquisa	106
Anexo C	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP/USP Aprovando o Estudo Concomitante	107
Anexo D	Bula da Emulsão Lipídica Padrão A 10%	108
Anexo E	Bula Química Lipídica Composta por Ácidos Graxos Ômega-3	113
Anexo F	Análise Química da Emulsão Lipídica Padrão A 10%	119
Anexo G	Análise Química Lipídica Composta por Ácidos Graxos Ômega-3.....	121

LISTA DE ABREVIATURAS

α-1 GLIC.	Alfa-1 Glicoproteína Ácida
ALA	Ácido α -Linolênico
GLA	Ácido γ -Linolênico
LA	Ácido Linoleico
AST/TGO	Aspartato Aminotransferase (Antiga Denominação: Transaminase Glutâmico Oxalacética)
ALT/TGP	Alanino Aminotransferase (Antiga Denominação: Transaminase Glutâmico Piruvica)
CEMEQ	Centro de Métodos Quantitativos – Vinculado ao Departamento de Medicina Social e Criado em 2004 com o Apoio da FAEPA – Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – e do Hospital das Clínicas da FMRP-USP
cm	Centrímetros
CT	Colesterol Total
D	Dia
DHA	Ácido Docosaheptaenóico
DP	Desvio Padrão
DM	Diabetes Melito
EPA	Ácido Graxo Eicosapentaenóico
EUA	Estados Unidos da América
FIG	Figura
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
g	Gramas
g/d	Gramas por Dia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

HC	Hospital das Clínicas
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade (“ <i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i> ”)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance ou Alta Pressão
IL-1β	Interleucina 1-Beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
Kcal	Quilo Caloria
Kcalorias/dia	Quilo Calorias por Dia
Kg	Quilogramas
Kg/m²	Quilograma por Metro ao Quadrado
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade (“ <i>Low Density Lipoprotein – Cholesterol</i> ”)
Lp(a)	Lipoproteína A
LPL	Lipase Lipoprotéica
m	Metros
m²	Metros ao Quadrado
mcU/mL	Micro Unidades por Mililitro
mg	Miligramas
mg/d	Miligramas por Dia
mg/dL	Miligramas por Decilitro
mg/L	Miligramas por Litro
mcg/L	Microgramas por Litro
mcg/mL	Microgramas por Mililitro
ml	Mililitro
mm	Milímetro

mmol/L	Milimoles por Litro
MUFA	Ácidos Graxos Monoinsaturados
n-3	Ácidos Graxos Ômega 3
n-6	Ácidos Graxos Ômega 6
ng/mL	Nanogramas por Mililitro
NCEP III	<i>“Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III”.</i>
O₂	Oxigênio
OA	Ácido Oléico
p	Nível de Significância
PCR	Proteína C- Reativa
pcg/mL	Picogramas por Mililitro
PT	Proteínas Totais
PUFAS	Ácidos Graxos Poliinsaturados
rpm	Rotações por Minuto
SBQ	Sociedade Brasileira de Queimaduras
SCQ	Superfície Corporal Queimada
SDMOS	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SCQ	Superfície Corporal Queimada
SPSS	Software <i>“Statistical Package to Social Sciences for Windows”</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal

TGL	Triglicérides
TCM	Triglicerides de Cadeia Media
TMB	Taxa Metabolica Basal
TNE	Terapia Nutricional Enteral
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
USP	Universidade de São Paulo
VCT	Valor Calorico Total
WHO	Organização Mundial de Saúde (<i>“World Health Organization”</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Queimaduras: definição e epidemiologia	24
1.2 Estrutura da pele e determinação da extensão da lesão	27
1.3 Implicações Sistêmicas da Queimadura	30
1.4 Estresse inflamatório na queimadura.....	31
1.5 Hipocolesterolemia no paciente queimado.....	32
1.6 Lipídeos e ácidos graxos essenciais	33
1.7 Emulsões Lipídicas.....	34
1.8 Justificativa, hipóteses e significado do estudo	35
 2 OBJETIVOS	 37
2.1 Objetivos Gerais	37
2.2 Objetivos Específicos	37
 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	 39
3.1 Local e aspectos éticos	39
3.2 Casuística e Grupos de Estudo	40
3.3 Caracterização geral da casuística	40
3.4 Avaliação das áreas lesadas pelo trauma térmico agudo	41
3.5 Avaliação Nutrológica.....	42
3.6 Terapia Nutrológica.....	44
3.7 Emulsões lipídicas utilizadas no estudo	45
3.7.1 Emulsão Lipídica Padrão a 10%	45
3.7.2 Emulsão Lipídica de Ácidos Graxos Ômega 3 a 10%.....	46
3.8 Intervenção Clínica.....	47
3.9 Avaliação laboratorial	48
3.9.1 Avaliação laboratorial do estado clínico geral	48
3.9.2 Avaliação laboratorial das proteínas séricas.....	49
3.9.3 Avaliação dos lipídeos séricos.....	49
3.9.4 Avaliação laboratorial das proteínas de fase aguda.....	49
3.9.4.1 Alfa 1-Glicoproteína Ácida	50
3.9.4.2 Proteína C Reativa (PCR).....	50

3.9.4.3 Ferritina	50
3.9.5 Avaliação dos níveis séricos de cortisol basal.....	50
3.10 Coleta e armazenamento de material biológico.....	51
3.11 Tratamento estatístico.....	52
4 RESULTADOS	55
4.1 Caracterização geral da casuística	55
4.2 Caracterização Geral dos Grupos Controle, Lipídeo e Ômega	56
4.2.1 Caracterização Geral do Grupo Controle	56
4.2.2 Caracterização Geral do Grupo Lipídeo	56
4.2.3 Caracterização Geral do Grupo Ômega.....	57
4.3 Comparação dos dados obtidos	58
4.3.1 Análise dos Grupos em cada tempo do estudo	58
4.3.2 Análise dos tempos de estudo em cada grupo	61
4.3.3 Expressão gráfica dos dados obtidos em valores relativos e absolutos.....	62
4.4 Caracterização do comportamento das variáveis e tendências de acordo com o tempo	76
5 DISCUSSÃO	78
6 CONCLUSÕES.....	85
6.1 Conclusões Gerais	85
6.2 Limitações e fragilidade do estudo	86
6.3 Perspectivas do estudo.....	86
6.4 Estudos complementares	87
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
APÊNDICES	99
ANEXOS	105

Capítulo 1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Queimaduras: definição e epidemiologia

As queimaduras são definidas por lesões de tecidos orgânicos em decorrência do trauma de origem térmica, por exposição a chamas, líquidos ou superfícies quentes e frias, substâncias químicas, radiação, eletricidade, atrito ou fricção (PICCOLO et al., 2008; KLEIN MB., 2007). Estima-se que, no Brasil, ocorram em torno de 1.000.000 de acidentes com queimaduras por ano. Destes, 100.000 pacientes procurarão atendimento hospitalar e cerca de 2.500 irão falecer direta ou indiretamente de suas lesões (CURADO, 2006). Dentre todas as hospitalizações por causas externas contabilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2000, as queimaduras foram responsáveis por 28.843 internações, o que correspondeu a 4,4% do total (GAWRYSZEWSKI, KOIZUMI & MELLO-JORGE, 2004).

Análises demográficas revelam quatro grupos de indivíduos com alto risco para queimaduras, sendo as crianças, os idosos, as pessoas com inabilidade motora e aqueles com carência social (GLAT; LONGAKER, 2002). As queimaduras por escaldamento são mais comuns em crianças, ocorrendo predominantemente em ambiente doméstico, especialmente na cozinha. Nos adultos, são mais frequentes as lesões por fogo ou calor direto (MARCHESAN; FARINA JÚNIOR., 2003), na grande maioria das vezes, causados por uso inadvertido de álcool e fogo, ou também por tentativas de auto-extermínio. Cruz, Cordovil e Batista (2012), realizaram estudo retrospectivo sobre queimaduras no Brasil, avaliando artigos indexados e publicações sobre o tema de 2000 a 2011, e apontaram que nos adultos, o sexo masculino é o mais acometido por acidentes com queimaduras, com média de idade de 25 a 26 anos, tendo como o principal agente etiológico o álcool. A respeito do sexo feminino, ficou evidenciado que o auto extermínio foi o mais acometido por esse gênero, tendo o álcool como principal fonte de recurso (CRUZ et al, 2012.).

O melhor tratamento para as queimaduras é a prevenção. Portanto, medidas preventivas simples contribuem para reduzir a morbi-mortalidade deste tipo de acidente (MARCHESAN & FARINA, 2003).

Mesmo em serviços especializados no atendimento de pacientes queimados, 10% destes evoluem para o óbito, especialmente nos pacientes com mais de 20% de superfície corporal queimada (PICCOLO et al, 2008). As principais causas do óbito são o edema pulmonar,

pneumonia, sepse e falência de múltiplos órgãos. A redução na taxa de mortalidade dos pacientes queimados documentada nos últimos anos é atribuída à eficiência da equipe multidisciplinar somada à incorporação de novos conhecimentos da fisiopatologia do trauma térmico agudo, aos planos terapêuticos precoces e direcionados aos distúrbios específicos (PICCOLO et al, 2008).

Na última década, o avanço no cuidado inicial e na terapia nutricional de pacientes queimados resultou em maior sobrevivência dos pacientes vítimas de trauma térmico agudo (WILLEBRAND; WIKELHULT; EKSELIUS, 2005). O cuidado nutricional deve ser o mais precoce possível nos pacientes que apresentam queimaduras moderadas a graves, sendo essencial assegurar a oferta adequada de nutrientes, visto que a minimização do comprometimento do estado nutricional melhora o prognóstico, reduz as seqüelas e o tempo de internação (GLAT & LONGAKER, 2002; RETTMER et al, 1992).

O estado nutricional é fundamental na cicatrização de feridas, e a deficiência proteico-energética é comumente induzida pela resposta inflamatória secundária à lesão. Manter o anabolismo e controlar o catabolismo proteico otimiza o processo de cicatrização, sendo a ingestão aumentada de proteína necessária para equiparar as perdas catabólicas, e permitir uma atividade anabólica cicatrizante. Já é considerado inadequado utilizar a reserva proteica do paciente como fonte energética após a lesão (DEMLING, 2009), pois não é recomendado utilizar a massa magra (muscular) do paciente como fonte energética após o trauma. Sendo assim, deve-se aumentar a oferta de substratos proteicos na dieta, suprimindo a oferta proteica mínima exigida no hipercatabolismo. Os macronutrientes como carboidratos e gorduras são fontes energéticas prioritárias após o trauma, porém cada um com seus efeitos diretos e essenciais para a cicatrização.

É sabido que os lipídeos, obtidos pelo consumo ou por atividade da lipase nos tecidos gordurosos, são essenciais para a cicatrização das feridas agudas e crônicas. Até o momento, acredita-se que a dieta ideal seria a com alta concentração de ácidos graxos monoinsaturados e de ácidos graxos n-3. Os componentes lipídicos são responsáveis pelo crescimento tecidual e remodelação da ferida, incluindo produção de colágeno e matriz extracelular. (JESCHKE, 2001; CALDER, 1999). Os lipídeos são quebrados em ácidos graxos livres, e transformados em quilomícrons para absorção e transporte para energia ou armazenamento. Os ácidos graxos essenciais são usados para formação da membrana celular, enquanto que os ácidos graxos saturados são usados como fonte energética (JESCHKE, 2001; PRATT, 2001; CALDER, 1999).

Visando estes objetivos, a oferta energética e de diversos nutrientes pode ser por via oral (dieta e/ou suplemento nutricional), via enteral, via parenteral ou mista. (VINHA & CUNHA, 2008).

Na ausência de lesão de mucosa oral, de queimadura de face, de região cervical e vias aéreas, é possível a instituição da via oral. Neste contexto, a apresentação dos alimentos, a composição da dieta e a distribuição das refeições devem valorizar os hábitos e as preferências alimentares individuais (MARCHESAN & FARINA, 2003).

Em geral, os pacientes queimados têm maior aceitação pela dieta pastosa ou branda, devido à facilidade mecânica na mastigação e digestão, principalmente quando apresentam disfagia associada (WARD et al, 2001) . Para aumentar a oferta nutricional, a suplementação oral é conduta frequente nas unidades de tratamento ao paciente queimado, incluindo preparações especiais com alta densidade energética e proteica. É comum que a oferta de alimentos por via oral não seja capaz de atingir as quantidades ideais de nutrientes, considerando o aumento das necessidades nutricionais, a ocorrência de anorexia pela dor e de sonolência pela analgesia. Além disso, muitas vezes o planejamento alimentar é suspenso pela necessidade frequente de procedimentos cirúrgicos nos pacientes queimados. (VINHA & CUNHA, 2008).

A suplementação nutricional por via oral ou enteral são preferíveis pois mantém o trofismo do trato gastrointestinal (TGI), promovendo a liberação dos hormônios e dos fatores de crescimento intestinais, nutre diretamente o TGI, e provavelmente ajudam a reverter as lesões da barreira intestinal que seguem ao choque pela queimadura. Por inúmeras razões, as vias oral e enteral são associadas a diminuição na morbidade e mortalidade em indivíduos adultos queimados. (HANSBROUGH, 1998). A TNE está indicada nos pacientes em que oferta de nutrientes por via oral estiver impossibilitada por queda do nível de consciência, situações que contraindicam a ingestão de alimentos como as queimaduras de face, região cervical e trato respiratório, necessidade de ventilação mecânica e/ou de traqueostomia. Com frequência o paciente não é capaz de consumir quantidade suficiente de alimentos para suprir suas necessidades nutricionais, que estão aumentadas, sendo indicada a Terapia Nutricional Enteral (TNE). Esta situação ocorre em pacientes com grande SCQ e naqueles com sepse ou pneumonia associadas. Outras indicações de TNE incluem a necessidade de intervenções cirúrgicas múltiplas, estado nutricional comprometido anterior à queimadura, perda de peso superior a 10% durante o tratamento e nos idosos com mais de 20% de SCQ (WARD et al, 2001).

Vários fatores interferem no tempo de internação e na evolução dos indivíduos vítimas de queimaduras, como a causa, a extensão, a profundidade e a localização das lesões, a idade

do paciente, a presença de comorbidades associadas, a frequência dos procedimentos cirúrgicos, a precocidade e a qualidade da assistência nutricional (DEMLING, 2009).

1.2 Estrutura da pele e determinação da extensão da lesão

A pele é o maior órgão do corpo humano, atingindo de $0,25\text{m}^2$ no recém-nascido a mais de $2,0\text{m}^2$ no indivíduo adulto. A epiderme é a camada mais externa da pele, composta de células córneas, que se constituem em células epiteliais mortas. A derme é a camada mais profunda, composta basicamente de tecido conjuntivo onde estão presentes os vasos sanguíneos, nervos e estruturas celulares de função específica, como glândulas sebáceas e sudoríparas (Fig. 1). Abaixo da derme encontra-se o tecido celular subcutâneo, composto por células gordurosas.

Geralmente, a extensão da lesão térmica é calculada através da *Regra de Lund & Browder* (LUND & BROWDER, 1944) pelo médico que dá o atendimento inicial ao paciente, e posteriormente pela equipe da cirurgia plástica quando a vítima do trauma térmico é encaminhada a um centro de referência (Figura 2). As queimaduras podem se classificadas quanto à profundidade das lesões e quanto à complexidade do quadro.

Nem sempre uma queimadura pequena é considerada simples, devido às repercussões sistêmicas decorrentes. A porcentagem da área corporal queimada, a profundidade da queimadura, o sexo e a faixa etária são fortes indicativos da gravidade da lesão, e sua estreita relação com a deterioração do quadro clínico e aumento de mortalidade. Além da área corporal total, o comprometimento de todas as camadas de pele e tecidos profundos, a inalação de fumaça e produtos tóxicos, idade abaixo de 30 anos e acima de 60 anos são preditivos de aumento na mortalidade. Em relação ao sexo, deve-se atentar que entre a faixa de 30 a 59 anos, a mortalidade na mulher é duas vezes maior. Apesar de todo avanço no diagnóstico, tratamento e aumento da sobrevida do paciente jovem, no paciente idoso, especialmente acima de 75 anos, não há melhora na expectativa de sobrevida (TOBIASEN et al, 1982).

Figura 1: Estrutura histológica da pele.

Fonte: <http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAABqeEAC-0.jpg>.

**BURN DIAGRAM, ESTIMATE
(Lund & Browder)**

AREA	AGE						BURN ASSESSMENT	
	infant	1-4	5-9	10-14	15	adult	PARTIAL THICKNESS	FULL THICKNESS
head	19	17	13	11	9	7		
neck	2	2	2	2	2	2		
ant. trunk	13	13	13	13	13	13		
post. trunk	13	13	13	13	13	13		
r. buttock	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2		
l. buttock	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2		
genitalia	1	1	1	1	1	1		
r. u. arm	4	4	4	4	4	4		
l. u. arm	4	4	4	4	4	4		
r. l. arm	3	3	3	3	3	3		
l. l. arm	3	3	3	3	3	3		
r. hand	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2		
l. hand	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2		
r. thigh	5 1/2	6 1/2	8	8 1/2	9	9 1/2		
l. thigh	5 1/2	6 1/2	8	8 1/2	9	9 1/2		
r. leg	5	5	5 1/2	6	6 1/2	7		
l. leg	5	5	5 1/2	6	6 1/2	7		
r. foot	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2		
l. foot	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2	3 1/2		
TOTAL:								

BURN ASSESSMENT: Date _____ Time _____ Signature _____

Figura 2: Diagrama da Regra de Lund & Browder para o Cálculo da Superfície Corporal Queimada).

Fonte: <http://www.dhs.wisconsin.gov/preparedness/hospital/StabilizationBurnpatients.pdf>.

1.3 Implicações Sistêmicas da Queimadura

A principal consequência da resposta inflamatória é o comprometimento de vários órgãos e o quadro de choque com evolução para a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS). A mortalidade ainda se mantém acima de 40% nos pacientes críticos, apesar dos recursos diagnósticos modernos, do uso de antibióticos de amplo espectro, da monitorização hemodinâmica à beira do leito, do controle metabólico intensivo e dos recursos terapêuticos modernos (CRUZ, CORDOVIL & BATISTA, 2012).

A queimadura grave é um dos eventos mais traumáticos e sua morbidade prolongada não é superada por nenhuma outra forma de trauma. Além disso, as vítimas de queimaduras sofrem consequências permanentes, podendo resultar em impacto negativo na sua saúde (MARCHESAN & FARINA, 2003; GLAT & LONGAKER, 2002). Nas fases iniciais, é priorizada a manutenção de via aérea, a estabilização clínica e a ressuscitação volêmica, de acordo com algoritmos bem estabelecidos. Posteriormente, a assepsia e o curativo oclusivo das lesões, a escarotomia se necessário, além da analgesia e profilaxia da úlcera de estresse estão entre os cuidados iniciais ao paciente queimado (MARCHESAN & FARINA, 2003; GLAT & LONGAKER, 2002;).

As queimaduras de 1º grau, por exemplo, a queimadura solar, são dolorosas, cicatrizam em torno de 48 a 72 horas, não resultam em comprometimento hemodinâmico e geralmente não justificam internação hospitalar. Já as queimaduras de 2º grau podem ser superficiais ou profundas, conforme o acometimento das camadas da derme. Na queimadura de 2º grau há formação de bolhas dolorosas, evoluindo geralmente de forma benigna, com resolução em torno de 14 dias. Quando ocorre o acometimento da parte profunda da derme, embora haja preservação dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas, implica em um estresse inflamatório acentuado, além de uma reepitelização prolongada, comprometendo a parte clínica e o resultado estético. Nas queimaduras de 3º grau, a pele é geralmente lesada em todas as suas camadas (epiderme e derme), com danos profundos, levando a alterações hemodinâmicas diretamente proporcionais à superfície corporal queimada, necessitando tratamento clínico especializado, com desbridamentos cirúrgicos e enxertias. Além da derme e da epiderme a queimadura pode atingir a fáscia, os músculos, os tendões, as articulações, os ossos e as

cavidades. Tais casos são extremamente graves e alguns autores as denominam de queimaduras de 4º grau (FEIJÓ et al, 2004; LIMA et al., 1996).

1.4 Estresse inflamatório na queimadura

Após 36 a 48 horas da queimadura grave, manifesta-se um estado hipercatabólico que atinge sua maior intensidade entre o 7º e o 12º dia (MARKO et al., 2003). O estresse inflamatório decorrente da queimadura é semelhante ao encontrado na resposta ao trauma ou à sepse, porém de maneira muito mais intensa e de duração mais prolongada (BERGER & SHENKIN, 2006), podendo durar até um ano após o evento (PEREIRA, MURPHY & HERNDON, 2005). O estresse inflamatório resulta em depressão no sistema imune, prejuízo na resposta inflamatória e comprometimento da cicatrização, aumentando o risco de infecção, de falência de órgãos e das taxas de mortalidade (LAM, TIEN & KHOA, 2008; SENER et al., 2007). Tanto a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) quanto a sepse são caracterizadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios e pela exacerbada ativação de células inflamatórias, resultando em desequilíbrio metabólico (SILVA et al, 1996; BONE, 1991).

Grande parte dos mediadores das respostas inflamatórias associados ao estado de hipermetabolismo é derivada do metabolismo lipídico. Na sepse, por exemplo, a depuração dos lipídeos está diminuída em virtude da inibição da atividade da enzima lipase-lipoprotéica, que hidrolisa os triglicerídeos e libera ácidos graxos livres para a circulação (BASILE-FILHO et al, 2001). Por outro lado, o excesso de ácido araquidônico e de outros ácidos graxos poliinsaturados como o ômega-6, resultam nas prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos, após a ação das lipoxigenases e cicloxigenases. Por possuírem 20 átomos de carbono, esses metabólitos são chamados de eicosanóides e são formados a partir da liberação dos ácidos graxos presentes nos fosfolipídeos da membrana (ANDRADE & DO CARMO, 2006).

Os leucotrienos causam aumento da permeabilidade microvascular, constrição arteriolar e modificação na função plaquetária. A resposta integrada do organismo a diversos estímulos tais como, o trauma, a sepse, a dor, o choque circulatório, a hipóxia, a acidose e a hipotermia, entre outros, desencadeia uma resposta endócrino-metabólica intensa. As repercussões deste processo podem ser desastrosas, dependendo da amplitude da resposta. Ainda ocorre a ativação endotelial e macrofágica, que provoca a liberação de citocinas, possuindo ação direta na

manutenção do estímulo ao “eixo” hipotálamo-hipofisário-adrenal (BASILE-FILHO et al, 2001) com perpetuação da desordem metabólica.

Para ser efetiva, a terapia nutrológica e/ou farmacológica na sepse e SIRS deve mimetizar e compensar a defesa natural do organismo, com o objetivo de bloquear ou minimizar a resposta inflamatória tão logo quanto possível (PARRILO, 1993; RÉA-NETO, 1996; BONE, 1991).

1.5 Hipocolesterolemia no paciente queimado

Foi documentado que o trauma térmico agudo acarreta hipocolesterolemia (VINHA et al, 2012; GIOVANNINI, 1999), com queda em torno de 55% nos níveis séricos de colesterol após a lesão, relacionada à resposta de fase aguda (COOMBES; SHAKESPEARE; BATSTONE, GF. 1980). Esta hipocolesterolemia foi documentada secundária à outros estados inflamatórios e infecções (GORDON et al., 2001; GORDON et al., 1996), após intervenções cirúrgicas (LINDH; LINDHOLM & ROSSNER, 1986), em neoplasias (GORDON et al., 1996) e na SDMO (DUNHAM, FEALK & SEVER III, 2003; FRAUNBERGER et al., 1999; GIOVANNINI et al., 1999). Em pesquisa prévia, nosso grupo (VINHA et al, 2013) evidenciou baixos séricos de colesterol total (35%) e de triglicérides (36%) nas vítimas de queimaduras agudas, em relação aos valores obtidos no grupo controle do mesmo estudo.

Algumas hipóteses para explicar este fato incluem a contra-regulação da síntese hepática (GIOVANNINI et al. 1999), os efeitos dilucionais da ressuscitação volêmica (SUN et al., 1998), as perdas de apoproteínas devido à formação de bolhas (COOMBES; SHAKESPEARE; BATSTONE, 1980) e a utilização da reserva metabólica do colesterol (GUI et al., 1996; GIOVANNINI et al.; 1999). Sabe-se também que a IL-6 e o TNF- α são potentes reguladores negativos do metabolismo das lipoproteínas *in vitro* (FRAUNBERGER et al.; 1999) e *in vivo* (VAN GAMEREN et al., 1994).

Enquanto a convalescença clínica está implicada com a melhora da colesterolemia, concentrações plasmáticas de colesterol abaixo de 100mg/dL associaram-se com aumento na mortalidade em pacientes com disfunção de órgãos e altos níveis circulantes de fator de necrose tumoral (DUNHAN et al., 2003; GORDON et al., 2001; GORDON et al., 1996). Ainda não está bem definido se as dosagens séricas de colesterol podem ser interpretadas como um fator

prognóstico indicativo de SDMOS ou como um marcador biológico de infecção sistêmica (DUNHAM, FEALK & SEVER III, 2003)

1.6 Lipídeos e ácidos graxos essenciais

Lipídeo é um termo geral que descreve substâncias que são relativamente insolúveis em água e que podem ser extraídas por solventes não polares, e que tendem a se associarem em fases lipídicas separadas. A maioria dos lipídeos contem, ou é derivada de ácidos graxos. Os lipídeos possuem inúmeras funções biológicas importantes (SNIDER et al, 2011). Nos seres humanos, são classificados em duas categorias amplas: (1) lipídeos neutros, não polares, como os triacilgliceróis e ésteres de colesterol e (2) lipídeos polares, como os esfingolipídeos e os glicolipídeos.

Outros lipídeos, incluindo os fosfolipídeos, os glicolipídeos e o colesterol, são constituintes cruciais das membranas biológicas. Dentre as inúmeras funções dos lipídeos, alguns destes são importantes moléculas sinalizadoras, como ácidos graxos, hormônios esteroides e eicosanoides, incluindo as prostaglandinas, na comunicação intercelular (SNIDER et al, 2011^A).

O papel dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o sistema imune vem sendo estudado nos últimos anos com o objetivo de elucidar a dinâmica dos eicosanóides derivados do ácido araquidônico na modulação das respostas inflamatórias e na imunidade. Os ácidos graxos n-3 podem atuar inibindo a síntese dos mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico. Apesar do grande número de estudos nessa área, o assunto ainda é controverso (ANDRADE & DO CARMO, 2006).

Os ácidos graxos essenciais são ácidos graxos poliinsaturados que não são sintetizados pelo organismo e que, portanto, devem ser ofertados pela dieta, em especial ácidos graxos n-3 (α -linolênico) e n-6 (γ -linoléico) (SCHAEFER, 2002). Os ácidos graxos α -linolênico e γ -linoléico são conhecidos como os únicos ácidos graxos essenciais para a nutrição de inúmeras espécies animais, incluindo os seres humanos. Estes ácidos graxos originam os ácidos eicosanóides, que originam compostos como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e lipoxinas (MAYES & BOTHAM, 2003). Os ácidos graxos n-3 presentes no óleo de peixe (ácido eicosapentaenóico – EPA) têm demonstrado múltiplos benefícios em pacientes vítimas de trauma, incluindo modulação da função leucocitária e regulação da liberação de citocinas

através de sinalização nuclear e expressão gênica (CALDER et al., 2002; SWEENEY et al., 2005).

Consumo de grandes quantidades de ácidos graxos n-6 aumentam as concentrações de produtos do metabolismo dos eicosanóides do ácido araquidônico, especificamente as prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos graxos hidroxilados e lipoxinas. Estes produtos bioativos contribuem para a formação de trombos e ateromas vasculares, desenvolvimento de alergias, de desordens inflamatórias e de proliferação celular excessiva (SIMOPOULOS, 1999).

Por outro lado, os ácidos graxos n-3 combatem estes efeitos deletérios dos ácidos graxos n-6 através da diminuição na produção de tromboxano A₂ (um potente vasoconstritor e agregante plaquetário), dos metabólitos das prostaglandinas E₂ e dos leucotrienos (indutores de inflamação, quimiotaxia e aderência de leucócitos), e aumento das concentrações de prostaciclina. Além disso, os ácidos graxos n-3 têm potentes efeitos anti-inflamatórios por suprimirem interleucinas e citocinas inflamatórias como a IL-1 β , o TNF- α e a IL-6 (SIMOPOULOS, 2008).

Tendo em vista de que um maior aporte de ácidos graxos n-3 resultaria numa diminuição da concentração de ácido araquidônico na membrana de células envolvidas na inflamação e imunidade, a suplementação com óleo de peixe, resultaria numa diminuição da capacidade das células imunes em sintetizar eicosanóides a partir do ácido araquidônico. O ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5; n-3), é capaz de ser metabolizado pelas enzimas ciclooxigenase e lipooxigenase, levando a produção de mediadores diferentes daqueles produzidos a partir da metabolização do ácido araquidônico (AA; 20:4; n-6) por estas enzimas. Assim, os eicosanóides oriundos do EPA são menos potentes biologicamente do que os análogos derivados do AA, embora todas as ações destes compostos ainda estejam em estudo (ANDRADE & DO CARMO, 2006).

1.7 Emulsões Lipídicas

As primeiras emulsões lipídicas bem toleradas eram feitas de soja ou óleo de açafrão ou uma mistura de ambos, e continha exclusivamente triglicérides de cadeia longa (LCT). Durante as últimas décadas, as emulsões com LCT foram modificadas a fim de reduzir a elevada quantidade de ácidos graxos n-6, em particular ácido linoléico (LA). Desde 1984, as emulsões

lipídicas mistas (LCT/MCT) contendo 50% de triglicerídeos de cadeia média (MCT) estão em uso clínico, uma vez que são mais biodisponíveis (MINGRONE et al, 1995; BACH & BABAYAN, 1982)

Triglicérides estruturados (STG) representam uma nova geração de emulsões lipídicas e podem ser clinicamente vantajosas em comparação com emulsões convencionais (LCT) e ao MCT / LCT. Além disso, novas emulsões lipídicas, quer à base de óleo de peixe (FO), ou óleo de oliva (OO) foram introduzidas. As emulsões lipídicas contendo FO, devido ao seu elevado teor de n-3 são consideradas como portadoras de atividades anti-inflamatórias (JAMES et al, 2000; MORLION et al, 1996).

1.8 Justificativa, hipóteses e significado do estudo

A resposta metabólica secundária ao trauma térmico agudo altera o *status* corporal de diversos nutrientes, o que pode influenciar negativamente na evolução clínica de pacientes subnutridos ou não. Além disso, acarreta estresse inflamatório, caracterizado pelo aumento dos marcadores de resposta de fase aguda, além da diminuição dos lipídeos séricos (VINHA, 2008). Sabendo-se que a resposta inflamatória exacerbada pode influenciar na evolução clínica de pacientes queimados e que a diminuição dos lipídeos séricos implica em pior prognóstico, é relevante desenvolver estudos que caracterizem o comportamento dos lipídeos séricos e de alguns biomarcadores inflamatórios em resposta ao estresse inflamatório de alta magnitude. Entretanto, são escassos os estudos que avaliem os efeitos da suplementação de lipídeos séricos e de ácidos graxos ômega-3 nos pacientes vítimas de trauma térmico agudo.

A hipótese do presente estudo é que a suplementação aguda endovenosa de ácidos graxos ômega-3 poderia minimizar os danos no metabolismo lipídico, com possível redução nos níveis séricos dos marcadores da resposta inflamatória induzida pela queimadura extensa. Caso esta hipótese seja verdadeira, é possível que os cuidados nutrológicos específicos incluam a suplementação de ácidos graxos ômega-3 para os pacientes vítimas de queimadura aguda, a fim de melhorar a evolução clínica, minimizando o risco de complicações, de infecções e o prognóstico.

Capítulo 2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Nos pacientes vítimas de queimadura grave, avaliar a resposta inflamatória e metabólica antes e após a suplementação aguda de lipídeos e de ácidos graxos ômega-3 por via endovenosa.

2.2 Objetivos Específicos

Em pacientes vítimas de queimaduras agudas, e antes e após a suplementação lipídica aguda, avaliar:

1. Indicadores bioquímicos nutrológicos e metabólicos (glicemia, proteínas totais, albumina e cortisol);
2. Valores séricos de lipídeos (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides);
3. Valores séricos de proteínas de fase aguda (proteína C reativa, α -1 glicoproteína ácida e ferritina);
4. Relacionar as alterações laboratoriais encontradas nos pacientes queimados com o perfil da resposta sistêmica e sua relação com a suplementação endovenosa de ácidos graxos ômega 3.

Capítulo 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Local e aspectos éticos

O estudo prospectivo foi conduzido na Unidade de Queimados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (processo nº 7689/2009 – Anexo 1) e pelo Centro de Estudos da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP (Anexo 2). À admissão hospitalar, a pesquisadora responsável apresentou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pacientes ou seus responsáveis legais (APÊNDICE 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2. Junho 2011). Todos os participantes ou seus responsáveis legais concordaram em participar voluntariamente do estudo.

A Unidade de Queimados Prof. Rui Ferreira Santos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) iniciou suas atividades de atendimento a pacientes queimados em 1980, sob a coordenação do Prof. Dr. Werther Guilherme Marchesan (*in memorian*), ex-docente da Disciplina de Cirurgia Plástica. A Unidade conta com equipe multiprofissional composta por cirurgiões plásticos, enfermeiros, nutricionista, fisioterapia e outros, tendo capacidade para dez leitos, sendo dois leitos reservados para cuidados intensivos. Além da hospitalização às vítimas de queimaduras agudas, a equipe também presta atendimento ambulatorial aos casos que não necessitam de internação aos pacientes em pós-operatório durante o seguimento domiciliar.

No presente estudo, foram mantidas as rotinas assistenciais pré-estabelecidas de cuidado aos pacientes na Unidade de Queimados, independente da participação ou não dos voluntários no estudo. A não concordância na participação não acarretou em qualquer modificação no atendimento do paciente e foi mantido sigilo das informações obtidas. No período da coleta de dados (entre março de 2011 e outubro de 2012), estiveram internados aproximadamente 260 pacientes adultos vítimas de trauma térmico agudo, (Serviço de Revisão de Prontuário, HCFMRP-USP, 2012).

3.2 Casuística e Grupos de Estudo

Durante o período de estudo, foram avaliados todos os pacientes com queimadura aguda, que estiveram internados na Unidade de Queimados (n=260). Após análise dos critérios de inclusão, foram elegíveis para o estudo 18 voluntários de ambos os gêneros, com idade superior a 16 anos e inferior a 70 anos. Os indivíduos foram vítimas de trauma térmico agudo até 48 horas antes do início do estudo, apresentavam superfície corporal queimada (SCQ) entre 15% a 40% ($\geq 15\%$ e $\leq 40\%$), causadas por chama direta, “flash” quente, líquidos inflamáveis ou por escaldamento.

Os critérios de exclusão foram a não concordância em participar voluntariamente da pesquisa, idade abaixo de 16 anos ou acima de 70 anos e a presença de comorbidades que potencialmente interferissem no metabolismo lipídico e inflamatório. Foram excluídos os pacientes com instabilidade hemodinâmica, os portadores de Diabetes melito descompensado, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e outras doenças de etiologia autoimune, Insuficiência Hepática (cirrose hepática Child C), Insuficiência Renal Crônica (IRC) ou aguda em terapia dialítica, Insuficiência Cardíaca Classe Funcional IV, aqueles em uso de corticosteroides sistêmicos e os pacientes que estivessem recebendo nutrição parenteral. Nenhum paciente incluído no estudo estava em uso de fármacos hipolipemiantes. Também foram excluídos do estudo os pacientes vítimas de queimaduras elétricas, devido à dificuldade em se quantificar a magnitude da lesão (PRESS, 1991). Não foram excluídos os tabagistas, etilistas e drogadictos.

3.3 Caracterização geral da casuística

Todos os pacientes incluídos no estudo eram provenientes da região de Ribeirão Preto, sendo 22,2% de mulheres (n=4) e 77,8% do homens (n=14), sem diferença estatística do gênero entre os grupos. Os agentes causadores das queimaduras foram chama direta por álcool e fogo (56%), *flash* quente/explosão (33%) e escaldamento ou contato direto com borracha quente (11%). Em todos os pacientes havia predominância de queimaduras de segundo grau profundo e/ou terceiro grau. Não houve diferença estatística ($p=0,36$) na extensão da queimadura entre os grupos de estudo.

Os voluntários do estudo foram alocados de forma aleatória, por sorteio, em 3 grupos de intervenção clínica. Independente do grupo de estudo, as condutas de rotina assistenciais padronizadas na Unidade de Queimados foram aplicadas em todos os indivíduos. No **Grupo Controle**, os pacientes não receberam intervenção adicional. No **Grupo Lipídeo**, os voluntários receberam uma única infusão endovenosa de emulsão lipídica padrão, e os voluntários do **Grupo Ômega** receberam infusão endovenosa de emulsão lipídica padrão acrescida de emulsão lipídica de ômega 3. A ficha de acompanhamento dos voluntários do estudo pode ser visualizada no Apêndice C.

3.4 Avaliação das áreas lesadas pelo trauma térmico agudo

A determinação da superfície corporal queimada (SCQ) foi feita no momento da admissão hospitalar, pela regra de Lund e Browder (1944), de acordo com a rotina da equipe de Cirurgia Plástica da Unidade de Queimados do HCFMRP-USP. Segundo essa regra, o corpo é dividido em seguimentos que correspondem às porcentagens determinadas de superfície corporal cutânea. As queimaduras foram classificadas de acordo com a profundidade das lesões (Fig. 2) e quanto à complexidade do quadro (Fig. 3).

Figura 3: Classificação das queimaduras quanto à profundidade das lesões

Classificação	Tecido lesado	Espessura	Manifestações clínicas
Primeiro grau	Epiderme	parcial superficial	Edema e eritema
Segundo grau superficial	Epiderme e parte superficial da derme		Edema e vesículas
Segundo grau profundo	Epiderme e parte profunda da derme	parcial profunda	
Terceiro grau	Epiderme e toda a derme	total	Placa de necrose endurecida e nacarada

Fonte: Piccolo et al, 2008. *Projeto Diretrizes – “Queimaduras”. Associação Brasileira de Cirurgia Plástica. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.*

Figura 4: Classificação das queimaduras quanto à complexidade do quadro

Classificação	Critérios
Pequeno queimado	<ul style="list-style-type: none"> • Queimaduras de 1º grau em qualquer extensão. • Queimaduras de 2º grau em até 10% SCQ (maiores de 12 anos).
Médio queimado	<ul style="list-style-type: none"> • Queimaduras de 2º grau com SCQ entre 10 e 20% (maiores de 12 anos). • Queimaduras de 3º grau com SCQ até 10% (adultos), exceto com envolvimento da face, mão, períneo ou pé. • Qualquer queimadura de 2º grau envolvendo face, mão, pé, pescoço, axila.
Grande queimado	<ul style="list-style-type: none"> • Queimaduras de segundo grau com SCQ atingida maior do que 15% em menores de 12 anos ou maior de 20% em maiores de 12 anos. • Queimaduras de terceiro grau com mais de 10% da área corporal atingida no adulto e maior que 5% nos menores de 12 anos. • Queimaduras de períneo. • Queimaduras por corrente elétrica. • Queimaduras de mão ou pé ou face ou pescoço ou axila que tenha terceiro grau. • Queimadura de qualquer extensão associada a comorbidades (lesão inalatória, politrauma, trauma craniano, choque de qualquer origem, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, diabetes, distúrbios da coagulação hemostasia, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, quadros infecciosos graves decorrentes ou não da queimadura, síndrome compartimental, doenças consuptivas ou outras).

Fonte: Piccolo et al, 2008. *Projeto Diretrizes – “Queimaduras”. Associação Brasileira de Cirurgia Plástica. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.*

3.5 Avaliação Nutrológica

A avaliação inicial do estado nutrológico foi realizada com o objetivo de definir o diagnóstico nutricional e estabelecer um índice prognóstico de forma a nortear a tomada de decisões quanto à terapia nutrológica.

A antropometria foi realizada sempre que possível, respeitando as limitações impostas pelas áreas cutâneas lesadas pelo trauma térmico ou pelos curativos, empregando-se técnicas padronizadas para aferição da estatura e do peso corporal. O peso e a estatura do paciente foram medidos à admissão, estando o indivíduo de pé, ereto, descalço e com o mínimo de roupa ou curativos. O peso corporal foi aferido em balança digital Welmy®, com precisão 0,1kg e capacidade máxima para 150kg, com plataforma e haste, calibrada manualmente. A estatura foi

aferida por meio de haste metálica com graduação de 0,5cm. Na impossibilidade de obtenção de tais medidas, foram considerados o peso e a estatura habituais, informados pelo paciente ou responsável.

O índice de massa corporal (IMC) dos voluntários foi determinado pela relação entre o peso ($P=kg$) e a altura ($A=cm$) ao quadrado, expressos em kg/m^2 (QUÉTELET, A. 1870; WHO, 1998). A classificação nutricional foi feita de acordo com o IMC, de acordo com os pontos de corte descritos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Classificação nutricional em adultos de acordo com o índice de massa corporal (IMC).

	IMC (kg/m^2)
Baixo peso	$< 18,5$
Normalidade	$18,5 - 24,9$
Sobrepeso	$25,0 - 29,9$
Obesidade classe I	$30,0 - 34,9$
Obesidade classe II	$35,0 - 39,9$
Obesidade classe III	$\geq 40,0$

Fonte: OMS (WHO, 1998)

Para estimativa das necessidades energéticas basais, foi realizado o cálculo da taxa metabólica basal (TMB) pela equação de Harris-Benedict (HARRIS & BENEDICT, 1919), que considera o peso corporal (kg), a estatura (cm) e idade (anos), conforme Figura 4.

Figura 5: Fórmula para cálculo da Taxa Metabólica Basal (TMB) segundo Harris-Benedict

$$TMB \text{ (homens)} = 66,5 + (13,7 \times P) + (5,0 \times A) - (6,8 \times I)$$

$$TMB \text{ (mulheres)} = 665 + (9,6 \times P) + (1,8 \times A) - (4,7 \times I)$$

A = altura (em cm); I = idade (em anos); P = Peso (em kg)

Fonte: Harris & Benedict (1919).

3.6 Terapia Nutrológica

A terapia nutrológica foi prescrita de forma individualizada, conforme rotina da Unidade de Queimados do HCFMRP-USP. A equipe multiprofissional composta é por médicos e nutricionistas, que consideram os dados clínicos e antropométricos para determinação da via de administração e das necessidades nutrológicas.

A nutrição por via oral foi priorizada sempre que possível. A dieta geral oral padronizada e utilizada na Unidade de Queimados é fracionada em seis refeições diárias, de forma a conter cerca de 2000kcal, 60% de carboidratos e 25% de lipídeos com 80 gramas de proteínas, conforme expressos na Tabela 2.

Na maioria dos casos, foi administrado suplemento alimentar por via oral, com densidade energética de 1,5 kcal/mL, em horários padronizados (6:00, 9:00, 15:00, 20:00 e 24:00 horas), a fim de se atingir as necessidades nutricionais dos pacientes queimados. Quando o paciente não tinha aceitação alimentar satisfatória por via oral e/ou do suplemento alimentar, foi indicado terapia nutrológica enteral. Conforme padronização hospitalar, utilizou-se dieta enteral industrializada, isenta de lactose e glúten, com densidade energética de 1 ou 1,5kcal/mL. O pesquisador não teve interferência na terapia nutrológica prescrita.

Tabela 2: Composição e distribuição dos macronutrientes da dieta geral da Unidade de Queimados – HCFMRP-USP.

	Porcentagem (%)	Gramas (g)	Energia (kcal)
Carboidratos	59	300	1200
Lipídeos	25	56	500
Proteínas	16	80	320
TOTAL	100	436	2020

Tanto a dieta geral, quanto o suplemento nutricional e a dieta enteral fornecem quantidades insignificantes de ácidos graxos ômega 3. A ingestão recomendada dos ácidos graxos essenciais varia um pouco. De acordo com a FAO (The Food and Agriculture Organization of the United Nations) é recomendada a ingestão de 3% para o ácido linoléico (Ω -6) e de 0,5% a 1,0 % da energia total da dieta para o ácido linolênico (Ω -3). De acordo com as recomendações do *Food and Nutrition Board of the National Academies* (Institute of Medicine – USA, setembro de 2002) a ingestão de ácidos graxos essenciais deve ser em torno de 10% do total de lipídios na dieta, sendo que este valor vai de 5 a 10% para os ácidos graxos Ω -6 e de 0,6 a 1-2% para os ácidos graxos Ω -3. O *National Institute of Health* recomenda que a ingestão

ideal de Ω -3 para adultos sob uma dieta de 2000 kcal, deve ser de 2,22g de alfa-linolênico por dia, dos quais 0,65 g devem ser de EPA e DHA (SIMOPOULOS, 2002).

3.7 Emulsões lipídicas utilizadas no estudo

Para a realização deste estudo, foram utilizados dois tipos de emulsões lipídicas homogêneas, estéreis e apirogênicas. Habitualmente, tais emulsões são utilizadas como fonte de energia e de ácidos graxos essenciais para uso exclusivamente hospitalar e endovenoso, conforme bulas em anexo (ANEXOS 3 e 4). No presente estudo utilizou-se uma emulsão lipídica de composição padrão (Lipovenos[®] MCT - Fresenius-Kabi) e outra composta por ácidos graxos ômega-3 (Omegaven[®] - Fresenius-Kabi). As emulsões foram produzidas pela Fresenius-Kabi, Graz/Austria, e registradas no Ministério da Saúde sob os números MS nº 1.0041.9931 (Lipovenos[®] MCT 10%) e Ms. nº 1.0041.9942 (Omegaven[®]).

As emulsões usadas neste estudo foram cedidas pela Fresenius-Kabi Brasil Ltda., situada em Campinas, São Paulo (CNPJ 49342221/0001-04). Na Unidade de Queimados do HCFMRP-USP, as emulsões lipídicas foram conservadas em sala refrigerada, com temperatura ambiente controlada até 25°C.

Os anexos 5 e 6 ilustram as respectivas análises químicas das emulsões lipídicas utilizadas neste estudo, fornecidas pelo fabricante das mesmas.

3.7.1 Emulsão Lipídica Padrão a 10%

A emulsão lipídica padrão a 10% é composta de óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média (TCM), glicerol e ácidos graxos essenciais, incluindo altas concentrações de ácido linoléico e linolênico. Esta emulsão é contraindicada em pacientes com distúrbios graves de coagulação, choque e eventos tromboembólicos agudos, sepse grave, embolia gordurosa, fase aguda de infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral, cetoacidose diabética. As contraindicações da Nutrição Parenteral também se aplicam para as emulsões lipídicas, como acidoses de várias origens, distúrbios hidroeletrólíticos, instabilidade hemodinâmica e colestase intra-hepática. O uso prolongado pode acarretar possíveis reações adversas que incluem hipertermia leve, calafrios, eritema ou cianose, hiporexia, náuseas, vômitos dispneia, cefaleia, dorsalgia, lombalgia, hipertensão ou hipotensão e raramente anafilaxia.

A dose diária de emulsão lipídica endovenosa 10% recomendada pelo fabricante é de 1g até no máximo 2g/kg/dia, o que equivale de 10 a 20ml de emulsão lipídica por quilo de peso corporal. Recomenda-se não exceder a taxa de administração de 0,125g/kg/h de Lipovenos[®] MCT 10%, por veia periférica ou central. Para a realização deste estudo, foi administrado um frasco contendo 500mL de emulsão lipídica padrão a 10%, por via endovenosa, durante 6 horas (equivalente a 83,3ml/h), que corresponde a infusão de 8,3g de lipídeo/min, ou 10g de lipídeos/h. Pacientes com alergia conhecida à proteína de soja devem receber a emulsão lipídica 10% sob extrema cautela e somente após testes de hipersensibilidade, por conter lecitina do ovo (ANEXO 3).

Tabela 3: Composição da emulsão lipídica padrão a 10% (concentração por 100mL).

Óleo de soja purificado (g/l)	50
Triglicerídeos de cadeia média (TCM)	50
Glicerol (g/l)	25
Fosfolipídeo de ovo (g/l)	6
Oleato de sódio (g/l)	0.15
Hidróxido de sódio (g/l)	0-0.20
Água injetável q.s.p (ml)	1000
Conteúdo energético kJ/l (kcal/l)	4300 (1030)
pH	6,5 – 8,5
Osmolaridade (mOsm/l)	272

Fonte: Fresenius-Kabi. Bula do produto. ANEXO 3.

3.7.2 Emulsão Lipídica de Ácidos Graxos Ômega 3 a 10%

A emulsão lipídica Omegaven[®] é fonte de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, obtidos do óleo de peixe, contendo partículas lipídicas similares em tamanho e eliminação aos quilomícrons fisiológicos. Esta emulsão está contraindicada em casos de comprometimento do metabolismo lipídico, distúrbios hemorrágicos graves, em pacientes com Diabetes melito instável ou descompensado, choque de qualquer etiologia, infarto do miocárdio recente, acidente vascular cerebral, embolia e as mesmas contra-indicações gerais para nutrição parenteral. A emulsão lipídica de ácidos graxos n-3 não deve ser administrada a pacientes alérgicos ao peixe ou à proteína do ovo. As reações adversas só foram descritas após o uso prolongado. A dose diária recomendada é de 1mL até no máximo de 2mL/kg, que corresponde a 0,1g até 0,2 g de óleo de peixe/kg. Para a intervenção deste estudo foi realizada uma infusão endovenosa única de um frasco contendo 100mL de emulsão lipídica com ácidos graxos n-3

(10g), simultaneamente à 400mL da emulsão lipídica padrão a 10%, conforme recomendação do fabricante (ANEXO 4).

Tabela 4: Composição da Emulsão Lipídica de Ácidos Graxos Ômega 3 (concentração por 100mL)

Óleo de peixe altamente refinado	10,0g
Ácido eicosapentaenóico (EPA)	1,25 - 2,82 g
Ácido docosahexaenóico (DHA)	1,44 - 3,09 g
Ácido mirístico	0,1 - 0,6 g
Ácido palmítico	0,25 - 1,0 g
Ácido palmitoléico	0,3 - 0,9 g
Ácido esteárico	0,05 - 0,2 g
Ácido oléico	0,6 - 1,3 g
Ácido linoléico	0,1 - 0,7 g
Ácido linolênico	≤ 0,2 g
Ácido octadecatetraenóico	0,05 - 0,4 g
Ácido eicosaenóico	0,05 - 0,3 g
Ácido araquidônico	0,1 - 0,4 g
Ácido docosaenóico	≤ 0,15 g
Ácido docosapentaenóico	0,15 - 0,45 g
Dl- α -Tocoferol (como antioxidante)	0,015 - 0,0296 g
Glicerol	2,5 g
Fosfatídeo de ovo purificado	1,2 g
Energia total:	470 kJ/100 ml = 112kcal/100 ml
Valor de pH:	7,5 a 8,7
Acidez de titulação:	< 1 mmol HCl/l

Fonte: Fresenius-Kabi. Bula do produto. ANEXO 4.

3.8 Intervenção Clínica

Nos 3 grupos de estudo, os voluntários foram avaliados em quatro ocasiões distintas, sendo no terceiro (D3), quinto (D5), sétimo (D7) e décimo (D10) dias após a queimadura. Em todos os grupos e em todos os tempos do estudo as amostras de sangue foram coletadas pela manhã, entre as 6 e 6:30h, após jejum de 08 horas para análise laboratorial (avaliação bioquímica geral e nutrológica, níveis séricos de lipídeos, proteínas de fase aguda e níveis de cortisol basal), conforme técnicas padronizadas.

Os pacientes do Grupo Controle não receberam infusão de qualquer emulsão lipídica, além da terapia nutrológica convencional. As rotinas assistenciais da Unidade foram mantidas. Os indivíduos do Grupo Lipídeo e do Grupo Ômega receberam dose única de emulsão lipídica endovenosa durante seis horas, das 23h do quinto dia até as 5h do sexto dia após o trauma

térmico (D5/D6). Esta forma e horário de infusão tiveram como objetivo respeitar o repouso do paciente e não interferir na rotina da Unidade.

O diferencial entre os Grupos Lipídeo e Ômega foi a composição da emulsão lipídica empregada. Os pacientes do Grupo Lipídeo receberam 500mL de emulsão lipídica padrão a 10% (equivalendo a 50g de lipídeo). Os pacientes do Grupo Ômega receberam 400mL de emulsão lipídica endovenosa padrão a 10%, correspondendo à dose de 40 gramas de lipídeo, simultaneamente a 100mL de emulsão lipídica endovenosa de ácidos graxos n-3, correspondendo a oferta endovenosa de 10 gramas de ácidos graxos n-3, sendo 20% de EPA (aproximadamente 2 gramas) e 12% de DHA (aproximadamente 1,2g), totalizando dose de 50 gramas de lipídeo. Dessa forma ambos os grupos receberam o mesmo aporte lipídico.

3.9 Avaliação laboratorial

A análise do perfil bioquímico dos sujeitos de pesquisa foi feita para avaliação de diferentes aspectos, e as metodologias serão descritas no decorrer desta seção. As dosagens laboratoriais foram utilizadas para a avaliação do estado clínico geral, nutrológico, inflamatório, dos níveis lipídicos e dos níveis séricos de cortisol, no 3º, 5º, 7º e 10º dias após o evento queimadura. A fim de atender aos objetivos propostos, em um primeiro momento (D3 e D5) as análises antropométricas e bioquímicas serviram para avaliação da resposta metabólica ao trauma térmico agudo. Posteriormente, as análises laboratoriais realizadas nos D7 e D10 serviram para comparações entre os grupos Controle, Lipídeo e Ômega. Os métodos empregados nas análises, bem como as respectivas unidades de referência são evidenciados Apêndice 2.

3.9.1 Avaliação laboratorial do estado clínico geral

Hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, glicemia, aspartato transferase (AST ou TGO), alanina transferase (ALT ou TGP) que foram realizadas no Laboratório Central da Unidade de Emergência do HCFMRP de acordo com técnicas

padronizadas. Estas análises serviram apenas para avaliação e monitoramento do estado clínico geral e não serão discutidas neste estudo.

3.9.2 Avaliação laboratorial das proteínas séricas

As dosagens de proteínas totais e albumina foram realizadas no Laboratório Central da Unidade Campus do HCFMRP-USP.

3.9.3 Avaliação dos lipídeos séricos

As dosagens dos níveis séricos de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicérides séricos, que foram realizadas no Laboratório de Nutrição do HCFMRP-USP, utilizando o método colorimétrico enzimático. Utilizou-se espectrofotômetro Targa BT-300⁰® e kit Colesterol AA (para dosagem de CTI), kit AA plus monofase (para dosagem de HDL-c) e kit TG Colog (para dosagem de triglicérides). Tanto o espectrofotômetro quanto os kits utilizados foram fabricados pela empresa Wiener Lab., cidade de Rosário, Argentina. Os valores de LDL-c foram calculados de acordo com a Fórmula de Friedwald (FRIEDEWALD, LEVY & FREDRICKSON, 1972). A dislipidemia foi considerada quando valores de CT $\geq$ 200 mg/dL, LDL-c $\geq$ 130 mg/dL (lipoproteína de baixa densidade) e HDL-c $<$ 40 mg/dL (lipoproteína de alta densidade), triglicérides $150 \leq$ mg/dL (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD. CHOLESTEROL IN ADULTS. ADULT TREATMENT PANEL III, 2001).

3.9.4 Avaliação laboratorial das proteínas de fase aguda

Proteína C reativa, α 1-glicoproteína ácida e ferritina foram realizadas com técnicas padronizadas por um laboratório colaborador certificado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, Laboratório de Análises Clínicas Padrão® (CNPJ: 007508520-00104) de Ribeirão Preto, São Paulo.

3.9.4.1 Alfa 1-Glicoproteína Ácida

A análise da proteína C Reativa sérica foi realizada em aparelho SELECTRA XL, fabricado por Vital Scientific, Dieren, The Netherlands, pelo método imunoturbidimétrico. Utilizou-se Kit AGP-TURBIQUEST (Ref: 330-1/60), produzido pela LABTEST, Lagoa Santa-MG, Brasil. Segundo o fabricante os valores de referência de alfa 1-glicoproteína ácida no soro para o kit utilizado, são de 50 a 117 mg/dL.

3.9.4.2 Proteína C Reativa (PCR)

A análise da proteína C Reativa sérica foi realizada em aparelho SELECTRA XL, fabricado por Vital Scientific, Dieren, The Netherlands, pelo método imunoturbidimétrico. Utilizou-se Kit PCR/CRP-TURBIQUEST (Ref: 307-1/56), produzido pela LABTEST, Lagoa Santa-MG, Brasil. Segundo o fabricante o valor de referência da Proteína C Reativa no soro para o kit utilizado, é de até 6 mg/L.

3.9.4.3 Ferritina

A análise da ferritina sérica foi realizada em aparelho IMMULITE® 2000, através de quimiluminescência (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA, 2005). Utilizou-se Kit L2KFE2, SIEMENS/ Reino Unido, distribuído pela LABPACK do Brasil em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Segundo o fabricante os valores de referência de ferritina no soro para o kit utilizado, são de 28 a 397 ng/mL para o gênero masculino, e de 6 a 159 ng/mL para o gênero feminino.

3.9.5 Avaliação dos níveis séricos de cortisol basal

A dosagem dos níveis séricos de cortisol basal foi realizada por um laboratório colaborador certificado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, Laboratório de Análises Clínicas Padrão® (CNPJ: 007508520-00104) de Ribeirão Preto, São Paulo, de acordo com técnicas padronizadas. Após o correto preparo da amostra, análise do cortisol basal sérico foi

realizada em aparelho IMMULITE® 2000, através de quimiluminescência (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA, 2005). Utilizou-se Kits Kit L2KCO2, SIEMENS/ Reino Unido, distribuído pela LABPACK do Brasil em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Segundo o fabricante os valores de referência de cortisol basal no soro, para coletas as 6h da manhã, de acordo com o kit utilizado, são de 5 a 25 mcg/dL.

3.10 Coleta e armazenamento de material biológico

O sangue venoso foi colhido de acordo com técnicas padronizadas, sempre que possível em veias cubitais, com a utilização de luvas de procedimento, agulhas e seringas descartáveis, após período de jejum noturno de oito horas, utilizando o sistema BD Vacutainer®. As amostras de sangue venoso coletadas foram acondicionadas em tubos BD Vacutainer®, de acordo com a análise a ser realizada e com respectivo laboratório para onde cada amostra seria encaminhada. Após a coleta, as amostras foram encaminhadas imediatamente para centrifugação, para separação do soro ou plasma, a fim de se realizarem as dosagens imediatas ou o armazenamento quando necessário. O armazenamento das amostras foi feito em um freezer de -70°C de temperatura (Ultra-Low Temperature Freezer Sanyo, modelo MDF-U56VC, número de série 111170074, , Sanyo Electric Co, Ltd. Mexico), alocado no Laboratório de Imunoendocrinologia e Regulação, da FCFRP-USP.

Para análise do Hemograma, foi utilizado tubo para coleta de sangue a vácuo (Ref: 367861) - HEMOGARD EDTA K2 PLUS®, 4mL, plástico P.E.T., incolor, estéril, medindo 13x75mm, aspiração de 4mL, com EDTA dipotássico (conteúdo por tubo: 7,2mg de EDTA K2). Tubo não siliconizado, rolha de borracha convencional, siliconizada com tampa plástica protetora tipo HEMOGARD, na cor roxa. Esterilizado a Radiação gama. NCM no 38.22.0090 - Marca: BD Vacutainer® - Procedência: USA - Registro do Ministério da Saúde no 10033430470. Material: soro. Para a análise de uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, glicemia, AST, ALT, proteínas totais, albumina, foi utilizado um tubo separador de soro (ref: 367955) - HEMOGARD SST II Advance® (TUBO SEPARADOR DE SORO) 5,0mL PLUS – Tubo para coleta de sangue a vácuo, em plástico P.E.T., transparente, incolor, estéril, medindo 13x100mm, aspiração de 5mL, gel separador com design aperfeiçoado (para obtenção de soro) e ativador de coágulo. Tubo não siliconizado, rolha de borracha siliconizada, com tampa plástica protetora tipo HEMOGARD, na cor amarelo ouro. Esterilizado a Radiação gama. NCM no 38.22.0090 - Marca: BD Vacutainer® -

Procedência: UK - Registro do Ministério da Saúde nº 10033430470. Material: plasma. A análise do Colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), triglicérides empregou um tubo separador de soro (Ref: 367953 – HEMOGARD SST II Advance® (TUBO SEPARADOR DE SORO) 8,5mL PLUS - Tubo para coleta de sangue a vácuo, em plástico P.E.T, transparente, incolor, estéril, medindo 16x100mm, aspiração de 8,5mL, gel separador com design aperfeiçoado (para obtenção de soro) e ativador de coágulo. Tubo não siliconizado, rolha de borracha siliconizada, com tampa plástica protetora tipo HEMOGARD, na cor amarelo ouro. Esterilizado a Radiação gama. Embalagem: bandeja em isopor, revestido em plástico, contendo 100 unidades cada. NCM no38.22.0090 - Marca: BD Vacutainer® - Procedência: UK - Registro do Ministério da Saúde no10033430470. Material: plasma. Já para as análises de Proteína C reativa, α 1-glicoproteína ácida, ferritina e cortisol sérico basal foi utilizado um tubo separador de soro (Ref: 367953 – HEMOGARD SST II Advance® (TUBO SEPARADOR DE SORO) 8,5mL PLUS - Tubo para coleta de sangue a vácuo, em plástico P.E.T, transparente, incolor, estéril, medindo 16x100mm, aspiração de 8,5mL, gel separador com design aperfeiçoado (para obtenção de soro) e ativador de coágulo. Tubo não siliconizado, rolha de borracha siliconizada, com tampa plástica protetora tipo HEMOGARD, na cor amarelo ouro. Esterilizado a Radiação gama. Tubos etiquetados, contendo: no de lote, prazo de validade, no de catálogo e volume de aspiração. Embalagem: bandeja em isopor, revestido em plástico, contendo 100 unidades cada. NCM no38.22.0090 - Marca: BD Vacutainer® - Procedência: UK - Registro do Ministério da Saúde no10033430470. Material: plasma.

3.11 Tratamento estatístico

Todos os resultados obtidos foram registrados em banco de dados eletrônico, formato EXCEL. Foram analisados os três diferentes grupos (Controle, Lipídeo e Ômega) em quatro tempos do estudo (D3, D5, D7 e D10).

Foram seguidas as orientações do Centro de Métodos Quantitativos (CEMEQ) do HCFMRP-USP, vinculado ao Departamento de Medicina Social da FMRP-USP. Foi utilizado o *software* “*Statistical Package To Social Sciences for Windows*” (SPSS) versão 17.0. Para análise das variáveis numéricas entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e para análise das variáveis categóricas, como gênero e classificação

nutricional, foi usado o Teste Exato do Qui Quadrado (χ^2). A comparação das variáveis numéricas ao longo do tempo dentro de cada grupo foi feita pelo teste de Friedman.

Foi feita análise de regressão linear tendo o tempo como variável independente (preditora), a fim de verificar se as variáveis de interesse apresentavam tendência de queda ou aumento ao longo do tempo.

Para todas as análises a significância estatística foi considerada quando os valores de p fossem menores ou iguais a 0,05 ($p \leq 0,05$).

Capítulo 4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização geral da casuística

Em todos os voluntários, a avaliação clínica do estado geral e do estado nutrológico foi feita com base na anamnese e no exame físico. Um paciente apresentou baixo peso, sete eram eutróficos, sete com sobrepeso, três pacientes com obesidade (Classe I e III). Não houve diferença estatística na classificação nutricional entre os grupos de estudo ($p=0,62$). Não houve diferença estatística na idade, peso à internação, estatura, IMC, TMB e SCQ entre os grupos de estudo. Estes dados são apresentados nas Tabelas 5 e 6 abaixo.

Tabela 5: Numero de indivíduos de acordo com a classificação nutricional pelo IMC (kg/m^2). Ribeirão Preto, 2013.

Classificação	Controle	Grupo Lipídeo	Ômega	Total
Baixo Peso	1	0	0	1
Eutrófico	4	2	1	7
Sobrepeso	2	1	4	7
Obesidade Classe I	0	1	1	2
Obesidade Classe II	1	0	0	1
Total	8	4	6	18

IMC – Índice de Massa Corporal (kg/m^2)

FONTE: WHO, 1995.

Tabela 6: Caracterização geral dos grupos no momento da inclusão dos voluntários no estudo. Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle (n=8)	Grupo Lipídeo (n=4)	Grupo Ômega (n=6)	Valor de p
Gênero (masc/fem)	7/1	4/2	3/1	0,78
Idade (anos)	32,2 ± 8,7	32,2 ± 8,5	36,7 ± 14,8	0,9
Peso internação (kg)	73,9 ± 24,4	82,5 ± 15,5	78,5 ± 13,2	0,3
Estatura (m)	1,71 ± 0,1	1,74 ± 0,1	1,67 ± 0,1	0,33
IMC (kg/m^2)	24,9 ± 6,9	27,3 ± 4,7	27,8 ± 3,5	0,2
TMB (kcal/kg/dia)	1700 ± 394	1739 ± 416	1584 ± 393	0,9
SCQ (%)	27,1 ± 10,9	20,0 ± 7,2	24,7 ± 6,9	0,44

4.2 Caracterização Geral dos Grupos Controle, Lipídeo e Ômega

4.2.1 Caracterização Geral do Grupo Controle

O Grupo Controle contou com oito participantes, sendo o mecanismo de lesão por explosão em quatro dos pacientes, três por chama direta e um por escaldamento com água doce quente. A superfície corporal queimada variou de 15 a 40%, sendo cinco grandes queimados e três pacientes foram classificados como médios queimados com risco iminente, pois apesar de terem uma SCQ menor que 20%, apresentavam queimadura de raiz de coxa e região escrotal e queimadura de face. (PICCOLO et al, 2008). Neste grupo, apenas um paciente apresentou queimadura de vias aéreas e necessitou de intubação oro traqueal. Como comorbidades, três pacientes eram tabagistas, dois etilistas e dois drogadictos por uso de *Canabis sativa* e *crack*.

Para atender às necessidades energéticas preconizadas, dois pacientes receberam dieta exclusivamente por sonda nasointestinal (SNE) durante o período do estudo, devido à queimadura de face, hiporexia e necessidade de jejuns para procedimentos e exames. Três pacientes receberam dieta por via oral acrescida de suplemento alimentar hiperprotéico e hipercalórico (1,5kcal/mL) e 3 pacientes receberam dieta via oral exclusiva com aceitação maior ou igual a 75% do ofertado

Um paciente evoluiu a óbito sete dias após o término do estudo e um paciente apresentou trombose venosa profunda, necessitando de instalação de filtro de veia cava inferior durante a internação. Dentre os procedimentos cirúrgicos necessários e de pequeno porte, foram realizados escarotomia de membros superiores (n=1), flebotomia por dificuldade de acesso venoso central e/ou periférico (n=1) e curativo sob anestesia geral (n=1).

4.2.2 Caracterização Geral do Grupo Lipídeo

Neste grupo, a SCQ variou de 15 a 30%, sendo um grande queimado e três médios queimados com risco devido a queimaduras de face (n=2) e de raiz da coxa e períneo (n=1). De acordo com o mecanismo da lesão, três pacientes tiveram queimadura por chama direta e um

por explosão. Como comorbidades, dois pacientes eram obesos, um paciente era usuário de cocaína e um paciente era hipertenso.

O número limitado de pacientes neste grupo é justificado pois um deles recebeu alta hospitalar a pedido após a infusão lipídica, impossibilitando as coletas do D7 e D10, e impedindo a permanência do mesmo neste grupo do estudo. Outro paciente não recebeu a infusão por ser alérgico a ovo e outro aceitou participar do estudo porém não aceitou receber a infusão de emulsão lipídica. Ambos foram alocados no Grupo Controle.

Quanto à classificação nutricional dois eram eutróficos e um paciente com sobrepeso e um com obesidade classe I. Para atender às necessidades energéticas, um paciente necessitou de nutrição enteral exclusiva durante o período do estudo, enquanto que dois pacientes receberam dieta por via oral acrescida de suplemento alimentar hiperprotéico e hipercalórico (1,5kcal/mL). A dieta por via oral exclusiva foi prescrita em um paciente com aceitação maior ou igual a 75% do ofertado.

A infusão de emulsão lipídica padrão foi bem tolerada por todos os indivíduos deste grupo. Como intercorrências durante o estudo (não associadas aos procedimentos da pesquisa), um paciente necessitou de intubação oro traqueal por queimadura de face e dois pacientes apresentaram picos febris diários (maiores que 38°C). Um paciente apresentou bacteremia 01 hora antes da infusão da emulsão lipídica padrão a 10%. Como este fato ocorreu antes da infusão, foram colhidas culturas de sangue e de urina, o paciente foi medicado com antitérmico e pode receber a infusão sem mais intercorrências, permanecendo bem e estável clinicamente. Após o procedimento, a equipe de cirurgia plástica prescreveu antibioticoterapia baseada no quadro clínico sugestivo de celulite no membro inferior esquerdo.

4.2.3 Caracterização Geral do Grupo Ômega

No Grupo Ômega, a SCQ variou de 19 a 33%, sendo quatro grandes queimados, um médio queimado e um médio queimado com risco por apresentar queimadura de face e região cervical, de acordo com o mecanismo da lesão, quatro foram por chama direta, um por explosão e um por contato direto com borracha quente. O tabagismo ocorreu em três pacientes, hipertensão arterial em dois pacientes, um era obeso e outro usuário de *Canabis sativa*.

Quanto à classificação nutricional no Grupo Ômega um paciente foi eutrófico, quatro com sobrepeso e um obeso classe I. Neste grupo, a fim de atender às necessidades energéticas

preconizadas, todos os participantes receberam dieta por via oral acrescida de suplemento alimentar hiperprotéico e hipercalórico (1,5kcal/mL) com aceitação maior ou igual a 75% do ofertado. Todos os participantes deste grupo foram submetidos à uma cirurgia para desbridamento das lesões durante os dias do estudo, que consiste na exérese do tecido lesado com o auxílio de um dermatômo elétrico Padgett® (*Integra Lifesciences Coorporate – New Jersey/USA*) ou Aesculap® (*B. Braun Melsungen AG Division – Melsungen/Germany*).

A infusão de emulsão lipídica de ácidos graxos poliinsaturados n-3 foi bem tolerada por todos os indivíduos deste grupo. De acordo com relatos dos participantes e da equipe de enfermagem, no dia posterior à infusão, um paciente exalou odor de peixe pela pele e outro sentiu gosto de peixe na boca.

4.3 Comparação dos dados obtidos

4.3.1 Análise dos Grupos em cada tempo do estudo

Não houve diferença estatística entre os grupos de estudo quanto aos marcadores bioquímicos de avaliação clínica geral, nutrológica e inflamatória no D3 (Tabela 7), no D5 (Tabela 8) e no D7 (Tabela 9). Apenas no D10 (Tabela 10), foi observada uma diferença significativa nos valores de Glicemia entre os grupos. Através do pós-teste de comparação múltipla (post hoc de Dunn) tem-se que os grupos Controle e Ômega possuem valores significativamente superiores aos do grupo Lipídeo, e os níveis de glicemia variaram de $[(112,29 \pm 24,8) \text{ mg/dL}]$ no Grupo Controle, de $[(86,75 \pm 5,68) \text{ mg/dL}]$ no Grupo Lipídeo, e de $[(106,83 \pm 10,52) \text{ mg/dL}]$ no Grupo Ômega. **(TABELA 7: Comparação das variáveis numéricas Entre os Grupos no D10 do estudo)**

Tabela 7: Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D3 do estudo. Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle (n=8)			Grupo Lipídeo (n=4)			Grupo Ômega (n=6)			Valor p
Glicemia	115	±	40,0	106	±	21,4	113	±	20,0	0,56
PT	4,5	±	1,1	4,8	±	1,5	4,8	±	0,40	0,57
Albumina	2,9	±	0,60	3,0	±	0,74	3,0	±	0,19	0,75
α -1 glic	131	±	37,0	134	±	26,9	127	±	15,2	0,89
PCR	138	±	37,0	115	±	60,5	141	±	29,3	0,51
Cortisol	20,7	±	9,1	27,1	±	9,7	21,2	±	6,9	0,51
Ferritina	480	±	305	416	±	278	371	±	138	0,81
TGL	136	±	114	114	±	35,9	120	±	38,9	0,91
CT	116	±	40,0	127	±	47,5	107	±	9,6	0,44
HDL-c	29,7	±	17,3	23,5	±	11,2	25,7	±	2,7	0,75
LDL-c	59,3	±	28,5	80,9	±	37,5	57,7	±	11,9	0,48

Tabela 8: Comparação das variáveis bioquímicas entre os Grupos no D5 do estudo. Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle (n=8)			Grupo Lipídeo (n=4)			Grupo Ômega (n=6)			Valor p
Glicemia	114	±	39,2	87,5	±	7,8	110	±	9,9	0,1
PT	5,2	±	1,2	4,9	±	1,1	5,1	±	0,40	0,96
Albumina	3,1	±	0,55	3,1	±	0,50	3,2	±	0,10	0,86
α -1 glic	184	±	55,4	170	±	32,4	172	±	24,9	0,9
PCR	136	±	57,9	153	±	26,7	133	±	17,8	0,62
Cortisol	19,4	±	6,6	22,3	±	3,6	20,8	±	11,3	0,61
Ferritina	618	±	378,2	612	±	360	710	±	460	0,93
TGL	128	±	77,1	101	±	25,6	183	±	201	0,94
CT	118	±	33,5	124	±	39,9	128	±	40,4	0,88
HDL-c	28,9	±	14,6	23,2	±	12,5	23,2	±	7,3	0,59
LDL-c	63,5	±	24,7	81,0	±	32,2	68,1	±	24,4	0,53

Tabela 9: Comparação das variáveis numéricas Entre os Grupos no D7 do estudo. Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle (n=8)	Grupo Lipídeo (n=4)	Grupo Ômega (n=6)	Valor p
Glicemia	121 ± 60,0	102 ± 11,2	113 ± 8,7	0,17
PT	5,1 ± 0,80	4,9 ± 0,66	5,1 ± 0,40	0,9
Albumina	3,0 ± 0,43	3,2 ± 0,48	3,1 ± 0,20	0,54
α-1 glic	210 ± 46,5	215 ± 45,1	206 ± 17,4	0,77
PCR	122 ± 43,6	126 ± 27,4	141 ± 25,7	0,66
Cortisol	19,0 ± 4,9	23,0 ± 2,7	24,7 ± 8,3	0,3
Ferritina	910 ± 410	788 ± 538	874 ± 427	0,94
TGL	114 ± 68,2	114 ± 24,9	130 ± 65,2	0,71
CT	119 ± 21,5	132 ± 31,1	127 ± 52,8	0,9
HDL-c	24,4 ± 9,8	22,0 ± 10,7	21,0 ± 6,7	0,87
LDL-c	72,1 ± 21,2	87,0 ± 23,5	80,6 ± 40,7	0,78

Tabela 10: Comparação das variáveis numéricas Entre os Grupos no D10 do estudo. Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle (n=8)	Grupo Lipídeo (n=4)	Grupo Ômega (n=6)	Valor p
Glicemia	112 ± 24,8	86,7 ± 5,68	106 ± 10,5	0,03*
PT	5,36 ± 1,11	5,9 ± 0,81	5,9 ± 0,81	0,44
Albumina	3,0 ± 0,54	3,4 ± 0,29	3,3 ± 0,30	0,39
α-1 glic	214 ± 38,2	212 ± 48,17	224 ± 43,5	0,92
PCR	115 ± 61,6	76,9 ± 53,1	86,8 ± 48,5	0,58
Cortisol	26,5 ± 7,8	21,0 ± 4,3	27,0 ± 4,5	0,2
Ferritina	972 ± 430	801 ± 614	742 ± 547	0,77
TGL	115 ± 49,4	139 ± 46,4	122 ± 38,3	0,61
CT	121 ± 26,4	130 ± 36,8	137 ± 50,2	0,79
HDL-c	23,3 ± 9,5	25,5 ± 6,5	25,6 ± 4,1	0,82
LDL-c	75,3 ± 24,8	76,8 ± 38,5	86,7 ± 40,9	0,95

* Valores obtidos no Grupo Lipídeo inferiores aos encontrados nos Grupos Controle e Ômega.

4.3.2 Análise dos tempos de estudo em cada grupo

A evolução longitudinal (D3, D5, D7 e D10) dos marcadores bioquímicos de avaliação clínica geral, nutrológica e inflamatória em cada grupo do estudo é mostrada nas Tabelas 11, 12 e 13 abaixo.

Os níveis de proteína total e de α -1 glicoproteína ácida no Grupo Controle foram menores no D3 do que nos D5, D7 e D10; os valores de albumina foram menores no D3 em relação aos D5 e D10.

No Grupo Ômega, os níveis de PT foram maiores no D10 em relação aos D5 e D7 do estudo. Neste grupo, os valores de α -1 glicoproteína ácida nos D5, D7 e D10 foram maiores que no D3 da queimadura. Documentou-se valores maiores de ferritina no D7 em relação àqueles obtidos nos D3 e D5.

Não foram observadas diferenças significativas nas comparações das variáveis analisadas ao longo do tempo do estudo no Grupo Lipídeo.

Tabela 11: Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos oito pacientes do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2013.

	D3		D5		D7		D10		QUI ²	Valor p	Diferença entre grupos
Glicemia	115	± 40,0	114	± 39,2	121	± 60,0	112	± 24,8	18,4	0,6	
PT	4,5	± 1,1	5,2	± 1,2	5,1	± 0,80	5,3	± 1,1	13,9	0,003*	D3 < D5, D7, D10
Albumina	2,9	± 0,60	3,1	± 0,50	3,0	± 0,43	3,0	± 0,5	8,9	0,03*	D3 < D5, D10
α -1 Glic	131	± 37,0	184	± 55,3	210	± 46,5	214	± 38,2	11,2	0,01*	D3 < D5, D7, D10
PCR	138	± 37,0	136	± 58,0	122	± 43,6	115	± 61,6	0,60	0,90	
Cortisol	20,7	± 9,1	19,4	± 6,6	19,6	± 4,9	26,5	± 7,8	4,2	0,24	
Ferritina	480	± 305	618	± 378	910	± 410	972	± 430	6,2	0,10	
TGL	136	± 114	128	± 77,1	114	± 68,2	115,5	± 49,4	0,5	0,91	
CT	116	± 40	118	± 33,5	119	± 21,5	121,7	± 26,4	1,2	0,76	
HDL-c	29,7	± 17,3	28,9	± 14,6	24,4	± 9,8	23,3	± 9,5	1,3	0,73	
LDL-c	59,3	± 28,5	63,5	± 24,7	72,1	± 21,2	75,3	± 24,7	5,9	0,12	

Tabela 12: Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos quatro pacientes do Grupo Lipídeo. Ribeirão Preto, 2013.

	D3			D5			D7			D10			QUI ²	Valor p	Diferença entre grupos
Glicemia	106	±	21,4	87,5	±	7,8	102	±	11,2	86,7	±	5,7	4,50	0,21	
PT	4,8	±	1,5	4,88	±	1,1	4,9	±	0,66	5,9	±	0,80	5,60	0,13	
Albumina	3,0	±	0,74	3,1	±	0,49	3,2	±	0,48	3,4	±	0,30	3,88	0,27	
α-1 Glic	134	±	26,8	170	±	32,4	215	±	45,1	212	±	48,1	6,6	0,09	
PCR	115	±	60,5	153	±	26,7	126	±	27,4	76,9	±	53,1	3,4	0,33	
Cortisol	27,1	±	9,6	22,3	±	3,6	23,6	±	2,7	21,0	±	4,3	0,6	0,9	
Ferritina	416	±	278,9	612	±	360	788	±	538	801	±	614	3,4	0,33	
TGL	114	±	35,9	101	±	25,6	114	±	25,0	139	±	46,4	2,1	0,55	
CT	127	±	47,5	124	±	39,9	132	±	31,1	130	±	36,8	1,2	0,75	
HDL-c	23,5	±	11,2	23,2	±	12,5	22,7	±	10,7	25,5	±	6,5	1,61	0,66	
LDL-c	80,9	±	37,5	81,0	±	32,1	87,0	±	23,5	76,8	±	38,4	2,1	0,55	

Tabela 13: Evolução longitudinal dos marcadores bioquímicos nos seis pacientes do Grupo Ômega Ribeirão Preto, 2013.

	D3			D5			D7			D10			QUI ₂	Valor p	Diferença entre grupos
Glicemia	115	±	40	109	±	9,9	113	±	8,73	106,83	±	10,5	1,4	0,7	
PT	4,5	±	1,1	5,1	±	0,44	5,1	±	0,42	5,9	±	0,81	9,2	0,03*	D5 e D7 < D10
Albumina	2,9	±	0,6	3,1	±	0,15	3,1	±	0,21	3,3	±	0,30	5,72	0,13	
α-1 Glic	131	±	37	172	±	24,9	206	±	17,4	224,6	±	43,5	12,2	0,007*	D3 < D5, D7, D10
PCR	138	±	37	133	±	17,8	141	±	25,7	86,8	±	48,5	5,6	0,13	
Cortisol	20,7	±	9,1	20,9	±	11,3	24,7	±	8,3	27,0	±	4,5	4,1	0,25	
Ferritina	480	±	305	710	±	459	874	±	427	742	±	547	9,8	0,02*	D3, D5 < D7
TGL	136	±	114	182	±	201	130	±	65,2	122	±	38,3	0,40	0,94	
CT	116	±	40	127	±	40,4	127	±	52,9	137	±	50,2	7,40	0,06	
HDL-c	29,7	±	17,3	23,1	±	7,3	21,0	±	6,7	25,6	±	4,1	4,39	0,22	
LDL-c	59,3	±	28,5	68,1	±	24,4	80,6	±	40,7	86,7	±	40,9	7,4	0,06	

4.3.3 Expressão gráfica dos dados obtidos em valores relativos e absolutos

Os valores foram expressos de duas maneiras, como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (Tabela 14) e em valores absolutos. A expressão gráfica do comportamento de cada variável nos três grupos de estudo, ao longo do tempo, pode ser verificada nas Figuras 5 a 26 a seguir. Desta maneira, apesar de não apresentarem significância estatística, esta forma de exposição dos resultados auxilia a melhor visualização dos dados obtidos. Os gráficos foram elaborados através do *software Prism GraphPad 6.0*.

Os níveis de glicemia permaneceram dentro taxas de normalidade nos três grupos, porém aparentemente foram mais estáveis no Grupo Controle. Todos os indivíduos iniciaram o estudo apresentando hipoproteïnemia, expressos tanto nos níveis de PT quanto de albumina. Porém, todos os grupos apresentaram recuperação dos níveis proteicos a partir do D7 do estudo, tanto em valores relativos quanto absolutos.

Desde o início, houve aumento progressivo nos níveis de α -1 glicoproteína ácida em todos os grupos do estudo, com valores sempre acima da normalidade, ao contrário dos níveis de PCR e de ferritina, que apresentavam-se elevados no início do estudo e foram diminuindo a partir do D7.

O Grupo Lipídeo apresentou níveis elevados de cortisol, porém ao contrário dos outros grupos, com uma aparente queda ao longo do estudo.

No D5 (antes da infusão da emulsão de ácidos graxos n-3), os valores de TGL foram elevados no Grupo Ômega, porém com queda progressiva e recuperação a partir do D7 do estudo em todos os grupos.

Todos os voluntários apresentaram níveis de CT abaixo do valor de normalidade, embora nenhum voluntário apresentou valores inferiores a 100mg/dL. A recuperação nos níveis lipídicos ocorreu em todos os grupos, porém com menor variação percentual no Grupo Ômega. Todos os participantes apresentavam valores iniciais de HDL-c abaixo dos valores preconizados para proteção cardiovascular (*NCEP-ATP III*) e com queda evidente após o D5 em todos os grupos. Os níveis de LDL-c mantiveram-se relativamente estáveis, com aparente aumento, exceto no Grupo Lipídeo.

Tabela 14: Os valores das variáveis de interesse expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

GRUPO		D3-D5		D3-D7		D3-D10	
Glicemia	Controle	102,9	± 33,7	104,9	± 17,3	104,5	± 28,3
	Lípídeo	84,9	± 17,6	97,6	± 7,6	84,4	± 17,7
	Ômega	99,0	± 16,5	101,5	± 11,6	95,5	± 10,1
PT	Controle	114,4	± 18,2	109,2	± 45,4	129,2	± 14,4
	Lípídeo	104,1	± 23,0	108,5	± 33,5	130,6	± 37,0
	Ômega	105,5	± 9,5	107,1	± 10,2	122,3	± 20,9
Albumina	Controle	108,0	± 9,0	95,75	± 40,0	110,9	± 9,0
	Lípídeo	104,9	± 17,9	110,7	± 23,2	118,4	± 31,3
	Ômega	105,1	± 4,6	105,1	± 5,4	111,5	± 3,84
Alfa-1 Glic	Controle	98,4	± 57,6	138,8	± 30,7	117,32	± 52,5
	Lípídeo	75,5	± 21,7	150,1	± 17,0	148,0	± 22,4
	Ômega	79,2	± 17,9	163,6	± 11,0	180,5	± 51,5
PCR	Controle	106,4	± 21,6	99,5	± 18,4	66,9	± 42,2
	Lípídeo	109,1	± 18,3	82,5	± 14,9	60,5	± 43,8
	Ômega	93,1	± 30,3	81,5	± 16,6	80,4	± 50,0
Cortisol	Controle	123,4	± 99,0	101,7	± 33,2	133,4	± 37,7
	Lípídeo	95,8	± 23,7	107,9	± 48,7	92,1	± 32,9
	Ômega	117,8	± 81,6	120,9	± 34,9	142,4	± 56,0
Ferritina	Controle	130,9	± 44,0	232,0	± 124,6	270,2	± 195,3
	Lípídeo	118,9	± 27,0	148,3	± 48,8	145,8	± 77,3
	Ômega	187,8	± 96,6	236,0	± 75,0	186,73	± 92,9
TGL	Controle	109,5	± 26,8	97,3	± 20,1	117,6	± 73,2
	Lípídeo	91,5	± 17,4	116,9	± 27,3	138,4	± 85,2
	Ômega	148,6	± 144,1	94,2	± 27,2	107,7	± 32,9
CT	Controle	106,3	± 16,9	133,1	± 74,5	111,9	± 16,4
	Lípídeo	102,0	± 18,4	132,5	± 79,5	97,6	± 26,5
	Ômega	117,8	± 31,8	115,7	± 50,1	108,9	± 5,4
HDL-c	Controle	107,4	± 25,7	31,9	± 18,0	23,3	± 9,5
	Lípídeo	99,5	± 16,9	20,1	± 11,0	25,5	± 6,5
	Ômega	91,2	± 30,0	19,4	± 5,3	25,7	± 4,0
LDL-c	Controle	111,7	± 23,6	153,9	± 68,7	151,2	± 40,4
	Lípídeo	107,7	± 24,2	129,9	± 66,1	123,2	± 89,7
	Ômega	115,1	± 20,7	138,3	± 67,5	150,2	± 68,4

D3=100%

FIGURA 6: Comportamento dos valores de glicemia, expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 7: Comportamento dos valores de glicemia ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
 Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 8: Comportamento dos valores de proteínas totais expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 9: Comportamento dos valores de proteínas totais ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Linha pontilhada: valor de referência.

FIGURA 10: Comportamento dos valores de albumina expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 11: Comportamento dos valores de albumina ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 12: Comportamento dos valores de alfa-1 glicoproteína ácida expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 13: Comportamento dos valores de alfa-1 glicoproteína ácida ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
 Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 14: Comportamento dos valores de proteína C reativa expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 15: Comportamento dos valores de proteína C reativa ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Valor laboratorial de referência para a PCR: até 6 mg/dL.

FIGURA 16: Comportamento dos valores de cortisol expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%).Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 17: Comportamento dos valores de cortisol ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 18: Comportamento dos valores de ferritina expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%).Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 19: Comportamento dos valores de ferritina ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.

Nota: Valores laboratoriais de referência para ferritina

Gênero masculino: 28 – 397ng/mL

Gênero feminino: 6 – 159ng/mL

FIGURA 20: Comportamento dos valores de triglicérides expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 21: Comportamento dos valores de triglicérides ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 22: Comportamento dos valores de colesterol total expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 23: Comportamento dos valores de colesterol total ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.

Linha pontilhada superior: valor de referência adotado para prevenção de risco cardiovascular. (NCEP-ATP III)

Linha pontilhada inferior: valor mínimo aceitável para o paciente crítico. (NCEP-ATP III)

FIGURA 24: Comportamento dos valores de HDL-colesterol expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 25: Comportamento dos valores de HDL-colesterol ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
Linha pontilhada: valores de referência.

FIGURA 26: Comportamento dos valores de LDL-colesterol expressos como porcentagem de variação em relação aos valores iniciais (%). Ribeirão Preto, 2013.

FIGURA 27: Comportamento dos valores de LDL-colesterol ao longo do estudo nos diferentes grupos, expressos em valores absolutos. Ribeirão Preto, 2013.
 Linha pontilhada: valores de referência.

4.4 Caracterização do comportamento das variáveis e tendências de acordo com o tempo

A tendência de modificação no comportamento das variáveis analisadas ao longo do tempo é mostrada na tabela 15 abaixo.

Houve tendência ao aumento de alfa-1 glicoproteína ácida em todos os grupos do estudo. No Grupo Controle também foi observada tendência ao aumento dos níveis de ferritina.

No Grupo Ômega houve tendência ao aumento de PT e albumina, além de diminuição nos níveis de PCR.

Aparentemente, não houve tendência a alteração nos níveis de glicemia, cortisol sérico e colesterol total, HDL-c, LDL-c e Triglicerídeos em nenhum dos grupos do estudo (Tabela 15).

Tabela 15: Regressão linear das variáveis bioquímicas do estado clínico geral, nutrológica e inflamatórias, tendo os tempos do estudo como variáveis independentes . Ribeirão Preto, 2013.

	Grupo Controle		Grupo Lipídeo		Grupo Ômega	
	p	Equação	p	Equação	p	Equação
Glicemia	0,95		0,18		0,46	
PT	0,15		0,13		0,003*	4,345+0,142*T
Albumina	0,68		0,23		0,02*	2,90+0,044*T
α-1 Glic	0,004*	117,39+10,992*T	0,02*	114,94+111,06*T	<0,000*	96,71+13,784*T
PCR	0,35		0,11		0,01*	171,53-7,32*T
Cortisol	0,11		0,21		0,14	
Ferritina	0,01*	280,60+74,317*T	0,27		0,15	
TGL	0,60		0,21		0,79	
CT	0,73		0,85		0,25	
HDL-c	0,29		0,78		0,98	
LDL-c	0,19		0,89		0,09	

T=Tempo

Capítulo 5. DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Antes da intervenção, os participantes do estudo não apresentavam diferenças nas variáveis demográficas, antropométricas, bioquímicas e extensão da lesão térmica. Pelo fato do estudo ter sido conduzido em uma unidade especializada para tratamento de queimaduras com assistência multiprofissional, houve padronização dos procedimentos assistenciais, incluindo a terapia nutrológica. Tais aspectos foram fundamentais para a confiabilidade nos resultados obtidos posteriormente.

Após o trauma de grande magnitude, o peso corporal pode variar de modo errático em função da administração do volume de fluido endovenoso na ressuscitação (McCARTHY et al, 2008). Além disso, a subnutrição proteica aguda, o extravasamento capilar de fluidos e consequente edema ou ascite dificultam a avaliação antropométrica (McCARTHY et al, 2008; VINHA & CUNHA, 2008), além das dificuldades técnicas pela presença de curativos oclusivos (VINHA & CUNHA, 2008; PRESS, 1992). Sendo assim, nós consideramos o peso corporal no momento da admissão ou o peso anterior à internação referido pelo paciente e/ou responsável.

Assim como ocorre em outras formas de estresse inflamatório (CUNHA, D.F. et al, 1999^B; CUNHA, D. F., 1998), a queimadura implica em alterações na avaliação clínica e nutricional, em função da persistência e intensidade do estresse inflamatório, que é intensificado por infecção secundária e inúmeros procedimentos cirúrgicos de desbridamentos e enxertias (VINHA et al, 2013; PRESS, 1992).

A interpretação dos indicadores tradicionais do estado nutricional, incluindo a determinação dos marcadores protéicos, é dificultada pelas alterações metabólicas na fase aguda da queimadura (RETTMER et al, 1992). Após a queimadura, as alterações nos níveis proteicos podem ser secundárias às mudanças do estado nutricional *per se* ou, principalmente, decorrentes do estresse inflamatório. Dessa forma, os marcadores da resposta inflamatória são essenciais na monitorização da intensidade do processo inflamatório sistêmico (VINHA et al, 2013; GOTTSCHLITH et al., 1996).

Quando as variáveis laboratoriais foram comparadas entre os grupos após a intervenção (sétimo e décimo dias do estudo), a única variável que mostrou diferença estatística foi a glicemia do décimo dia. Tal resultado pode não ter significado biológico, visto que tais valores permaneceram dentro dos limites de normalidade, considerando os valores adotados para pacientes críticos (GORE et al, 2002). Entretanto, segundo estudo publicado em 2009, manter os níveis glicêmicos menores que 180mg/dL em pacientes críticos resulta em menor

mortalidade do que nos níveis de glicemia entre 81 a 108mg/dL, que eram anteriormente preconizados. (NICE-SUGAR Study Investigators*, 2009).

Embora sem diferença entre os grupos, os valores obtidos confirmam a resposta hipermetabólica ao trauma, caracterizada por diminuição das proteínas totais e albumina (VINHA et al, 2013; CHAN & CHAN, 2009), aumento da α -1 glicoproteína ácida e da PCR, bem como nos níveis de cortisol basal e de ferritina, além de hipolipidemia mista.

Nos Grupos Controle e Ômega, os níveis séricos de proteínas totais obtidos no décimo dia foram superiores aqueles do início do estudo. O mesmo comportamento foi observado nos níveis de albumina do Grupo Controle. Independente da intervenção realizada, os dados obtidos mostram que os pacientes responderam de maneira similar ao trauma, com melhora nos níveis séricos de proteínas por volta da primeira semana. Embora os níveis séricos dessas proteínas sejam frequentemente usados para monitorar o estado nutricional em pacientes criticamente enfermos, estas variáveis não são confiáveis na monitorização do estado nutricional, considerando que inúmeros fatores interferem nos seus níveis séricos, como estado de hidratação, exsudação cutânea, extravasamento capilar sistêmico e desvio de síntese hepática (CUNHA et al, 2009; CHAN & CHAN, 2009).

Entretanto, quando nós realizamos a análise de regressão linear das variáveis de acordo com o tempo, foi observada uma tendência significativa ao aumento nos níveis de proteínas totais e de albumina sérica no Grupo Ômega.

Tal efeito não foi observado nos demais grupos, o que indica que a administração endovenosa única de emulsão lipídica acrescida de ácidos graxos n-3 pode ter um efeito atenuante na hipoproteïnemia secundária ao trauma térmico agudo. Quando observamos os valores relativos e absolutos das variáveis, foi constatada a hipoproteïnemia e hipoalbuminemia em todos os indivíduos mais acentuada no terceiro dia após a queimadura.

Tem sido exaustivamente documentado que na fase aguda do estresse orgânico grave há liberação de citocinas, ocorrendo um estado clinicamente caracterizado por anorexia, febre, neutrofilia, hiperglicemia e anemia, além da elevação das proteínas de fase aguda, incluindo, proteína C reativa e α -1-glicoproteína ácida. (GOTTSCHLITH et al., 1996, VINHA et al, 2013). Embora a PCR e o cortisol sérico tenham se mantido elevados e estáveis durante todo o período do estudo, a alfa-1 glicoproteína ácida e a ferritina apresentaram aumentos crescentes em determinados grupos. De maneira similar ao observado com as proteínas totais, houve aumento nos níveis séricos de α -1 glic. ácida ao longo do tempo nos Grupos Controle e Ômega, evidenciando uma crescente resposta inflamatória durante o período do estudo. Escassos são os estudos relacionando ácidos graxos ômega 3 administrado de forma endovenosa

especificamente em pacientes queimados, porém tais resultados são concordantes com os já descritos por Cuthbertson em 1982, de que os ácidos graxos n-3 são potencialmente úteis como agentes anti-inflamatórios, e podem beneficiar pacientes incluindo aqueles em estado grave e sepse. Segundo o autor, a suplementação enteral ou parenteral deste ácido graxo contribui para manter a integridade dos mecanismos imunológicos. (CUTHBERTSON, 1982). Estes dados indicam que talvez o uso das emulsões lipídicas, de forma isolada e na dose utilizada neste estudo, não atenua estes parâmetros de avaliação do estresse orgânico.

Quando nós realizamos a análise de regressão linear das variáveis de acordo com o tempo, foi observada uma tendência significativa de aumento da α -1 glicoproteína ácida em todos os Grupos do Estudo, o que indica que esta proteína positiva de fase aguda tem um comportamento crescente pelo menos até o décimo dia de evolução do trauma térmico, independente da suplementação de emulsão lipídica. Este fato também corrobora a hipótese de que talvez, a infusão de uma única dose de emulsão lipídica de ácidos graxos ômega 3 no paciente vítima de queimadura, não atenua os níveis de α -1 glicoproteína ácida. Não foram evidenciadas alterações no Grupo Lipídeo, mostrando que uma infusão única de emulsão lipídica padrão endovenosa não interfere nos níveis de α -1 glicoproteína ácida.

Somando-se ao aumento da ferritina., documentou-se maiores valores de alfa-1 glicoproteína ácida dois dias após a suplementação de ácidos n-3, nos pacientes que receberam esta intervenção, o que não ocorreu nos demais grupos. Entretanto, todos os voluntários do Grupo Ômega foram submetidos à desbridamentos cirúrgico das lesões, fato que pode ter contribuído para o aumento dos biomarcadores inflamatórios neste grupo.

Porém, quando analisamos os dados por regressão linear de acordo com o tempo, houve tendência ao aumento da ferritina apenas no Grupo Controle, fenômeno não observado nos demais grupos. Tais dados sugerem que a suplementação lipídica endovenosa, associada ou não com ácidos graxos ômega 3, pode ter um efeito atenuante na hiperferritinemia.

Segundo Sharkey e colaboradores, 1999, os níveis iniciais de ferritina foram correlacionados com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e com a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SDMOS) em pacientes vítimas de trauma. Além disso, os níveis de ferritina e também refletem a gravidade do trauma segundo Escore de Gravidade do Trauma (ISS), e aumentam consideravelmente após um trauma, refletindo um processo de estresse inflamatório sistêmico contínuo, associados com alguns produtos de ativação endotelial. Os mecanismos responsáveis pelo aumento da ferritina sérica são desconhecidos, e podem aumentar apenas em consequência ao dano tecidual, lise celular e ou lesão hepática. Sendo assim, os níveis de ferritina podem ser correlacionados com a gravidade da lesão e a intensidade da

resposta inflamatória sistêmica e secundários aos desbridamentos cirúrgicos. Os autores indicaram valores críticos de ferritina em pacientes graves sendo, 680ng/ml para os homens e 270ng/ml em mulheres. Níveis séricos de ferritina acima destes valores foram associados com o desenvolvimento de SDRA, indicando pior prognóstico nos pacientes críticos com hiperferritinemia associada. (SHARKEY et al, 1999). Não encontramos estudos específicos sobre a ação das emulsões lipídicas de ácidos graxos ômega 3 em pacientes vítimas de queimaduras.

Neste contexto, os valores relativos e absolutos dos níveis séricos de α -1 glicoproteína ácida, encontravam-se acima dos valores de normalidade no início do estudo e apresentaram aumento progressivo em todos os indivíduos com o decorrer do tempo. O mesmo comportamento foi observado com a ferritina.

A análise de regressão linear das variáveis de acordo com o tempo evidenciou uma tendência significativa à queda nos níveis séricos da PCR apenas no Grupo Ômega. Considerando apenas este biomarcador inflamatório, os dados obtidos sugerem que a infusão endovenosa de emulsão lipídica com ácidos graxos ômega-3 pode minimizar o estresse inflamatório.

Não observamos resposta em relação ao metabolismo lipídico após a infusão de ácidos graxos n-3, o que contradiz a hipótese do estudo de que a suplementação de ácidos graxos n-3 atenuaria a hipocolesterolemia no paciente queimado. Apesar de a análise de regressão linear de acordo com o tempo ter evidenciado que não houve tendência a alteração significativa nos níveis de glicemia, cortisol sérico e colesterol total, HDL-c, LDL-c e Triglicerídeos em nenhum dos grupos do estudo, a hipocolesterolemia mista pode ser documentada se analisarmos o comportamento dos níveis séricos dessas variáveis nos grupos de estudo.

Tem sido bem documentado que ocorre um distúrbio no metabolismo de ácidos graxos e de lipoproteínas no período precoce após a queimadura (DUNHAM,2003; KAMOLZ et al, 2003). Foram encontrados níveis diminuídos de ácidos graxos n-3 e n-6 em amostras de plasma de pacientes queimados, sugerindo que estes ácidos graxos sejam usados para a cicatrização e para função imune após o trauma térmico (CARDOSO et al, 2011). São necessários mais estudos para determinar a habilidade dos pacientes queimados em utilizar os ácidos graxos essenciais. Só assim será possível a elaboração de uma intervenção nutrológica que promova a cicatrização e a função imunológica adequadas nestes pacientes (PRATT et al., 2001; KRAFT et al, 2013).

A hipertrigliceridemia relativa observada no D5 do estudo no Grupo Ômega, foi antes da infusão da emulsão de ácidos graxos n-3, não podendo ser atribuída à intervenção realizada,

porém houve com normalização nos níveis de triglicérides e recuperação dos valores de normalidade a partir do D7 do estudo em todos os grupos.

Apesar de todos os voluntários do estudo terem apresentado níveis de colesterol total abaixo do valor de normalidade, nenhum voluntário apresentou valores inferiores a 100mg/dL, o que não comprovou a hipocolesterolemia nestes pacientes, considerando que valores preconizados para pacientes críticos, entre 100 e 150mg/dL, implicam em pior prognóstico.

Os níveis de LDL-c mantiveram-se relativamente estáveis, com aparente aumento em todos os grupos, exceto no Grupo Lipídeo.

Entretanto, foram evidenciados níveis extremamente baixos de HDL-colesterol, com queda após o D5 em todos os grupos. No presente estudo, evidenciamos que os baixos níveis de colesterol total podem ser atribuídos aos valores reduzidos de HDL colesterol, mais do que às custas do LDL colesterol, fato que ainda não havia sido evidenciado em pacientes queimados. Não foram encontrados estudos que correlacionassem a hipocolesterolemia nos pacientes graves especificamente ao HDL-c.

Estudos atuais evidenciaram que o HDL-c tem inúmeras sub-frações e diversas funções na homeostase, atuando tanto no metabolismo lipídico quanto no inflamatório. Através destas análises, os autores afirmaram ser possível determinar se essas alterações no HDL-c são relacionadas às doenças como doença coronariana, diabetes, trauma e outras desordens. Estes estudos serão úteis para a identificação de novos biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença, apontando novos caminhos para a intervenção terapêutica, avaliar a eficácia das terapias atuais e programar abordagens futuras. (SHAH et al, 2013)

Nas últimas décadas inúmeros estudo de intervenção e de observação clinicas demonstraram efeitos benéficos das dietas enriquecidas em ácidos graxos poliinsaturados omega-3 (n-3 PUFAs) na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV). Os n-3 PUFAs mais comuns são o ácido α -linolénico (ALA) de origem vegetal, e os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexanóico (DHA), encontrados no óleo de peixe. O efeito metabólico mais bem definido em relação aos ácidos graxos n-3 é o efeito hipotrigliceridêmico (em jejum e pós-prandial) relacionado à dose de 3-4 g/dia (HARRIS et al, 2008), provavelmente por ativação de receptores proliferadores de peroxissoma (PPAR) (BERGER & MOLLER, 2002).

Todos estes efeitos podem ser explicados pois o EPA e o DHA são rapidamente incorporados aos fosfolipídios da membrana celular, onde exercem as suas potenciais ações atribuídas. É interessante notar que vários dos efeitos benéficos atribuíveis aos ácidos graxos n-3 também têm sido associadas a HDL-c. É atribuída à esta fração lipídica (HDL-C) efeitos anti-trombóticos, efeitos protetores de disfunção endotelial, efeitos anti-inflamatórios, inibição

da peroxidação lipídica, regulação do sistema de complemento, inibição da proteólise e regulação da resposta de fase aguda. (CONNOR, 2000)

A maneira de se administrar ácidos graxos Ω -3 também é importante. A suplementação pela via enteral leva de 3 a 5 dias para se atingir níveis adequados de EPA na membrana plasmática, com efeitos benéficos evidentes na cascata das prostaglandinas. Entretanto, quando os ácidos graxos n-3 são administrados via parenteral, uma resposta clínica relevante pode ser atingida após um período de 3 horas (ROY et al., 2004; MAYER et al., 2003).

Uma revisão sistemática de estudos que investigam o efeito de diferentes emulsões lipídicas sobre os parâmetros imunológicos em seres humanos foi realizada por Wirtitsch e colaboradores (2007). Não foi encontrado nenhum efeito claro de qualquer emulsão lipídica na resposta imunológica, bem como nos parâmetros de resultados clínicos. Apesar de compilar um máximo de trabalhos de investigação clínica, os dados experimentais sobre o efeito prejudicial de emulsões lipídicas parenterais na função imunológica não pôde ser confirmada. Vários fatores, tais como a heterogeneidade das populações de estudo, a diversidade de parâmetros imunológicos investigados poderia ter modificado as estimativas dos efeitos globais. (WIRTITSCH et al., 2007). Uma recente meta-análise de 29 ensaios clínicos, incluindo mais de 35.000 pacientes de alto risco cardiovasculares explorou os efeitos de n-3 PUFAs e demonstrou uma redução da mortalidade total associada ao uso destes ácidos graxos (FILION et al., 2010). Já Calder e colaboradores (2010), em recente publicação sobre a resposta metabólica ao trauma, reforça os benefícios em se administrar ácidos graxos n-3 em pacientes críticos, com melhora na cicatrização, na resposta inflamatória e na sobrevida (CALDER, 2010).

Entretanto, além da importância clínica do ácido graxo n-3, estudos mais recentes apontam que o ácido graxo monoinsaturado n-9, ácido oléico (OA), encontrado naturalmente no azeite de oliva, apresenta diferentes propriedades que podem ser úteis na imunomodulação sistêmica, auxiliando no tratamento e na prevenção de diferentes tipos de alterações cardiovasculares, doenças auto-imunes, distúrbios metabólicos, lesões cutâneas, neoplasias. Além disso, Sales-Campos e colaboradores sugerem que o OA também atua na imunomodulação e na reparação tecidual de feridas cutâneas, podendo ser uma ferramenta útil no tratamento de feridas, especialmente em casos de queimaduras, úlceras diabéticas ou úlceras pressão. (SALES-CAMPOS, et al, 2013; CARDOSO, et al, 2011), porém são necessários maiores estudos.

Capítulo 6. CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

6.1 Conclusões Gerais

O presente estudo confirma que a queimadura aguda causa estresse inflamatório e resposta hipermetabólica, porém sem grandes repercussões nos níveis glicêmicos, independente da suplementação de lipídeos e de ácidos graxos n-3. Houve tendência ao aumento de alfa-1 glicoproteína ácida em todos os grupos de estudo, que mostra o agravamento deste biomarcador inflamatório com o decorrer do tempo.

O estudo evidenciou tendência ao aumento da ferritina no Grupo Controle, fato que não foi observado nos outros grupos de estudo, sugerindo que a suplementação venosa de emulsão lipídica pode ter colaborado para este resultado.

Quando os dados foram comparados entre os grupos em determinados dias do estudo, não houve diferença marcante entre os diversos parâmetros avaliados, que sugere a ineficácia da suplementação isolada de lipídeos e ácidos graxos ômega-3. Tais resultados podem ser atribuídos ao fato de que no presente estudo utilizou-se dose única de suplementação lipídica (com ou sem ácidos graxos n-3), mesmo que em concentração elevada.

Porém os dados foram comparados longitudinalmente em cada grupo de estudo, documentou-se aumento nos valores de proteínas totais, albumina e α -1 glicoproteína ácida tanto no Grupo Controle quanto no Grupo Ômega. Tais resultados indicam que a infusão isolada de emulsão lipídica contendo ácidos graxos n-3 não resultou em redução nos parâmetros laboratoriais de estresse inflamatório, mas com melhora nos níveis proteicos, contrariando a hipótese do estudo. Entretanto, a análise dos dados por regressão linear mostrou que apenas no Grupo Ômega houve tendência ao aumento de proteína total e albumina, além da diminuição da PCR. Tais dados indicam evidências de que a suplementação de ácidos graxos n-3 em pacientes vítimas de queimadura aguda possa ser benéfica.

A hipocolesterolemia mista inerente ao paciente crítico foi confirmada em todos os grupos, porém observamos que ocorreu principalmente às custas de diminuição nos níveis de HDL-c, no quinto dia do estudo, com recuperação a partir de então.

Os dados obtidos no presente estudo não são suficientes para apontar a necessidade da suplementação endovenosa de ácidos graxos n-3 da forma isolada. Entretanto, considerando que a dieta fornecida pelo serviço, tanto pela via oral quanto a suplementação ou a dieta enteral,

contém quantidades insignificantes deste nutriente, é viável afirmar que as recomendações básicas devem ser atingidas, a fim de atender às necessidades nutrológicas. Neste contexto, são necessários estudos que determinem as necessidades de ácidos graxos ômega-3 para pacientes queimados.

No entanto, mais estudos ainda são necessários e devem ser realizados a fim de esclarecer melhor as propriedades dos ácidos graxos poliinsaturados, na prevenção e tratamento de doenças, bem como para fornecer base científica a criação de novas abordagens terapêuticas para esses transtornos.

6.2 Limitações e fragilidade do estudo

Dentre as limitações do estudo, podemos citar o tamanho amostral possível obtido e a complexidade clínica e cirúrgica dos pacientes vítimas de trauma térmico agudo. Além disso, a possibilidade de que a dose e a duração da terapia nutrológica com a emulsão lipídica de ácidos graxos ômega-3 tenham sido insuficientes para a obtenção de resultados mais concretos.

6.3 Perspectivas do estudo

O estudo apresentou algumas evidências de que o uso do ácido graxo ômega 3 possa ter ações benéficas nos pacientes queimados.

Utilizando a mesma casuística, um estudo concomitante em andamento do nosso grupo de pesquisa está avaliando o efeito da infusão aguda de emulsão lipídica com ácidos graxos n-3 nas interleucinas intracelulares e cultura de células leucocitárias.

Entretanto, são necessários outros estudos para avaliar o uso do ômega 3 em pacientes vítimas de queimadura aguda, e verificar sua correlação com os metabolismos lipídico e proteico, bem como com a magnitude do estresse orgânico tão comum após o trauma térmico agudo. A análise conjunta dos dados obtidos no presente estudo com os dos estudos complementares poderá trazer subsídios quanto aos benefícios da suplementação de ácidos graxos n-3 em pacientes vítimas de trauma térmico agudo.

6.4 Estudos complementares

Os colaboradores do Laboratório de Espectometria de Massa da FMRP-USP, sob a coordenação do Prof. Dr. Júlio Sérgio Marchini, estão validando nova metodologia para a dosagem de ácidos graxos que complementarará este estudo. Os dados obtidos serão apresentados posteriormente.

Foi realizado e estudo prospectivo concomitante, em parceria com a Profa. Dra. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso (DACTB-FCFRP-USP), com a colaboração da então aluna de mestrado Francielle Rodrigues Guimarães (FCFRP/USP), para realização de pesquisa que visa analisar os níveis séricos de citocinas, quantificar e caracterizar as células mononucleares do sangue periférico (PBMC), sendo estas os linfócitos T CD4, T CD8 e as células T reguladoras e avaliar o potencial proliferativo das PMBC nos três grupos do estudo. Também será avaliada a produção de citocinas intracelulares das células produtoras de linfócitos T CD4, T CD8, como a interleucina 17 (IL-17), o interferon gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). (ANEXO C).

Capítulo 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, P. M. D. & DO CARMO, M. G. T. Ácidos graxos ômega-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **MN - Metabólica** - julho/setembro; v. 8, n. 3. 2006.
2. BACH, A. C., BABAYAN, V. K. Medium-chain triglycerides: an update. **Am J Clin Nutr**; v. 36, pp. 950–62. 1982.
3. BASILE-FILHO, A.; SUEN, V. M. M.; MARTINS, M. A.; COLETTI, FA; MARSON, F. Monitorização da resposta orgânica ao trauma e à sepse. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, pp. 5-17. 2001.
4. BERGER, J.; MOLLER, D. E. THE MECHANISMS OF ACTION OF PPARS. **Annu Rev Med**, v. 53, pp. 409–35. 2002.
5. BERGER, M. M.; SHENKIN, A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. **Nutrition**, v. 22, n. 9, pp. 952-5, 2006.
6. BONE RC. The pathogenesis of sepsis. **Ann Intern Med**, v. 115, pp. 457-469, 1991.
7. CALDER, P. C. Dietary fatty acids and the immune system. **Lipids**, v. 34, p. 5137, 1999.
8. CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, Suppl 3, S14-9, 2002.
9. CALDER, P. C. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation--from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 1, pp. 5–12. 2010.
10. CARDOSO, C. R.; FAVORETO JR., S.; OLIVEIRA, L. L.; VANCIM, J. O.; BARBAN, G. B.; FERRAZ, D. B.; SILVA, J. S. Oleic acid modulation of the immune response in wound healing: A new approach for skin repair. **Immunobiology**, v. 216, pp. 409–415, 2011.
11. CHAN, E. J.; CHO, L. What can we expect from omega-3 fatty acids? **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 76, n. 4, pp. 245–51. 2009.
12. CHAN, M. M., CHAN, G. M. Nutritional therapy for burns in children and adults. **Nutrition**, v. 25, n. 3, pp. 261-269. 2009.

13. CONNOR, W. E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*, v. 71, (suppl): 171S–5S. 2000.
14. COOMBES, E. J.; SHAKESPEARE, P. G; BATSTONE, G. F. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J. Trauma*, v. 20, pp. 971-5, 1980.
15. CRUZ, B. F.; CORDOVIL, P. B. L., BATISTA, K. N. M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras*, v. 11, n. 4, pp. 246-250. 2012.
16. CUNHA, D. F^A.; BARBOSA, A. A.; MANFRIN, A.; TIVERON, F. S.; CUNHA, S. F. C. Sodium serum levels in hypoalbuminemic adults at general medical wards. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, v. 54, pp. 39-42, 1999.
17. CUNHA, D. F^B.; BIANCO, M. D. P.; LENZA, R. M.; CUNHA, S. F. C. Acute phase response and serum magnesium levels among hospitalized patients. *Rev Assoc Med Bras.*, v. 45, pp. 142-5, 1999.
18. CUNHA, D. F.; SANTOS, V. M.; MONTEIRO, J. P.; CUNHA, S. F. C. Hypophafatemia in acute-phase response syndrome patients. Preliminare data. *Miner Electrolyte Metab*, v. 24, pp. 337-40, 1998.
19. CURADO, A. L. C. F. Redução da dor em pacientes queimados através da acupuntura [Monografia]. Goiânia: Universidade Estadual de Goiás; 2006.
20. CUTHBERTSON, D. P. Parenteral and enteral nutrition: whither the future? *Clin Nutr*, v. 1, pp. 5–23, 1982.
21. DEMLING, R. H. Nutrition, Anabolism, and the Wound Healing Process: An Overview. *Open Acess Journal Of Plastic Surgery*, v. 3, pp. 65-94, 2009.
22. DUNHAM, C. M.; FEALK, M. H.; SEVER III, W. E. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. *Crit. Care*, v. 7, pp. R145-53, 2003.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *The Journal of the American Medical Association*, v. 285, n. 1, pp. 2486-2497. 2001.

24. FEIJÓ, F. C. S. Anestesia no paciente queimado, em: Lima Jr, E. M.; Serra, M. C. V. F. **Tratado de Queimaduras**. São Paulo 1ª edição. Ed. Atheneu, 2004. pp. 123-9.
25. FILION, K. B.; EL KHOURY, F.; BIELINSKI, M.; SCHILLER, I.; DENDUKURI, N.; BROPHY, J. M. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Cardiovascular Disorders**, p. 24, 2010.
26. FRAUNBERGER, P.; SCHAEFER, S.; WERDAN, K.; WALLI, A. K.; SEIDEL, D. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. **Clin Chem Lab Med**, v. 37, pp. 357-62, 1999.
27. FRIEDEWALD, WT; LEVY, RI & FREDRICKSON, DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, pp. 499-502. 1972.
28. GAWRYSZEWSKI, V. P.; MELLO-JORGE, M. H. P.; KOIZUMI, M. S. Mortes e internações por causas externas entre os idosos no Brasil : o desafio de integrar a saúde coletiva e atenção individual. *Rev Assoc Med Bras*, v. 50, nº 1, p. 97-103. 2004.
29. GIOVANNINI, I.; BOLDRINI, G.; CHIARLA, C.; GIULIANTE, F.; VELLONE, M.; NUZZO, G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. **Intensive Care Med**, v. 25, n. 7, pp. 748-51, 1999.
30. GLAT, P. M.; LONGAKER, M. T. Wound healing. In.: Grabb WC, Smith JW, editors. **Grab & Smith Textbook of Plastic Surgery**. 5th Ed. 2002. Philadelphia: Lippincott-Raven.
31. GORDON, B. R.; PARKER, T. S.; LEVINE, D. M.; SAAL, S. D.; WANG, J. C.; SLOAN, B. J.; BARIE, P. S.; RUBIN, A. L. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. **Crit. Care Med.**, v. 29, n. 8, p. 1563-8. 2001.
32. GORDON, B. R.; PARKER, T. S.; LEVINE, D. M.; SAAL, S. D.; WANG, J. C. L.; SLOAN, B. J.; BARIE, P. S.; RUBIN, A. L. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. **Crit. Care Med.**, v. 24, n. 4, pp. 584-589. 1996.
33. GORE, D. C.; CHINCKES, D. L.; HART, D. W.; WOLF, S. E.; HERNDON, D. N.; SANFORD, A. P. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. **Crit Care Med**, v. 30, pp. 2438-42; 2002.

34. GOTTSCHLICH, M; ALEXANDER, J. W.; BOWER, R. H. Enteral nutrition in patients with burns or trauma. In: Rombeau JL. **Clinical Nutrition: Enteral and tube feeding**. 1996. Philadelphia, Saunders, pp.306-24.
35. GUI, D; SPADA, P. L.; DE GAETANO, A.; PACELLI, F. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. **Intensive Care Med.**, v. 22, pp. 790-4, 1996.
36. HANSBROUGH, U. F. Enteral nutritional support in burn patients, **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 8, n. 3, pp. 645–667, 1998.
37. HARRIS, J. A.; BENEDICT, F. G. Biometric studies of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1919 (Publication Number 297).
38. HARRIS, W. S.; MILLER, M.; TIGHE, A. N.; DAVIDSON, M. H.; SCHAEFER, E. J. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. **Atherosclerosis**, v. 197, pp. 12-24, 2008.
39. JAMES, M. J., GIBSON, R. A., CLELAND, L. G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. **Am J Clin Nutr**, v. 71, pp. 343S–8S, 2000.
40. JESCHKE, M. G.; MLCAR, R. P.; FINNERTY, C. C.; NORBURY, W. B.; GAUGLITZ, G. G.; KULP, G. A.; HERNDON, D. N. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical Care*, v. 11: R90, 2007.
41. KAMOLZ, L. P.; ANDEL, H.; MITTLBÖCK, M.; WINTER, W.; HASLIK, W.; MEISSL, G.; FREY, M. Serum cholesterol and triglycerides: potential role in mortality prediction. *Burns* 29:810–815 2003.
42. KRAFT, R.; HERNDON, D. N.; FINNERTY, C. C.; HIYAMA, Y.; JESCHKE, M. G. Association of Postburn Fatty Acids and Triglycerides with Clinical Outcome in Severely Burned Children. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 98(1), pp. 314–321, 2013.
43. KLEIN, M. B. Thermal, chemical and electrical injuries. **In: Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition by Charles H. Thorne**. Editors: Beasley, R. W.; Aston, S. J.; Bartlett, S. P.; Gurtner, G. C.; Spear, S. L. Lippincott Williams & Wilkins, 6th Ed. Philadelphia, 2007. pp. 132-49.
44. LAM, N. N.; TIEN, G. N.; KHOA, C. M. Early enteral feeding for burned patients - An effective method which should be encouraged in developing countries. **Burns**, v. 34, p. 192-6, 2008.

45. LIMA, O. S.; LIMAVERDE, F. S.; LIMA FILHO, O. S.; Queimados: alterações metabólicas, fisiopatologia, classificação e interseções com o tempo de jejum. In: **Medicina Peri operatória**, 1996. pp. 803-15.
46. LINDH, A; LINDHOLM, M; RÖSSNER, S. Intralipid disappearance in critically ill patients. **Crit. Care Med.**, v. 14, n. 5, pp. 476-80. 1986.
47. LUND, C. C., BROWDER, N. C. The estimation of areas of burns. **Surg Gynec Obstet**, v. 79, pp. 352-358, 1944.
48. MARCHESAN, WG.; FARINA JUNIOR, JA. Tratamento da ferida queimada. In: JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E. **Abordagem multiprofissional no tratamento de feridas**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 163-208.
49. MARKO, P; LAYON, AJ.; CARUSO, L; MOZINGO, DW; GABRIELLI, A. Burn injuries. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 16, n. 2, pp. 183-91, 2003.
50. MAYER, K.; GOKORSCH, S.; FEGBEUTEL, C.; HATTAR, K.; ROSSEAU, S; WALMRATH, D.; SEEGER, W.; GRIMMINGER, F. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, v. 1321–8. 2003.
51. MAYES, P. A.; BOTHAM, K. M. Metabolism of unsaturated fatty acids & eicosanoids. In: Murray, R. K.; Granner, D. K.; Mayes, P. A., Eds. *Harper's illustrated biochemistry*. 26th Ed. International edition. Columbus, OH: McGraw-Hill, 2003, pp. 192–6.
52. MCCARTHY, M. S.; FABLING, J.; MARTINDALE, R.; MEYER, S. A. Nutrition Support of the Traumatically Injured Warfighter. **Crit Care Nurs Clin N Am**, v. 20, pp. 59–65. 2008.
53. MINGRONE, G.; DE GAETANO, A., GRECO, A. V.; CAPRISTO, E.; CASTAGNETO, M.; GASBARRINI, G. Medium-chain triglycerides for parenteral nutrition: kinetic profile in humans. **Nutrition**, v. 11, pp. 418–22. 1995
54. MORLION, B.; TORWESTEN, E.; LESSIRE, H. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. **Metabolism**, v. 45, pp. 1208–13. 1996.
55. NICE-SUGAR Study Investigators*. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients The. **N Engl J Med**, v. 360, pp. 13, 2009.

-
56. PEREIRA, C. T.; MURPHY, K. D.; HERNDON, D. N. Altering metabolism. **J Burn Care Rehabil**, v. 26, pp. 194–9. 2005;
57. PÉREZ-GUISADO, J.; HARO-PADILLA, J. M.; RIOJA, L. F.; DEROSIER, L. C.; LA TORRE, J. I. The Potential Association of Later Initiation of Oral/Enteral Nutrition on Euthyroid Sick Syndrome in Burn Patients, **International Journal of Endocrinol.** v. 2013. 2013.
58. PICCOLO, N. S.; SERRA, M. C. V. F.; LEONARDI, D. F.; LIMA JR, E. M.; NOVAES, F. N.; CORREA, M. D. CUNHA, L. R.; AMARAL, C. E. R.; PRESTES, M. A.; CUNHA, S. R.; PICCOLO, M. T. **Projeto diretrizes: Queimaduras: Diagnóstico e Tratamento Inicial.** São Paulo: Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina/Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, p.1-14. 2008.
59. PRATT, V. C.; TREDGET, E. E.; CLANDININ, M. T.; FIELD, C. J. Fatty acid content of plasma lipids and erythrocyte phospholipids are altered following burn injury. **Lipids**, Jul; v. 36, n. 7, pp. 675-82, 2001.
60. PRESS, B. Thermal and electrical injuries. In: **Grabb and Smith's Plastic Surgery.** 4th ed., Boston, Little, Brown and Company, pp. 675-730, 1991.
61. QUÉTELET, A. Antropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme. Bruxelles, C. Muquardt, 1870.
62. RÉA-NETO A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. **Clin Bras Med Intensiva**, v. 1, pp. 1-9, 1996.
63. RETTMER, R. L.; WILLIAMSON, J. C.; LABBE, R. F.; HEIMBACH, D. M. Laboratory monitoring of nutrition status in burn patients. **Clin Chem**, v. 38, pp. 334-37, 1992
64. ROY C, BOUTHILLIER L, SEIDMAN E, et al. New lipids in enteral feeding. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**; v. 7, pp. 117–22, 2004.
65. SALES-CAMPOS, H.; REIS DE SOUZA,P.; PEGHINI, B. C.; SANTANA DA SILVA, J. AND RIBEIRO CARDOSO, C. An Overview of the Modulatory Effects of Oleic Acid in Health and Disease. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, Vol. 13, No. 2 207, 2013.
66. SCHAEFER, EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. **Am J Clin Nutr**; v. 75, pp. 191–212, 2002.

67. SENER, G.; SEHIRLI, A. O.; GEDIK, N.; DULGER, G. A. Rosiglitazone, a PPAR-g ligand, protects against burn-induced oxidative injury of remote organs. **Burns**, v. 33, pp. 587-93, 2007.
68. SHAH, A. S.; TAN, L.; LU LONG, J.; DAVIDSON, W. S. The proteomic diversity of high density lipoproteins: Our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. **J Lipid Res**. 2013. [Epub ahead of print].
69. SHARKEY, R. A.; DONNELLY, S. C.; CONNELLY, K. G.; ROBERTSON, C. E.; HASLETT, C. ; REPINE, J. E. Initial Serum Ferritin Levels in Patients with Multiple Trauma and the Subsequent Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, pp. 1506–1509, 1999.
70. SILVA, E.; FERNANDES JR, C.J.; AKAMINE, N.; SOGAYAR, A.M.C.B.; KNOBEL, E. Sepsis e Choque Séptico. **In: Condutas no Paciente Grave**. Elias Knobel, Ed. Aheneu. 2009. V. 1, cap. 4; pp. 62-67.
71. SILVA, S. R. C.; LENGUEL, A. M. J. Influência dos glicocorticóides sobre o eixo somatotrófico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, v.47, p.388-397, 2003.
72. SIMOPOULOS, A. P. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 17 (Suppl 1), pp. 131–34, 2008.
73. SIMOPOULOS, AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 495-505, 2002.
74. SIMOPOULOS, A. P. Essential fatty acids in health and chronic disease. **Am J Clin Nutr**, v.70, (3 Suppl), pp:560S–9S, 1999.
75. SIMOPOULOS, A.P. Omega 3 fatty acids in health and disease growth and development. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 54, n.3, p. 438- 63, 1991.
76. SINGER P, SHAPIRO H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 12, pp. 123-28, 2009.
77. SNIDER, M.D.; McGARRY, J.D.; HANSON, R.E. . Metabolismo de Lipídeos I. Síntese, Armazenamento e Utilização de Ácidos Graxos e Triacilgliceróis. **In: Devlin, TM. Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas**. Ed. Blucher. 7a Ed. Cap. 17. Página 694. São Paulo. 2011.
78. SWEENEY, B.; PURI, P.; REEN, D. J.. Modulation of the immune cell function by polyunsaturated fatty acids. **Pediatric Surgical International**, v. 21, pp. 335-40, 2005.

-
79. TIRAPEGUI, J.; MENDES, R. R.; GOMES, M. R.; ROGERO, M. M. Crescimento muscular. In: **Julio Tirapegui. Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física**. São Paulo: Atheneu, p.119-130. 2005.
80. TOBIASEN, J.; HIEBERT, J. H.; ECLICH, R. F. Precision of burn mortality. **Surg Gynecol Obstet**, v.154, pp. 711-14, 1982.
81. UMEDA, T; HIRAMATSU, R; IWAOKA, T; SHIMADA, T; MIURA, F; SATO, T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. **Clin Chim Acta**, v 5; 110(2-3), pp. 245-53, 1981.
82. VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G.; Interrelationship between growth hormone and sleep. **Growth Horm, IGF Res.**, v.10, p.S57-562, 2000.
83. VAN GAMEREN, M. M.; WILLEMSE, P.H.; MULDER, N. H.; LIMBURG, P. C.; GROEN, H. J.; VELLENGA, E.; DE VRIES, E. G. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. **Blood**, v. 84, p. 1434-41, 1994.
84. VINHA, PP.; CUNHA, SFC. Assistência nutricional aos pacientes vítimas de queimadura grave. In: MACHADO, J.C.M.; VANUCCHI, H.; MARCHINI, S. - **Série Nutrição e Metabolismo: Manual de Procedimentos em Nutrologia**. Guanabara Koogan, 2008. Rio de Janeiro.
85. VINHA, P. P.; JORDÃO JR, A. A.; FARINA J. A JR, VANNUCCHI, H.; MARCHINI, J. S.; CUNHA, S. F. Inflammatory and oxidative stress after surgery for the small area corrections of burn sequelae. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26 (4), 2011.
86. VINHA, P. P.; MARTINEZ, E. Z.; VANNUCCHI, H.; MARCHINI, J. S.; FARINA J. A JR, JORDAO, A. A. JR, CUNHA, S. F. Effect of acute thermal injury in status of serum vitamins, inflammatory markers, and oxidative stress markers: preliminary data. **J Burn Care Res**, v. 34, n. 2. 2013.
87. WANTEN GJ, CALDER PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. **Am J Clin Nutr**, v. 85, pp. 1171-84. 2007.
88. WARD, E. C.; URIARTE, M.; SPPATH, B. CONROY AL, SPPATH B. Duration of dysphagic symptoms and swallowing outcomes after thermal burn injury. **J Burn Care Rehabil**, v. 6, n. 441-53. 2001.
89. WASIAK, J.; CLELAND, H. & JEFFERY, R. The Alfred Early versus late enteral nutritional support in adults with burn injury: a systematic review. **J Hum Nutr Diet**, v. 20, p. 75-83 75, 2007.

90. WILLEBRAND, M.; WIKEHULT, B.; EKSELIUS, L. Social desirability, psychological symptoms, and perceived health in burn injured patients. *J. Nerv Ment Dis*, v. 193, pp. 820-24, 2005.
91. WHO (World Health Organization). Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. **Report of a WHO Expert Committee**. Geneva, 1995.
92. WIRTITSCH M, WESSNER B, SPITTLER A, ROTH E, VOLK T, BACHMANN L. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta- analysis. *Clin Nutr*, v. 26, pp. 302-13, 2007.

Capítulo 8. APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) foi vítima de queimadura e foi internado neste Hospital para receber os cuidados necessários. Por isso, o Sr (a) está sendo convidado a participar do estudo “RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS”.

É sabido que a queimadura provoca várias alterações no organismo, e que elas precisam ser corrigidas ou amenizadas. Sabe-se também que o paciente queimado apresenta uma queda importante nos níveis sanguíneos de colesterol (gordura), porém este colesterol é importante para que o organismo reaja contra os efeitos da queimadura. Além disso, existe uma substância importante derivada da gordura (o ácido graxo ômega-3), que ingerimos normalmente através da alimentação, e que também pode auxiliar a combater a inflamação decorrente da queimadura.

O objetivo desta pesquisa é avaliar como o organismo reage após a suplementação de emulsão lipídica (gordura) na veia do paciente vítima de queimadura e também avaliar a ação do ácido graxo ômega-3 sobre a inflamação existente. Pesquisas como estas são importantes para esclarecer sobre as necessidades de cuidados especiais, para que os pacientes queimados possam apresentar menos complicações e melhor evolução clínica.

Se o Sr (a) concordar em participar do estudo, serão coletadas algumas informações do seu prontuário médico. Se for possível, será avaliado o seu peso corporal, sua altura, utilizando balança e estadiômetro. Tais medidas não causam qualquer desconforto ou risco à saúde. Em uma veia do seu braço, será colhida pequena quantidade de sangue (em torno de 4 a 5 colheres de sopa), pela manhã em jejum, em 04 ocasiões, de acordo com o primeiro dia em que ocorreu a queimadura (D3, D5, D7 e D10 do estudo). Será colhida também uma pequena quantidade de saliva, com a ajuda de um “bastão de algodão”, que será colocado sob a sua língua, e que deverá permanecer de 3 a 5 minutos, até ficar encharcado de saliva.

Os voluntários do estudo serão alocados em 03 grupos, sendo que um grupo será avaliado sem receber nenhuma espécie de gordura na veia, além da alimentação habitual (Grupo Controle), e será apenas analisado, sem que nenhuma intervenção adicional aconteça. O segundo grupo receberá a gordura proveniente da alimentação, e também a suplementação de apenas uma dose de emulsão lipídica (gordura) 500mL na veia, fabricada especificamente para este fim. O terceiro grupo receberá a gordura proveniente da alimentação, a suplementação de apenas uma dose de emulsão

lipídica (gordura) 400mL na veia, acrescida de 100mL de emulsão de ácidos graxos ômega-3, fabricados também especificamente para este fim.

Tanto a emulsão lipídica (de gordura), quanto a emulsão de ácidos graxos ômega-3 são fabricados para administração na veia, e já vem da farmácia prontos para o uso. Normalmente, se usados de maneira adequada e na dose correta, não causam efeitos colaterais, já que nossa alimentação contém estas substâncias. Apenas pessoas alérgicas à peixe e ou à proteína do ovo não podem receber a emulsão de ácidos graxos ômega-3.

Durante a administração das emulsões lipídicas, raramente podem ocorrer reações como: leve aumento na temperatura do corpo, sensação de calor ou frio, calafrio, eritema (vermelho na pele) ou cianose (arroxeamento da pele), falta de apetite, náusea, vômito, falta de ar, dores de cabeça, costas, ossos do peito e região lombar, aumento ou queda da pressão arterial e reações alérgicas. Entretanto, neste estudo, será administrada apenas uma dose da emulsão lipídica, diminuindo as chances de efeitos colaterais.

A coleta de sangue não traz qualquer risco, podendo causar leve dor ou pequenas manchas roxas no local onde o sangue foi coletado. Normalmente, o médico responsável pelos pacientes internados para esse tipo de cirurgia solicita coletas frequentes de sangue. Na medida do possível, a coleta de sangue

para esta pesquisa será feita juntamente com os exames que seu médico solicitou, evitando um desconforto desnecessário. Além disso, as coletas de sangue e de saliva serão realizadas por pessoal treinado, utilizando o material descartável e apropriado.

Caso seja observada alguma alteração nos seus exames que possam ser corrigidas, nos comprometemos a entrar em contato com seu médico e sugerir o tratamento necessário. Este trabalho poderá trazer benefícios para outros pacientes vítimas de queimaduras antigas ou recentes.

A sua participação não é obrigatória. Mesmo que o Sr (a) decida não participar, seu atendimento nesta Unidade e neste Hospital continuará sendo realizado, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento. Garantimos o segredo da sua identidade. Pela sua participação, o Sr (a) não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia que não terá nenhuma despesa relacionada ao estudo. Caso o Sr (a) aceite em participar do estudo deverá assinar e datar este documento de consentimento, em duas vias, ficando uma via com o Sr e outra via com o profissional responsável pelo estudo.

Eu, _____, declaro que estou devidamente esclarecido sobre os objetivos e os procedimentos envolvidos no estudo **“RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS”**. Fui informado que os dados do estudo serão utilizados para fins científicos e que minha identidade será mantida em segredo. Sei que não sou obrigado a participar do estudo e não terei nenhum prejuízo em meu tratamento, caso eu não queira participar. Poderei me informar sobre o andamento do estudo e terei liberdade em retirar meu consentimento a qualquer momento.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 201__.

Participante e/ou responsável legal
Nome/ Assinatura

Pesquisadora responsável: Dra. Paula Pileggi Vinha
Fones: (16) 3602 3187(HC) ou (16) 81693038

APÊNDICE B

FICHA DE ACOMPANHAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS DO ESTUDO. HCFMRP-USP / 2011-2012

PACIENTE No: ____	GRUPO: _____
NOME: _____ RH: _____ IDADE: ____	
• DATA QUEIMADURA: ____/____/ 2012	D0 (DIA DO ESTUDO)
• DATA INTERNAÇÃO: ____/____/ 2012	D____ (DIA DO ESTUDO)
• DATA AVALIAÇÃO INICIAL: ____/____/ 12 D____	(DIA DO ESTUDO)
• MODO DE QUEIMADURA: _____	
• SCQ: _____	PROFUNDIDADE: _____
• AREAS: _____	
• DATA INTERNAÇÃO: _____	
• ANTEC. PESSOAIS: _____	
• MEDICAÇÕES EM USO: _____	
• RELATA ALERGIAS:	
☐ MEDICAMENTOS _____	
☐ PROTEÍNA OVO ☐ FRUTOS DO MAR ☐ OUTROS: _____	
PESO HABITUAL: _____ Kg	ESTATURA: _____ cm
PESO INTERNAÇÃO: _____ Kg	IMC: _____ Kg/m ²
TMB: _____ Kcal/dia	Fator Injúria: _____
NECESSIDADE PROTEICA: _____ g/dia	
HI: _____	
TERAPIA NUTRICIONAL ATUAL:	
<u>DIETA:</u>	
☐ Via Oral Qual _____ Kcal _____	
☐ SUPLEMENTO	Qual _____ Volume/dia _____
☐ ENTERAL	Qual _____ Volume/dia _____
☐ ACEITAÇÃO: _____	

INTERCORRÊNCIAS:

1. CIRURGIAS:

___/___/ 2012 PROCEDIMENTO: _____

___/___/ 2012 PROCEDIMENTO: _____

___/___/ 2012 PROCEDIMENTO: _____

2. TRANSFUSÕES:

___/___/ 2012 HEMODERIVADO: _____

___/___/ 2012 HEMODERIVADO: _____

___/___/ 2012 HEMODERIVADO: _____

3. INFECÇÕES:

___/___/ 2012 LOCAL: _____ ABTERAPIA: _____

___/___/ 2012 LOCAL: _____ ABTERAPIA: _____

___/___/ 2012 LOCAL: _____ ABTERAPIA: _____

4. OUTRAS:

___/___/ 2012 EVENTO: _____

___/___/ 2012 EVENTO: _____

___/___/ 2012 EVENTO: _____

APÊNDICE C

VALORES DE REFERÊNCIA DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS

EXAME	REFERÊNCIA	UNIDADE DE MEDIDA	MÉTODO
Uréia	15 a 40	mg/dL	Colorimétrico
Creatinina	0,7 - 1,15	mg/dL	Colorimétrico
Sódio	135 a 145	mmol/L	Eletrodo seletivo
Potássio	3,5 a 5,0	mmol/L	Eletrodo seletivo
Cálcio iônico	1,12 a 1,28	mmol/L	Eletrodo seletivo
Glicemia	70 a 100	mg/dL	Colorimétrico
PT	6,4 – 8,2	mg/dL	Colorimétrico
Albumina	3,5 – 5,0	mg/dL	Colorimétrico
Lactato	0,5 a 2,0mmol/L	mmol/L	Eletrodo Seletivo
α -1 glic.	50 – 117	mg/dL	Imunoturbidimétrico
PCR	Até 6 mg/dL	mg/dL	Turbidimetria
Cortisol	5 a 25 (as 7h)	mcg/dL	Quimioluminescência
Ferritina	M: 28 – 397 F: 6 – 159 ng/mL	ng/mL	Quimioluminescência
TGL	< 150	mg/dL	Colorimétrico Enzimático
CT	< 200	mg/dL	Colorimétrico Enzimático
HDL-c	≥ 40	mg/dL	Colorimétrico Enzimático
LDL-c	< 130	mg/dL	Calculado*
TGO (ALT)	15 – 37 U/L	U/L	Colorimétrico Enzimático
TGP (AST)	30 – 65 U/L	U/L	Colorimétrico Enzimático

Manual de procedimentos técnicos dos Laboratórios do HCFMRP-USP, 2004.

Laboratório Padrão de Análises Bioquímicas, Rib. Preto, 2013.

*LDL: calculado segundo fórmula de Fiedwald (Friedewald, Levy & Fredrickson, 1972)

Capítulo 9. ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HC-FMRP/USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 25 de abril de 2012

Ofício nº 1561/2012
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 7689/2009

Prezados Pesquisadores,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 344ª Reunião Ordinária realizada em 23/04/2012, analisou e aprovou a solicitação de adendo relativo à alteração nos dias das coletas dos materiais biológicos para D3, D5, D7 e D10, assim como também aprovou a realização de cultura de células (leucócitos humanos) na pesquisa intitulada **“RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS”**. O CEP também tomou ciência do relatório parcial da pesquisa, assim como analisou e aprovou o projeto versão 2.0 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 2.0 de junho de 2011.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PAULA PILEGGI VINHA
PROF. DR. JÚLIO SÉRGIO MARCHINI (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

ANEXO B

PARECER DO CENTRO DE ESTUDOS DE EMERGÊNCIA EM SAÚDE DA UE-HC-FMRP/USP APROVANDO A PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO UNIDADE DE EMERGÊNCIA CENTRO DE ESTUDOS DE EMERGÊNCIA EM SAÚDE
Fone: (16) 36021225 / Fax: (16) 36021248 cees@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br		Rua Bernardino de Campos, 1000 14015-130 Ribeirão Preto SP

CENTRO DE ESTUDOS DE EMERGÊNCIA EM SAÚDE DA U.E.- HCFMRP-USP

PARECER

O trabalho intitulado “RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO ENDOVENOSA DE LIPÍDIOS EM PACIENTES QUEIMADOS”, apresentado sob a responsabilidade da Prof. Dr. Julio Sergio Marchini como Projeto de Pesquisa a ser realizado na Unidade de Emergência, pela médica Pós-Graduanda da FMRP Paula Pileggi Vinha, o referido projeto foi aprovado pelo Conselho Científico do CEES.

Ribeirão Preto, 07 de dezembro de 2009.

Prof. Dr. LUIS DONIZETI DA S. STRACIERI
Coordenador do CEES UE-HCFMRP-USP

ANEXO C

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HC-FMRP/USP APROVANDO O ESTUDO CONCOMITANTE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 25 de abril de 2012

Ofício nº 1561/2012
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 7689/2009

Prezados Pesquisadores,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 344ª Reunião Ordinária realizada em 23/04/2012, analisou e aprovou a solicitação de adendo relativo à alteração nos dias das coletas dos materiais biológicos para D3, D5, D7 e D10, assim como também aprovou a realização de cultura de células (leucócitos humanos) na pesquisa intitulada **“RESPOSTA METABÓLICA AGUDA À SUPLEMENTAÇÃO ENDOVENOSA DE LIPÍDEOS EM PACIENTES QUEIMADOS”**. O CEP também tomou ciência do relatório parcial da pesquisa, assim como analisou e aprovou o projeto versão 2.0 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Versão 2.0 de junho de 2011.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PAULA PILEGGI VINHA
PROF. DR. JÚLIO SÉRGIO MARCHINI (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

ANEXO D

BULA DA EMULSÃO LIPÍDICA 10%

Lipovenos® Fresenius Kabi Emulsão injetável 10%

MODELO DE BULA

Lipovenos®: óleo de soja + glicerol + lecitina de ovo

Forma farmacêutica e apresentações:: Emulsão injetável 10 mg/mL

Lipovenos® 10% - Frasco de vidro com 100mL, 500 mL ou 1000 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1000 mL contém:

Lipovenos® 20%

óleo de soja purificado 100g (10%)

glicerol 25g (2,5%)

lecitina de ovo (g/L) 12g (1,2%)

Excipientes q.s.p 1000mL

Excipientes: oleato de sódio e água para injetáveis.

Conteúdo energético 8400kJ/L (2000 kcal/L)

pH 7 - 8,5

Osmolaridade (mOsm/l) 273

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para fornecer as necessidades calóricas e de ácidos graxos essenciais aos pacientes com deficiência em manter ou restabelecer, por ingestão oral, um padrão normal desses ácidos graxos, tais como em estados pré e pós-operatórios, queimaduras graves, politraumatizados, distúrbios de má absorção gastrointestinal, caquexia, insuficiência renal, estados urêmicos, prematuros e recém-nascidos de baixo peso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nutrição para pacientes com falha respiratória: glicose versus emulsão lipídica.

Foram estudados dois grupos de pacientes, um grupo com depleções nutricionais crônicas e outro com doença aguda secundária a uma lesão ou infecção.

Grupo 1: grupo de cinco pacientes com depleção nutricional que tinham sofrido patologia antecedente com perda de peso, e que necessitavam de nutrição parenteral total. Pacientes deste grupo não tinham evidência de sepse e passaram por uma cirurgia a mais de 3 semanas.

Grupo 2: grupo de vinte pacientes com doença aguda. Seis pacientes apresentavam febre (temperatura >38,6°C) com resultado positivo para cultura de sangue e/ou evidência de infecção na região infra-abdominal.

Seis pacientes estavam com doença aguda secundária à lesão. No caso de pacientes com sepse, muitos apresentaram depleções nutricionais antes do desenvolvimento da sepse. Todos os estudos foram conduzidos dentro da primeira semana pós-lesão. Foram estudadas as alterações na produção de CO₂ e indução do consumo de O₂, usando glicose como única fonte calórica não proteica, ou com emulsões lipídicas.

Em ambos os grupos, o uso de emulsões lipídicas em quantidades moderadas resultam em uma significativa redução na produção de CO₂ e consequentemente nos requisitos ventilatórios.

Adicionalmente, nos pacientes do Grupo 2, o aumento do consumo de O₂ causado pelo alto consumo de carboidratos poderia ser significativamente minimizado pelo uso de emulsões lipídicas. Clinicamente, o aumento da produção de CO₂, causado pela administração de grandes quantidades de carboidratos, poderia ser um fator crítico no paciente com reserva pulmonar marginal.

As emulsões lipídicas podem servir como uma fonte de calorias não proteicas e são associadas com menores índices de produção de CO₂ quando comparados com quantidades isocalóricas de carboidratos (1).

Efeito da emulsão lipídica na função pulmonar em pacientes queimados O efeito da infusão de emulsão lipídica na função pulmonar foi determinado em 18 pacientes com queimaduras graves e lesões por inalação de fumaça.

Um suporte nutricional intensivo é essencial para pacientes que sofreram uma queimadura grave, a fim de minimizar a morbidade e a mortalidade. Recentemente, emulsões lipídicas tem se tornado o principal componente para a nutrição intravenosa. A alta densidade calórica de emulsões lipídicas e a diminuição do coeficiente respiratório, quando comparado com carboidratos, são claramente vantajosos, em particular para o paciente com lesão inalatória. Embora a nutrição enteral seja preferível em pacientes queimados, a nutrição total ou parcial via

intravenosa é frequentemente necessária para o suporte calórico ideal de proteínas e calorias.

Emulsões lipídicas tem maiores vantagens como fonte de caloria para o paciente queimado. A alta densidade calórica permite a administração de até 40% do total especificado de caloria não proteica em uma pequena quantidade de fluido. A baixa osmolaridade, 260 mOsmol/L para a solução 10%, permite que a solução seja administrada pela veia periférica. A emulsão lipídica demonstrou ser uma forma segura para o suporte nutricional de pacientes queimados quando usado em combinação com carboidrato e proteína (2).

Deficiência de ácidos graxos essenciais em prematuros

Para a melhor caracterização da deficiência de ácidos graxos em neonatos, foram avaliados 63 prematuros por determinação de ácidos graxos no plasma para o nível de ácido linoleico, a presença de um ácido trienoico anormal (5,8,11-eicosatrienoic acid [20:3 omega 9]), e a relação deste composto (trieno) ao ácido araquidônico (tetraeno). Os dados indicaram que com 7 dias de vida, 67% dos prematuros apresentavam baixos níveis de ácido linoleico, 62% apresentavam 20:3 ômega 9 facilmente detectável, e 44% estavam com alta proporção de trieno/tetraeno. Lactentes alimentados com emulsão lipídica por 2 dias apresentavam um nível médio normal de linoleato com 7 dias de vida e nenhum deles apresentou 20:3 ômega 9 detectável em 10 dias. Em contrapartida, lactentes com até 7 dias de vida que não foram alimentados com emulsão lipídica, apresentaram uma incidência anormal muito alta no nível de ácidos graxos (3).

Referências Bibliográficas

1. Askanazi J; Nordenström J; Rosenbaum SH; Elwyn DH; Hyman AI; Carpentier YA; Kinney JM. Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose vs. fat. *Anesthesiology* 1981; 54:373-377.
2. Demling RH; Tortella B. The effect of lipid infusion on pulmonary function in burn patients with inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 1985; 6:222-225.
3. Farrell PM; Gutcher GR; Palta M; DeMets D. Essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:220-229.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Lipovenos® é uma emulsão lipídica homogênea, estéril e apirogênica utilizada como fonte de energia e de ácidos graxos essenciais em pacientes que necessitam de terapia nutricional parenteral. O tamanho de partículas e as propriedades biológicas de Lipovenos® são similares aos dos quilomícrons endógenos. Ao contrário dos quilomícrons, Lipovenos® não contém ésteres de colesterol ou apolipoproteínas e seu conteúdo fosfolípido é significativamente maior. Quando administrado juntamente com aminoácidos, carboidratos, eletrólitos e vitaminas, compõe a nutrição parenteral. As partículas lipídicas de Lipovenos® são distribuídas e eliminadas da mesma maneira que os quilomícrons naturais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com: hipersensibilidade conhecida à proteína do ovo ou soja; estados de colapso e choque agudo, hiperlipemia grave, insuficiência hepática grave, síndrome

hemofagocítica, desordens no metabolismo de lipídios, diátese hemorrágica grave (tendência anormal ao sangramento), *diabetes mellitus* desbalanceada com metabolismo instável, no primeiro trimestre da gravidez.

É também contraindicado para doenças agudas e com risco de morte. Estas condições clínicas incluem: infarto recente do miocárdio, acidente vascular cerebral (derrame), embolismo (bloqueio de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue ou material estranho) e coma de causa inexplicada. As contraindicações gerais para nutrição parenteral são: hipocalemia (deficiência de potássio), condições de hiper-hidratação e desidratação hipotônica (deficiência de eletrólitos e água).

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O nível sérico de triglicerídios deve ser checado diariamente. A concentração sérica de triglicerídios durante a infusão não deve exceder 3 mmol/L para adultos. Somente iniciar nova infusão quando a concentração sérica de triglicerídios estiver no nível basal. O nível de glicose sanguínea (açúcar no sangue), balanço de eletrólitos e fluidos, testes de função hepática e metabolismo ácido-base também precisam ser verificados em intervalos regulares. Deve-se interromper imediatamente a infusão do medicamento quando ocorrer qualquer sinal ou sintoma de reação anafilática (como febre, tremores, erupção cutânea ou dispneia).

Lipovenos® deve ser administrado cuidadosamente em pacientes que apresentam metabolismo lipídico prejudicado como na insuficiência renal, *diabetes mellitus* descontrolada, pancreatite, função hepática comprometida, hipotireoidismo (se hipertrigliceridêmico) e sepse.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Neonatos e crianças

O monitoramento seguro para este tipo de paciente é o da concentração sérica de triglicerídios. Através deste método é possível monitorar a eliminação de lipídio.

Lipovenos® deve ser administrado cuidadosamente em neonatos e prematuros com hiperbilirrubinemia (aumento anormal na quantidade de bilirrubina no sangue) e em casos de suspeita de hipertensão pulmonar (elevação da pressão no pulmão). Em neonatos prematuros submetidos a tratamentos com nutrição parenteral, por longo tempo recomenda-se o monitoramento diário através da contagem de plaquetas, testes hepáticos e concentração sérica de triglicerídeos.

Gravidez e lactação

Não são conhecidos os efeitos de Lipovenos® em mulheres grávidas ou lactantes. Lipovenos® só deve ser administrado às mulheres grávidas quando os benefícios compensarem os riscos potenciais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Algumas substâncias, como insulina, podem interferir na função da lipase no organismo. Entretanto, este tipo de interação parece não ter muita significância clínica. Heparina administrada em doses clínicas pode causar uma liberação temporária da lipase lipoprotéica na circulação sanguínea. Isso pode ocasionar em aumento da lipólise no plasma seguido por uma diminuição transitória na eliminação de triglicerídeos.

Pode haver interação entre a vitamina K1, contida naturalmente no óleo de soja, e derivados cumarínicos.

Interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial

Lipovenos® pode interferir em alguns exames laboratoriais como bilirrubina, lactato desidrogenase, saturação de oxigênio, hemoglobina, caso o sangue tenha sido coletado antes da eliminação dos lipídios administrados. Na maioria dos pacientes, a eliminação lipídica do sangue se dá após 5 a 6 horas da sua administração.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente não superior a 25°C. Não congelar. Proteger da luz. Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, deve ser utilizado imediatamente devido ao risco de contaminação microbiológica.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Agite antes de usar. Use apenas se a emulsão estiver homogênea e o frasco intacto.

Deve ser usado imediatamente depois de aberto. O conteúdo não utilizado deve ser descartado e não deve ser estocado para uso posterior.

Lipovenos® deve apenas ser misturado a outras soluções de infusão, concentrados eletrolíticos ou outras drogas com compatibilidade comprovada. Quando o Lipovenos® é misturado a outros nutrientes como eletrólitos, vitaminas ou oligoelementos para complementar a nutrição parenteral, deve-se tomar cuidado com as técnicas assépticas durante a etapa de mistura e em particular, com a compatibilidade. Sob nenhuma circunstância Lipovenos® deve ser armazenado após a adição de outros componentes. A menos que algum outro dado de estabilidade esteja disponível, tal mistura deverá ser consumida dentro de 24 horas.

Posologia:

Lipovenos® é uma emulsão lipídica e pode ser administrada junto a soluções de aminoácidos e carboidratos durante a nutrição parenteral, mas através de acessos e sistemas separados. Se a infusão simultânea de duas soluções através de um sistema com um final comum para ambas as soluções (bypass, tubo y) for considerada clinicamente necessária, a compatibilidade entre as soluções deve ser comprovadamente assegurada.

Lipovenos® pode ser administrado pelo tempo em que for necessária a nutrição parenteral.

Lipovenos® pode ser administrado por veia periférica.

Salvo prescrito de outra forma e em função da necessidade energética do paciente, não se deve administrar mais que 2 g de lipídios/ kg/ dia, o que corresponde a 20 mL de Lipovenos® 10%/kg/dia (1000 mL/paciente com 50 kg) e 10 mL de Lipovenos® 20%/kg/dia (500 mL/paciente com 50 kg). Não exceder a taxa de infusão máxima de 0,1 g de lipídios/kg /hora (equivalente a 1,25 mL de Lipovenos® 10% e 0,625 mL de Lipovenos® 20%). No início da terapia nutricional parenteral com Lipovenos® recomenda-se uma taxa de administração inicial lenta de 0,05 g/kg /hora. Iniciar com aproximadamente 5gotas/minuto, aumentando após 30 minutos, até atingir uma taxa máxima de 15 gotas/minuto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas podem ocorrer com o uso de Lipovenos®:

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): febre, náusea e vômito, calafrios e rubor.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): reações anafiláticas, dor de cabeça, dor gastrointestinal, fadiga, hemólises, reticulocitose, trombocitopenia (tratamento a longo prazo em lactentes), hiper/hipotensão, erupções cutâneas, urticária, aumento transitório nos resultados dos testes de função hepática, taquipnéia, priapismo.

Pode ocorrer a síndrome da sobrecarga lipídica durante hipertrigliceridemia grave, mesmo utilizando a posologia recomendada, causando mudança repentina no estado clínico do paciente, tais como o comprometimento da função renal ou infecção. A síndrome da sobrecarga lipídica é caracterizada pela hiperlipidemia, febre, hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), esplenomegalia (aumento do tamanho do baço), anemia, leucopenia (redução de células brancas), trombocitopenia (redução de plaquetas), alterações nos parâmetros de coagulação e coma.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose grave de Lipovenos®, sem a administração simultânea de uma solução de carboidratos, pode levar a acidose metabólica. A superdose (aumento do nível de TG > 3 mmol/L em adultos e TG > 1,7 mmol/L em crianças) pode levar ao aparecimento de reações adversas (ver reações adversas supracitadas). Se sintomas de superdose

ocorrerem, a infusão deve ser diminuída ou descontinuada. Caso ocorra um aumento acentuado nos níveis de glicose no sangue, com a administração de Lipovenos®, o mesmo deve ser suspenso.

A possibilidade de uma síndrome de sobrecarga lipídica deve sempre ser considerada. Isso pode ser causado por metabolismos geneticamente diferentes, em casos individuais e ocorre com velocidades variáveis, após diferentes doses e dependendo das doenças anteriores. A síndrome da sobrecarga lipídica é caracterizada pelos seguintes sintomas: hiperlipidemia, febre, hepatomegalia (aumento do tamanho do fígado), esplenomegalia (aumento do tamanho do baço), anemia, leucopenia (redução de células brancas), trombocitopenia (redução de plaquetas), alterações nos parâmetros de coagulação e coma.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0048

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Graz - Áustria

Embalado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Werndorf - Áustria

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J. 49.324.221/0001-04

SAC 0800 7073855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/01/2016.

ANEXO E

BULA DA EMULSÃO LIPÍDICA COMPOSTA POR ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 OMEGAVEN®

Omegaven® 100 mg/ml

Emulsão injetável

MODELO DE BULA

Omegaven®

óleo de peixe

Forma farmacêutica e apresentações:

Emulsão injetável - 100 mg/ mL

Frasco de vidro com 50 mL ou 100 mL

Caixa com 10 frascos de vidro com 50 ou 100 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

Composição:

Cada 100 ml contém:

óleo de peixe altamente refinado 10,0 g (10%)

contendo:

ácido eicosapentaenóico (EPA) 1,25 - 2,82 g

ácido docosahexaenóico (DHA) 1,44 - 3,09 g

ácido mirístico 0,1 - 0,6 g

ácido palmítico 0,25 - 1,0 g

ácido palmitoléico 0,3 - 0,9 g

ácido esteárico 0,05 - 0,2 g

ácido oléico 0,6 - 1,3 g

ácido linoléico 0,1 - 0,7 g

ácido linolênico £ 0,2 g

ácido octadecatetraenóico 0,05 - 0,65 g

ácido eicosaenóico 0,05 - 0,3 g

ácido araquidônico 0,1 - 0,4 g

ácido docosaenóico £ 0,15 g

ácido docosapentaenóico 0,15 - 0,45 g

racalfatocoferol 0,015 - 0,0296 g

Excipientes q.s.p 100,0 mL

Excipientes: glicerol, lecitina de ovo, hidróxido de sódio, oleato de sódio e água para injeção.

Energia total: 470 kJ/100 mL = 112 kcal/100 mL

Valor de pH: 7,5 a 8,7

Acidez de titulação: < 1 mmol HCl/L

Osmolaridade teórica: 273 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à suplementação de nutrição parenteral com ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, especialmente o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico, quando a nutrição oral ou enteral é impossível, insuficiente ou contraindicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A maioria dos estudos clínicos com **Omegaven®** foi realizada em pacientes pós-operatórios após vários tipos de cirurgia. Heller et al.⁰¹ demonstraram que um grande número de pacientes (n=661) tratados com terapia de nutrição parenteral (TNP) contendo **Omegaven®** apresentou mais efeitos favoráveis na sobrevida, na taxa de infecção e no tempo de permanência quando administradas doses entre 0,1-0,2 g de lipídios / kg/dia.

Estudos clínicos em pacientes com sepse, efeitos favoráveis podem ser observados quando **Omegaven®** é administrado – na maioria das vezes em combinação com emulsões de óleo de soja – mas também como fonte exclusiva de lipídios.

Estudo Principais resultados com Omegaven®

Referências

- 44 pacientes cirúrgicos com câncer
- TNP durante 5 dias
- Melhora na função do fígado e pâncreas
- Sem influência nos fatores de coagulação
- Tendência a menor tempo de permanência no hospital
- Ausência de perda de peso
- Heller et al., 2002^{02,03}, 2004⁰⁴*
- 23 pacientes cirúrgicos
- TNP suplementada com Omegaven durante 5 dias (pós operatórios ou pré e pós operatórios)
- Redução do tempo de permanência no hospital
- Taxa mais baixa de infecção
- Redução da IL-6
- Manutenção do HLA-DR+ níveis
- Weiss et al., 2002⁰⁵*
- 30 pacientes cirúrgicos
- TNP durante 5 dias
- 4 tipos diferentes de misturas lipídicas
- Emulsões lipídicas com ácidos graxos ω -6: ω -3 na razão 2:1 resultou numa proporção mais alta de LTC₅/LTC₄
- Morlion et al., 1997⁰⁶*
- 19 pacientes cirúrgicos
- TNP durante 7 dias
- Proporção de EPA/AA na trombocitose diminuiu significativamente
- Significativa redução da velocidade da agregação trombocítica
- Sem diferenças no tempo de coagulação
- Reduzido risco de trombose pós operatória
- Roulet et al., 1997⁰⁷*
- 37 pacientes com sepse e insuficiência renal
- Terapia nutricional em infusão intravenosa de Omegaven
- Redução do tempo de permanência no hospital
- Redução do tempo de permanência na UTI
- Ingale et al., 2004⁰⁸*
- 10 pacientes com choque séptico
- TNP durante 10 dias
- Aumento de EPA e DHA livre no plasma
- Aumento significativo de LTB₅ e PAF
- Aumento da taxa TXA₃/TXA₂
- Mayer et al., 2003⁰⁹*

Referências Bibliográficas:

01. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med (in press).
02. Heller AR, Fischer S, Rossel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. Br J Nutr 2002;87 (Suppl 1):S95-101.
03. Heller AR, Koch T. [Immunologic impact of lipid administration in parenteral nutrition with a focus on n-3 fatty acids]. Aktuel Ernaehr Med 2002;27:222-9.
04. Heller AR, Rossel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. Int J Cancer 2004;111:611-6. Omegaven BU 03_PS – 2ª submissão RDC 47 NOV/20114

05. Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br.J Nutr* 2002;87 (Suppl 1):S89-S94.
06. Morlion B. J., Torwesten E., Wrenger K., Puchstein C., and Furst P. What is the optimum omega-3 to omega-6 fatty acid (FA) ratio of parenteral lipid emulsions in postoperative trauma? *Clin Nutr*, 16 (Suppl):49.
07. Roulet M, Frascarolo P, Pilet M, Chapuis G. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:296-301.
08. Ingale AV, Ingale FA, Kadam N, Kulkarni HG. Parenteral fish oil is safe in renal failure. *Clin Nutr* 2004;23.
09. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Kramer HJ, Heuer KU et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003;29:1472-81.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Os ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa em **Omegaven®** são parcialmente incorporados no plasma e nos lipídios teciduais. O ácido docosahexaenóico é um importante elemento estrutural nos fosfolipídios da membrana, enquanto o ácido eicosapentaenóico é um precursor na síntese de uma classe especial de eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e outros mediadores lipídicos). O aumento da síntese dessas substâncias mediadoras derivadas do ácido eicosapentaenóico pode ajudar a promover efeitos antiagregantes e antiinflamatórios, e está associada com efeitos imunomoduladores. O óleo de peixe utilizado é um triglicéride puro.

O racealfatocoferol é adicionado ao óleo de peixe como um antioxidante durante a última etapa de fabricação e a fim de aumentar a estabilidade da matéria-prima. A quantidade eliminada de triglicerídeos oxidados é inferior a 1,5 %, não havendo prejuízo à saúde.

A quantidade de lecitina de ovo é limitada a 12g/L de emulsão, visto que quantidades maiores poderiam aumentar o conteúdo de fósforo e colesterol no soro, o que é fisiologicamente indesejável.

O glicerol contido em **Omegaven®** destina-se à produção de energia através da glicólise ou é re-esterificado junto com os ácidos graxos livres no fígado para formar triglicerídios. O glicerol também é utilizado para isotonizar e estabilizar a emulsão óleo em água.

Omegaven® contém também fosfolipídios do ovo, que são hidrolisados ou incorporados nas membranas celulares, onde são essenciais para a manutenção da integridade da membrana.

Propriedades farmacocinéticas

As partículas lipídicas infundidas com **Omegaven®** são similares aos quilomicrons fisiológicos em tamanho e eliminação. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, foi calculada uma meia-vida de triglicerídios para Omegeven de 54 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- Comprometimento do metabolismo lipídico
- Distúrbios hemorrágicos graves
- *Diabetes mellitus* instável

Certas afecções agudas e fatais à vida, tais como:

- Colapso e choque
- Infarto do miocárdio recente
- Acidente vascular cerebral
- Embolia
- Estado de coma não definido

Contraindicações gerais para nutrição parenteral:

- Hipocalemia
- Hiperidratação
- Desidratação hipotônica
- Metabolismo instável
- Acidose

Devido à falta de estudos clínicos, **Omegaven®** não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal ou hepática graves.

Omegaven® não deve ser usado em prematuros, recém-nascidos, bebês e crianças, devido à experiência limitada.

Omegaven® não deve ser administrado a pacientes alérgicos à peixe ou à proteína do ovo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O nível de triglicérides séricos deve ser monitorizado diariamente. Devem ser regularmente realizadas avaliações nos perfis de glicose sanguínea, metabolismo ácido-básico, eletrólitos séricos, equilíbrio hídrico, hemograma e tempo de sangramento em pacientes tratados com anticoagulantes. A concentração de triglicérides séricos não deve exceder 3 mmol/L durante a administração de emulsões gordurosas.

Gravidez e lactação

Não há evidência sobre a segurança desta medicação durante a gravidez ou amamentação. Esta medicação não deve ser usada durante a gravidez ou a amamentação.

CATEGORIA DE RISCO C: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A infusão de **Omegaven®** pode causar prolongamento do tempo de sangramento e uma inibição da agregação plaquetária. Portanto, **Omegaven®** deve ser administrado com cautela em pacientes que requerem tratamento com anticoagulantes, mesmo com relação a uma possível redução de anticoagulantes.

Quando **Omegaven®** for administrado com outras soluções de infusão (p.ex., soluções de aminoácido) através de uma linha comum de infusão (desvio, tubo Y), a compatibilidade das soluções/emulsões deve ser assegurada.

Incompatibilidades

Podem ocorrer incompatibilidades durante a adição de cátions polivalentes, por exemplo, cálcio, especialmente quando combinado com heparina.

Omegaven® pode ser assepticamente misturado com emulsões lipídicas, bem como vitaminas lipossolúveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura não superior a 25° C. Não congelar. Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade de 18 meses a partir da data de fabricação. A estabilidade química e física em uso das misturas contendo **Omegaven®** foi demonstrada durante 24 horas a 25° C. De um ponto de vista microbiológico, misturas com emulsões lipídicas contendo vitaminas lipossolúveis devem ser utilizadas imediatamente. Caso não sejam utilizadas imediatamente, o tempo de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário. Somente se a preparação for realizada em condições assépticas validadas e controladas, as condições de armazenamento podem ser baseadas nos dados de estabilidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Omegaven® é uma emulsão branca e homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via que consta em bula, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Dose diária 1 mL até no máx. 2 mL de **Omegaven®**/kg= 0,1 g até no máx. 0,2 g de óleo de peixe/kg= 70 mL até no máx. 140 mL de **Omegaven®** para um paciente 70 kg.

Velocidade máxima de infusão: A velocidade de infusão não deve exceder 0,5 mL de **Omegaven®**/kg/hora, correspondendo a 0,05 g de óleo de peixe/kg /hora. A velocidade de infusão máxima deve ser estritamente seguida, caso contrário pode ser observado um aumento acentuado na concentração de triglicérides séricos.

Omegaven® deve ser administrado simultaneamente com outras emulsões lipídicas.

Com base na ingestão total diária de lipídios recomendada de 1 - 2 g/kg., a porção de óleo de peixe de **Omegaven®** deve constituir 10 - 20% dessa ingestão.

Método de administração: Para infusão por meio da veia central ou periférica.

Agitar antes de usar.

Duração da administração

A duração da administração não deve exceder 4 semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): a infusão de **Omegaven®** pode levar a prolongamento do tempo de sangramento e uma inibição da agregação plaquetária.

Em casos raros, os pacientes podem apresentar gosto de peixe na boca.

Efeitos indesejáveis observados durante a administração de emulsões lipídicas:

- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): dor abdominal, náusea, vômito, elevação na temperatura corporal, tremores, calafrios, cansaço, hipertrigliceridemia e dor de cabeça;
- Reação muito rara ($< 1/10.000$): trombocitopenia, hemólise, reticulocitose, reações anafiláticas, aumento transitório no teste de função hepática, priapismo, rash, urticária e efeitos circulatórios (p. ex. hiper/hipotensão).

Pode-se observar um aumento transitório nos testes de função hepática após nutrição parenteral prolongada com ou sem emulsões lipídicas.

Devem ser observados possíveis sinais de sobrecarga metabólica. A causa pode ser genética (metabolismos individualmente diferentes) e relacionada a diferentes doenças prévias com rapidez variada e após diferentes doses, mas esses sinais têm sido observados principalmente com o uso de emulsões lipídicas de semente de algodão.

A sobrecarga metabólica pode causar os seguintes sintomas:

- Hepatomegalia com ou sem icterícia;
- Uma alteração ou redução de alguns parâmetros de coagulação (p.ex., tempo de sangramento, tempo de coagulação, tempo de protrombina, contagem de plaquetas);
- Esplenomegalia;
- Anemia, leucopenia, trombocitopenia;
- Sangramentos e tendência a sangramento;
- Testes de função hepática anormais;
- Febre ;
- Hiperlipidemia;
- Cefaléia, dores de estômago, fadiga;
- Hiperglicemia.

Caso esses efeitos colaterais ocorram ou no caso do nível de triglicérides durante a infusão de lipídios aumentar acima de 3 mmol/L, a infusão de lipídios deve ser interrompida ou, se necessário, mantida com posologia reduzida.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Pode ocorrer superdose levando à síndrome de sobrecarga lipídica quando o nível de triglicérides durante a infusão de lipídios eleva-se acima de 3 mmol/L, acentuadamente, como resultado de velocidade muito rápida de infusão, ou cronicamente, nas velocidades de infusão recomendadas em associação com uma alteração na condição clínica do paciente, por exemplo, comprometimento da função renal por infecção. A superdose pode levar a efeitos colaterais. Nesses casos, a infusão de lipídios deve ser interrompida ou, se necessário, mantida em dose reduzida. A administração de lipídios também deve ser interrompida se ocorrer um aumento acentuado nos níveis de glicose sanguínea durante a infusão de **Omegaven®**.

Uma superdose grave de **Omegaven®**, sem administração simultânea de uma solução de carboidrato, pode levar à acidose metabólica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.9942

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Graz – Áustria

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

CNPJ: 49.324.221/0001-04

SAC: 0800 704 3855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/01/2013.

ANEXO F

ANÁLISE QUÍMICA DA EMULSÃO LIPÍDICA PADRÃO A 10%

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA
09.03.2010

ANÁLISE DO PRODUTO ACABADO
Centro 3108

Cliente : 55112147 Hosp Clinicas Fac Med Rib Preto
NF-e. Nro.: 000051118
Produto : BR2811091 Lipoventos MCT 10% - 500ml

Lote No. : 16CI0059
Fabricacao: 05.09.2009
Validade : 05.08.2011

1- ANÁLISE QUÍMICA

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA/METODO
Aspecto	Emulsão branca, homogênea e isenta de precipitações.	Visual
pH	7,50 # 8,80	Fresenius Kabi Áustria
Densidade	0,994 # 0,998 g/mL	Fresenius Kabi Áustria
Valor de peróxidos	< 1,0 mEq/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácidos graxos não esterificados	< 3,0 mEq/L	Fresenius Kabi Áustria
Distribuição da gota #1,5µm	# 98%	Fresenius Kabi Áustria
Distribuição da gota #5,0µm	= 100%	Fresenius Kabi Áustria
Volume	Mínimo 500 mL	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Capríco	< 0,97 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Caprílico	22,0 # 38,7 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Cáprico	8,75 # 24,30 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Laurico	< 1,47 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Mirístico	< 0,57 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Palmítico	5,0 # 8,2 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Palmítico	< 0,21 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Esteárico	1,8 # 3,3 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Oléico	8,6 # 16,4 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Linoléico	22,1 # 29,7 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Linolênico	2,3 # 5,5 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácido Araquidônico	< 0,25 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Gordura Total	101,00 # 111,00 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Glicerol	23,8 # 26,3 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Fósforo	212 - 259 mg/L	Fresenius Kabi Áustria
Fosfatidilcolina	69 # 81% de lecitina declarada	Fresenius Kabi Áustria
Sódio	< 5,0 mEq/L	Fresenius Kabi Áustria

2- ANÁLISE BIOLÓGICA

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA/METODO
Teste de esterilidade Áustria	Estéril	P500 MS/Fresenius Kabi
e Endotoxinas bacterianas	< 0,5 EU/mL	Fresenius Kabi Áustria

3- ANÁLISE FÍSICA

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA/METODO
--------------	---------------	-------------------

Este certificado atesta que este lote foi analisado de acordo com os métodos padronizados por Fresenius, e que está aprovado para uso médico-hospitalar.

Responsável: Jaider Campos - Supervisor de Controle de Qualidade

Responsável: Jean Gomes de Souza - CRF-SP 6.023
Farmacêutico Responsável

Jean Gomes de Souza
Farmacêutico Responsável
CRF - SP 6.023

Liberado em: 14.01.2010

**** Emitido por sistema electronico****

ANEXO G

ANÁLISE QUÍMICA DA EMULSÃO LIPÍDICA COMPOSTA
POR ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA
09.03.2010

ANÁLISE DO PRODUTO ACABADO
Centro 3108

Cliente : 55112147 Hosp Clinicas Fac Med.Rib Preto
NF-e. Nro.: 000051118
Produto : BR2051031 Omegaven 100 ml

Lote No. : 16CC0173
Fabricacao: 18.03.2009
Validade : 17.08.2010

1- ANÁLISE QUÍMICA

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA/METODO
Aspecto da Solução	Emulsão branca, homogênea e livre de evidência visível de contaminação	Visual
pH	7,5 # 8,7	Fresenius Kabi Áustria
Densidade	0,994 - 0,998 g/cm ³	Fresenius Kabi Áustria
Valor de Peróxidos	<1,0 mEq/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácidos graxos não esterificados	< 3,0 mEq/L	Fresenius Kabi Áustria
Anisidina	< 25	Fresenius Kabi Áustria
Tamanho médio das gotículas de gordura	200 # 300 nm	Fresenius Kabi Áustria
Distribuição das gotículas de gordura	Gotículas < 1,5 um : > 98%	Fresenius Kabi Áustria
Osmolalidade	Gotículas < 5 um : 100%	
Volume	308 - 376 mOsmol/kg	Fresenius Kabi Áustria
Identificação	Mínimo 100 mL	Fresenius Kabi Áustria
	Positivo para Óleo de peixe altamente puro, Glicerol, Fósforo, Fosfatidilcolina, D, L-#-Tocoferol	Fresenius Kabi Áustria
Gordura Total	104 # 120 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C14:0	0,9 # 6,4 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C16:0	4,2 # 14,1 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C16:1	2,8 # 9,8 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C18:0	1,3 # 3,8 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C18:1	7,4 # 16,9 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C18:2	1,8 # 9,0 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C18:3	< 2,2 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C18:4 ômega 3	0,5 # 6,8 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C20:1	0,5 # 3,2 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C20:4	0,9 # 4,7 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C20:5 ômega 3	11,6 # 30,2 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C22:1	< 1,6 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C22:5 ômega 3	1,4 # 4,8 g/L	Fresenius Kabi Áustria
C22:6 ômega 3	13,4 # 33,4 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Outros ácidos graxos (soma a+b)	< 16,1 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácidos graxos não especificados	< 15,0 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Ácidos graxos não identificados	< 2,7 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Substâncias não identificadas (soma)	< 1,6 g/L	Fresenius Kabi Áustria
Substâncias não identificadas	< 0,1 g/L	Fresenius Kabi Áustria

tificadas
(individual)

Glicerol	23,75 # 26,25 g/L
Fósforo	422 # 515 mg/L
Fosfatidilcolina	70 # 80% da lecitina declarada
D,L-#-Tocoferol	150 # 296 mg/L
Sódio	< 5,0 mmol/L

Fresenius Kabi
Fresenius Kabi Áustria
Fresenius Kabi Áustria
Fresenius Kabi Áustria
Fresenius Kabi Áustria
Fresenius Kabi Áustria

2- ANALISE BIOLOGICA

DETERMINACAO	ESPECIFICACAO	REFERENCIA/METODO
Teste de esterilidade	Estéril	P500 MS/Fresenius Kabi
Endotoxinas bacterianas	< 0,5 EU/mL	USP 31/Fresenius Kabi

3- ANALISE FISICA

DETERMINACAO	ESPECIFICACAO	REFERENCIA/METODO
--------------	---------------	-------------------

Este certificado atesta que este lote foi analisado de acordo com os métodos padronizados por Fresenius, e que está aprovado para uso médico-hospitalar.

Responsável: Jaider Campos - Supervisor de Controle de Qualidade

Responsável: Jean Gomes de Souza - CRF-SP 6.023
Farmacêutico Responsável

Jean Gomes de Souza
Farmacêutico Responsável
CRF - SP 6.023

Liberado em: 20.10.2009

**** Emitido por sistema electronico****