



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**ESTRESSE ORGÂNICO E ATIVIDADE ANTI E PRÓ-OXIDANTE NA
QUEIMADURA AGUDA E NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
REPARADORA DE SEQÜELAS DO TRAUMA TÉRMICO**

PAULA PILEGGI VINHA

RIBEIRÃO PRETO

2008

PAULA PILEGGI VINHA

**ESTRESSE ORGÂNICO E ATIVIDADE ANTI E PRÓ-OXIDANTE NA
QUEIMADURA AGUDA E NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
REPARADORA DE SEQÜELAS DO TRAUMA TÉRMICO**

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

ORIENTADORA: Profa. Dra. Selma Freire de Carvalho da Cunha

RIBEIRÃO PRETO

2008

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

**ESTRESSE ORGÂNICO E ATIVIDADE ANTI E PRÓ-
OXIDANTE NA QUEIMADURA AGUDA E NO PÓS-
OPERATÓRIO DE CIRURGIA REPARADORA DE
SEQÜELAS DO TRAUMA TÉRMICO.**

. Ribeirão Preto, 2008.

103 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientadora: Cunha, Selma Freire de Carvalho da.

1. Queimadura
2. Cirurgia Reparadora.
3. Estresse Oxidativo.
4. Anti-oxidantes.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paula Pileggi Vinha

**ESTRESSE ORGÂNICO E ATIVIDADE ANTI E PRÓ-OXIDANTE NA
QUEIMADURA AGUDA E NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
REPARADORA DE SEQÜELAS DO TRAUMA TÉRMICO**

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

Aprovado em: ____/____/2008

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao **Sandro**, meu amor e meu companheiro, que me apoiou e ficou ao meu lado o tempo todo. Seu incentivo no caminho que escolhi e na aceitação das minhas decisões e indecisões me tornaram uma pessoa melhor e mais feliz. Esta vitória também lhe pertence!

À minha mãe **Vera**, minha inspiração, minha "ídola", meu modelo de comportamento, de profissional, de esposa e de mãe. A saudade que eu tenho dela foi amenizada pela certeza de que permanece continuamente ao meu lado, me dando forças e me incentivando.

Ao meu pai, **Vinha**, que se dedicou integralmente em formatar esta dissertação, e por quem fiz este trabalho. Que ele possa se orgulhar de mim da mesma forma que eu me orgulho dele.

À **Tais** e **Renato**, por me encherem de alegria e colorirem minha vida com o **Lucca**, o **Fábio** e o **Juliano**, sobrinhos maravilhosos.

À **Telma** e **Paulo** que me presentearam com duas princesas "douradas", a **Sofia** e a **Laura**. E em especial à **Profa. Dra. Telma**, que sempre me ouviu e me aconselhou com sabedoria e paciência.

Ao **Pedro** e **Adriana**, que me ensinaram uma forma de amor ilimitada e infinita, quando trouxeram ao mundo, por "duas vezes", o **Paulo**. Uma criança linda, bravamente renascida. Um raio de luz em nossas vidas.

À **Márcia**, pela coragem em conduzir o seu destino e o seu filho **Vitor**. Meu coração atravessa oceanos para estar sempre com vocês. E ao **Rami**, meu muito obrigada, por cuidar destes nossos dois amores.

À **Teresa**, nossa “mãe preta”, amada e adorada, que nos entende como ninguém e sempre ao nosso lado, sem exigir nada em troca.

À **Iracema**, auxiliar persistente e paciente, que continua conosco, cuidando de nossas vidas com carinho.

À **Joana D'arc**, tia/amiga, querida e presente, que muito tem me ajudado.

À **Quiquita**, tia amada do coração, “mãe postiça”, pela confiança em mim, pelo seu ombro amigo e por suas orações efetivas e persistentes.

Aos meus sogros **Paulo Armando** e **Maria Angélica**, por terem colocado no mundo o **Sandro**, meu amor e anjo da guarda. Meu muito obrigada, do fundo do coração.

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, é um dos seus maiores expoentes.

Outras entidades, pela seriedade, honestidade, respeito e apoio à pesquisa e aos pesquisadores, nunca poderão deixar de existir. É o caso da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP.

Sou uma privilegiada por ter cursado Mestrado na primeira, com apoio da segunda.

À ORIENTADORA:

À **Profa. Dra. Selma Freire de Carvalho da Cunha**, por ter me ensinado, com muita paciência e exigência, os primeiros passos para se realizar um trabalho científico. Minha gratidão pela dedicação, paciência e competência demonstradas.

AOS DOCENTES E FUNCIONÁRIOS:

Aos docentes da FMRP-USP, **Prof. Dr. Helio Vannucchi e Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior**, que gentilmente me apoiaram e cederam toda a infra-estrutura necessária para que as análises laboratoriais pudessem ser realizadas. A ambos, o meu mais profundo agradecimento.

Aos funcionários do Laboratório de Nutrição da FMRP-USP, **Guilherme Vanucchi Portari, Livia Simões Ambrósio e Mônica Meirelles**, por toda a colaboração prestada. Definitivamente, sem vocês eu não teria conseguido cumprir a tarefa.

Aos Enfermeiros da Unidade de Queimados: **Enéas Ferreira, Rita de Cássia de Paula Barruffini, Alessandra Dezem Mendes Cologna, Lucia Aparecida Ferreira, Mara Sueli Arrizi Lomastro, Clarinia Maria das Neves Martins de Almeida Santos**. Sem vocês este trabalho não teria sido concretizado.

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.

À escriturária 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.

À Enfermeira da Unidade Metabólica do HCFMRP-USP, **Maria do Rosário Unamuno**, pela dedicação e seriedade com que realiza o seu trabalho. A você e a todos os funcionários da Unidade Metabólica que me acolheram com muito carinho e respeito, os meus eternos agradecimentos.

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:

Às minhas queridas amigas "**brejeiras**", amigas de pouco tempo, mas com grande importância na minha vida e no meu coração. Obrigada pelo ombro amigo e pela força.

Em especial, à grande amiga "**brejeira**" **Fabiana Marques**, que mesmo quando ainda éramos praticamente desconhecidas, e em um momento tão difícil da minha vida, me ajudou sem exigir nada em troca. Você foi uma das pérolas que encontrei nesta trilha da vida. Um ser humano especial e de raro valor. Obrigada, **Fabi**.

À amiga querida **Izabel Arruda**, por todo o auxílio no caminho da pesquisa, e pelos momentos de descontração e diversão que tivemos.

Aos queridos **Beto** e **Silvia**, amigos de longa data, pelas gargalhadas que me proporcionaram e pelos bons momentos que passamos juntos.

À Enfermeira **Clarínia**, da Unidade de Queimados, amiga rara que encontrei pelos corredores da pesquisa. Pessoa valorosa e profissional de extrema competência, que além de me ajudar na pesquisa propriamente dita, ocupou um lugar de destaque no meu coração. Muito obrigada por tudo, amiga. Continue sempre agindo corretamente e amando o que faz. Eu aprendi muito com você.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

Ao **Prof. Dr. Júlio Sérgio 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. Um exemplo para todos nós.

Ao querido **Prof. Dr. Werther Guilherme Marchesan**, profissional de brilho próprio, que dedicou grande parte da sua vida ao atendimento de pacientes vítimas de queimaduras. O grande responsável pelo meu amor e interesse pelas vítimas de queimaduras. Que Deus o abençoe sempre e o fortaleça para continuar a luta que é de todos nós.

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 e trabalhadores 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. Que suas participações possam trazer, em um futuro próximo, benefícios a outros pacientes vítimas de trauma térmico.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Grupo Queimadura: delineamento experimental nos pacientes com trauma térmico agudo 44
- Figura 2.** Delineamento experimental nos pacientes com seqüelas de trauma térmico, em dois momentos do estudo: Pré-Operatório (Grupo Controle) e no Pós-Operatório (Grupo Seqüela)..... 45
- Figura 3.** Esquema utilizado para a determinação da superfície corporal queimada pela Regra de Lund Browder 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Número de casos internados na Unidade de Queimados do HCFMRP-USP, de acordo com a modalidade de tratamento. Ribeirão Preto, 2008	28
Tabela 2.	Variáveis antropométricas, expressas em valores absolutos e porcentagem do ideal (%) nos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.....	58
Tabela 3.	Dados de avaliação da ingestão alimentar dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008	59
Tabela 4.	Dados laboratoriais de avaliação clínica, nos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008	60
Tabela 5.	Dados laboratoriais de avaliação nutricional dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008	61
Tabela 6.	Dados laboratoriais de atividade inflamatória dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008	62
Tabela 7.	Dosagem de vitaminas séricas e substâncias com atividades anti e pró-oxidante em pacientes do Grupo Queimadura e Controle. Ribeirão Preto, 2008.....	63
Tabela 8.	Marcadores de atividade inflamatória nos Grupos Seqüela e Controle. Ribeirão Preto, 2008.....	64
Tabela 9.	Dosagem de vitaminas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidante e de marcadores de atividade inflamatória nos Grupos Seqüela e Controle. Ribeirão Preto, 2008.....	65

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A Protocolo do estudo

APÊNDICE B Avaliação da Frequência Semi-quantitativa da Ingestão de Alimentos

APÊNDICE C Recomendações diárias de ingestão de nutrientes

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO A** Parecer do Comitê de Ética em pesquisa do HC-MRP/USP
- ANEXO B** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para pacientes vítimas de queimaduras recentes)
- ANEXO C** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para pacientes que serão submetidos à cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura)
- ANEXO D** Valores de referência dos diversos exames laboratoriais utilizados no estudo, e realizados no HC e na FMRP-USP
- ANEXO E** Valores de referência das dosagens séricas de vitaminas para adultos

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT / TGP	Alanino transferase / Transaminase Glutâmico Pirúvica
AST / TGO	Aspartato aminotransferase / Transaminase Glutâmico Oxalacética
CB	Circunferência do braço
cm	Centímetro
CMB	Circunferência muscular do braço
CT	Colesterol total
FA	Fosfatase alcalina
Fe	Ferro
GGT	Gama- GT (gama-glutamilttransferase)
GSH	L-g-glutamil-L-cistenilglicina
Hb	Hemoglobina
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HDL-c	HDL colesterol ("High-density lipoprotein")
IMC	Índice de massa corporal
L	Litro
LDL-c	LDL colesterol ("Low-density lipoprotein")
mg	Miligrama
mm³	Milímetro cúbico
ng	Nanograma
nM	Nanomol
PCR	Proteína C reativa
PCT	Prega cutânea triçiptal
pg	Picograma
SCQ	Superfície corporal queimada
TG	Triglicérides
TNF	Fator de necrose tumoral
URe	Unidade de retinol
USP	Universidade de São Paulo
Zn	Zinco
µg	Micrograma

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO

1.1.	Queimadura: definição, evolução e bases do tratamento	27
1.2.	Estresse orgânico	30
1.3.	Mecanismos de reparação tecidual	31
1.4.	Estresse oxidativo	32
1.5.	Substâncias envolvidas na reparação tecidual e na resposta anti e pró-oxidante	33
1.5.1.	Vitamina B ₁₂	33
1.5.2.	Ácido Fólico ou Folato	34
1.5.3.	Vitamina A	34
1.5.4.	Vitamina C	35
1.5.5.	Vitamina E	36
1.5.6.	Glutathione Reduzida (GSH)	37
1.5.7.	Malondialdeído (MDA)	37
1.6.	Justificativa, hipótese e significado do estudo	38

2. OBJETIVOS

2.1.	Objetivos gerais	40
2.2.	Objetivos específicos	40

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1.	Local e aspectos éticos	42
3.2.	Casuística e grupos de estudo	42
3.3.	Delineamento do estudo e comparação entre os grupos	43
3.4.	Avaliação das áreas lesadas pelo trauma térmico ou cirúrgico	46
3.5.	Avaliação antropométrica	48
3.6.	Avaliação da ingestão alimentar	48
3.7.	Coleta e armazenamento de material biológico	49
3.8.	Exames bioquímicos	50
3.8.1.	Vitamina B ₁₂	50
3.8.2.	Ácido fólico	51
3.8.3.	Vitamina A	52
3.8.4.	Vitamina C	53
3.8.5.	Vitamina E	53
3.8.6.	Glutathione reduzida (GSH)	53
3.8.7.	Malondialdeído (MDA)	54
3.9.	Análise estatística	54

4.	RESULTADOS	
4.1.	Caracterização geral da casuística.....	57
4.2.	Comparação entre os dados obtidos no Grupo Queimadura vs Grupo Controle	57
4.2.1.	Avaliação antropométrica	57
4.2.2.	Avaliação da ingestão alimentar.....	58
4.2.3.	Avaliação laboratorial do estado geral	60
4.2.4.	Avaliação laboratorial do estado nutricional	61
4.2.5.	Avaliação do estresse oxidativo e os níveis de anti e pró-oxidantes.....	62
4.3.	Comparação entre os dados obtidos no Grupo Seqüela vs Grupo Controle	63
4.3.1.	Avaliação dos marcadores de atividade inflamatória	63
4.3.2.	Dosagem de vitaminas séricas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidantes.....	64
5.	DISCUSSÃO	
5.1.	Avaliação clínica e nutricional da casuística	67
5.2.	Alterações laboratoriais decorrentes do trauma térmico agudo	69
5.3.	Alterações laboratoriais decorrentes da cirurgia para correção das cicatrizes das queimaduras	74
6.	CONCLUSÕES	
6.1.	O trauma térmico agudo.....	79
6.2.	A cirurgia para correção das cicatrizes das queimaduras.....	79
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
8.	ANEXOS	
9.	APÊNDICES	

RESUMO

Vinha, P. P. Estresse orgânico e atividade anti e pró-oxidante na queimadura aguda e no pós-operatório de cirurgia reparadora de seqüelas do trauma térmico. 103 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.

Introdução: O estresse orgânico decorrente da queimadura é intenso e prolongado. O hipercatabolismo e o hipermetabolismo secundários alteram o sistema de pró e anti-oxidantes. Pela necessidade de reepitelização da área doadora e receptora, a cirurgia reparadora pode desencadear ou perpetuar o estresse oxidativo. **Objetivos:** Em pacientes vítimas de trauma térmico agudo (Grupo Queimadura) e naqueles em pós-operatório de seqüelas de queimaduras (Grupo Seqüela), comparar o estresse oxidativo e os níveis de anti e pró-oxidantes com os obtidos no pré-operatório de pacientes com seqüelas de queimaduras (Grupo Controle). **Casuística e métodos:** O estudo foi conduzido na Unidade de Queimados do HCFMRP-USP. O Grupo Queimadura (n=11) incluiu pacientes com ≤ 48 horas do trauma térmico agudo, SCQ $\geq 10\%$. Os pacientes que necessitaram de correção cirúrgica das seqüelas do trauma térmico, ocorrido ≥ 1 ano (n=8), foram avaliados no pré-operatório (Grupo Controle) e após 48 horas da cirurgia (Grupo Seqüela). Todos os voluntários foram submetidos à antropometria e quantificação da ingestão alimentar. Foi realizada a avaliação laboratorial do estado nutricional, dos marcadores da atividade inflamatória e dos anti e pró-oxidantes. **Resultados:** Em pacientes vítimas de trauma térmico agudo, foi documentado estresse orgânico caracterizado pelo aumento das proteínas de fase aguda como a PCR [8,76 (0,91 – 34,54) vs 0,40 (0,01 – 0,97)mg/dL, p=0,0004] e ferritina (254,45 \pm 84,25 vs 145,10 \pm 88,80ng/mL, p=0,014), além da diminuição da albumina (3,55 \pm 0,65 vs 4,16 \pm 0,26g/dL, p=0,004), da transferrina (110,67 \pm 55,13 vs 238,70 \pm 67,99mg/dL, p=0,0003), do colesterol (126,82 \pm 32,19 vs 193,75 \pm 51,64mg/dL, p=0,002) e triglicérides séricos (95,54 \pm 36,84 vs 168,75 \pm 54,83mg/dL, p=0,003), ferro [30,00 (6,00-73,00) vs 109,00 (70,00 - 252,00) μ g/dL, p=0,0004] e zinco (63,55 \pm 23,34 vs 92,72 \pm 16,65mg/dL, p=0,014). O estresse oxidativo diminuiu os níveis séricos das vitaminas C [0,45 (0,34–1,30) vs 0,93 (0,48 – 1,30)mg/dL, p=0,016], A (1,55 \pm 0,87 vs 3,35 \pm 0,72 μ mol/L, p=0,0002) e da vitamina E (9,49 \pm 3,4 vs 4,96 \pm 1,60 μ mol/g lipídeo, p=0,003). Não houve modificação nos níveis do GSH [40,37 (30,27 – 87,46) vs 49,90 (10,09 – 54,95) μ mol/L, p= 0,48] e do MDA [1,75 (1,15 – 2,74) vs 1,77 (1,62 – 6,82nmol/g proteína), p=0,043]. O procedimento cirúrgico para correção das seqüelas de queimaduras determinou aumento da proteína C reativa [0,40 (0,01 – 0,97) vs 2,53 (0,56 – 4,70)mg/dL, p=0,01], mas não alterou os níveis de anti e pró-oxidantes, exceto a diminuição dos níveis séricos de vitamina A (3,35 \pm 0,72 vs 2,52 \pm 0,90 μ mol/L, p=0,006) **Conclusões:** O estresse orgânico decorrente do trauma térmico agudo diminuiu as respostas anti-oxidantes. Exceto pela queda nos níveis séricos de vitamina A, a cirurgia para correção das cicatrizes das queimaduras acarretou estresse orgânico, sem modificação na resposta anti e pró-oxidante.

Palavras chaves: Queimadura. Cirurgia reparadora. Estresse oxidativo. Anti-oxidantes.

ABSTRACT

Vinha, P. P. Organic stress and anti- and pro-oxidant activity in acute burns and during the postoperative period of surgery for the repair of the sequels of thermal shock. 103 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2008.

Introduction: Organic stress due to burns is intense and prolonged, Secondary hypercatabolism and hypermetabolism alter the pro- and anti-oxidant system. Due to the need for reepithelialization of the donor and recipient areas, reparative surgery can trigger or perpetuate the oxidative stress. **Objectives:** To compare the oxidative stress and the levels of anti- and pro-oxidants in patients victims of acute thermal trauma (Burn Group) and in patients during the postoperative period after surgery for burn sequels (Sequel Group) with those obtained preoperatively in patients with burn sequels (Control Group). **Cases and methods:** The study was conducted at the Burn Unit of HCFMRP–USP. The Burn Group (n=11) consisted of patients studied ≤ 48 hours after acute thermal trauma, SCQ $\geq 10\%$. The patients who required surgical correction of the sequels of thermal trauma suffered ≥ 1 year before (n=8) were assessed during the preoperative period (Control Group) and 48 hours after surgery (Sequel Group). All volunteers were submitted to anthropometry and to quantitation of food intake. Laboratory evaluation of nutritional status, of the markers of inflammatory activity and of the anti- and pro-oxidant levels was performed. **Results:** Organic stress was documented in the patients victims of acute thermal trauma, characterized by an increase of acute phase proteins such as C-reactive protein (CRP) [8.76 (0.91 – 34.54) *vs* 0.40 (0.01 – 0.97) mg/dL, $p=0.0004$] and ferritin (254.45 ± 84.25 *vs* 145.10 ± 88.80 ng/mL, $p=0.014$) and by a reduction of serum cholesterol (126.82 ± 32.19 *vs* 193.75 ± 51.64 mg/dL, $p=0.002$), triglycerides (95.54 ± 36.84 *vs* 168.75 ± 54.83 mg/dL, $p=0.003$), iron [30.00 (6.00 – 73.00) *vs* 109.00 (70.00 – 252.00) $\mu\text{g/dL}$, $p=0.0004$], and zinc (63.55 ± 23.34 *vs* 92.72 ± 16.65 mg/dL, $p=0.014$). Oxidative stress reduced the serum levels of vitamins C [0.45 (0.34–1.30) *vs* 0.93 (0.48 – 1.30) mg/dL, $p=0.016$] and A (1.55 ± 0.87 *vs* 3.35 ± 0.72 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.0002$), and did not modify the levels of vitamin E (9.49 ± 3.4 *vs* 4.96 ± 1.60 $\mu\text{mol/g lipid}$, $p=0.003$) or of the anti-oxidant substance GSH [40.37 (30.27 – 87.46) *vs* 49.90 (10.09 – 54.95) $\mu\text{mol/L}$, $p=0.48$, but caused a fall in MDA [1.75 (1.15 – 2.74) *vs* 1.77 (1.62 – 6.82) nmol/g protein), $p=0.043$]. The surgical procedure for the correction of burn sequels caused an increase in CRP [0.40 (0.01 – 0.97) *vs* 2.53 (0.56 – 4.70) mg/dL, $p=0.01$], but did not change the levels of anti- or pro-oxidants, except for a reduction of serum vitamin A levels (3.35 ± 0.72 *vs* 2.52 ± 0.90 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.006$) **Conclusions:** The organic stress due to acute thermal stress reduced the antioxidant responses. Except for the fall in serum vitamin A levels, reparative surgery for the sequels of burn injury caused organic stress, with no change in the anti- or pro-oxidant response.

Key words: Burn. Reparative surgery. Oxidative stress. Anti-oxidants.

Capítulo 1. INTRODUÇÃO

1.1. Queimaduras: definição, evolução e bases do tratamento

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, atrito ou fricção (PICCOLO et al., 2002). Análises demográficas revelam quatro grupos de indivíduos com alto risco para sofrer queimaduras, sendo as crianças, os idosos, as pessoas com inabilidade motora e aqueles com carência social (PRESS, 1991). As queimaduras por escaldamento são mais comuns em crianças, ocorrendo predominantemente em ambiente doméstico, especialmente na cozinha. Nos adultos, são mais freqüentes as lesões por fogo ou calor direto (MARCHESAN; FARINA Jr., 2003), na grande maioria das vezes, causados por uso inadvertido de álcool e fogo, ou também por tentativas de auto-extermínio. Nos serviços de atendimento especializado, 5% das causas de queimaduras são ocasionadas por descarga elétrica que lesam os tecidos ao longo do trajeto e nas adjacências da passagem da corrente elétrica, embora sua extensão e profundidade inicialmente sejam pouco perceptíveis (PRESS, 1991).

Nos EUA, ocorrem dois a três milhões de queimaduras térmicas a cada ano e cerca de 100 mil pacientes necessitam de internação hospitalar (GUDAVICIENE; RIMDEIKA; ADAMONIS, 2004; WILLEBRAND; WIKEHULT; EKSELIUS, 2005). No Brasil, até o ano de 2006, existiam 56 centros de atendimentos para queimados, número que não atende à demanda estimada de 1 milhão de queimaduras a cada ano (BRASIL, 2005). A Unidade de Queimados Prof. Ferreira-Santos, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) iniciou as atividades de atendimento a pacientes queimados em 1980, prestando atendimento de urgência e emergência, bem como internação hospitalar às vítimas de trauma térmico agudo. Oferece assistência também àqueles pacientes em pós-operatório das seqüelas do trauma térmico e atendimento ambulatorial aos casos de menor gravidade. A Unidade tem capacidade para dez leitos, onde são hospitalizados anualmente cerca de 99 vítimas de trauma térmico agudo e 46 casos de pacientes com seqüelas de queimaduras que necessitam de cirurgia reparadora (Tabela 1).

Tabela 1. Número de casos internados de 1999 a 2007 na Unidade de Queimados do HCFMRP-USP, de acordo com a modalidade de tratamento. Ribeirão Preto, 2008.

ANO	TRAUMA TÉRMICO AGUDO	CIRURGIA REPARADORA
1999	103	38
2000	110	35
2001	93	44
2002	84	24
2003	79	60
2004	92	33
2005	107	52
2006	111	56
2007	111	72
Média anual	99	46

Fonte: Serviço de Revisão de Registro de Pacientes da Unidade de Queimados do HCFMRP-USP, 2008.

A queimadura grave é um dos eventos mais traumáticos e sua morbidade prolongada não é superada por nenhuma outra forma de trauma (PRESS, 1991). Além disso, as vítimas de queimaduras sofrem conseqüências permanentes, podendo resultar em impacto negativo na sua saúde (MARCHESAN; FARINA Jr., 2003). Nas fases iniciais, é priorizada a manutenção de via aérea, a estabilização clínica e a ressuscitação volêmica, de acordo com algoritmos pré-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 (PRESS, 1991; MARCHESAN; FARINA Jr., 2003).

Para cada 1% de superfície corporal queimada (SCQ), é necessário de 1 a 1,5 dias de permanência no hospital. Entretanto, o período de hospitalização para tratamento do trauma térmico agudo representa apenas a sexta parte do tempo total do tratamento do paciente queimado. O trauma térmico grave implica em necessidade de reabilitação pós-operatória, cirurgias reparadoras repetidas e readaptação à vida diária (PRESS, 1991; PICCOLO et al., 2002). 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 co-

morbidades associadas, a frequência dos procedimentos cirúrgicos e a precocidade da assistência nutricional. Em idosos, o estado nutricional comprometido antes do trauma térmico eleva a taxa de infecção e o tempo de hospitalização, diminui a cicatrização das lesões e das áreas doadoras, além de maior mortalidade (DEMLING, 2005).

Mesmo em serviços especializados, 10% dos pacientes evoluem para o óbito, especialmente nos pacientes com mais de 20% de SCQ. 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. 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; WIKEHULT; EKSELIUS, 2005).

Nas queimaduras parciais profundas (2º grau profundo), o tecido regenerado não apresenta as mesmas características da pele normal, desenvolvendo cicatrizes hipertróficas e tecido regenerado inelástico, que resultam em cicatrizes com deformidades estéticas (MARCHESAN; FARINA Jr., 2003). Na queimadura profunda (de 3º grau), a lesão atinge todos os elementos cutâneos, podendo acometer o tecido subcutâneo, fáscia, músculos ou mesmo ossos. A formação de cicatriz fibrótica resulta em bridas e sinéquias cutâneas, perda da atividade funcional do tecido cicatrizado e deformidades estéticas (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005) que podem determinar inúmeros transtornos psicossociais (GUDAVICIENE; RIMDEIKA; ADAMONIS, 2004).

O tratamento tardio das queimaduras visa à reconstrução de áreas seqüeladas para a obtenção de resultados estéticos e funcionais satisfatórios. A cirurgia reparadora para este fim é feita a partir de enxertos de epiderme e parte da derme de tecidos saudáveis do próprio paciente (auto-enxerto cutâneo) ou por meio de retalhos. Na Unidade de Queimados do HCFMRPUSP, a pele doada do couro cabeludo tem sido utilizada sempre que possível, devido à rápida epitelização da área doadora e por ser local onde as manchas serão encobertas pelo crescimento capilar.

1.2. Estresse orgânico

Grandes áreas corporais queimadas produzem distúrbios fisiopatológicos que afetam quase todos os órgãos do corpo humano (PRESS, 1991; MARCHESAN; FARINA Jr., 2003). Após 36 a 48 horas da queimadura grave, manifesta-se um estado hipermetabólico que atinge sua maior intensidade entre o 7º e o 12º dia (MARKO et al., 2003). O estresse orgânico 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 orgânico 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 (SENER et al., 2007; LAM; TIEN; KHOA, 2008).

Na fase aguda do estresse orgânico grave há liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas. Ocorre 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 (CUNHA et al., 1998; CUNHA et al., 2000). Nos pacientes queimados, tais marcadores de resposta inflamatória são úteis na monitorização da intensidade do processo inflamatório sistêmico (GOTTSCHLICH; ALEXANDER; BOWER, 1996).

O hipermetabolismo e o hipermetabolismo podem durar até um ano após o trauma térmico agudo (PRESS, 1991) e dependem, entre outros fatores, da extensão e da profundidade da superfície corporal queimada, da presença de infecções e da eficácia do tratamento inicial (WOLFE, 1996). As necessidades nutricionais associadas ao processo de reparação tecidual determinam déficit da oferta em relação às necessidades de nutrientes, com desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os mecanismos de defesa existentes, potencializando o dano celular (FEOLI et al., 2006). Em vítimas de queimadura, os procedimentos cirúrgicos repetidos implicam em necessidade de reepiteliação, podendo ser fatores desencadeadores ou responsáveis pela perpetuação do estresse oxidativo.

1.3. Mecanismos de reparação tecidual

A reparação tecidual ocorre através da regeneração celular, com a recomposição da atividade funcional ou pela cicatrização com o restabelecimento da homeostasia do tecido. O reparo tissular é um processo complexo que envolve a interação entre células estromais e circulatórias, ativadas por mediadores de natureza química diversa, fragmentos de células e matriz extracelular, microorganismos e por alterações físico-químicas no microambiente da lesão e das áreas a ela circunjacentes.

O tecido lesado sofre infiltração de neutrófilos e monócitos circulantes e migração de células epiteliais, queratinócitos e fibroblastos das áreas adjacentes (CONTRAN; KUMAR; COLLINS, 2001). Os fibroblastos, neutrófilos e monócitos ativados estão implicados na produção de colágeno e deposição de matriz extracelular, angiogênese, cicatrização e reepitelização da região lesada (SINGER; CLARK, 1999). O reparo completo dos tecidos resulta de alternâncias sucessivas de reações anabólicas e catabólicas, envolvendo principalmente os leucócitos. Embora as fases do processo sejam interdependentes e sobrepostas no tempo, didaticamente elas são divididas nas fases: a) inflamatória; b) fibroblástica e de deposição de matriz extracelular e c) de remodelamento (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Na evolução de cada uma destas fases, ocorrem eventos celulares (migração e transmigração celular), tissulares (vasoconstricção, vasodilatação, angiogênese e formação de tecido de granulação) e metabólicos (coagulação e deposição de matriz extracelular). Dependendo da etapa, determinadas células e mediadores possuem relevância mais destacada, como infiltração de macrófagos, fibroplasia e deposição de matriz extracelular, angiogênese, cicatrização e a reepitelização (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Além de suas atividades imunes, os leucócitos estão envolvidos com as reações catabólicas de degradação de tecidos pela produção de proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. As reações anabólicas dos leucócitos envolvem a formação de tecidos pela produção de fatores de crescimento (RICHES, 1996), responsáveis pela recomposição da celularidade regional ou restabelecimento da sua homeostasia pela formação da cicatriz.

1.4. Estresse oxidativo

Em condições normais, existe um sistema equilibrado entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigênio durante o metabolismo aeróbico celular. O estresse oxidativo é definido como um distúrbio no estado de equilíbrio do sistema anti e pró-oxidante (FEOLI, 2006). A produção excessiva de radicais livres pode levar ao dano e morte celular através da oxidação das membranas lipídicas, proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos (WAXMAN, 1996).

Do ponto de vista biológico, os anti-oxidantes são compostos que protegem os sistemas biológicos contra os efeitos deletérios dos processos ou das reações que levam à oxidação de macromoléculas ou estruturas celulares. O sistema de defesa anti-oxidante inclui enzimas como a superóxido desmutase (SOD) e catalase, envolvidas na detoxificação da H_2O_2 e da glutathiona peroxidase (GPx), responsáveis pela quebra dos peróxidos, principalmente os derivados da peroxidação lipídica. Existem ainda os anti-oxidantes não enzimáticos, como os carotenóides, a vitamina E e a glutathiona reduzida (GSH), que possuem papel nos mecanismos de defesa (HALLIWELL, 1992; SONEJA; DREWS; MALINSKI, 2005).

Os diferentes anti-oxidantes podem atuar com modo de ação e intensidade distintos. Teoricamente, os anti-oxidantes podem prolongar a fase de iniciação ou então inibir a fase de propagação, mas não são capazes de prevenir completamente a oxidação (BONORDEN; PARIZA, 1994). Uma das principais conseqüências do estresse oxidativo é a peroxidação lipídica (McBRIDE; KRAEMER, 1999), que ocorre em ácidos graxos poliinsaturados. É iniciada quando um radical hidroxila (OH) captura o átomo de hidrogênio de um carbono metileno da cadeia polialquil do ácido graxo, gerando um radical peroxil. Este produto é altamente reativo e pode combinar-se com outros radicais semelhantes (GATÈ et al., 1999).

A lesão oxidativa aos lipídios e às proteínas pode ser associada com alterações estruturais, funcionais e bioquímicas celulares, resultando em modificação da permeabilidade da membrana e disfunção mitocondrial (HALLIWELL, 1992). A peroxidação de ácidos graxos insaturados causa perda da fluidez, alteração da função secretora e dos gradientes iônicos transmembrana. Além disso, tem sido observada perda da seletividade na troca iônica, com liberação do conteúdo de organelas, formação de produtos citotóxicos, levando à morte celular (McBRIDE; KRAEMER, 1999).

O trauma térmico exige uma ressuscitação volêmica agressiva a fim de restaurar o volume circulante, desencadeando um estresse oxidativo secundário, com perda dos mecanismos endógenos de defesa antioxidante (HORTON, 2003). Nos pacientes vítimas de queimaduras graves, a hipóxia e o choque hipovolêmico favorecem o acúmulo intracelular de hipoxantinas. Com a restauração da perfusão celular, a hipoxantina é oxidada, gerando radicais livres que poderão comprometer a defesa anti-oxidante intrínseca, propagando a injúria inicial (YOUNG et al, 1996; WAXMAN, 1996).

Os fatores agravantes do hipermetabolismo e do hipermetabolismo, documentados após o trauma térmico agudo e secundário à cirurgia reparadora, poderiam criar um distúrbio no equilíbrio do sistema de anti e pró-oxidantes de células intactas (GOMES; SAUNDERS; ACCIOLY, 2005; FEOLI et al., 2006), caracterizando o estresse oxidativo. Teoricamente, estratégias que reduzam a formação de radicais livres, que melhorem as funções orgânicas anti-oxidantes ou que interrompam a cascata inflamatória, podem minimizar as lesões tissulares e favorecer as funções orgânicas.

1.5. Substâncias envolvidas na reparação tecidual e na resposta anti e pró-oxidante

1.5.1. Vitamina B₁₂

Cobalamina é o nome genérico da vitamina B₁₂, que engloba várias substâncias biologicamente ativas, como a cianocobalamina, a hidroxicobalamina e a aquocobalamina. A vitamina B₁₂ é hidrossolúvel e essencial para o funcionamento adequado de todas as células do organismo, especialmente do trato gastrintestinal, tecido nervoso e medula óssea. Junto com o ácido fólico, colina e metionina, a vitamina B₁₂ participa da síntese de ácidos nucleicos. Atua na maturação das hemáceas, na formação da bainha de mielina, está envolvida no metabolismo das gorduras, carboidratos e proteínas, além de associar-se à absorção e ao metabolismo do ácido fólico. Também é essencial para a síntese de metionina e sua deficiência pode elevar os níveis plasmáticos de homocisteína (JORDÃO Jr.; DEMENICE; VANNUCCHI, 2008). Alguns estudos relacionam a administração de vitamina B₁₂ a uma cicatrização mais rápida e eficaz de feridas cirúrgicas e de lesões cutâneas (BAUER, 1998).

1.5.2. Ácido fólico ou folato

O ácido fólico caracteriza-se por ser um composto hidrossolúvel formado por substâncias conhecidas como "pterinas", que englobam o folato e o ácido pteroilglutâmico. O folato é armazenado no fígado e excretado pela urina e bile, na sua forma reduzida. O suprimento adequado de ácido fólico é facilmente obtido através da alimentação, mas as bactérias intestinais também podem sintetizar esta vitamina (JORDÃO Jr.; DEMENICE; VANNUCCHI, 2008). O principal papel das coenzimas ligadas à folacina é a transferência de unidades de carbono para substâncias envolvidas na síntese de DNA, RNA, metionina e serina. O ácido fólico é necessário à conversão de histidina em ácido glutâmico, na formação de células sanguíneas e está envolvido na manutenção dos níveis séricos adequados de homocisteína (JORDÃO Jr.; DEMENICE; VANNUCCHI, 2008).

Seguindo uma lesão térmica, ocorre proliferação celular em tecidos como fígado e mucosa intestinal, com aumento da necessidade de folato para a síntese de DNA das novas células. Nos pacientes queimados, há um aumento da demanda de folato devido a maior proliferação celular nos vários órgãos e tecidos, além das perdas pela exsudação cutânea. Em estudos experimentais, a suplementação de folato estimulou a síntese de DNA em tecidos que sofreram lesões por queimaduras (XIAO-JUN; CHINKES; HERNDON, 2008). O papel do folato na cicatrização das feridas ainda não foi muito bem documentado.

1.5.3. Vitamina A

Os retinóides ou vitamina A são a expressão genérica usada para descrever o retinol e todos os carotenóides com atividade biológica de transretinol. Em geral, a vitamina A se apresenta na forma de ésteres de retinil de cadeia longa. Existem mais de 600 formas de carotenóides na natureza, sendo que aproximadamente 20 têm atividade de pró-vitamina A. Os alfa e beta-carotenos e a beta-criptoxantina representam os mais importantes precursores da vitamina A em humanos (GOMES; SAUNDERS; ACCIOLY, 2005). No organismo, a vitamina A encontra-se nas formas ativas de retinol (álcool), retinaldeído (aldeído) e ácido retinóico (ácido), sendo transportadas no sangue pela proteína transportadora do retinol e pela pré-albumina ou transtirretina. O retinol sofre oxidação reversível à retinaldeído, que se oxida irreversivelmente ao ácido retinóico.

Nos alimentos, a vitamina A está ligada à gordura; no sangue, as proteínas carreadoras estão envolvidas no transporte do retinol. O zinco é indispensável na síntese de proteínas intra-hepáticas que transportam a vitamina A para os tecidos-avos (RONCADA, 2008). A vitamina A é relativamente estável ao calor, sensível à ação do oxigênio e principalmente da luz, pela ação dos raios UV.

A principal e mais conhecida função da vitamina A é participar do processo visual. Pela atividade parcial de vitamina A, o ácido retinóico participa na diferenciação celular, não atuando na visão e na reprodução (RONCADA, 2008). A vitamina A atua na manutenção da pele e das mucosas por participar da diferenciação das células epiteliais e calciformes, bem como no crescimento e na reprodução. Além da sua ação antioxidante (MASCIO; MURPHY; SIES, 1991; GOMES; SAUNDERS; ACCIOLY, 2005), a vitamina A pode influenciar no sistema imunológico e na expressão gênica (RONCADA, 2008). Por atuar na função imune e na epitelização, a vitamina A tem sido recomendada para pacientes queimados na dose de 5000UI para cada 1000kcal (GOTTSCHLICH et al, 1996).

1.5.4. Vitamina C

A vitamina C é conhecida como ácido ascórbico na sua forma reduzida e como ácido dihidroascórbico na sua forma oxidada. Quimicamente, o ácido ascórbico é uma substância branca, hidrossolúvel e cristalina, sendo facilmente oxidada pelo calor, na presença de cobre e de pH alcalino. O ácido ascórbico é absorvido no intestino delgado por mecanismo ativo e provavelmente por difusão. Parece existir um controle dos níveis séricos e teciduais, sendo o seu armazenamento limitado em tecidos como o fígado e o baço. Quantidades ingeridas em excesso são excretadas na urina na forma de ácido oxálico, treônico e dihidroascórbico, substâncias que facilitam o aparecimento de cálculos renais (JORDÃO Jr.; DEMENICE; VANNUCCHI, 2008).

O ácido ascórbico é necessário para produção e manutenção do colágeno, participando na hidroxilação da prolina em hidroxiprolina. É essencial para a oxidação da fenilalanina e da tirosina, para a conversão de folacina em ácido tetra-hidrofólico e para redução do ferro férrico à ferroso no trato intestinal (JORDÃO Jr.; DEMENICE; VANNUCCHI, 2008). Pelo envolvimento na síntese do colágeno e na função imune,

acredita-se que a administração endovenosa de altas doses de vitamina C melhore a cicatrização das lesões (McGREGOR; BIESALSKI, 2006).

Entre suas múltiplas funções, o ácido ascórbico tem a capacidade de ceder e receber elétrons, o que lhe confere um papel essencial como anti-oxidante. É capaz de seqüestrar espécies reativas de oxigênio nos meios intra e extracelulares, regenerar a vitamina E (α -tocoferol) nas membranas biológicas. Assim, é capaz de inativar os potenciais efeitos danosos das nitrosaminas no intestino, proteger o DNA, as proteínas e os lipídeos da oxidação, e preservar o endotélio vascular e as funções cardiovasculares (McGREGOR; BIESALSKI, 2006). Pelo envolvimento na síntese do colágeno e na função imune, acredita-se a administração endovenosa de altas doses de vitamina C melhore a cicatrização das lesões (McGREGOR; BIESALSKI, 2006).

1.5.5. Vitamina E

Vitamina E é o termo genérico adotado para um grupo de oito substâncias encontradas na natureza, com graus variados de atividade vitamínica, fazendo parte de duas séries de compostos: os tocoferóis (α , β , γ e δ) e os tocotrienóis (α , β , γ e δ). Dentre os tocoferóis conhecidos, o α -tocoferol é o mais facilmente encontrado em fontes naturais e tem sido considerado o principal anti-oxidante lipossolúvel de membranas celulares. O fato de ser lipossolúvel confere ao α -tocoferol propriedade de se acumular no interior das membranas e de ser transportado pelas lipoproteínas, especialmente por aqueles de baixa densidade (MACHLIN; BENDICH, 1987).

A principal função oxidante dos tocoferóis é proteger as membranas lipídicas contra os radicais peroxila e alcoxila, derivados da oxidação de ácidos graxos. A vitamina E oxidada produz o radical estável tocoferoxila, que é imediatamente regenerado à vitamina E na presença de ácido ascórbico, glutatona e ácido úrico, interrompendo a reação em cadeia da peroxidação lipídica (LIEBLER, 1993). Outros efeitos fisiológicos do α -tocoferol incluem a alteração da permeabilidade da membrana, melhora na resposta imune, redução de eventos isquêmicos coronarianos e trombóticos (LIEBLER, 1993). Após eventos de isquemia/reperfusão em animais, o α -tocoferol atenua a injúria oxidativa muscular e diminui a formação de edema celular, evidenciando sua ação protetora (NIKI, 1991; SILVA et al., 2005). Não há estudos na literatura sobre a suplementação de vitamina E em pacientes queimados.

1.5.6. Glutathiona reduzida (GSH)

A glutathiona (GSH, L-g-glutamyl-L-cisteylglutathione) é um tripeptídeo contendo cisteína, sendo o tiol não protéico mais abundante nas células dos mamíferos. É considerado o mais importante composto sulfidril intracelular, sendo seu envolvimento conhecido em um grande número de processos funcionais, celulares, principalmente quanto a sua participação em algumas reações de detoxificação. O GSH pode reagir diretamente com alguns compostos tóxicos formando complexos ou participando como substrato em reações de conjugação (JORDÃO Jr. et al., 1998). Por atuar na proteção celular contra mudanças no quadro oxidativo e na defesa contra xenobióticos, concentrações baixas de GSH estão associadas a um maior risco de estresse oxidativo e à ocorrência de infecções oportunistas (BRAY; TAYLOR, 1993; MEISTER, 1995).

Na proteção contra a peroxidação lipídica, o GSH parece estar envolvido em três reações. Primeiro, o GSH é usado como substrato pela glutathiona peroxidase, na eliminação de peróxidos. Segundo, o GSH reduz a forma oxidada da vitamina C, que assim pode atuar, mantendo a vitamina E na sua forma reduzida e funcional. Finalmente, através da glutathiona-S-transferase, pode detoxificar aldeídos reativos como o malondialdeído gerados durante a peroxidação lipídica.

Variações nos níveis de GSH afetam diretamente a síntese de proteínas e de DNA. O GSH pode ser degradado de modo irreversível em situações de estresse oxidativo muito intenso, permanecendo na forma oxidada e não sendo novamente reduzido. Problemas na síntese de glutathiona estão associados a algumas doenças, onde alterações nos seus níveis e nas enzimas que atuam no seu metabolismo podem indicar estresse oxidativo (MEISTER; ANDERSON, 1983).

1.5.7. Malondialdeído – produto da peroxidação lipídica

O processo de peroxidação lipídica é iniciado pela reação de um radical livre com um ácido graxo insaturado e propagado por radicais peroxilas. Resulta na formação de hidroperóxidos lipídicos e aldeídos, tais como o malondialdeído, 4-hidroxinonanal e isoprostanos, que podem ser detectados em amostras biológicas e utilizados para avaliar o estresse oxidativo (LIMA; ABDALLA, 2001). O malondialdeído (MDA) é um dialdeído altamente reativo, é um dos produtos da peroxidação lipídica da membrana. Pode reagir com o grupo amino de proteínas, fosfolipídios ou ácidos nucleicos, induzindo

modificações estruturais das moléculas biológicas, principalmente nas proteínas (McBRIDE; KRAEMER, 1999). Após o trauma térmico, alguns estudos têm correlacionado a lesão celular com níveis aumentados de MDA e de outros produtos da peroxidação lipídica presentes na pele queimada, no plasma e nos pulmões (HORTON, 2003).

1.6. Justificativa, hipóteses e significado do estudo

A resposta metabólica ao trauma e à reparação tecidual alteram o *status* corporal de diversos nutrientes, o que pode influenciar negativamente na evolução clínica de pacientes subnutridos ou não. O estresse oxidativo pode contribuir para a lesão tissular secundária, para a resposta imunológica inadequada e no comprometimento da cicatrização de lesões por trauma térmico agudo em queimados (ROCK et al., 1997). Sabendo-se que as deficiências de algumas vitaminas podem influenciar na capacidade anti-oxidante e na evolução clínica de pacientes queimados, é relevante desenvolver estudos que caracterizem o comportamento de substâncias anti e pró-oxidantes frente a diferentes fatores que desencadeiam o estresse orgânico.

Embora a literatura documente a ocorrência de estresse oxidativo após trauma térmico agudo grave, não têm sido abordados estudos que avaliem a capacidade anti e pró-oxidante decorrente dos procedimentos seqüenciais que envolvem as cirurgias reparadoras de seqüelas de queimaduras. Considerando que o tratamento das queimaduras engloba os cuidados imediatos e uma longa seqüência de procedimentos que visam a readaptação do paciente à vida diária, é importante avaliar o estresse orgânico no pós-operatório de cirurgias reparadoras em pacientes com seqüelas de trauma térmico agudo.

A hipótese do presente estudo é que o trauma térmico agudo e a cirurgia reparadora de seqüelas de queimaduras determinam estresse oxidativo e desequilíbrio do sistema de anti e pró-oxidantes. Caso a hipótese seja verdadeira, fica evidenciada a necessidade de cuidados nutricionais específicos para tais pacientes, com o propósito de melhorar suas evoluções clínicas, minimizando o risco de infecções e melhorando a qualidade da cicatrização do enxerto cutâneo.

Capítulo 2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

Em pacientes vítimas de trauma térmico agudo (Grupo Queimadura) e naqueles em pós-operatório de seqüelas de queimaduras (Grupo Seqüela), comparar o estresse oxidativo e os níveis de anti e pró-oxidantes com aqueles obtidos no pré-operatório de pacientes com seqüelas de queimaduras (Grupo Controle).

2.2. Objetivos específicos

Em pacientes vítimas de trauma térmico agudo (Grupo Queimadura) e naqueles em pré-operatório de seqüelas de trauma térmico (Grupo Controle), comparar:

- a. dados demográficos e de avaliação clínica;
- b. avaliação da ingestão alimentar;
- c. avaliação antropométrica;
- d. parâmetros bioquímicos de avaliação nutricional;
- e. marcadores da atividade inflamatória;
- f. níveis séricos de vitaminas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidante.

Em pacientes com seqüelas de trauma térmico, na ocasião do pré-operatório (Grupo Controle) e após 48 horas da cirurgia para correção das seqüelas da queimadura (Grupo Seqüela), comparar:

- a. marcadores da atividade inflamatória;
- b. níveis de vitaminas séricas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidante.

Capítulo 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 14107/2006 – Anexo A).

A pesquisa foi iniciada após os indivíduos terem tomado conhecimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e concordarem em participar voluntariamente do estudo. Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram o TCLE específico para pacientes vítimas de queimaduras recentes (Anexo B) e TCLE para indivíduos que seriam submetidos à cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura, (Anexo C), que foram apresentados pela pesquisadora responsável, após a admissão hospitalar. Foram mantidas todas as rotinas assistenciais pré-estabelecidas de cuidado aos pacientes na Unidade de Queimados, independente da participação ou não no estudo. A não concordância na participação voluntária no estudo não acarretou qualquer modificação no atendimento e/ou penalização ao paciente.

3.2. Casuística e grupos de estudo

Participaram do estudo, voluntários de ambos os gêneros, internados na Unidade de Queimados para cuidados especializados em trauma térmico agudo (n=11) ou para tratamento cirúrgico de seqüelas de queimaduras (n=8). Nos pacientes vítimas de queimadura aguda (Grupo Queimadura) foram incluídos aqueles que apresentavam superfície corporal queimada maior ou igual a 10% e que pudessem ser avaliados até 48 horas após o evento.

Foram também incluídos no estudo os pacientes com seqüelas de queimaduras que apresentassem lesões cicatriciais com prejuízos funcionais e estéticos e que necessitassem de auto-enxertia cutânea, desde que o evento traumático prévio tivesse ocorrido em um período mínimo de um ano. Tais pacientes foram avaliados em ocasiões

distintas, no pré-operatório (Grupo Controle) e após 48 horas da exérese cirúrgica das lesões e auto-enxerto cutâneo (Grupo Seqüela).

Os critérios de exclusão foram a não concordância na participação voluntária na pesquisa, idade abaixo de 16 anos ou acima de 65 anos, presença de co-morbidades que potencialmente interferissem no metabolismo e no processo de cicatrização como Diabetes Melito, insuficiência hepática, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca Classe Funcional III-IV, além dos pacientes com instabilidade hemodinâmica e em uso de corticosteróides sistêmicos.

3.3. Delineamento do estudo e comparação entre os grupos

Os pacientes vítimas de trauma térmico agudo (Grupo Queimadura) foram avaliados nas primeiras 48 horas do evento traumático, após estabilização clínica. Os procedimentos incluíram a determinação da superfície corporal queimada, na avaliação clínica, antropométrica e da ingestão alimentar, além de procedimentos de coleta de sangue e de urina para exames laboratoriais, conforme protocolo pré-estabelecido (Apêndice A).

Os pacientes que internaram na Unidade de Queimados para serem submetidos à cirurgia reparadora passaram por duas avaliações: a primeira realizada antes da cirurgia (Grupo Controle) e a segunda cerca de 48 h após o procedimento cirúrgico (Grupo Seqüela). Antes da cirurgia foram realizadas as avaliações clínica, antropométrica e da ingestão alimentar, além da coleta de sangue e urina de 24 horas. Após a cirurgia reparadora, foi determinada a superfície corporal lesada e realizada nova coleta de sangue e de urina de 24h para análises bioquímicas (Apêndice A). As Figuras 1 e 2 esquematizam as seqüências dos procedimentos realizados nos voluntários do estudo.

A fim de atender aos objetivos propostos, foram comparados os dados obtidos no Grupo Queimadura com os do Grupo Controle, para documentar o estresse orgânico e oxidativo decorrentes do trauma térmico agudo. Os dados obtidos no pré-operatório (Grupo Controle) foram comparados com os do pós-operatório (Grupo Seqüela), a fim de documentar o estresse oxidativo e as alterações nos níveis de anti e pró-oxidantes em consequência da cirurgia reparadora.

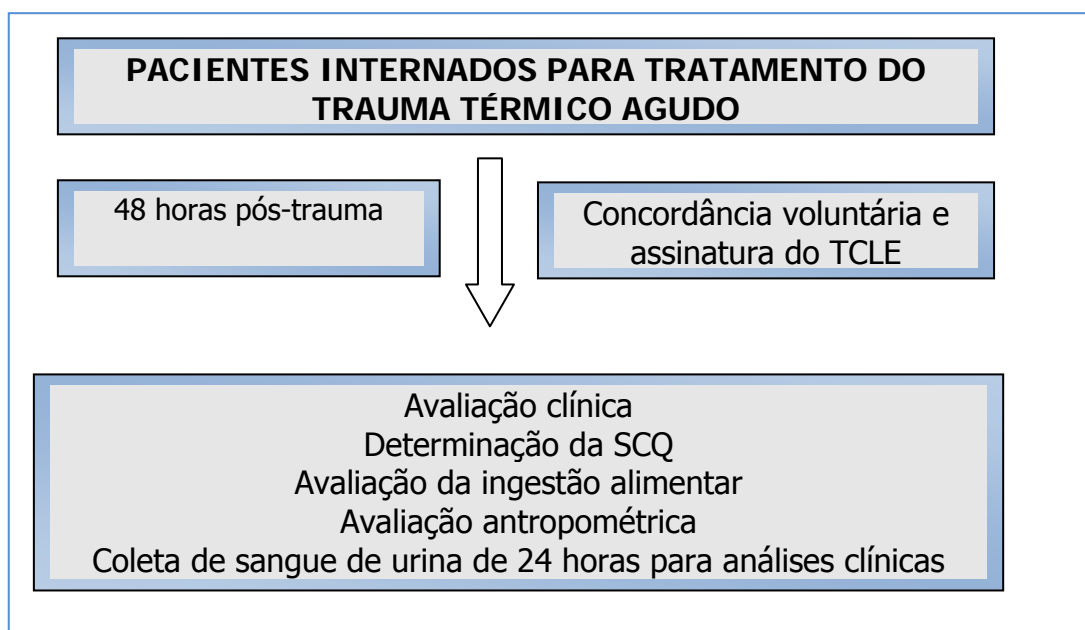


Figura 1. Grupo Queimadura: delineamento experimental nos pacientes com trauma térmico agudo.

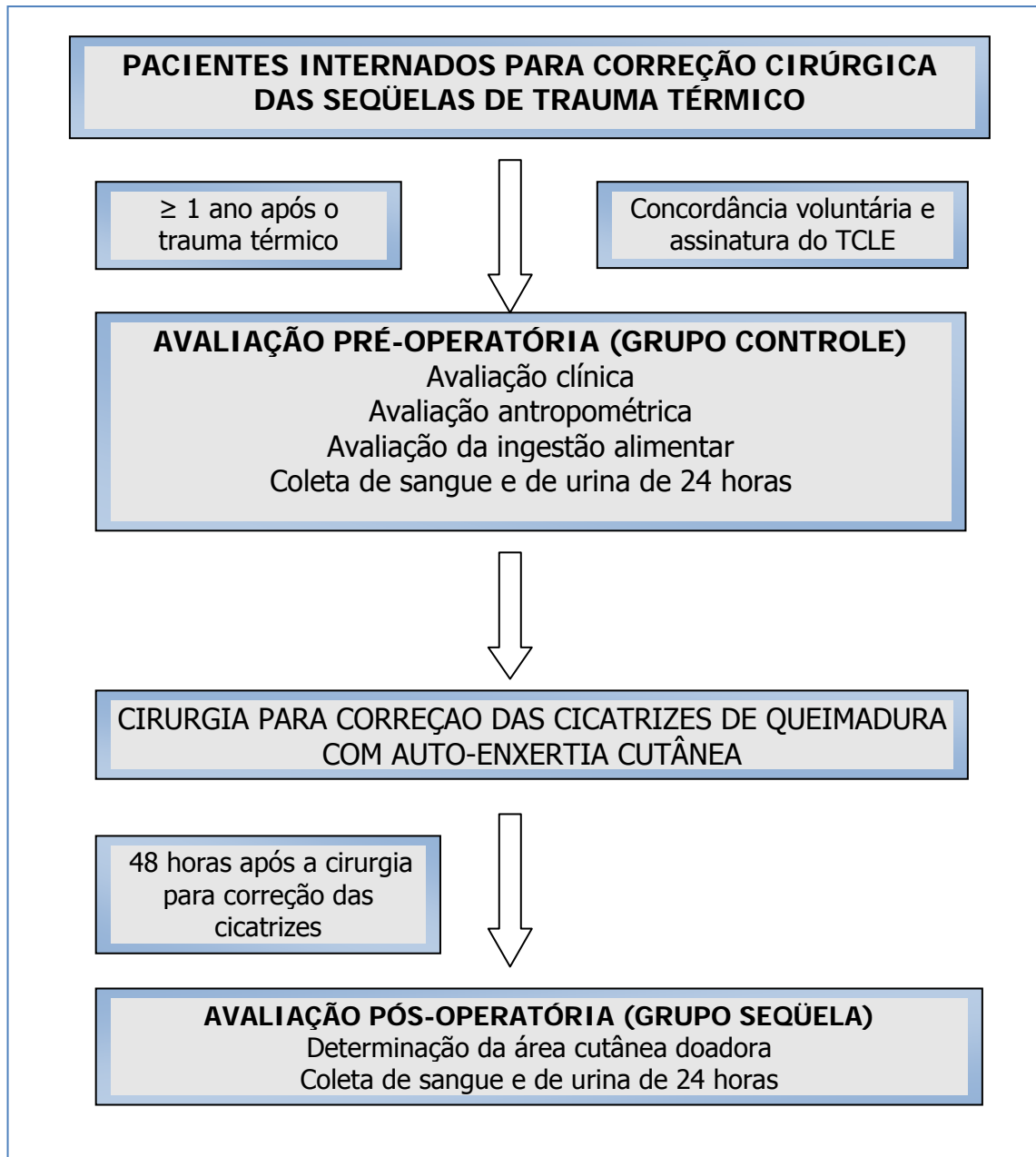


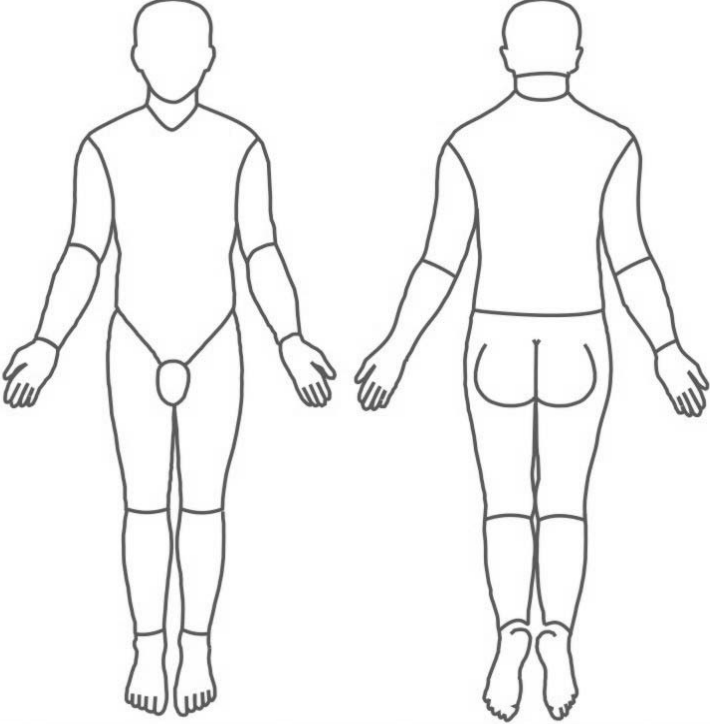
Figura 2. Delineamento experimental nos pacientes com seqüelas de trauma térmico, em dois momentos do estudo: Pré-Operatório (Grupo Controle) e no Pós-Operatório (Grupo Seqüela).

3.4. Avaliação das áreas lesadas pelo trauma térmico ou cirúrgico

No Grupo Queimadura, a determinação da superfície corporal queimada (SCQ) foi feito no momento da admissão hospitalar. Nos pacientes com seqüelas de trauma térmico, a determinação da área lesada foi feita no pós-operatório imediato da cirurgia reparadora, sendo considerada a somatória da superfície cutânea obtida pela exérese da lesão cicatricial, e da área cutânea doadora.

A cirurgia reparadora consistiu na exérese de tecido cicatricial, seguida da auto-enxertia cutânea, através de obtenção de pele sadia do próprio paciente para este fim. A área cutânea doadora freqüentemente era retirada do couro cabeludo do paciente com o auxílio de um dermatomo elétrico Padgett® (Integra Lifesciences Corporate – New Jersey/USA) ou Aesculap® (B. Braun Melsungen AG Division – Melsungen/Germany). Era retirada uma lâmina fina de pele de forma retangular, de comprimento e largura variáveis, dependendo da extensão da área receptora. Se necessário, este enxerto cutâneo sofria um processo de expansão com o auxílio de um expansor cutâneo (Brenner *Medical*, Inc./USA), a fim de cobrir uma maior área lesada ainda maior (enxerto em malha).

Em ambos os Grupos foi utilizada a regra de Lund e Browder (1944), de acordo com a rotina da equipe de Cirurgia Plástica da Unidade de Queimados do HCFMRPUSP. Segundo essa regra, o corpo é dividido em seguimentos que correspondem às porcentagens determinadas de superfície corporal cutânea (Figura 3). Dessa forma, de acordo com o mapeamento da localização da área corporal acometida, foi possível estimar a superfície corporal queimada/lesada com relativa precisão, respeitando as diferenças existentes entre as idades.



ÁREA ↓	IDADE →	<1	1-4	5-9	10-14	15	ADULTO	TOTAL
Cabeça		19	17	13	11	9	7	
Pescoço		2	2	2	2	2	2	
Tronco anterior		13	13	13	13	13	13	
Tronco posterior		13	13	13	13	13	13	
Nádega D.		2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	
Nádega E.		2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	
Genitália		1	1	1	1	1	1	
Braço D.		4	4	4	4	4	4	
Braço E.		4	4	4	4	4	4	
Antebraço D.		3	3	3	3	3	3	
Antebraço E.		3	3	3	3	3	3	
Mão D.		2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	
Mão E.		2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	
Coxa D.		5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½	
Coxa E.		5 ½	6 ½	8	8 ½	9	9 ½	
Perna D.		5	5	5 ½	6	6 ½	7	
Perna E.		5	5	5 ½	6	6 ½	7	
Pé D.		3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	
Pé E.		3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	3 ½	
TOTAL								

Figura 3. Esquema utilizado para a determinação da superfície corporal queimada pela Regra de Lund e Browder (1944) (Ilustração: Sandro Monteneri)

3.5. Avaliação antropométrica

Sempre que possível, os voluntários foram submetidos à antropometria, empregando-se técnicas padronizadas. A estatura foi aferida por meio de haste metálica graduada com comprimento máximo de 2,0 metros e precisão de 0,5 centímetros; o peso corporal foi aferido em balança eletrônica adulto Welmy® W200, com precisão de cem gramas e capacidade para 200 kg, estando o indivíduo de pé, ereto, descalço e com o mínimo de roupa. O índice de massa corporal (IMC) foi determinado pela relação entre o peso e a altura ao quadrado.

O comprimento do braço foi determinado no braço não dominante, com fita métrica milimetrada inextensível, pela distância entre olécrano e acrômio. No ponto médio, foi aferida a circunferência do braço (CB, em centímetro) e a prega cutânea triptal (PCT, em milímetros), usando-se um plicômetro da marca *Lange Skinfold Caliper Technology* (Cambridge Scientific Industries, Maryland, EUA), com graduação de 0 a 60 mm, escala de 1mm e pressão constante de 10g/mm². As medidas foram realizadas em três tomadas e foi considerado o valor médio. A circunferência muscular do braço (CMB = CB – n x PCT, em cm) foi determinada conforme fórmula de Blackburn et al., (1977), onde CB representa a circunferência do braço e PCT a prega cutânea triptal. Os dados antropométricos são expressos em valores absolutos e em porcentagem do ideal, considerando os valores de normalidade de acordo com Jelliffe et al., (1966).

3.6. Avaliação da ingestão alimentar

Foi aplicado o Questionário de Frequência Semi-quantitativa do Consumo de Alimentos (Apêndice B), para obtenção das informações sobre a ingestão alimentar no período de 6 meses prévios. A quantificação da ingestão diária dos alimentos consistiu na determinação de um escore de cada item alimentar consumido. Esse escore foi obtido multiplicando-se o tamanho da porção, expressa em gramas, pela frequência do consumo diário (multiplicado por um), semanal (multiplicado pelo número de vezes na semana e dividido por sete) e mensal (multiplicado pelo número de vezes no mês e dividido por trinta). Para quantificar a porção *per-capita* de óleo, foi registrado o

consumo mensal desse alimento dividido por trinta dias e pelo número de pessoas que fazem refeições na casa (STEFANIK; TRULSON, 1962; CUNHA et al., 1998).

A quantificação da ingestão diária dos nutrientes foi feita utilizando-se o *software* "Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição da UNIFESP versão 2.5a", que contém a composição centesimal de nutrientes da maioria dos alimentos consumidos pela população brasileira. Os valores obtidos na avaliação da ingestão alimentar foram comparados com as recomendações para a faixa etária e gênero (RDI, 2002), conforme mostrados no Apêndice C.

3.7. Coleta e armazenamento de material biológico

A urina obtida da diurese de 24 horas foi coletada em frasco plástico Inpack®, com capacidade para 1 litro, boca larga e tampa de rosca com vedação interna. Antes do início da coleta, foi acrescentado ao frasco 10ml de ácido clorídrico (HCl 6-N). Os frascos foram armazenados em geladeira durante o período de coleta e posteriormente encaminhados ao laboratório. Após determinar o volume total da diurese de 24 horas, foram separadas alíquotas de 10mL, que foram armazenadas em tubos de fundo cônico (Tipo Falcon) e guardados sob refrigeração em congelador a -20°, até o momento da determinação dos níveis urinários de Vitamina C.

O sangue venoso foi colhido de acordo com técnicas padronizadas, sempre que possível em veias cubitais, com a utilização de agulhas e seringas descartáveis, após período de jejum noturno de 12 horas. Foram coletados 10 mL de sangue venoso em tubos a vácuo (tubos BD Vacuttainer®) contendo gel separador com ativador de colágeno, para as análises dos níveis séricos de ferritina, vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina C, MDA e GSH. Coletou-se 10 mL de sangue em tubos à vácuo (tubos BD Vacuttainer®) contendo anticoagulante ácido etileno-diaminotetracético (EDTA) para análise dos níveis séricos das vitamina A e E. Os tubos com as amostras de sangue foram centrifugados a 1000 rpm por 10 minutos a 10°C. Todos os tubos contendo soro ou plasma foram devidamente protegidos da luz e armazenados à temperatura de -70° C até o momento das dosagens laboratoriais.

3.8. Exames bioquímicos

Os dados laboratoriais foram utilizados para a avaliação do estado geral, das condições nutricionais, do processo inflamatório, do *status* vitamínico e do estresse oxidativo, conforme especificado abaixo:

- a) **Avaliação do estado geral:** níveis séricos de glicose, sódio, potássio, cálcio iônico, fósforo, magnésio, uréia, creatinina, bilirrubinas, TGO (transaminase glutâmico oxalacética) ou AST (aspartato transferase), TGP (transaminase glutâmico pirúvica) ou ALT (alanina transferase), fosfatase alcalina, gama-GT (gama-glutamyltransferase) e ácido úrico.
- b) **Avaliação laboratorial do estado nutricional:** níveis séricos de hemoglobina, linfócitos totais, proteínas totais, albumina, transferrina, ferro, zinco, colesterol total e triglicérides.
- c) **Marcadores da atividade inflamatória:** dosagem sérica de proteína C reativa, ferritina e α 1-glicoproteína ácida;
- d) **Dosagem de vitaminas séricas:** vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina A, vitamina C e vitamina E;
- e) **Atividade anti e pró-oxidante:** Glutationa Reduzida (GSH) e Malondialdeído (MDA).

Os parâmetros de avaliação nutricional e os marcadores da atividade inflamatória fazem parte da rotina assistencial de pacientes internados na Unidade de Queimados e foram realizados segundo métodos padronizados pelos Laboratórios Central, de Nutrição e de Pediatria do HCFMRP-USP. As demais análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Nutrição da FMRP-USP. Os valores de referência utilizados nos diversos laboratórios são mostrados nos Anexos D e E.

3.8.1. Vitamina B₁₂

A análise de vitamina B₁₂ foi realizada em Kit IMMULITE® que envolve um imunoenensaio competitivo de fase sólida, de enzimas quimioluminescentes. O método requer a separação da vitamina B₁₂ da amostra das proteínas de transporte por

incubação a 100°C na presença de DTT e KCN. A amostra tratada e o fator intrínseco de suíno foram simultaneamente introduzidos numa unidade de teste, contendo uma pérola de poliestireno revestida com análogo de B₁₂, e foi incubada aproximadamente por 30 minutos a 37°C com agitação intermitente. A fosfatase alcalina marcada antifator intrínseco de suíno foi introduzida e a unidade de teste foi incubada para um novo ciclo de 30 minutos. A enzima conjugada não ligada foi removida por lavagem centrífuga.

Para preparo da solução, as amostras testadas foram pré-tratadas com uma solução de trabalho. Foram utilizados 1000 µL/teste da solução tamponada de Borato-KCN e 20µL/teste da solução de Ditiotreitól. Para o pré-tratamento da amostra, foram pipetados 200 µL da amostra de plasma (ou do ajuste, para a realização da curva de calibração) em um tubo de reação. Para amostra onde se esperou níveis de vitamina B₁₂ acima do limite superior de calibração do doseamento, o plasma foi diluído com o Diluente de Amostra de vitamina B₁₂.

Adicionou-se 1000 µL da solução de trabalho e agitou-se em vórtex. Os tubos foram tampados e colocados em banho-maria a 100°C por 15 a 20 minutos. Em seguida, os tubos foram resfriados num banho-maria à temperatura ambiente, por 5 minutos. Pelo menos 350µL da amostra tratada foram transferidos para uma cubeta de amostra do IMMULITE®. As amostras tratadas foram estáveis à temperatura ambiente (15-28°C) ou refrigeradas a 2-8°C por 1 hora antes da dosagem. Para o método descrito, os valores de referência de Vitamina B₁₂ no soro são 174 - 878 pg/mL.

3.8.2. Ácido fólico

A análise de ácido fólico foi realizada em Kit IMMULITE®, que envolve um método com fervura, competitivo, em fase líquida, marcado com ligante quimioluminescente com proteína de ligação imobilizada *in situ* e um sistema de detecção antiligante. Como princípio do procedimento, tem-se como fase sólida, uma esfera de poliestireno, inserida numa Unidade de Teste, revestida com um anticorpo monoclonal murino específico para a proteína ligante de ácido fólico. Após o procedimento de preparação, tanto a amostra quanto o análogo de ácido fólico marcado com ligante e a proteína de ligação do ácido fólico foram simultaneamente introduzidos na Unidade de Teste e incubados por aproximadamente 30 minutos a 37°C, com agitação intermitente. Durante este tempo, o ácido fólico nas amostras compete com o

análogo de ácido fólico marcado com ligante para uma quantidade limitada de proteína de ligação do ácido fólico, a qual é capturada pelo anticorpo na esfera, sendo o análogo não ligado removido por lavagem centrífuga. Para preparo da solução, as amostras testadas foram pré-tratadas com uma Solução de Trabalho preparada diariamente. Os volumes necessários em microlitros por teste, foram 1000 μ L/teste da Solução Tamponada de Borato-KCN, 20 μ L/teste do Folato marcado com Ligante e 20 μ L/teste da Solução de Ditiotreitól.

Para o pré-tratamento da amostra, foram pipetados 200 μ L da amostra de plasma (ou do ajuste, para a realização da curva de calibração) em um tubo de reação. Para amostra onde se esperava níveis de ácido fólico acima do limite superior de calibração do doseamento, o plasma foi diluído com o Diluente de Amostra de Ácido fólico. Adicionou-se 1000 μ L da Solução de Trabalho e agitou-se em vórtex. Os tubos foram tampados e colocados em banho-maria a 100°C por 15 a 20 minutos. Em seguida, os tubos foram resfriados em um banho-maria à temperatura ambiente por 5 minutos. Pelo menos 350 μ L da amostra tratada foram transferidos para uma cubeta de amostra do IMMULITE®. As amostras tratadas foram estáveis à temperatura ambiente (15-28°C) ou refrigeradas a 2-8°C por 1 hora antes da dosagem. Os valores de referência de ácido fólico no soro, para o método descrito, foram de 3 - 17 ng/mL.

3.8.3. Vitamina A

A análise da vitamina A foi realizada em amostras de plasma por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (Shimadzu, modelo LC10A), com uma coluna tipo C-18 (Shimpack CLC-ODS 4,6 x 25 cm), pré-coluna 4 mm x 1 cm e fluxo de 2,0 mL/min (ARNAUD et al., 1991). O volume de 2 mL de etanol absoluto foi adicionado a uma alíquota de 500 μ L de plasma, seguido de agitação por 2 minutos em vortex. Acrescentou-se 1,0 mL de hexano e após agitação por 2 minutos, o homogenato foi centrifugado por 15 min a 3000 rpm. Uma alíquota de 500 μ L do sobrenadante foi retirada e seca com o auxílio de fluxo de nitrogênio a temperatura ambiente. O resíduo seco foi ressuscitado em 500 μ L de fase móvel metanol/diclorometano/acetonitrila e 20 μ L submetidos à cromatografia com leitura no comprimento de onda de 325 nm. A concentração foi calculada por meio de um padrão externo de retinol.

3.8.4. Vitamina C

A dosagem da Vitamina C foi feita de acordo com as técnicas preconizadas por Bessey (1960), que utiliza reação colorimétrica com 2,4-dinitrofenilhidrazina e posterior leitura espectrofotométrica no comprimento de onda de 520 nm. No preparo da amostra, adicionou-se 4 mL de ácido tricloroacético (5%) a 1 mL de plasma. Após a centrifugação refrigerada por 10 min a 2500 rpm, retirou-se 0,3 mL do sobrenadante para um tubo de ensaio e foi adicionado 0,1 mL do reagente de cor (DTC – dinitrofenilhidrazina+tiouréia+sulfato de cobre). Após 4 horas de reação em banho de água a 37 °C, adicionou-se 0,5 mL de H₂SO₄ a 65%. A leitura foi realizada após 20 min. A concentração de Vitamina C foi realizada por meio de uma curva de calibração.

3.8.5. Vitamina E

A análise da Vitamina E foi realizada em amostras de plasma por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (Shimadzu, modelo LC10A), pela mesma técnica descrita para determinação da Vitamina A. A leitura de Vitamina E foi feita no comprimento de onda 292 nm. A concentração foi calculada por meio de um padrão externo de α -tocoferol (ARNAUD et al., 1991). Os dados de vitamina E são expressos em (μ mol/L) e em μ mol/g lipídeo, corrigidos a partir da divisão dos valores obtidos de vitamina E pelos níveis séricos de colesterol total triglicérides (NAGAYA et al., 1998).

3.8.6. Glutathiona reduzida (GSH)

A glutathiona reduzida (GSH), foi dosada de acordo com a técnica modificada de Sedlack & Lindsay (1968). Para o preparo das soluções, foi utilizado tampão TRIS (hidroximetil aminometano) 1M e pH 8,0, de DTNB (ácido 2-dietilnitrobenzóico) 10mM e EDTA 50mM (ácido etilenodiamino tetra-acético).

Para preparo da Amostra, uma alíquota de 250 μ L de plasma ou soro foi desproteïnizada com 2 mL de etanol absoluto. Após agitação em vórtex a amostra foi centrifugada a 3000 rpm/10 min. O sobrenadante foi coletado em novo tubo e secado à temperatura ambiente com fluxo de nitrogênio. O resíduo foi ressuspensionado com 1 mL de H₂O. Em seguida, adicionou-se 200 μ L de tampão TRIS e 50 μ L de EDTA 50 mM. O tubo foi novamente agitado e lido no comprimento de onda de 420 nm contra branco (1 mL H₂O + 200 μ L Tampão TRIS + 50 μ L EDTA), obtendo a absorbância A1. Após a 1ª

leitura, foi adicionado 25µL de DTNB e seguiu-se nova agitação e os tubos foram deixados à temperatura ambiente por 15 minutos. Após este período foram lidos novamente a 420nm, obtendo a absorbância A2. As concentrações foram obtidas por meio de uma curva padrão de glutathiona nas concentrações de 10, 100, 200, 500 e 1000 µmol/L. Os dados apresentados de GSH são expressos em µmol/L e em nmol/g proteína, corrigidos pela divisão dos valores de GSH pelos níveis séricos de proteínas totais.

3.8.7. Malondialdeído (MDA)

A peroxidação lipídica no plasma foi quantificada pela determinação das Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (SRATB), segundo método preconizado por Buege e Austi (1978). Em um tubo de reação, foram pipetados 500 µL de plasma e 1000 µL de uma solução de TCA-TBA-HCl (ácido tricloroacético 15% - ácido tiobarbitúrico 0,37% - ácido clorídrico 0,25 N). O tubo foi aquecido por 15min em banho-maria fervente e em seguida, resfriado em banho à temperatura ambiente. O tubo foi então centrifugado por 10min a 3000rpm a temperatura ambiente. Retirou-se o sobrenadante, realizando-se sua leitura em espectrofotômetro (DU[®] 640 – Beckman, USA) a 535 nm. A concentração de TBARS é calculada utilizando-se o fator 6,41. Os dados apresentados de MDA são expressos em nmol/L e em 10⁻³nmol/g proteína, corrigidos pela divisão dos valores de MDA pelos níveis séricos de proteínas totais (BERTIN-MAGHIT et al., 2000).

3.9. Análise estatística

Os dados obtidos foram registrados em banco de dados eletrônico EXCEL e analisados pelo programa STATISTICA 6.0. A seleção dos testes estatísticos baseou-se na determinação da normalidade das variáveis, pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors e Shapiro-Wilk, e na dependência ou não da homogeneidade das amostras verificada pelo teste de Levine.

Na comparação dos resultados obtidos entre o Grupo Queimadura e o Grupo Controle foram aplicados testes para amostras independentes; na comparação entre o Grupo Seqüela e Controle utilizou-se testes para amostras dependentes. As variáveis de

distribuição normal foram analisadas por testes paramétricos utilizando o Teste t, para amostras dependentes ou independentes. As variáveis sem distribuição normal foram analisadas pelo teste não paramétrico de Mann Whitney (para amostras independentes) ou de Wilcoxon (para amostras dependentes). Os resultados são expressos como média e desvio padrão, quando a distribuição foi normal; mediana, valores mínimos e máximos mostram os dados cuja distribuição não foi normal. Diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando valor de $p < 0,05$.

Capítulo 4. RESULTADOS

4.1. Caracterização geral da casuística

Foram avaliados 19 pacientes vítimas de queimaduras, sendo 11 por trauma térmico agudo e 8 portadores de seqüelas de queimaduras. Todos os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis, eram provenientes da região de Ribeirão Preto e os principais agentes causadores das queimaduras foram o álcool (50,0%), eletricidade (26,2%) e escaldamento (15,8%).

No Grupo Queimadura, o tempo ocorrido entre o evento traumático e o momento da avaliação foi de 48 horas e a superfície corporal queimada foi de $21,0 \pm 12,8$ cm². Nos voluntários do Grupo Controle, o trauma térmico havia ocorrido há dois anos, variando de um a 21 anos; a superfície corporal lesada cirurgicamente foi de $3,2 \pm 1,5$ cm². Houve pareamento quanto à idade ($34,3 \pm 9,3$ vs. $29,1 \pm 8,1$ anos, $p=0,22$) e na porcentagem de indivíduos do gênero masculino ($81,8$ vs. $50,0\%$, $p=0,14$) entre os Grupos Queimadura e Controle.

4.2. Comparação entre os dados obtidos no Grupo Queimadura vs Grupo Controle

4.2.1. Avaliação antropométrica

Os dados antropométricos são apresentados na Tabela 2, onde se observa que o peso, a estatura, a circunferência do braço e a circunferência muscular do braço foram semelhantes em ambos os grupos e próximos aos valores de normalidade. Entretanto, os valores absolutos e relativos da prega cutânea triptal foram estatisticamente maiores no Grupo Controle.

Tabela 2. Variáveis antropométricas, expressas em valores absolutos e porcentagem do ideal (%), nos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Peso (kg)	64,20 ± 9,94	65,61 ± 9,30	0,76
Estatura (m)	1,69 ± 0,05	1,68 ± 0,09	0,67
IMC (kg/m ²)	22,35 ± 2,88	23,28 ± 2,72	0,48
CB (cm)	27,36 ± 3,77	30,44 ± 2,78	0,09
CB (% do ideal)	93,75 ± 12,99	105,35 ± 9,93	0,07
PCT (mm)	10,0 ± 4,73	20,37 ± 8,78	0,01
PCT (% do ideal)	75,29 ± 31,13	138,52 ± 57,27	0,02
CMB (cm)	24,21 ± 3,43	24,04 ± 1,84	0,90
CMB (%do ideal)	96,87 ± 13,29	99,09 ± 5,63	0,67

4.2.2. Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar, expressa na Tabela 3, evidenciou um consumo estatisticamente maior na ingestão de proteína, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, vitamina C, tiamina, riboflavina, ácido fólico e vitamina B₆ no Grupo Controle, quando comparado com o Grupo Queimadura, e acima das recomendações preconizadas para a faixa etária e gênero (RDA, 1989; RDI, 2000) (Apêndice C).

Tabela 3. Dados de avaliação da ingestão alimentar dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Energia (kcal)	3618,74 ± 1858,62	5763,91 ± 2803,88	0,11
Proteína (g)	100,77 ± 58,63	210,00 ± 107,92	0,04
Lipídeo (g)	129,23 ± 68,74	184,69 ± 48,95	0,09
Carboidrato (g)	374,00 (169,00 – 933,00)	824,36 (285,00 – 1565,15)	0,06
Colesterol (mg)	355,14 ± 254,68	647,92 ± 283,35	0,06
Cálcio (mg)	880,44 ± 623,93	1844,92 ± 656,83	0,01
Fósforo (mg)	1127,61 (706,00 – 2489,66)	2545,90 (1544,03 – 752,63)	0,01
Magnésio (mg)	197,90 ± 94,16	493,74 ± 253,19	0,01
Ferro (mg)	15,05 ± 6,57	32,49 ± 11,38	0,003
Zinco (mg)	10,19 (4,20 a 61,04)	24,44 (11,00 – 65,14)	0,10
Vitamina C (mg)	176,0 (39,6 – 406,61)	375,84 (297,00 – 919,68)	0,04
Niacina (mg)	19,42 ± 10,85	35,64 ± 18,61	0,06
Vitamina A (UR)	1926,56 ± 2311,02	2681,26 ± 1520,76	0,46
Vitamina E (mg)	68,80 (21,00 – 84,63)	22,18 (11,60 – 75,24)	0,16
Vitamina B ₁₂ (µg)	4,44 (0,62 – 95,00)	11,48 (1,66 – 74,41)	0,24
Ácido fólico (mg)	241,60 ± 92,86	685,71 ± 305,15	0,003
Vitamina B ₆ (mg)	1,85 ± 0,75	3,81 ± 1,85	0,03

4.2.3. Avaliação laboratorial do estado geral

Os dados laboratoriais de avaliação clínica (Tabela 4) mostram que os indivíduos apresentaram função renal e valores de eletrólitos dentro da faixa de normalidade. No Grupo Queimadura, os valores séricos de uréia, sódio, potássio, fósforo, magnésio e ácido úrico foram estatisticamente menores; também foi observada neste grupo uma tendência à elevação nos níveis séricos de glicemia, TGP e de bilirrubinas totais, embora tais valores permanecessem dentro da normalidade.

Tabela 4. Dados laboratoriais de avaliação clínica, nos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Glicemia (mg/dL)	108,54 ± 22,57	91,66 ± 12,58	0,075
Uréia (mg/dL)	20,63 ± 8,10	28,30 ± 7,50	0,051
Sódio (mg/dL)	135,62 ± 3,96	139,16 ± 2,12	0,035
Potássio (mg/dL)	3,80 ± 0,28	4,37 ± 0,25	0,0003
Cálcio iônico (mg/dL)	1,19 ± 0,05	1,21 ± 0,078	0,44
Fósforo (mg/dL)	2,62 ± 0,53	4,17 ± 0,23	0,0001
Magnésio (mg/dL)	1,32 ± 0,15	1,60 ± 0,16	0,0035
Ácido úrico (mg/dL)	3,75 ± 1,01	5,18 ± 0,88	0,008
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	215,00 (134,00-356,00)	215,50 (188,00-488,00)	0,48
ALT/TGP (U/L)	22,00 (8,00- 48,00)	9,00 (5,00 - 32,00)	0,07
AST/TGO (U/L)	22,00 (14,00-216,00)	14,50 (8,00-32,00)	0,11
FA (U/L)	141,00 (105,00-199,00)	191,00 (128,00-198,00)	0,28
Gama- GT (U/L)	28,54 ± 12,72	31,20 ± 10,99	0,693
Bilirrubina total (mg/dL)	0,70 (0,30-1,60)	0,50 (0,30-1,40)	0,07
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,20 (0,00 - 0,20)	0,10 (0,10-0,20)	0,36

4.2.4. Avaliação laboratorial do estado nutricional e do estresse orgânico

O trauma térmico agudo alterou de forma significativa as variáveis de avaliação laboratorial do estado nutricional (Tabela 5), com diminuição das proteínas séricas circulantes (proteínas totais, albumina, transferrina), além da diminuição dos lipídeos e minerais séricos, como ferro e zinco. Paralelamente, houve aumento da Proteína C Reativa e da ferritina, que são proteínas de fase aguda (Tabela 6), evidenciando um maior estresse oxidativo nos pacientes agudamente queimados (Grupo Queimadura).

Tabela 5. Dados laboratoriais de avaliação nutricional dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Proteínas totais (g/dL)	5,44 ± 1,05	6,69 ± 0,57	0,011
Albumina (g/dL)	3,55 ± 0,65	4,16 ± 0,26	0,004
Transferrina (mg/dL)	110,67 ± 55,13	238,70 ± 67,99	0,0003
Hemoglobina (g/dL)	14,59 ± 2,79	13,85 ± 2,10	0,54
Linfócitos totais (10 ³ /mm ³)	2051,18 ± 847,98	2519,87 ± 776,49	0,23
Colesterol total (mg/dL)	126,82 ± 32,19	193,75 ± 51,64	0,002
Triglicérides (mg/dL)	95,54 ± 36,84	168,75 ± 54,83	0,003
HDL-c (mg/dL)	38,91 ± 12,17	38,35 ± 7,29	0,91
LDL-c (mg/dL)	63,00 (46,00-139,00)	108,50 (78,00-186,00)	0,005
Ferro (µg/dL)	30,00 (6,00-73,00)	109,00 (70,00-252,00)	0,0004
Zinco (mg/dL)	63,55 ± 23,34	92,72 ± 16,65	0,014

Tabela 6. Dados laboratoriais de atividade inflamatória dos pacientes do Grupo Queimadura e do Grupo Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Proteína C reativa (mg/dL)	8,76 (0,91 – 34,54)	0,40 (0,01 – 0,97)	0,0004
Ferritina (ng/mL)	254,45 ± 84,25	145,10 ± 88,80	0,014
α1glicoproteína ácida (mg/dL)	116,88 ± 36,02	84,14 ± 35,70	0,09

4.2.5. Avaliação do estresse oxidativo e dos níveis de anti e pró-oxidantes

A Tabela 7 retrata que o Grupo Queimadura apresentou menores níveis séricos de ácido fólico, vitamina C, vitamina A e MDA enquanto que as alterações nos valores de vitamina B₁₂, vitamina E e GSH foram semelhantes nos dois grupos de estudo. Não houve diferença estatística (p=0,26) nos valores de vitamina C urinária entre os voluntários do Grupo Queimadura [(964,45 ± 813,50) mmol/24 horas], quando comparados com o Grupo Controle [(521,61 ± 210,81) mmol/24 horas]

Tabela 7. Dosagem de vitaminas séricas e substâncias com atividades anti e pró-oxidantes em pacientes do Grupo Queimadura e Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Queimadura (n=11)	Controle (n=8)	
Folato (ng/mL)	5,12 ± 1,69	7,31± 1,39	0,008
Vit B ₁₂ (pg/mL)	306,00 (179,00 – 890,00)	302,50 (198,00 – 742,00)	0,93
Vit C (mg/dL)	0,45 (034 – 1,30)	0,93 (0,48 – 1,30)	0,016
Vit E (µmol/L)	21,27 ± 9,92	17,08 ± 3,73	0,27
Vit E (µmol/g lipídeo)	9,49 ± 3,40	4,96 ± 1,60	0,003
Vit A (µmol/L)	1,55 ± 0,87	3,35 ± 0,72	0,0002
GSH (µmol/L)	40,37 (30,27 – 87,46)	49,90 (10,09 – 54,95)	0,48
GSH (nmol/g proteína)	698,53 (461,72 – 1650,25)	750,21 (136,38 – 872,14)	0,69
MDA (nmol/L)	1,04 (0,75 – 1,39)	1,26 (1,07 – 4,30)	0,007
MDA (nmol/g proteína)	1,75 (1,15 – 2,74)	1,77 (1,62 – 6,82)	0,43

4.3. Comparação entre os dados obtidos no Grupo Seqüela vs Controle

4.3.1. Avaliação dos marcadores de atividade inflamatória

Após o procedimento cirúrgico houve aumento dos níveis de PCR, que se mostrou um marcador sensível para avaliar o estresse orgânico secundário à cirurgia para correção das seqüelas do trauma térmico (Tabela 8). A cirurgia reparadora das cicatrizes das queimaduras não determinou alterações nos níveis de α 1-glicoproteína ácida e ferritina.

Tabela 8. Marcadores de atividade inflamatória nos Grupos Seqüela e Contole. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Seqüela (n=8)	Controle (n=8)	
Proteína C reativa (mg/dL)	2,53 (0,56 – 4,70)	0,40 (0,01 – 0,97)	0,01
α 1-glicoproteína ácida (mg/dL)	75,60 \pm 56,89	72,5 \pm 36,04	0,82
Ferritina (ng/mL)	145,10 \pm 88,80	201,82 \pm 117,61	0,29

4.3.2. Dosagem de vitaminas séricas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidantes

Exceto pela diminuição nos níveis séricos de vitamina A, após o procedimento cirúrgico, os voluntários do Grupo Seqüela apresentaram níveis séricos normais das demais vitaminas (Tabela 9), bem como dos valores de vitamina C urinária [(521,61 \pm 210,810 mmol/24 horas] *vs* [(643,16 \pm 286,23) mmol/24 horas, $p=0,31$]. A cirurgia reparadora não acarretou alteração na concentração sérica do MDA e do GSH, que se mantiveram estáveis.

Tabela 9. Dosagem de vitaminas e de substâncias com atividade anti e pró-oxidantes e de marcadores de atividade inflamatória nos Grupos Seqüela e Controle. Ribeirão Preto, 2008.

	GRUPOS DE ESTUDO		Valor de p
	Seqüela (n=8)	Controle (n=8)	
Folato (ng/mL)	6,95 ± 2,65	7,31 ± 1,39	0,58
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	231,00 (128,00 – 637,00)	302,50 (198,00 – 742,00)	0,72
Vitamina A (µmol/L)	2,52 ± 0,91	3,35 ± 0,72	0,006
Vitamina E (µmol/L)	14,04 ± 5,04	17,08 ± 3,73	0,12
Vitamina E (µmol/g lipídeo)	3,90 ± 1,15	4,96 ± 1,60	0,10
Vitamina C (mg/dL)	0,88 ± 0,28	0,92 ± 0,27	0,63
Vitamina E (µmol/g lipídeo)	4,96 ± 1,60	3,90 ± 1,15	0,10
GSH (µmol /L)	45,04 ± 14,07	42,61 ± 17,43	0,57
GSH (nmol/g proteína)	684,20 ± 232,86	651,83 ± 273,41	0,60
MDA (nmol/L)	1,45 (0,01 – 8,67)	1,26 (1,07 – 4,3)	1,00
MDA (nmol/g proteína)	1,77 (1,62 – 6,82)	2,75 (0,01 – 13,76)	1,00

Capítulo 5. DISCUSSÃO

5.1. Avaliação clínica e nutricional da casuística

Por ter sido conduzido em uma unidade especializada para tratamento de queimaduras e contar com assistência de equipes de cirurgiões plásticos, de enfermagem, de nutrólogo e de nutricionista, houve padronização nos procedimentos assistenciais. Embora atendesse às necessidades individuais, os cuidados aos pacientes foram uniformes, o que pode ter contribuído para a obtenção de resultados confiáveis. Os sujeitos da pesquisa estavam pareados para a idade e gênero, prevalência de tabagismo, doenças de base e uso de medicamentos, de forma que os resultados obtidos não podem ser atribuídos às eventuais diferenças na casuística.

Os dados da avaliação clínica e nutricional sofrem alterações em função da persistência e intensidade do estresse orgânico e são intensificados pela infecção secundária e pelos inúmeros procedimentos cirúrgicos de desbridamentos e enxertias (VINHA; CUNHA, 2008). A coleta de dados em período de 48 horas do trauma térmico agudo ou do procedimento cirúrgico parece ter sido suficiente para evitar a associação de complicações infecciosas, que poderiam agravar o estresse orgânico e oxidativo, dificultando a interpretação dos resultados.

Nos indivíduos com seqüelas de queimaduras e que seriam submetidos à cirurgia reparadora das cicatrizes, o período superior a um ano do evento traumático foi fundamental para eliminar interferência do estresse orgânico causado pela queimadura, já que a literatura documenta duração prolongada destas alterações. Assim, tais voluntários puderam ser caracterizados como controles, por estarem metabolicamente recuperados da lesão térmica prévia.

Embora muitos autores determinem a gravidade do quadro pela extensão da superfície corporal lesada, não há métodos precisos para se determinar a superfície corporal queimada e a área lesada cirurgicamente. Os voluntários não foram classificados quanto à gravidade do quadro, visto que este pode sofrer interferência de inúmeros fatores como o agente causador da queimadura, a extensão da área queimada, sua localização e também sua profundidade.

Mesmo com as dificuldades e limitações na avaliação dos pacientes queimados, o presente estudo abrangeu um conjunto de dados pertinentes à avaliação do estado nutricional. Os dados de avaliação antropométrica evidenciaram que o peso, a estatura, a circunferência do braço e a circunferência muscular do braço foram semelhantes em

ambos os grupos de estudo. Entretanto, os valores absolutos e relativos da prega cutânea tricipital foram estatisticamente maiores no Grupo Controle, indicando um aumento da gordura corporal. Tais dados são compatíveis com o maior ingestão de nutrientes nos indivíduos que aguardavam a cirurgia para correção das cicatrizes, que atribuímos à orientação alimentar médica e/ou de nutricionista, além da diminuição da atividade física devido às restrições impostas no período de recuperação do trauma térmico agudo.

Vários fatores dificultam a interpretação dos dados antropométricos, como as lesões cutâneas, os curativos oclusivos, a retenção hídrica, entre outros (VINHA; CUNHA, 2008). Além disso, as lesões cutâneas decorrentes da queimadura dificultam a realização das técnicas de antropometria, de forma que a avaliação completa não foi possível em todos os pacientes. O balanço entre a oferta e a excreção de nutrientes tem sido considerado um bom método para avaliar a taxa de anabolismo e catabolismo em diferentes situações clínicas. Entretanto, os pacientes queimados apresentam perdas exsudativas e sanguíneas que inviabilizam tal método de avaliação (BERGER et al., 2007).

Embora os níveis plasmáticos de algumas vitaminas e minerais-traço estejam freqüentemente baixos à admissão na unidade de cuidados intensivos, a maioria dos pacientes é presumidamente saudável e sem deficiências de micronutrientes antes do trauma agudo (BERGER et al., 1996), o que na maioria dos estudos não é documentado. Neste contexto, a avaliação do padrão de ingestão alimentar habitual pode fornecer informações que permitem inferir sobre o estado nutricional prévio ao trauma térmico. Muitas vezes, existe dificuldade na avaliação da ingestão alimentar em pacientes vítimas de trauma térmico agudo, pela presença de dor ou quadro confusional persistentes. No presente estudo, não foi possível realizar a avaliação da ingestão alimentar em 4 voluntários, pelo quadro agudo de abstinência alcoólica e/ou por incluir moradores de rua que não tinham padrão alimentar definido. Nos demais voluntários, foi aplicado o Questionário de Freqüência Semi-Quantitativa de Alimentos, que tem se mostrado como um método mais fidedigno ao padrão alimentar usual.

Todos os participantes do estudo apresentaram função renal e valores de eletrólitos dentro da faixa de normalidade, embora os valores séricos de uréia, sódio, potássio, fósforo, magnésio, cálcio iônico e ácido úrico fossem menores nos pacientes vítimas de trauma térmico agudo. A exsudação cutânea e a reposição volêmica vigorosa

após o trauma térmico podem justificar os menores níveis séricos de sódio, potássio, cálcio iônico, fósforo e magnésio, documentados no Grupo Queimadura.

Em geral, a ressuscitação volêmica após o trauma térmico emprega grandes quantidades de cristalóides, o que resulta em hemodiluição, podendo reduzir os níveis de eletrólitos séricos (YOUNG et al., 1996). Além disso, os menores níveis de eletrólitos em relação ao Grupo Controle (embora estes estivessem nos limites da normalidade) podem ser secundários ao estresse orgânico, conforme documentado em diversas situações clínicas. Em contrapartida à aderência plaquetária e neutrofílica na microvasculatura (HORTON, 2003), o trauma térmico altera a permeabilidade microvascular, levando ao extravasamento de fluidos e proteínas do compartimento intravascular para o espaço intersticial. A hipoalbuminemia, associada à resposta de fase aguda, determina distúrbios hidroeletrólíticos, parcialmente atribuídos à retenção hídrica, secreção inapropriada do hormônio anti-diurético e por perdas renais e extra-renais (CUNHA et al., 1998; CUNHA^a et al., 1999; CUNHA^b, et al., 1999).

O ácido úrico é considerado uma substância com atividade anti-oxidante, reduzindo os radicais livres e o oxigênio singlete. Na presença de hematina ou metahemoglobina, o ácido úrico também pode ser oxidado por peróxido de hidrogênio, sendo tão efetivo quando o ácido ascórbico na prevenção da peroxidação lipídica (AMES et al., 1981). Assim, é provável que o estresse oxidativo desencadeado pelo trauma térmico agudo esteja implicado nos baixos níveis de ácido úrico observado nos pacientes queimados.

5.2. Alterações laboratoriais decorrentes do trauma térmico agudo

O estresse orgânico decorrente do trauma térmico agudo pôde ser documentado pelo aumento das proteínas de fase aguda (PCR e ferritina) e pela redução dos níveis séricos das proteínas circulantes (proteínas totais, albumina, transferrina), dos lipídeos (colesterol total, LDL-c e triglicérides) e dos minerais (ferro e zinco).

Os menores valores de proteínas séricas estão de acordo com os dados da literatura conduzidos com indivíduos vítimas de trauma térmico agudo (HERNDON; TOMPKINS, 2004). Em situações de estresse orgânico, os mecanismos envolvidos na hipoalbuminemia são a hemodiluição (BERTIN-MAGHIT et al., 2000), a diminuição da

síntese hepática de albumina, o desvio da síntese para a produção de proteínas de fase aguda e o extravasamento capilar sistêmico (CUNHA et al., 1997; CUNHA et al., 1997). Paralelamente, ocorre aumento de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa e a ferritina, implicadas neste processo, decorrentes das alterações neuro-humorais, imunológicas e metabólicas, mediadas, entre outros fatores, por interleucinas (CUNHA et al., 1998).

Tem sido descrita queda de cerca de 55% nos níveis séricos de colesterol relacionada à resposta de fase aguda concomitante à infecções e aos estados inflamatórios (GORDON et al., 1996; GORDON et al., 2001), intervenções cirúrgicas (LINDH; LINDHOLM; ROSSNER, 1986), traumas, queimaduras (COOMBES; SHAKESPEARE; BATSTONE; 1980), neoplasias (GORDON et al., 1996) e na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (FRAUNBERGER et al., 1999; GIOVANNINI et al., 1999; DUNHAM; FEALK; SEVER III, 2003). Enquanto que a convalescença clínica está implicada com a melhora da hipocolesterolemia, 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 (GORDON et al., 1996; GORDON et al., 2001; DUNHAM et al., 2003). Ainda não está bem definido se as dosagens séricas de colesterol podem ser interpretadas como um fator prognóstico indicativo de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos ou como um marcador biológico de infecção sistêmica (DUNHAM; FEALK; SEVER III, 2003).

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). As hipóteses para explicar a hipocolesterolemia após o trauma térmico agudo 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).

Apesar dos sinais clínicos das deficiências de minerais traço ocorrerem em estágios mais tardios, após o trauma térmico as deficiências bioquímicas são detectadas precocemente. Em modelo experimental, os animais apresentaram diminuição dos níveis séricos de zinco no primeiro dia após o trauma térmico (AGAY et al., 2005). Em humanos, tem sido documentada uma acentuada depressão nos níveis de zinco, cobre e

selênio na primeira semana após o trauma térmico (BERGER; CHIOLERO, 1995) que permanecem até que as lesões estejam cicatrizadas. As perdas exsudativas determinam redução de 10% no conteúdo corporal de zinco e são agravadas pelo sangramento secundário às cirurgias. Além da perda cutânea, os minerais podem ser seqüestrados para o interstício ou excretados por via urinária, justificando os baixos níveis séricos (BERGER; SHENKIN, 2006; BERGER et al., 2007).

Bertin-Maghit e colaboradores (2000) também atribuem a queda do zinco à hipoalbuminemia secundária ao estresse orgânico decorrente da queimadura. Em diversas situações clínicas que cursam com estresse orgânico é documentada a redução nos níveis séricos de minerais como o ferro (MONTEIRO et al., 2000) e o zinco (BERGER; SHENKIN, 2006; BERGER et al., 2007). Após a queimadura, a concentração plasmática dos minerais parece ter pouca relação com os seus níveis teciduais devido à redistribuição hídrica que ocorre na resposta de fase aguda (GAETKE et al., 1997; SHENKIN, 1995). Neste contexto, a redução nos níveis séricos de ferro e zinco é ocasionada por mudanças nas concentrações de proteínas tissulares específicas e controladas por citocinas, em especial a interleucina 1 (IL-1), o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina 6 (IL-6) (SHENKIN, 1995; GOTTSCHLICH et al., 1990.)

Além dos menores níveis séricos de ácido fólico, no presente estudo as vitaminas consideradas anti-oxidantes, como as vitaminas E, C e A, foram menores nos indivíduos após a queimadura. Por ser uma vitamina hidrossolúvel, os menores níveis de folato após o trauma térmico agudo podem ser decorrentes das perdas pela lesão cutânea. É provável que tenha havido um aumento no consumo do folato, que é um nutriente envolvido em inúmeras reações metabólicas, incluindo a síntese de purinas para a formação do DNA, necessária para a proliferação celular na lesão cutânea (ZHANG; CHINKES; HERNDON, 2008).

Existem evidências suficientes de que a queimadura, independente da ocorrência de complicações como a sepse, leva a uma diminuição da capacidade anti-oxidante tecidual e um aumento nas lesões tissulares peroxidativas. Apesar das inúmeras dificuldades na mensuração de espécies reativas de oxigênio geradas após a injúria térmica, é possível mostrar seu envolvimento na oxidação através do aumento dos produtos finais da peroxidação lipídica ou da diminuição das substâncias com atividade anti-oxidantes (BERTIN-MAGHIT et al., 2000). Por provável depleção secundária à intensa atividade anti-oxidante, ocorre uma redução drástica nos níveis de vitamina A

logo após o trauma térmico, que permanece por um período superior a 30 dias (PINTAUDI et al., 2000).

A transtirretina e a proteína transportadora do retinol são responsáveis pelo transporte plasmático da vitamina A. (KANAI; RAZ; GOODMAN, 1968). O estresse orgânico determina diminuição destas proteínas transportadoras (BAETEN et al., 2004; TANUMIHARDJO, 2004), pelos mesmos mecanismos que levam à diminuição dos níveis séricos de albumina e de ferritina. Assim, a queda observada nos níveis séricos de vitamina A após o trauma térmico pode ser decorrente da redução na concentração da transtirretina e da proteína ligadora do retinol (BAETEN et al., 2004; TANUMIHARDJO, 2004). Além da síntese hepática, a transtirretina é também secretada e estocada no tecido adiposo (TSUTSUMI et al., 1992). No presente estudo, é possível que a queda nos valores séricos de vitamina A reflitam também uma diminuição nos níveis séricos de lipídeos, por estarem relacionados com o transporte desta vitamina.

Foram observadas diminuições nos níveis séricos das vitaminas C e E, em concordância com os resultados obtidos na Resposta de Fase Aguda ou Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (GOODE et al., 1995). Quando associadas à sepse, a queimadura determina maior queda na atividade da catalase hepática, nos níveis de vitamina C e nos níveis de vitamina E (LaLONDE et al., 1997). O sinergismo entre as vitaminas C e E é mencionado na literatura (BARBOSA et al., 2007). Bertin-Maghit e colaboradores (2000) observaram que houve redução nos níveis séricos de vitamina E já no 1º dia após a queimadura, sendo que os valores mantiveram-se estáveis até o 5º dia do estudo; a diminuição nos níveis séricos de vitamina C foi documentada no 1º dia e acentuou-se no 5º dia. O consumo da vitamina C como substância anti-oxidante direta ou como substância regeneradora da vitamina E pode justificar tais diferenças. Por ser uma vitamina hidrossolúvel, é possível que tenha havido perdas cutâneas do ácido ascórbico (BERGER et al., 2007), enquanto que a vitamina E, por ser lipossolúvel, foi relativamente preservada.

No presente estudo, os dados relacionados à vitamina E foram apresentados em valores absolutos e corrigidos pelos níveis séricos de lipídeos (colesterol total e triglicérides). Embora muitos autores apresentem os resultados em valores absolutos, a partir de um estudo realizado com regressão múltipla com indivíduos saudáveis, Nagaya e colaboradores (1998) recomendam a correção da vitamina E para os lipídeos

circulantes. Assim, a redução dos níveis de lipídeos séricos nos pacientes do presente estudo pode ter contribuído para a diminuição da vitamina E, após a devida correção.

No presente estudo não houve alteração nos níveis séricos de glutathiona reduzida após trauma térmico agudo ou após a cirurgia para correção das cicatrizes das queimaduras. A lesão térmica por inalação determinou queda nos níveis séricos de glutathiona após 30 minutos do evento (LaLONDE et al., 1996). Agay e colaboradores (2005) mostraram que 24 horas após o estresse oxidativo determinado pela queimadura, ocorre diminuição da atividade da glutathiona peroxidase (GPx). Em diversos estudos, existem diferenças metodológicas na gravidade da lesão e entre o tempo do trauma térmico e a obtenção de amostras de sangue para determinação do GSH, podendo justificar as divergências dos resultados obtidos em relação àqueles da literatura. Bertin-Maghit e colaboradores (2000) observaram que a glutathiona peroxidase manteve-se estável e dentro da faixa de normalidade, como consequência de um processo de regulação ativa, entre a sua produção e o consumo. Por fazer parte de uma cascata de eventos visando ação anti-oxidante, pode ser que a deficiência de um dos nutrientes, acarrete a ausência de resposta na etapa posterior da cadeia.

Quando expressos em valores absolutos, os níveis séricos de MDA (marcador de peroxidação lipídica) foram menores após o trauma térmico agudo. Entretanto, após correção pelos níveis séricos de proteínas, os valores do MDA foram semelhantes nos dois grupos do estudo, indicando que não houve alteração na atividade pró-oxidante.

LaLonde e colaboradores (1997) mostraram aumento nos níveis de MDA pulmonar e hepático após lesão por inalação, que representa uma forma grave de trauma térmico (KLEIN, 2007). A partir do 1º dia do trauma térmico agudo, Bertin-Maghit e colaboradores (2000) observaram aumento progressivo dos níveis séricos de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, que inclui o MDA, a partir do 1º dia do trauma térmico agudo, indicando estresse oxidativo. Pintaudi e colaboradores (2000) observaram um aumento persistente do MDA plasmático ($\mu\text{mol/L}$) em 21 indivíduos com SCQ em torno de 10%. A excreção urinária aumentada de MDA ($\mu\text{mol/24h}$), que se correlaciona com níveis séricos mais elevados e com a gravidade da queimadura (BERGER; CHIOLÉRO, 1995).

Como a queimadura altera drasticamente a síntese protéica, a correção dos valores de MDA pelas proteínas séricas modifica a interpretação dos resultados. As

diferenças dos resultados obtidos pelos diversos autores e os do presente estudo podem ser atribuídas apenas à forma de se expressar os resultados.

5.3. Alterações laboratoriais decorrentes da cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura

No presente estudo, o estresse orgânico desencadeado pela cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura foi evidenciado pelo aumento nos níveis séricos de PCR, sem modificação nos demais marcadores de fase aguda. Na literatura, tem sido mostrado estresse orgânico de intensidade variável, de acordo com peculiaridades dos procedimentos cirúrgicos (CHANG et al, 2007; BERG et al, 2004).

Chang e colaboradores (2007) documentaram que a lipoaspiração determinou elevação transitória dos marcadores de atividade inflamatória, representados pela dosagem da proteína C reativa ultra-sensível, do amilóide sérico A, do TNF- α , da IL-6 e da proteína quimioattractante de monócitos. Os níveis séricos de tais marcadores aumentaram no primeiro dia e retornam aos valores normais após 1 mês do procedimento cirúrgico (CHANG et al., 2007). Em pacientes submetidos à angioplastia percutânea coronariana, foi demonstrado aumento da proteína C reativa ultra-sensível após 24 horas do procedimento, o que não ocorreu após a angiografia coronariana (BERG et al., 2004). No mesmo estudo, o marcador de atividade inflamatória 15-ceto-dihidro-PG2 alfa diminuiu em torno de 50% após o término da angioplastia e aumentou 100% após 24 horas, quando comparados com os valores basais.

Nos pacientes em pós-operatório de cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura houve uma diminuição significativa nos níveis séricos de vitamina A, porém sem alteração nos níveis das demais vitaminas anti-oxidantes, do GSH e do MDA.

Alguns estudos avaliam o estresse oxidativo após procedimentos cirúrgicos. Intervenções coronarianas eletivas (angioplastia percutânea coronariana e a angiografia coronariana) induziram estresse oxidativo demonstrado pelo aumento transitório dos níveis séricos do 8-iso-PGF2alfa, considerado um radical livre (BERG et al., 2004). A capacidade anti-oxidante total e as vitaminas E e A diminuíram, indicando que os procedimentos coronarianos induziram ao estresse oxidativo moderado (BERG et al.,

2004). Em cirurgias cardíacas com *bypass* cardiopulmonar para procedimentos de troca valvar ou para revascularização miocárdica, houve redução nos níveis séricos de vitamina E e aumento nos valores eritrocitários de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (OCHOA et al., 2004). O estresse oxidativo foi mais intenso nos pacientes que sofreram revascularização coronariana, que pode influenciar na evolução clínica e na recuperação pós-operatória (OCHOA et al., 2004).

O estresse orgânico e oxidativo decorrente de procedimentos cirúrgicos tem sido documentado após colecistectomias (GLANTZOUNIS et al., 2001; BUKAN et al., 2004), herniorrafias (POLAT et al., 2003), cirurgias urológicas (URENA et al., 2005), entre outros. Em procedimentos cirúrgicos menos invasivos, espera-se que o estresse orgânico seja menor, o que tem motivado pesquisas comparativas entre cirurgias abertas com as videolaparoscópicas.

Glantzounis e colaboradores (2001) observaram que 24 horas após colecistectomias realizadas por via tradicional, ocorre diminuição do ácido úrico e da capacidade antioxidante plasmática total, porém sem alteração nos níveis séricos de MDA. URENA e colaboradores (2005) mostraram aumento transitório nos níveis urinários do isoprostano considerado o marcador de stress oxidativo, imediatamente após nefrectomia e prostatectomia radicais.

Urena e colaboradores (2005) mostraram aumento transitório nos níveis urinários do isoprostano, considerado um marcador de estresse oxidativo, imediatamente após nefrectomia e prostatectomia radicais.

Além de um aumento nos níveis séricos de MDA, as colecistectomias realizadas por videolaparoscopia determinaram diminuição do ácido úrico e da capacidade antioxidante plasmática total, semelhantes às aquelas observadas na cirurgia aberta. (GLANTZOUNIS et al., 2001). Por outro lado, Bukan e colaboradores (2004) documentaram um menor estresse oxidativo após a colecistectomia videolaparoscópica e retorno mais precoce aos níveis séricos pré-operatórios, quando comparados à cirurgia convencional. As cirurgias urológicas realizadas por via endoscópica determinaram um aumento mais acentuado dos marcadores de estresse oxidativo, embora tais valores tenham retornado à normalidade mais precocemente do que nas cirurgias realizadas por via aberta (URENA et al., 2005).

Outros fatores podem interferir na intensidade do estresse orgânico decorrente do procedimento cirúrgico. Glantzounis e colaboradores (2005) compararam os

marcadores de estresse oxidativo após cirurgias videolaparoscópicas do abdome superior ou inferior, variando o posicionamento da cabeça do paciente. A combinação da cirurgia endoscópica com o posicionamento elevação da tronco do paciente determinou um estresse oxidativo mais acentuado. Tal resultado foi atribuído à diminuição da perfusão esplâncnica devido à diminuição do retorno venoso e menor débito cardíaco.

Também tem sido mostrado que a modalidade anestésica (geral ou loco-regional) pode influenciar na resposta oxidativa após procedimentos cirúrgicos. Pacientes que foram submetidos à anestesia geral para colecistectomia laparoscópica apresentaram aumento mais acentuado dos marcadores de estresse oxidativo (BRAVO-CUÈLLAR et al., 2007). Misthos e colaboradores (2006) avaliaram a intensidade do estresse oxidativo após lobectomia por neoplasia pulmonar, utilizando ou não a ventilação seletiva, com duração variável (60, 90 e 120 minutos). A ventilação pulmonar seletiva determinou aumento significativo do MDA, sendo sua magnitude proporcional à duração da ventilação unilateral, atribuído ao evento de isquemia-reperfusão decorrente da reexpansão pulmonar.

Por mecanismos não elucidados, o uso de baixas doses de heparina (100U/kg), por seis dias no pós-operatório de colecistectomia convencional, determinou aumento nos níveis séricos de superóxido desmutase e catalase, sem alteração nos níveis de glutathiona peroxidase. Os níveis de peróxidos foram menores, embora a atividade pró-oxidante, expressa pelo MDA, não tenha sofrido alterações (DZIECIUCHOWICZ et al., 2002).

No presente estudo, embora tenha sido documentado aumento de PCR, a alfa1-glicoproteína ácida e a ferritina não se alteraram após o procedimento cirúrgico. É provável que tais marcadores de estresse orgânico não sejam sensíveis ou que o tempo decorrido entre a cirurgia e a coleta de sangue tenha sido insuficiente para detectar eventuais alterações.

A técnica cirúrgica de correção das seqüelas de queimaduras, utilizada rotineiramente no serviço, pode ter desencadeado um estresse orgânico e oxidativo de leve intensidade, insuficiente para aumentar os níveis séricos de alfa 1-glicoproteína e de ferritina. São necessários estudos que avaliem a evolução longitudinal de marcadores mais sensíveis e específicos para documentar o estresse orgânico, a fim de se afirmar que a auto-enxertia cutânea de pequenas áreas desencadeia poucas alterações metabólicas.

Exceto pela diminuição significativa nos níveis séricos de vitamina A, a ausência de modificação dos demais marcadores de estresse oxidativo pode ser justificada pela pequena superfície cutânea lesada cirurgicamente, menor que 5%. Assim, a técnica adotada de correção das cicatrizes de queimaduras, determinou alterações metabólicas pouco agressivas, de forma a favorecer a evolução do paciente.

Capítulo 6. CONCLUSÕES

6.1. O trauma térmico agudo

- Foi documentado estresse orgânico, caracterizado pelo aumento dos marcadores de resposta de fase aguda como, proteínas, PCR, ferritina e diminuição dos lipídeos séricos, minerais e zinco;
- O estresse oxidativo foi documentado, com diminuição de vitaminas A, C e E, porém sem alterações nos níveis da substância antioxidante GSH e do pró-oxidante MDA;
- A queda nos níveis séricos de vitamina C não podem ser justificada pelo aumento da excreção urinária desta vitamina, mas por um maior consumo metabólico e/ou exsudação pela lesão cutânea;

Dessa forma os dados obtidos mostram que o estresse orgânico decorrente do trauma térmico agudo diminuiu as respostas anti-oxidantes. Tais dados indicam a necessidade de assistência nutricional direcionada à correção das deficiências vitamínicas e de minerais traços, visando uma melhor evolução clínica e da qualidade da cicatrização das lesões.

6.2. A cirurgia para correção de seqüelas de queimaduras

- Determinou aumento da proteína C reativa, caracterizando resposta de fase aguda decorrente do estresse orgânico, desencadeado pelo procedimento cirúrgico;
- Não alterou os níveis de anti e pró-oxidantes, exceto pela diminuição nos níveis séricos de vitamina A;

Exceto pela queda nos níveis séricos de vitamina A, a cirurgia reparadora acarretou estresse orgânico, sem modificação na resposta anti e pró-oxidante. Não houve indícios da necessidade que uma abordagem nutricional especializada, já que a técnica adotada para correção das cicatrizes de queimaduras determinou alterações metabólicas pouco agressivas.

Capítulo 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGAY, D.; ANDERSON, R.A.; SANDRE, C.; BRYDEN, N.A.; ALONSO, A.; ROUSSEL, A.M.; CHANCERELLE, Y. Alterations of antioxidant trace elements (Zn, Se, Cu) and related metallo-enzymes in plasma and tissues following burn injury in rats. **Burns**, v. 31, n. 3, p. 366-71. 2005.
2. AMES, B. N.; CATHCART, R.; SCHWIERS, E.; HOCHSTEIN, P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. **Biochemistry**, v. 78, n. 11, p. 6858-862, 1981.
3. ARNAUD, J.; FORTIS, I.; BLACHIER, S.; KIA, D.; FAVIER, A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 572, n. 1-2, p. 103-16, 1991.
4. BAETEN, J.M.; RICHARDSON, B. A.; BANKSON, D. D.; WENER, M. H.; KREISS J. K.; LAVREYS, L.; MANDALIYA, K.; BWAYO, J.J.; MCCLELLAND, R. S. Use of serum retinol-binding protein for prediction of vitamin A deficiency: effects of HIV-1 infection, protein malnutrition, and the acute phase response. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 79, p. 218-25, 2004
5. BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
6. BARBOSA, E.; FAINTUCH, J.; MOREIRA, E. A. M.; SILVA, V. R. G.; PEREIRA, M. J. L.; FAGUNDES, R. L. M. Efeito da suplementação combinada de antioxidante no tempo de reepitelização em pacientes pediátricos queimados. **Nutrire**, São Paulo, v. 30, p. 200, 2005. Suplemento.
7. BARBOSA, E.; MOREIRA, E.A.M.; FAINTUCH, J.; PEREIRA, M.J.L. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 6, p. 693-702, 2007.
8. BAUER, J. A. Hydroxocobalamins as biologically compatible donors of nitric oxide implicated in the acceleration of wound healing. **Med. Hypotheses**, Edinburgh, v. 51, p. 65-7, 1998.
9. BERG, K.; WISETH, R.; BJERVE, K.; BRUROK H.; GUNNES, S.; SKARRA, S.; JYNGE, P.; BASU, S. Oxidative stress and myocardial damage during elective percutaneous coronary interventions and coronary angiography. A comparison of blood-borne isoprostane and troponin release. **Free Radic. Res.**; v. 38, n. 5, p: 517-25, 2004.
10. BERGER, M. M.; BINNERT, C.; CHIOLERO, R. L.; TAYLOR, W.; RAFFOUL, W.; CAYEUX, M. C.; BENATHAN, M.; SHENKIN, M.; TAPPY, M. Trace element supplements after major burns increase burned skin concentrations and modulate local protein metabolism, but not whole body substrate metabolism. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 85, p. 1301-6, 2007.

11. BERGER, M. M.; CAVADINI, C.; CHIOLERO, R.; DIRREN, H. Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. **Journal of Trauma-Injury Infection & Crit. Care**, v. 40, n. 1, p.103-109. 1996.
12. BERGER, M. M.; CHIOLÉRO, R. Relations between cooper, zinc and selenium intakes and malondialdeyde excretion after major burns. **Burns**, v. 21, n. 7, p. 507 – 512, 1995
13. BERGER, M. M.; CHIOLERÒ, R. Relations between copper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. **Burns**, v. 21, n. 7, p. 507-12, 1995.
14. BERGER, M. M.; SHENKIN, A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. **Nutrition**, v. 22, n. 9, p. 952-5, 2006.
15. BERTIN-MAGHIT, M.; GOUDABLE, J.; DALMAS, E.; STEGHENS, J.P;; BOUCHARD, C.; GUEUGNIAUD, P.Y.; PETIT, P.; DELAFOSSE, B. Time course of oxidative stress after major burns. **Intensive Care Med.**, v. 26, p. 800-3. 2000.
16. BESSEY, A. O. Ascorbic acid - microchemical methods. In: **Vitamin Methods**, New York, Academic Press, 1960. v. 1, p. 303-08.
17. BLACKBURN, G. L.; BISTRIAN, B. R.; MAINI, B. S.; SCHLAMM, H. T.; SMITH, M. F. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. **J. Parenter. Enteral Nutr.**, v. 1, n. 1, p. 11-22, 1977.
18. BONORDEN, W. R.; PARIZA, M. W. Antioxidant nutrients and protection from free radicals. In: KOTSONIS, F. N.; MACKEY, M. **Nutritional toxicology**. New York: Raven Press, 1994. p. 19-48.
19. BRASIL. Projeto de Lei nº 6320, de 23 de outubro de 2005. Dispõe sobre restrições a exposição à venda, comercialização e entrega ao consumo do álcool etílico hidratado e anidro e da outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil/Projetos/EXPMOTIV/MS/2005/83.htm>. Acesso em: 19 de agosto de 2008.
20. BRAVO-CUÉLLAR, A.; ROMERO-RAMOS, J. E.; HERNÁNDEZ-FLORES, G.; ROMO-PÉREZ, F. D. E. J.; BRAVO-CUÉLLAR, L.; LERMA-DÍAZ, J. M. Comparison of two types of anesthesia on plasma levels of inflammatory markers. **Cir.**, n. 75, v. 2, p. 99-105 Mar-Apr, 2007.
21. BRAY, T. M.; TAYLOR, C. G. Tissue glutathione, nutrition and oxidative stress. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 71, p. 746-51, 1993.

22. BUKAN, M.H.; BUKAN, N.; KAYMAKCIOGLU, N.; TUFAN, T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. **Tohoku J. Exp. Med.**, n. 202, v. 1, p. 51-6, Jan., 2004.
23. CHANG, P. Y.; WU, T. L.; TSAO, K. C.; SUN, C. F., LILY, L.; WU, L. L.; WU, J. T. Cosmetic liposuction causes only transient elevation of acute inflammatory response and does not advance to oxidative and nitrosative stress. **Journal of Clin. Labor. Analysis**, v. 21, p. 418-425, 2007.
24. CONTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 44-100.
25. COOMBES, E. J.; SHAKESPEARE, P. G.; BATSTONE, G. F. Lipoprotein changes after burn injury in man. **J. Trauma**, v. 20, p. 971-5, 1980.
26. CUNHA, D.F.; BARBOSA, A.A.S.; MANFRIN, A.; TIVERON, F.S.; CUNHA, S.F.C. Sodium serum levels in hypoalbuminemic adults at general medical wards. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v. 54, n. 2, p.39-42, 1999.
27. CUNHA, D.F.; BIANCO, M.P.; LENZA, R.M.; CUNHA, S.F.C. Resposta de fase aguda e níveis séricos de magnésio em pacientes hospitalizados. **Rev. Ass. Méd. Brasil.**, v. 45, n. 2, p. 142-6, 1999.
28. CUNHA, D. F.; CUNHA, S. F. C.; SANTOS, V. M. Extravasamento capilar sistêmico: uma síndrome rara? **Rev. Bras. Clín. & Terapêutica**, v. 23, p.12-17, 1997.
29. CUNHA, D.F.; MONTEIRO, J.P.; SANTOS, V.M.; OLIVEIRA, F.A.; CUNHA, S.F.C. Hyponatremia in Acute-Phase Response Syndrome Patients in General Surgical Wards. **Am. J. Nephrol.**, v. 20, p.37-41, 2000.
30. CUNHA, D. F.; SANTOS, V. M.; CREMA, E.; CUNHA, S. F. C. Diretrizes para o emprego de albumina humana. **Rev. Bras. Clínica & Terapêutica**, v.23, p.87-92, 1997.
31. CUNHA, D. F.; SANTOS, V. M.; MONTEIRO, J. P.; CUNHA, S. F. C. Hypophosphatemia in Acute Phase Response Syndrome Patients. **Miner. Electrolyte Metab.**, v. 24, p.337-340, 1998.
32. CUNHA, S. F. C. ; SANTANA, C. S. ; BARBOSA, L. ; MONTEIRO, J. P. ; CUNHA, D. F. . Obesidade entre médicos: dados de ingestão alimentar e estilo de vida. **Rev. Brasil. Clín. & Terapêutica**, São Paulo, v. 24, p. 91-95, 1998.
33. DEMLING, R.H. The incidence and impact of pre-existing protein energy malnutrition on outcome in the elderly burn patient population. **J. Burn. Care Rehabil.**, v. 26, p.94-100, 2005.

34. DZIECIUCHOWICZ, Ł.; CHECIŃSKI, P.; KRAUSS, H. Heparin reduces oxidative stress in the postoperative period. **Med. Sci. Monit.**, n.8, v. 9, p. CR657-60, Sep., 2002.
35. 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, p. R145-53, Oct., 2003.
36. DUNHAM, C. M.; FRANKENFIELD, D.; BELZBERG, H.; WILES, C.; CUSHING, B.; GRANT, Z. Gut failure-predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? **J. Trauma**. v. 37, n. 1, p. 30-4. 1994.
37. FEOLI, A. M.; SIQUEIRA, R. I.; ALMEIDA, L.; TRAMONTINA, A. C.; VANZELLA, C.; SBARAINI, S.; SCHWEIGERT, I. D.; NETTO, A. C.; PERRY, M. L. S.; GONÇALVES, C. A. L. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. **Nutrition**, v. 22, p.160-5, 2006.
38. 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, p. 357-62, 1999.
39. GAETKE, L. M.; MCCLAIN, C. J.; TALWALKAR, R. T.; SHEDLOFSKY, S. I. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. **Am. J. Physiol.**, v. 272, p. E952-6, 1997.
40. GATÈ, L.; PAUL, J.; BA, G. N.; TEW, K. D.; TAPIERO, H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. **Biomed. Pharmacother.**, v. 53, p. 169-80, 1999.
41. 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, p. 748-51, 1999.
42. GLANTZOUNIS, G. K.; TSELEPIS, A. D.; TAMBARI, A. P.; TRIKALINOS, T. A.; MANATAKI, A.D.; GALARIS, D.A.; TSIMOYIANNIS, E.C.; KAPPAS, A.M. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. **Surg. Endosc.** n.15, v. 11, p. 1315-9, Nov, 2001 (Epub 2001 Aug.16).
43. GLANTZOUNIS, G.K.; TSIMARIS, I.; TSELEPIS, A.D.; THOMAS, C.; GALARIS, D.A.; TSIMOYIANNIS, E.C. Alterations in plasma oxidative stress markers after laparoscopic operations of the upper and lower abdomen. **Angiology**, n. 56, v. 4, p. 459-65, Jul-Aug, 2005.
44. GLAT, P. M.; LONGAKER, M. T. Wound healing. In: ASTON, S. J.; BEASLEY, R. W.; THORNE, C. H. M. (Eds.). **Grabb and Smith's plastic surgery textbook**. 5th. Philadelphia: Lipincott-Raven, 2002. p. 110-24.

45. GOMES, M. M.; SAUNDERS, C.; ACCIOLY, E. Papel da vitamina A na prevenção do estresse oxidativo em recém-nascidos. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant**, v. 5, n. 3, p. 275-82, 2005.
46. GOODE, H.F., COWLEY, H.C., WALKER, B.E., HOWDLE, P.D., WEBSTER, N.R. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. **Critical Care Med.**, v. 23,n.4, p.646-651, Ap., 1995
47. 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, p. 584-589. 1996.
48. 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.
49. 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**: Philadelphia, Saunders, 1996, p.306-24.
50. GUDAVICIENE, D.; RIMDEIKA, R.; ADAMONIS, K. Influence of enteral nutrition on the frequency of complications in cases of major burns. **Medicina (Kaunas)**, v. 40, n. 10, p. 957-61, 2004.
51. 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, p. 790-4, 1996.
52. HALLIWELL, B. H. Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? **Ann. Neurol.**, v. 32, p. S10-5, 1992. Supplement.
53. HALLIWELL, B. GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. 3rd ed. Oxford, Oxford Science Publications, 1999, p. 963
54. HERNDON, D. N.; TOMPKINS, R. G. Support of the metabolic response to burn injury. **The Lancet**, v. 363, Trauma II, p. 1895-902. 2004.
55. HORTON, J.W. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. **Toxicology**, v. 189, p. 75-88, 2003.
56. JELLIFFE, D. B. **The assessment of the nutritional status of the community**. Monogr. Ser. World Health Organ., v. 53, p. 3-271. 1966.

57. JORDÃO Jr., A. A.; CHIARELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 3, p. 434-49, jul./set. 1998.
58. JORDÃO Jr., A. A.; DEMENICE, R.; VANNUCCHI, H. Vitaminas hidrossolúveis. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. **Ciências nutricionais: aprendendo a aprender**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. cap. 11, p. 231-45.
59. KANAI, M.; RAZ, A.; GOODMAN, S. W. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. **The J. Clin. Investigation**, v. 47, p: 2025-44. 1968.
60. KEHRER, J. P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 23, n. 1, p. 21-48. 1993.
61. KLEIN, M. B. Thermal, chemical and electrical injuries. In: THORNE, C.H. **Grabb and Smith's Plastic Surgery**, 6th ed., Philadelphia, Lippincott, 2007, p: 132-49.
62. LaLONDE, C.; NAYAK, U.; HENNIGAN, J., DEMLING, R. H. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 18, n. 3, p. 187-92. 1997.
63. LaLONDE, C.; NAYAK, U.; HENNIGAN, J.; DEMLING, R. Antioxidants prevent the cellular deficit produced in response to burn injury. **J. Burn Care Rehabil.**, 17(5):379-83.1996.
64. 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.
65. LIEBLER, D. C. The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 23, n. 2, p. 147-69, 1993.
66. LIMA, E. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 37, n. 3, p. 293-303, 2001.
67. LINDH, A.; LINDHOLM, M.; RÖSSNER, S. Intralipid disappearance in critically ill patients. **Crit. Care Med.**, v. 14, n. 5, p. 476-80. 1986.
68. LUND, C.C. & BROWDER, N.C. - The estimation of areas of burns. **Surg. Gynec. Obstet.**, 79: 352-358, 1944.
69. MACHLIN, L. J.; BENDICH, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. **FASEB J.**, v. 1, p. 441-5, 1987.

70. MARCHESAN, W. G.; FARINA JUNIOR, J. A. 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.
71. MARKO, P.; LAYON, A. J.; CARUSO, L.; MOZINGO, D. W.; GABRIELLI, A. Burn injuries. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v. 16, n. 2, p. 183-91, 2003.
72. MASCIIO, P.; MURPHY, M. E.; SIES, H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 53, p. 194S-200, 1991.
73. MATSUDA, T.; TANAKA, H.; YUASA, H.; FORREST, R.; MATSUDA, H.; HANUMADASS, M.; REYES, H. The effects of high-dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 14, n. 6, p. 624-9. 1993.
74. McBRIDE, J. M.; KRAEMER, W. J. Free radicals, exercise, and antioxidants. **J. Strength Cond. Res.**, v. 13, n. 2, p. 175-83, 1999.
75. MCGREGOR, G. P.; BIESALSKI, K. Rationale and impact of vitamin C in clinical nutrition. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 9, p. 697-703, 2006.
76. MEISTER, A. Glutathione metabolism. **Methods Enzymol.**, v. 251, p. 3-7, 1995.
77. MEISTER, A.; ANDERSON, M. E. Glutathione. **Ann. Rev. Biochem.**, v. 52, p. 711-60, 1983.
78. MISTHOS, P.; KATSARAGAKIS, S.; THEODOROU, D.; MILINGOS, N.; SKOTTIS, I. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.**, n. 29, v. 4, p. 591-5, Apr., 2006.
79. MONTEIRO, J.P.; CUNHA, D.F.; CUNHA, S.F.C.; SANTOS, V.M.; SILVA-VERGARA, M.L.; CORREIA, D.; BIANCHI, M.L.P. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional de ferro em adultos com AIDS. **Rev. Soc. Bras. Medicina Tropical**, v. 32, n. 2, p. 175-180, mar-abr. 2000.
80. MUDGE, B. P.; HARRIS, C.; GILMONT, R.R.; ADAMSON, B.S.; REES, R.S. Role of glutathione redox dysfunction in diabetic wounds. **Wound Repair Regen.**, v. 10, n. 1, p.52-8, 002.
81. NAGAYA, T.; NAKAYAB, K.; YOSHIDAC, I.; OKAMOTO, Y. Comparison of indices for serum vitamin E status in healthy subjects. **Clin. Chim. Acta**, v. 276, p. 103-108, 1998.

82. National and International Recommended Dietary Reference Values. Section II. Part VIII., **Food and Nutrition Board**, IOM. National Academy Press, Washington, DC. 2002.
83. NIKI, E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 54, p. 1119S-24, 1991.
84. OCHOA, J.J.; VILCHEZ, M.J.; MATAIX, J.; IBÁÑEZ-QUILES, S.; PALACIOS, M.A. MUÑOZ-HOYOS, A. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures. **Eur. J. Cardiothorac Surg.**, v. 26, n.4, p.682-6, Oct., 2004.
85. PEREIRA, C. T.; MURPHY, K. D.; HERNDON, D. N. Altering metabolism. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 26, p. 194-9, 2005.
86. PICCOLO, N. S.; CORREA, M. D.; AMARAL, C. R.; LEONARDI, D. F.; NOVAES, F. N.; PRESTES, M. A.; SERRA, M. C. F.; CUNHA, S.F.C.; PICCOLO, M. T. S. **Projeto diretrizes: queimaduras**. São Paulo: Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina/Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, 2002. p. 1-18.
87. PINTAUDI , A. M.; TESORIERE, L.; D'ARPA, N, D'AMELIO, L.; D'ARPA, D.; BONGIORNO, A., MASELLIS, M.; LIVREA, M.A. Oxidative stress after moderate to extensive burning in humans. **Free Radic. Res.**, v. 33, n. 2, p. 139-46, 2000.
88. POLAT, C.; KAHRAMAN, A.; YILMAZ, S.; KOKEN, T.; SERTESER, M.; AKBULUT, G.; ARIKAN, Y.; DILEK, O. N.; GOKCE, O. A comparison of the oxidative stress response and antioxidant capacity of open and laparoscopic hernia repairs. **J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A**. n. 13, v. 3, p. 167-73, Jun., 2003.
89. PRESS, B. Thermal and electrical injuries. In: **Grabb and Smith's Plastic Surgery**. 4th ed., Boston, Little, Brown and Company, 1991, p. 675-730.
90. RICHES, D. W. Macrophage involvement in wound repair, remodeling and fibrosis. In: CLARK, R. A. F. **The molecular and cellular biology of wound repair**. 2nd ed. New York: Plenum, 1996. p. 143-68.
91. ROCK, C. L.; DECHERT, R. E.; KHILNANI, R.; PARKER, R. S.; RODRIGUEZ, J. L. Carotenoids and antioxidant vitamins in patients after burn injury. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 18, p. 269-78, 1997.
92. RONCADA, M. J. Vitaminas lipossolúveis. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. **Ciências nutricionais: aprendendo a aprender**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2008. cap. 10, p. 209-29.

93. 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, p. 587-93, 2007.
94. SHENKIN A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. **Nutrition**; v. 11 (1 Suppl), p. 100-5. 1995.
95. SILVA, M. G.; CASTRO, A. A.; RAMOS, E. A. G.; PEIXOTO, E.; MIRANDA JUNIOR, F.; PITTA, G. B. B.; COSTA, R. F. B.; JULIANY. Histological and biochemical serum effects of alpha-tocopherol on ischemia/reperfusion-related injuries induced in the pelvic limb of rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 5, p. 375-81, Sep./Oct. 2005.
96. SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous wound healing. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 738-46, 1999.
97. SONEJA, A.; DREWS, M.; MALINSKI, T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. **Pharmacol. Rep.**, v. 57, p. 108-19, 2005. Supplement.
98. STEFANIK PA; TRULSON, M.F.; Determining the frequency intakes of food in large group studies. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 11, p. 335-40, 1962.
99. SUN, X.; OBERLANDER, D.; HUANG, J.; WEISSMAN, C. Fluid resuscitation, nutritional support, and cholesterol in critically ill postsurgical patients. **J. Clin. Anesth.**, v. 10, p. 302-8, 1998.
100. TANUMIHARDJO, S. A. Assessing vitamin A status: past, present and future. **J. Nutr.**, v. 134, p. 290S-3, 2004.
101. TSUTSUMI, C.; OKUNO, M.; TANNOUS, L.; PIANTEDOSI, R.; ALLAN, M.; GOODMAN, S. W.; BLANERS, W. S. Retinoids and Retinoid-binding Protein Expression in Rat Adipocytes. **The J. of Biol. Chemistry**, v. 267, n. 3, p. 1805-10, 1992.
102. URENA, R.; MENDEZ, F.; RUIZ-DEYA, G.; BARATTA, A.; THOMAS, R.; SIKKA, S. Does prolonged pneumoperitoneum affect oxidative stress compared with open surgical procedures? **J. Endourol.**, n. 19, v.2, p. 221-4, Mar., 2005.
103. 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.
104. VINHA, P.P.; CUNHA, S. F. C. 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. *No prelo*.

105. WAXMAN, K. Shock: ischemia, reperfusion, and inflammation. **New Horiz.**, v. 4, n. 2, p. 153-60, May, 1996.
106. WILLEBRAND, M.; WIKEHULT, B.; EKSELIUS, L. Social desirability, psychological symptoms, and perceived health in burn injured patients. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 193, p. 820-4, 2005.
107. WOLFE, R. R. Herman Award Lecture, 1996: relation of metabolic studies to clinical nutrition – the example of burn injury. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 5, p. 800-8. 1996.
108. XIAO-JUN, Z.; CHINKES, D. L.; HERNDON, D. N. Folate stimulation of wound DNA synthesis. **J. Surg. Res.**, v. 147, p. 15-22, 2008.
109. YOUNG, B.; OTT, L.; KASARSKIS, E.; RAPP, R.; MOLES, K.; DEMPSEY, R. J.; TIBBS, P. A.; KRYSCIO, R.; McCLAIN, C. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. **J Neurotrauma.**, v. 13, n. 1, p.25-34. 1996.
110. ZANG, Q.; MAASS, D. L.; WHITE, J.; HORTON, J. W. Cardiac mitochondrial damage and loss of ROS defense after burn injury: the beneficial effects of antioxidant therapy. **J. Appl. Physiol.**, v. 102, p. 103–112. 2007.
111. Zhang, X. J.; Chinkes, D. L.; Herndon, D.H. Folate stimulation of wound DNA synthesis. **J. of Surgical Research**, v. 147, p: 15-22. 2008.

Capítulo 8. ANEXOS

ANEXO A

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



Ribeirão Preto, 20 de dezembro de 2006

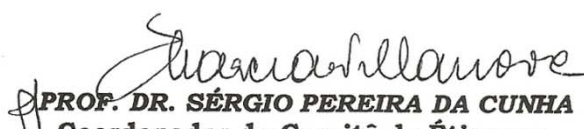
Ofício nº 3689/2006
CEP/SPC

39
A

Prezada Senhora,

O trabalho intitulado “**ESTRESSE OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA REPARADORA DE PACIENTES COM SEQUELAS DE QUEIMADURAS**”, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 239ª Reunião Ordinária realizada em 18/12/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14107/2006.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
 Coordenador do Comitê de Ética em
 Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

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

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Campus Universitário Monte Alegre - Fone: 602-1000 - Fax: 633-1144
CEP 14048-900 RIBEIRÃO PRETO - SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para pacientes vítimas de queimaduras recentes)

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 "ESTRESSE OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA REPARADORA DE PACIENTES COM SEQUÊLAS DE QUEIMADURA".

É sabido que a queimadura provoca várias alterações no organismo e que elas precisam ser corrigidas. Entretanto, há poucos conhecimentos sobre as alterações no organismo causadas pela cirurgia feita pra corrigir as cicatrizes resultantes da queimadura. Acreditamos que estas cirurgias causam alterações semelhantes àquelas que são observadas no organismo das pessoas que sofreram queimaduras recentes. O objetivo desta pesquisa é avaliar como o organismo reage após a cirurgia para correção das cicatrizes causadas pela queimadura. Pesquisas como estas são importantes para esclarecer sobre as necessidades de cuidados especiais para que a cicatrização seja adequada, de modo que os pacientes tenham um bom resultado.

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 e medidas do seu braço, utilizando balança, fita métrica e um aparelho específico para medir a gordura do braço. Tais medidas não causam qualquer desconforto ou risco à saúde. Serão feitas perguntas sobre o número de vezes que come determinadas comidas e a quantidade que habitualmente consome cada uma delas. Em uma veia do seu braço, será colhida pequena quantidade de sangue (em torno de 2 a 3 colheres de sopa), pela manhã em jejum, em duas ocasiões (no dia da internação e dois dias após). A sua urina será coletada durante o segundo dia após a internação, para análise laboratorial.

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 freqüentes 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 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.

Eu, _____, declaro que estou devidamente esclarecido sobre os objetivos e os procedimentos envolvidos no estudo "**Estresse oxidativo e capacidade antioxidante no pós-operatório de cirurgia reparadora de pacientes com seqüelas de queimadura**". 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 200____.

Participante e/ou responsável legal

Assinatura

Pesquisadora responsável: Dra. Paula Pileggi Vinha

Fones: (16) 3602 2466 (HC) ou (16) 81244248

ANEXO C**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Campus Universitário Monte Alegre - Fone: 602-1000 - Fax: 633-1144
CEP 14048-900 RIBEIRÃO PRETO - SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para pacientes que serão submetidos à cirurgia para correção das cicatrizes da queimadura)

O senhor (a) foi vítima de queimadura e foi internado neste Hospital para fazer a cirurgia de correção das cicatrizes resultantes desta queimadura. Por isso, o Sr (a) está sendo convidado a participar do estudo "ESTRESSE OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA REPARADORA DE PACIENTES COM SEQÜELAS DE QUEIMADURA". O objetivo desta pesquisa é avaliar como o organismo reage após a cirurgia para correção das cicatrizes causadas pela queimadura. Pesquisas como esta são importantes para esclarecer sobre as necessidades de cuidados especiais para que a cicatrização seja adequada, de modo que os pacientes tenham um bom resultado.

Se o Sr (a) concordar em participar do estudo, serão coletadas algumas informações do seu prontuário médico. Será avaliado o seu peso corporal, sua altura e medidas do seu braço, utilizando balança, fita métrica e um aparelho específico para medir a gordura do braço. Tais medidas não causam qualquer desconforto ou risco à saúde. Serão feitas perguntas sobre o número de vezes que come determinadas comidas e a quantidade que habitualmente consome cada uma delas. Em uma veia do seu braço, será colhida pequena quantidade de sangue (em torno de 2 a 3 colheres de sopa), pela manhã em jejum, em duas ocasiões (no dia da cirurgia e dois dias após). A urina será coletada durante todo o dia anterior à cirurgia e no segundo dia após a cirurgia.

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 freqüentes 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 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.

Eu, _____, declaro que estou devidamente esclarecido sobre os objetivos e os procedimentos envolvidos no estudo "**Estresse oxidativo e capacidade antioxidante no pós-operatório de cirurgia reparadora de pacientes com seqüelas de queimadura**". 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 200____.

Participante e/ou responsável legal

Assinatura

Pesquisadora responsável: Dra. Paula Pileggi Vinha

Fones: (16) 3602 2466 (HC) ou (16) 81244248

ANEXO D

VALORES DE REFERÊNCIA DOS DIVERSOS EXAMES LABORATORIAIS
UTILIZADOS NO ESTUDO, E REALIZADOS NO HC E NA FMRP-USP

EXAME	VALORES DE REFERÊNCIA PARA ADULTOS
Glicose	70 a 100 mg/dL
Sódio	135 a 145 mmol/L
Potássio	3,5 a 5,0 mmol/L
Cálcio iônico	1,12 a 1,28 mmol/L
Fósforo	2,5 a 4,9 mg/dL
Magnésio	1,5 a 2,3 mEq/L
Uréia	15 a 40 mg/dL
Creatinina	0,7 - 1,15 mg/dL
Bilirrubina Total (BT)	0,2 - 1,2 mg/dL
Bilirrubina Direta (BD)	0 - 0,3 mg/dL
TGO (ALT)	15 - 37 U/L
TGP (AST)	30 - 65 U/L
Fosfatase Alcalina	50 - 136 U/L
Gama-GT	5 - 85 U/L
Ácido Úrico	2,6 - 7,2 mg/dL
Proteínas Totais	6,4 - 8,2 mg/dL
Albumina	3,5 - 5,0 mg/dL
Hemoglobina (Hb)	♂: 13,5 - 17,5 g/dL / ♀: 12 - 15,5 g/dL
Transferrina	167-394 mg/dL
Linfócitos totais	> 1000/mm ³
Ferro (Fe)	35 - 150 mg/dL
Zinco (Zn)	50,0 a 120,0 µg/dL
Colesterol Total (CT)	< 200 mg/dL
HDL-c	≥ 40 mg/dL
LDL-c	< 130 mg/dL
OTG	< 150 mg/dL
PCR	Até 0,5 mg/dL
Ferritina	♂: 28 - 397 ng/mL / ♀: 6 - 159 ng/mL
α-1 glicoproteína ácida	50 - 120 mg/dL
Vitamina B12	174 - 878 pg/mL
Ácido fólico	3 - 17 ng/mL
Glicose	70 a 100 mg/dL
Sódio	135 a 145 mmol/L
Potássio	3,5 a 5,0 mmol/L

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

ANEXO E**VALORES DE REFERÊNCIA DAS DOSAGENS SÉRICAS DE VITAMINAS PARA ADULTOS**

VITAMINAS	VALORES DE REFERÊNCIA			
	Deficiente	Baixo	Aceitável	Alto
Vitamina A	< 10 µg/dL	10 – 19 µg/dL	20 – 24 µg/dL	≥ 50 µg/dL
Vitamina C	< 0,2 mg/dL	0,2 – 0,29 mg/dL	0,3 mg/dL	
Vitamina E	< 0,5mg/dL			

Fonte: Vitaminas A e C - Manual de procedimentos técnicos dos Laboratórios do HCFMRP-USP, 2004; Vitamina E – Arnauld et al, 1991.

Capítulo 9. APÊNDICES

APÊNDICE A

PROTOCOLO DO ESTUDO

Nome:										RG.			
Idade:		Sexo:		Cor:		B	NB		DN				
Profissão:				Est. civil			Tel.:						
Endereço:													
Bairro:					Cidade:								

Seqüela de Queimadura

Trauma Térmico Agudo

Assinalar os procedimentos da pesquisa, que estão esquematizados abaixo, conforme forem realizados: (marcar com um X):

A) Nos pacientes com seqüelas de queimaduras		
	PRÉ-OP ___/___/___	APÓS 48 HORAS ___/___/___
Classificação das lesões		
Antropometria		
Avaliação da ingestão alimentar		
Coleta de urina de 24 h		
Avaliação laboratorial		

B) Nos pacientes com seqüelas de queimaduras	
	À internação (até 48 h do trauma térmico)
Classificação das lesões	
Antropometria	
Avaliação da ingestão alimentar	
Coleta de urina de 24 h	
Avaliação laboratorial	

ANTROPOMETRIA

	Valores atuais	Valores idéias		% do ideal
		Homens	Mulheres	
Peso (kg)				
Altura				
IMC (kg/m²)				
CB (cm)				
PT (mm)				
CM (mm)				

Salsinha																			
pepino																			
Carne de vaca																			
Carne moída																			
Gordura de carne																			
Carne de frango																			
Carne de porco																			
Peixe																			
Miúdos																			
Fígado bov																			
Fígado frango																			
Lingüiça																			
Salsinha																			
Bacon																			
Presun/salame																			
Ovos/omelete																			
Soja																			
Leite integral																			
Leite C																			
Leite desnatado																			
Queijo																			
Iogurte																			
Requeijão																			
Doces																			
Sorvete																			
Açúcar																			
Chocolate																			
Mel																			
Margarina																			
Manteiga																			
Banha de porco																			
Óleo de girassol																			
Óleo de soja																			
Refrig cola																			
Refrig outros																			
Sucos artificiais																			
Café																			
Chá verde																			
Bebidas alcoólicas																			
Salgados bar																			
Castanha caju																			
Amendoim																			
Outros																			

Óleo tipo: _____ n° de latas / família / período _____ n° membros/família _____

Fonte: STEFANIK PA; TRULSON, M.F.; Determining the frequency intakes of food in large group studies. Am J. Clin. Nutr., v. 11, p. 335-40, 1962.

APÊNDICE C

RECOMENDAÇÕES DIÁRIAS DE INGESTÃO DE NUTRIENTES

NUTRIENTE	GÊNERO MASCULINO	GÊNERO FEMININO
Proteínas g/dia	> 56	> 46
Colesterol (mg)	Até 200	Até 200
Carboidrato g/dia	130	130
Cálcio (mg)	1000	1000
Fósforo (mg)	700	700
Magnésio (mg)	420	320
Ferro (mg)	8	18
Zinco (mg)	11	8
Vitamina A (URe)	900	700
Vitamina C (mg)	90	75
Vitamina E (mg)	15	15
Niacina (mg)	16	14
Vitamina B12 (mg)	2,4	2,4
Ác. Fólico (mg)	400	400
Vitamina B6 (mg)	1,3	1,3

Fonte: National and International Recommended Dietary Reference Values. Section II. Part VIII., Food and Nutrition Board, IOM. National Academy Press, Washington, DC. 2002.