

**ELIANA BARBOSA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E, VITAMINA C E  
ZINCO NO ESTRESSE OXIDATIVO E NO DE TEMPO DE  
REEPITELIZAÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS QUEIMADOS**

**FLORIANÓPOLIS, SC**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ELIANA BARBOSA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E, VITAMINA C E  
ZINCO NO ESTRESSE OXIDATIVO E NO TEMPO DE  
REEPITELIZAÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS QUEIMADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição do Centro de Ciência de Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Santa Catarina.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Emília Addison Machado Moreira

**FLORIANÓPOLIS, SC**

**2006**

**ELIANA BARBOSA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E, VITAMINA C E ZINCO NO  
ESTRESSE OXIDATIVO E NO TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUEIMADOS**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de MESTRE EM NUTRIÇÃO – Área de Concentração em Metabolismo e Dietética – e aprovada em sua forma pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 21 de fevereiro de 2006.

---

**Prof. Dr<sup>a</sup> Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte**  
- Coordenadora do programa de Pós-Graduação em Nutrição -

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr<sup>a</sup> Emilia Addison Machado Moreira**  
- Presidente -

---

**Prof. Dr<sup>o</sup> Joel Faintuch**  
- Membro-

---

**Prof. Dr<sup>o</sup> Maurício José Lopes Pereira**  
- Membro -

“O que faz a gente ser grande é ser como o mar:  
incansável na sua procura pela onda perfeita, até  
descobrir que a perfeição está na própria busca”  
(Autor desconhecido).

## **Dedicatória**

À minha família, especialmente à minha mãe pela sua coragem, determinação, incentivo e “cuidados” nas horas difíceis; e ao meu pai pela “base” de minha educação. Sem eles, eu não teria chego até aqui.

Aos meus irmãos Adriana, Renata e João Daniel pelo apoio incondicional. Longe dos olhos, mas perto do coração.

Ao meu querido marido pela presença constante ao meu lado nos momentos doces e amargos. Seu apoio foi imprescindível para realização deste trabalho.

Aos meus queridos sobrinhos, Lucas e Olívia, meus eternos amores e constantes “geradores” de alegria e paz. Com eles vida é bela.

À minha sogra Rosina, pela motivação e auxílio durante esta jornada.

À minha grande amiga Telma pela cumplicidade e companheirismo. É um privilégio tê-la participando da minha vida.

## **Agradecimentos**

A Deus por todas as oportunidades e fonte de luz para seguir em frente.

A todos os pacientes que participaram e seus familiares que prontamente concordaram em participar desta pesquisa, pois sem a colaboração dos mesmos não teria sido possível a realização desta dissertação.

À minha orientadora Emília, pela imensurável dedicação à Nutrição, mas principalmente pela atenção com que cuida dos seus. Fico feliz por ter sido um deles.

Ao Drº Joel, pela sua inteligência, cordialidade e paixão pela ciência. Esteve sempre disponível para esclarecer as incansáveis dúvidas. Tornou-se um amigo.

À professora Regina que pelo seu constante amparo.

À professora Elizabete pela sua disponibilidade e gentileza.

A todos os professores do mestrado pelo estímulo ao espírito de pesquisa.

Aos meus colegas de mestrado pelo companheirismo e oportunidade de crescimento.

À minha querida amiga e vizinha Elinete, sempre companheira e prestativa. Os bate-papos em nossas caminhadas de final de tarde, foram revigorantes e imprescindíveis para o desenvolvimento desta dissertação.

À grande companheira Alessandra, pelos bons e divertidos momentos durante as “elaborações científicas”.

À querida Yana pelos esclarecimentos em informática e disponibilidade em todas as horas. Semeamos uma amizade.

Ao diretor do hospital, Drº Maurício Silva, pela oportunidade concedida e confiança depositada.

Ao Drº Maurício Pereima, chefe da Unidade de Queimados que acreditou e incentivou a minha pesquisa.

Aos funcionários da Unidade de Queimados, pela paciência, respeito e colaboração e especialmente à enfermeira Lauri, que não mediu esforços em seu empenho.

Ao Marcos, residente da clínica cirúrgica pelo acompanhamento clínico das lesões dos pacientes, atividade indispensável para realização deste trabalho.

Às nossas copeiras, pelo empenho em pesar todas as refeições servidas às crianças queimadas, realizando uma atividade extra em prol da pesquisa.

Aos funcionários do Laboratório Ciência, em especial Maria Cristina e Flávia pelo seu empenho e colaboração.

À farmacêutica Darlene, pela boa vontade em querer participar deste trabalho.

À funcionária Nice, da farmácia, pela constante disposição em ajudar.

À recreacionista Rosângela e aos adolescentes internados, pela confecção dos “chaveirinhos” oferecidos aos pacientes participantes do estudo.

Às minhas colegas nutricionistas: Rosane, Roseli, Rita Helena e Sandra, pela compreensão e apoio.

Às estagiárias Viviane e Patrícia pela leitura de artigos, auxílio e comprometimento durante toda a pesquisa.

Ao fisioterapeuta Juliano, pela “força” na pesagem das crianças.

Às meninas do lactário, minhas companheiras do dia a dia, pelas quais tenho profunda admiração e respeito.

À Fátima, meu braço direito, pela competência, companheirismo, e acima de tudo, pela amizade cultivada ao longo desses anos.

Aos demais funcionários do Serviço de Nutrição e Dietética, pela dedicação na produção e distribuição das refeições às crianças internadas.

Ao nosso querido “Padre”, pela incansável paciência na realização dos testes estatísticos.

Aos meus colegas Luiz, Marcondys e Valter, pelas constantes

“buscas” das referências na internet.

À Farmácia Dermus®, Laboratório Roche®, Laboratório BD®, Galena Química e Farmacêutica Ltda® e Support – Produtos Nutricionais® pela parceria indispensável desta pesquisa.

A todos que comigo conviveram, pelo carinho e amizade.

BARBOSA, Eliana. **Efeito da suplementação de vitamina E, vitamina C e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização em pacientes pediátricos queimados.** 2006. 157f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

## RESUMO

Nas queimaduras, uma resposta pro inflamatória de fase aguda aumentada e prolongada está relacionada ao aumento da produção de radicais livres, os quais associados com a diminuição das defesas antioxidantes podem gerar estresse oxidativo (EO), interferindo no estado metabólico do paciente. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito da suplementação de vitamina E (acetato dl- $\alpha$ -tocoferol - 1,3 *UL*), vitamina C (1,5 *UL*) e zinco (2x *RDA*) no EO e no tempo de reepitelização (TR) de pacientes pediátricos queimados, diante do sinergismo de ambos neste processo. A duração da suplementação foi de 7 dias, colhendo-se os exames antes e após a intervenção. Foram investigados 32 pacientes que internaram na Unidade de Queimados do Hospital Infantil Joana de Gusmão, sendo 15 no grupo controle (GC) com suplementação de placebo e 17 no grupo estudo (GE) com suplementação de vitamina E, C e zinco. Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico SPSS, versão 13.0, adotando-se o nível de significância de  $p < 0,05$ . A média de superfície corporal queimada foi de 16% para o GC e de 15% para o GE, com predominância do sexo masculino e de eutrofia, e sendo a média da idade de 54 meses para ambos os grupos. Houve diferença significativa, em relação ao % do consumo alimentar planejado somado ao suplemento, para os três micronutrientes entre os grupos. O TR foi significativamente menor para o GE. Na diferença entre as dosagens final e inicial do estado nutricional e avaliação clínica, observou-se diferença significativa apenas para a contagem total de linfócitos. Na análise dos dados referentes à avaliação dos antioxidantes e do EO, observou-se um aumento significativo da concentração sérica da vitamina E no GE; os níveis séricos da vitamina C e capacidade antioxidante total diminuíram em ambos os grupos, sendo mais acentuada no GC; o zinco aumentou em ambos os grupos sem diferença estatística; e o malondialdeído apresentou-se com uma diferença estatisticamente menor do aumento de suas concentrações séricas no GE. Não houve mortalidade ou agravamento das condições clínicas dos pacientes de ambos os grupos. Em adição, apesar de não significativo, o tempo de hospitalização, número e dias de antibióticos/paciente foram inferiores para o grupo estudo, apesar da maior ocorrência do número de enxertos/paciente para estas mesmas crianças. Embora os resultados com a utilização de suplementos antioxidantes combinados tenham sido promissor, outros estudos bem controlados com pacientes queimados necessitam ser realizados para obtenção de evidências sólidas de sua eficácia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Queimaduras. Radicais livres. Estresse oxidativo. Antioxidantes

BARBOSA, Eliana. **Efeito da suplementação de vitamina e, vitamina C e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização em pacientes pediátricos queimados.** 2006. 157f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

## ABSTRACT

In burn cases, a proinflammatory answer of extended and increased acute phase is related to the increase of the production of free radicals, which associated with the decrease of the antioxidant defenses may generate oxidative stress (OS), interfering in the metabolic state of the patient. Therefore, this study aims to verify the effect of the vitamin E (dl-alpha-tocopherol acetate 1,3 *UL*), vitamin C (1,5 *UL*) and zinc (2x *RDA*) on the OS and on the reepithelization time (RT) of pediatric burn patients in the face of the synergism of both in this process. The supplementation lasted 7 days and the exams were collected before and after the operation. Thirty-two patients who were taken into the Burn Care Unit of Joana de Gusmão Children's Hospital were investigated, 15 in the Control Group (CG) with placebo supplementation and 17 in the Study Group (SG) with vitamins E, C and zinc. The data were analyzed through a SPSS statistical package, version 13.0, with the adopted significance level of  $p < 0,05$ . The average body burn surface was 16% for the CG and 15% for the SG, with the predominance of male sex and eutrophy and an average age of 54 months for both groups. There was a significant difference related to the percentage of the planned food consumption added to the supplement for the three micronutrients among the groups. The RT was significantly shorter for the SG. In the difference between the final and initial dosages of the nutritional state and clinical evaluation, a significant difference was observed only for the total count of lymphocytes. In the analysis of the data referring to the evaluation of the OS and the oxidants, a significant increase of the seric concentration of the vitamin E in the SG was observed; the seric levels of vitamin C and total antioxidant ability decreased in both groups with more emphasis in the CG; the zinc increased in both groups with no statistical difference; and the malondialdehyde was presented with a smaller statistical difference of the increase of its seric concentrations in the SG. There was no mortality or clinical condition aggravation of the patients from both groups. In addition, although this was not significant, the hospitalization time, number and days of antibiotics per patient were inferior for the SG, despite the greater occurrence of the number of grafts per patient for these children. In spite of the fact that the results with the use of combined antioxidant supplements were promising, other well-controlled studies with burn patients need to be performed in order to obtain solid evidences of its effectiveness.

**KEY WORDS:** Burn. Free radicals. Oxidative stress. Antioxidants.

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> - Espécies reativas.....	29
<b>Quadro 2</b> – Estado nutricional conforme a classificação de MUST.....	65
<b>Quadro 3</b> – Estado nutricional conforme a classificação adaptada pelo Ministério da Saúde. .....	65
<b>Quadro 4</b> - Valores de referência de análises laboratoriais.....	68
<b>Tabela 1</b> - Características demográficas e clínicas iniciais do grupo controle e grupo estudo. .....	75
<b>Tabela 2</b> - Comparação entre os grupos controle e estudo em relação ao percentual (%) do consumo alimentar planejado (média – 3 dias) e ao percentual (%) do consumo alimentar somado ao suplemento. ....	76
<b>Tabela 3</b> – Composição química e energética das dietas enterais em 100 ml.....	78
<b>Tabela 4</b> - Estado nutricional no início; final da suplementação e na alta hospitalar.....	79
<b>Tabela 5</b> - Percentual de perda de peso no final da suplementação e na alta hospitalar. ....	79
<b>Tabela 6</b> - Alterações dos indicadores bioquímicos sanguíneos do estado nutricional e de avaliação clínica nos dois grupos, no início (I) e final (F) da suplementação.....	80
<b>Tabela 7</b> - Dados laboratoriais referentes à avaliação dos antioxidantes não enzimáticos no início e final da suplementação. ....	82
<b>Tabela 8</b> - Dados laboratoriais referentes à avaliação do estresse oxidativo no início e final da suplementação. ....	82
<b>Tabela 9</b> – Descrição dos parâmetros da evolução clínica durante a internação.....	83
<b>Tabela 10</b> – Correlações entre as diferentes variáveis analisadas. ....	85

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Exemplo da geração de um radical livre.....	25
<b>Figura 2</b> - Prejuízo provocado pelo radical livre.....	26
<b>Figura 3</b> - Esquema da geração de espécies reativas (em cinza), mostrando as defesas antioxidantes enzimáticas.....	30
<b>Figura 4</b> – O mecanismo de oxidação da hipoxantina a xantina é uma fonte importante de radicais superóxido ( $O_2^-$ ) durante a isquemia e reperfusão teciduais. ....	32

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE .....</b>	<b>22</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>24</b>
3.1 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS).....	24
3.2 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NA QUEIMADURA .....	31
3.3 ESTRESSE OXIDATIVO NA QUEIMADURA .....	34
3.4 ANTIOXIDANTES E SUA AÇÃO NA DEFESA EM QUEIMADOS .....	37
3.5 VITAMINA C, VITAMINA E E ZINCO NO PROCESSO DE REEPITELIZAÇÃO .....	48
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
4.1 GERAL.....	55
4.2 ESPECÍFICOS .....	55
<b>5 MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
5.1 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO.....	57
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	57
5.2.1 Dados demográficos e parâmetros clínicos .....	58
5.2.2 Randomização.....	59
5.2.3 Suplementação .....	59
5.3 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO .....	61
5.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL .....	61
5.4.1 Determinação das necessidades nutricionais e a terapia nutricional .....	62
5.4.2 Avaliação antropométrica.....	64
5.4.3 Determinações bioquímicas para a evolução clínica .....	66
5.4.4 Avaliação do consumo dietético .....	68
5.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS PARA AVALIAÇÃO DOS ANTIOXIDANTES E DO ESTRESSE OXIDATIVO .....	69
5.5.1 Antioxidantes não enzimáticos .....	70
5.5.2 Capacidade antioxidante total (TAC).....	72
5.5.3 Determinação do dano celular (TBARS).....	73
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	74
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	75
6.2 FOTOGRAFIAS DO LOCAL DA LESÃO OBSERVADO .....	86
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>97</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>119</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>122</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>137</b>

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	138
APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICO NUTRICIONAL/ HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO – UNIDADES DE QUEIMADOS.....	143
APÊNDICE 3 - FORMULÁRIO DE ANÁLISE DO CONSUMO ALIMENTAR.....	147
<b>ANEXOS .....</b>	<b>149</b>
ANEXO 1 - ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES CRÍTICOS.....	150
ANEXO 2 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES EM PACIENTES CRÍTICOS.....	152
ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	154
ANEXO 4 – DIAGRAMA DE LUND & BROWDER.....	157

# 1 INTRODUÇÃO

Queimadura é uma lesão causada por agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos que agem no tecido de revestimento do corpo humano, podendo destruir parcial ou totalmente a pele e os seus anexos, até as camadas mais profundas, como tecidos subcutâneos, músculos, tendões e ossos (MENEZES; SILVA, 1988).

No Brasil, este trauma contribui com 57% do total de mortalidade na faixa de 0 a 19 anos. Sabe-se que cerca de 1.000.000 de casos de queimaduras ocorrem ao ano, sendo que, 100.000 pacientes procuram atendimento hospitalar e cerca de 2.500 morrem direta ou indiretamente de suas lesões. Destes acidentes, dois terços ocorrem em crianças ou adolescentes (GOMES et al., 2001).

O trauma por queimadura é a segunda causa de morte em crianças abaixo de cinco anos de idade e a causa mais comum de morte acidental em nível domiciliar (SHARP, 2000).

A etiologia das queimaduras mais freqüente em nosso meio são os líquidos superaquecidos (GOMES et al., 2000; DE-SOUZA et al., 1998), sendo a mesma mais predominante em crianças pequenas (SERRA et al., 2002). Já na faixa etária acima de três anos, a causa mais freqüente passa ser a chama direta, e nos adolescentes, os líquidos combustíveis (GOMES et al., 2001). Entre os líquidos combustíveis destaca-se o álcool, o qual é responsável por quase 20% de todas as queimaduras em nosso país (DE-SOUZA et al., 1998; GOMES et al., 2001; BARRETO, 2003).

Dados locais de um levantamento realizado entre o período de janeiro de 1991 a dezembro de 2002 em 781 crianças queimadas, internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis (HIJG), demonstraram que o perfil epidemiológico predominante

das crianças desta casuística foi de meninos (65%), pré-escolares (37%), procedentes da Grande Florianópolis (75%). Os pacientes procuraram o hospital imediatamente após a queimadura. O incidente geralmente ocorreu na cozinha do domicílio (58%), com líquidos aquecidos (53%) e apresentou uma taxa de mortalidade de 1,8%. Em crianças acima de 6 anos, prevaleceu as queimaduras por combustão com líquidos inflamáveis, sendo o álcool o maior responsável pelos acidentes (84%). Ainda nesta casuística, a maioria dos pacientes (67%) apresentou queimaduras atingindo uma extensão superior a 10 % da superfície corporal e 95% das crianças apresentaram lesões de 2º ou 3º (PIRES; PEREIRA, 2003). Atualmente as queimaduras, antes denominadas de 1º, 2º e 3º graus, são classificadas pelas designações: superficial, espessura parcial profunda e espessura total (TAYLOR, 2001). As queimaduras de espessura superficial (1º grau), que envolvem somente a camada mais externa da pele, a epiderme, costumam ser secundária à exposição prolongada à luz ultravioleta ou exposições curtas ao calor. Sua reepitelização acontece de 5 a 7 dias. As queimaduras de espessura parcial (2º grau), atingem a epiderme e porções variáveis da derme, sendo subdivididas em superficiais e profundas, de acordo com a profundidade da derme atingida. São produzidas por contatos com líquidos quentes ou chamas, sendo que quanto maior o tempo de contato com estes agentes, maior a profundidade da lesão. As lesões de 2º grau superficial evoluem para restauração total da pele em 14 - 21 dias, com mínima formação cicatricial. Já nas lesões de 2º grau profundas, a reepitelização da ferida ocorre de forma precária após 21 dias, sendo possível obter melhores resultados estéticos e funcionais com tratamento cirúrgico. Nas queimaduras de espessura total (3º grau), ocorre destruição completa da epiderme e derme, podendo atingir outros tecidos como o tecido celular subcutâneo, o músculo e o tecido ósseo (GOMES, 1995; TAYLOR, 2001). Nestas lesões, não resta tecido cutâneo capaz de se regenerar, sendo necessário a enxertia para reparação tecidual. São causadas pela exposição a produtos químicos concentrados, eletricidade (alta voltagem) ou por contato prolongado com

chamas ou líquidos quentes (GOMES et al., 2001).

A extensão da queimadura é expressa pelo cálculo da área corporal afetada. Uma estimativa correta é essencial para orientar o tratamento e estimar o prognóstico, pois a intensidade da resposta inflamatória é proporcional a superfície corporal queimada (PEREIRA et al., 2002). Uma vez que a criança apresenta a área de superfície do corpo maior em relação ao seu peso, utiliza-se como método de avaliação da área queimada o diagrama de Lund e Browder, publicado desde 1944 e utilizado até hoje por Serra et al. (2004a), por ser ainda o mais adequado pois considera as proporções do corpo em relação à idade .

Após a avaliação da profundidade e extensão da lesão na criança, podemos classificar as queimaduras quanto à gravidade em: *queimaduras leves* - sendo todas as de 1º grau, 2º grau abaixo de 10% de superfície corporal queimada (SCQ) e 3º grau abaixo de 2% de SCQ; *queimaduras moderadas* - as de 2º grau entre 10 e 20% de SCQ, e 3º grau entre 3 e 5% de SCQ; *queimaduras graves* - as de 2º grau acima de 20% de SCQ; e 3º grau acima de 10% de SCQ (SERRA et al., 2004a).

As queimaduras são acompanhadas por grandes mudanças metabólicas, imunes e endócrinas, e independente de sua causa, determina lesões locais e sistêmicas. Nas queimaduras pequenas, existe uma reação unicamente local, enquanto nas queimaduras moderadas e graves, ocorre uma reação local maior, podendo ser acompanhada de severas repercussões sistêmicas (SERRA et al., 2004).

A reação do tecido no local da lesão é definida como inflamação. A principal característica do processo inflamatório é a reação dos vasos sanguíneos, levando ao acúmulo de fluidos e células sanguíneas. A inflamação serve para destruir, diluir ou eliminar os agentes da lesão e regular uma série de eventos que reconstituem e cicatrizam o tecido lesado (LATHA; BABU, 2001).

As queimaduras ainda alteram as relações de pressão transvascular e a permeabilidade capilar, promovendo a perda de líquidos e proteínas do compartimento intravascular, o que se caracteriza clinicamente como edema. Os efeitos são provavelmente os resultados de uma complexa relação entre os efeitos diretos do calor na microcirculação e a ação de mediadores químicos tais como histamina, serotonina, prostaglandinas, quininas e sub-produtos do sistema complemento. Os mecanismos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento do edema são principalmente devido à resposta inflamatória que ativa citocinas com subsequente estímulo às células fagocíticas que resultam na formação de radicais livres (LATHA; BABU, 2001). O edema se acumula rapidamente nas primeiras 18 horas e atinge o máximo em 48 horas, quando predomina o retorno dos líquidos através de drenagem de linfáticos e capilares venosos (MERTZ et al., 2003).

As alterações sistêmicas causadas pela queimadura incluem um intenso desequilíbrio hidroeletrólítico, determinado pelo deslocamento de grandes quantidades de líquidos e eletrólitos entre os vários compartimentos do organismo, caracterizando-se fundamentalmente por hiponatremia e hipercalemia. Além disso, logo após o trauma térmico, há um aumento acentuado da taxa de metabolismo basal, que se mantém elevada por períodos prolongados. Enquanto pacientes com peritonite podem ter suas taxas elevadas em 5 a 25% , politraumas severos em 30 a 75% acima do normal, em crianças, esta taxa metabólica aumenta linearmente com a extensão da superfície corporal queimada, podendo chegar a 150 a 200% acima do normal, com intuito de manter a temperatura do corpo, sintetizar novos tecidos e equilibrar o hiperdinamismo que se instala (HARMEL et al., 1986; JESCHKE et al., 2005).

Na queimadura ocorre a destruição da barreira epitelial e da microbiota residente na pele, rompendo o seu efeito protetor. A presença de tecido desvitalizado, proteínas degradadas e a queda do suprimento de oxigênio favorecem condições para a proliferação de microorganismos patógenos do ambiente, da pele normal que circunda a lesão ou da própria

lesão. Esta condição aliada a uma importante deficiência imunológica, pode ocasionar a geração de um foco infeccioso e posteriormente sepse (GOMES, 1999). Como consequência do processo infeccioso, uma complexa rede de respostas ocorre de forma heterogênea na criança queimada (RUSSO, 1994).

Vários fatores contribuem para esta resposta hipermetabólica, tais como liberação de mediadores inflamatórios (interleucinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral, prostaglandinas, leucotrienos, radicais livres) e hormônios contra-regulatórios (catecolaminas, cortisol, glucagon, reversão da razão insulina/glucagon). A desidratação e a hipovolemia por perdas evaporativas e outras, a translocação de bactérias e toxinas da área queimada e do intestino para circulação sistêmica, tendem a agravar e perpetuar este contexto metabólico desfavorável (BARBIERI, 1999; SERRA, 1999).

Esta grave condição clínica desenvolve um padrão endócrino catabólico, caracterizado pelo aumento acentuado da proteólise na musculatura esquelética, acompanhada de lipólise e gliconeogênese, ocorrendo um catabolismo tecidual, depleção das reservas energéticas e perda de massa corporal magra (GOMES et al., 1995; SERRA, 1999). Com a mobilização de proteínas musculares, instala-se um importante balanço nitrogenado negativo, diretamente relacionado ao tamanho da queimadura agravado pela longa permanência no leito, falta de exercícios musculares, temperaturas muito baixas, anestésias repetidas e ingestão nutricional deficiente (MOREIRA, 2001).

Como consequência, a estrutura e função de órgãos essenciais, tais como fígado, músculo esquelético, pele, sistema imune e função de transporte da membrana celular tornam-se comprometidos. Uma resposta proinflamatória de fase aguda aumentada e prolongada, acentua a degradação protéica, e estão associadas com a elevação da incidência da falência múltipla de órgãos e sepsis (JESCHKE et al., 2005), e o aumento da produção de radicais livres, participa como mediadores desta reação, pois estão envolvidos da síntese de

eicosanóides e da liberação de diversas citocinas (BERGER, 2005).

Os efeitos globais da queimadura sobre o sistema imunológico são refletidos pela permanência da infecção como principal causa de óbito em pacientes queimados (PRUITT, 1984). Essas alterações ocorrem tanto no nível de sistema imune inespecífico, com a perda da barreira mecânica da pele, como também através da depressão da resposta imune celular (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) e humoral (anticorpos), que será proporcional à extensão da queimadura, principalmente naquelas que atingem mais de 20% de superfície corporal queimada (GOODWIN et al., 1996; MOLINARO, 1999).

Nos diferentes tecidos corporais, em resposta a estímulos específicos tais como bactérias ou fragmentos bacterianos e espécies moleculares como agregados de imunoglobulinas (IgG), componentes polimorfos da interleucina 1 (IL-1), inicia-se uma complexa seqüência de eventos denominada fagocitose. A fagocitose é um processo dependente de energia, onde o oxigênio é rapidamente consumido, ocorrendo uma “explosão respiratória” e produção de radicais livres (LATHA; BABU, 2001).

Além disso, após grandes queimaduras a correta reposição agressiva de volume hídrico na fase inicial é de extrema importância para se evitar o choque hipovolêmico e a insuficiência e necrose tubular aguda. Desta forma, restaura-se o volume intra-vascular, perfundindo os tecidos e aumentando a sobrevivência destes pacientes (SERRA, 1999; DEMUTH et al., 2001).

Porém se de um lado essa restauração do fluxo sanguíneo é em geral necessária para recuperar a função celular normal, por outro lado a reintrodução do sangue oxigenado nos tecidos isquêmicos contribui para produção do excesso de radicais livres derivados do oxigênio, que por sua vez produzem danos adicionais ao tecido (YOSHIDA, 1996; HORTON, 2003).

Assim, a compreensão dos mecanismos envolvidos na produção excessiva de radicais livres em mecanismos fisiológicos como fagocitose, reação inflamatória e fenômeno de isquemia/reperfusão em indivíduos que sofreram queimaduras são de suma importância para uma terapêutica adequada.

## **2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE**

A produção de radical livre (RL) é uma consequência fisiológica e fisiopatológica de diversos processos metabólicos no organismo, além de ser secundário a uma série de agressões exógenas (LAMEU, 2001).

Para equilibrar a produção de radicais livres, o organismo lança mão de mecanismos de defesa, chamados antioxidantes, dos quais algumas vitaminas e minerais fazem parte. Quando ocorre aumento dos níveis de radical livre, seja por produção aumentada ou por diminuição de antioxidantes disponíveis, temos instalada uma situação conhecida por estresse oxidativo, o qual pode ser benéfico nos casos de infecção, quando a produção de radicais livres por células fagocitárias, destroem os microorganismos invasores.

Porém quando a inflamação torna-se sistêmica, em situações clínicas como nas queimaduras, o estresse oxidativo é fator perpetuante da resposta inflamatória, podendo causar lesões à distância, piorando progressivamente o estado metabólico do paciente (CORREIA, 2001).

Desta maneira, qualquer substância, seja ela um produto natural, composto sintético ou fármaco que demonstre estimular as defesas antioxidantes ou diminuir a produção de radicais livres, constitui-se como importante objeto de estudo para o tratamento ou prevenção de doenças.

Dentro deste contexto, o presente trabalho tem objetivo principal, verificar o efeito da suplementação de vitamina E, vitamina C e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização de pacientes pediátricos queimados.

A hipótese do presente estudo é que a queimadura propicia o desenvolvimento de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para danos teciduais secundários e prejuízo da função imune. Neste sentido, uma intervenção com uma suplementação de antioxidantes poderia atenuar essa produção descontrolada das mesmas, contribuindo para uma melhor evolução clínica destes pacientes, uma vez que ajudaria a restaurar a imunidade celular e os prejuízos mediados pelos radicais livres, além de minimizar a destruição tecidual.

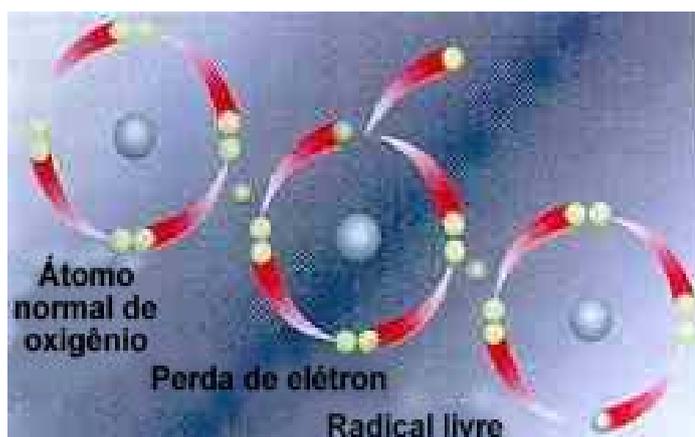
### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROS)

Em 1968, o termo ortomolecular foi utilizado por Linus Pauling, e desde então vários trabalhos têm sido publicados sobre a influência dos radicais livres no estabelecimento de doenças (FRIDOVICH, 1997; RAO; AGARWAL, 1999; LAMEU, 2001). A formação destes agentes oxidantes pode ser melhor compreendida analisando a evolução das espécies. Os seres primitivos unicelulares mantinham-se vivos pela formação de trifosfato de adenosina (ATP) independente do oxigênio. Após bilhões de anos, surgiram organismos fotossintetizantes, e possivelmente pela falta de outra fonte de energia, estas células passaram a usar energia solar para quebrar a molécula de H<sub>2</sub>O. Com a fotossíntese instalada na natureza houve condições para o aparecimento abundante do oxigênio molecular (FLESCHIN et al., 2000).

Assim, o oxigênio que compõe 21% dos gases atmosféricos tornou-se indispensável para a grande maioria dos seres vivos. Através das mitocôndrias, esta molécula permite obtenção de energia, convertida 80% em forma de ATP, o qual é na grande maioria formado pela redução do O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O no metabolismo oxidativo. Paradoxalmente o oxigênio que sustenta a vida aeróbica é também tóxica (FRIDOVICH, 1997). Esta toxicidade ocorre em consequência de espécies intermediárias reativas, chamados de espécies reativas de oxigênio (EROS), as quais reagem com biomoléculas envolvendo-se em vários processos de doença (HALLIWELL ; GUTTERIDGE, 1999a).

Entre as EROs estão compostos instáveis e reativos conhecidos como radicais livres. O radical livre (RL) define toda espécie que possui um ou mais elétrons não pareados na camada eletrônica ou orbital atômico mais externo (Figura 1). Neste estado, o radical é extremamente instável e ávido por parear suas órbitas, sendo capaz de reagir com qualquer composto situado próximo à sua órbita externa, passando a ter uma função oxidante (retirar o elétron de outra substância para se estabilizar) ou redutora (doar elétron) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999a). A molécula de oxigênio perde um elétron ficando com o orbital atômico mais externo não pareado.



**Figura 1** - Exemplo da geração de um radical livre.

Fonte: [www.healingdaily.com](http://www.healingdaily.com)

A vida média de um radical livre é muito curta, avaliada em microsegundos e são potencialmente capazes de oxidar (Figura 2) proteínas, lipídios, organelas citoplasmáticas e material genético (BULKLEY, 1983; OLSZEWER, 1995).



**Figura 2** - Prejuízo provocado pelo radical livre.

Fonte: [www.fs.fed.us](http://www.fs.fed.us)

Dentre os radicais livres está incluído o superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o hidroxila ( $\cdot OH$ ), o hidroperóxido ( $H_2O_2$ ), o óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ) e o dióxido de nitrogênio ( $NO_2^{\cdot}$ ) (BIANCHI; ANTUNES, 1999). Destes, o radical  $\cdot OH$  é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. O  $H_2O_2$  apesar de não ser um radical livre, é capaz de atravessar facilmente as membranas biológicas e gerar o radical hidroxila, induzindo danos na molécula de DNA (ANDERSON, 2000).

Nos seres vivos, os radicais livres são geralmente produzidos através de dois processos: o sistema de elétrons localizado na membrana mitocondrial interior e as ações das células polimorfonucleares ao fagocitarem e destruírem as bactérias.

Em condições de saúde, a cascata de transferência de elétrons na mitocôndria ocorre eficientemente, com pouca formação de radicais livres, onde os mesmos são gerados de forma contínua e fisiológica, cumprindo funções biológicas essenciais. Porém com a presença de um ambiente hostil, como, por exemplo, durante as infecções, o

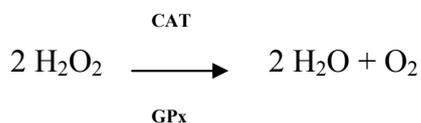
metabolismo da mitocôndria aumenta, intensificando o consumo de oxigênio e favorecendo a liberação de radicais livres do sistema de transporte de elétrons (WOODS et al., 1998).

No organismo existem quelantes fisiológicos que eliminam estes radicais indesejáveis. São três os antioxidantes fisiológicos mais importantes neste processo de quelação: a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx) (BULKLEY, 1983).

Através da enzima superóxido dismutase (SOD), o radical superóxido pode ser neutralizado com extrema rapidez pela adição de ácidos, originando outro radical, o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), o qual também pode ser produzido espontaneamente (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999b).



Já a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx) podem degradar a molécula de peróxido de hidrogênio, permitindo a sua conversão em  $\text{O}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ .



Quando não neutralizado, a toxicidade do  $\text{H}_2\text{O}_2$  é exarcebada pela presença de metais de transição, como Ferro (Fe) e Cobre (Cu), uma vez que os mesmos podem interagir, iniciando a reação de Haber-Weiss ou de Fenton, originando água, oxigênio molecular e o radical hidroxila ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) (EVANS ; HALLIWELL, 2001).



A maioria dos íons ferro está na forma férrica ( $\text{Fe}^{+++}$ ) e deve ser reduzido para forma ferrosa ( $\text{Fe}^{++}$ ) para poder participar da reação de Fenton. Esta redução é catalisada pelo superóxido, que embora tenha uma baixa afinidade por biomoléculas, podem originar radicais de elevado potencial pró-oxidante, através da sua participação na redução do peróxido de hidrogênio até o radical hidroxila (GALIZIA; WAITZBERG, 2001; LAMEU, 2001).

O termo “espécies reativas de oxigênio” (EROs), inclui o ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) e o radical hidroxil ( $\cdot\text{OH}$ ), além de algumas moléculas como o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), o oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ) e o ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ) (Quadro 1), os quais não são radicais livres, por não possuírem um elétron desemparelhado no seu último orbital, no entanto são capazes de formar radicais livres nos ambientes intra e extracelulares com certa atividade deletéria (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999a).

Mais recentemente o termo “espécies reativas de nitrogênio” (ERNs) vem sendo utilizado em consequência da sua contribuição prejudicial nos sistemas biológicos. A ação do óxido nítrico ( $\text{NO}\cdot$ ), principalmente por meio de sua combinação com o  $\text{O}_2^{\cdot-}$  origina o peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), o qual mesmo não sendo um radical, é uma forma muito difusível e reativa (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999b). Além disso, o  $\text{ONOO}^-$  é um importante mediador da peroxidação lipídica e da nitração de proteínas, incluindo a oxidação da LDL (GRIENGLING; FITZGERALD, 2003).

**Quadro 1** - Espécies reativas.

<b>Espécies reativas de oxigênio (EROs)</b>	
<b>Radicais</b>	<b>Não radicais</b>
Superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ )	Peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ )
Hidroxil ( $\cdot OH$ )	Ácido hipocloroso ( $HOCl$ )
Peroxil ( $RO_2^{\cdot}$ )	Ácido hipobromoso ( $HOBr$ )
Alcoxil ( $RO^{\cdot}$ )	Ozônio ( $O_3$ )
Hidroperoxil ( $HO_2^{\cdot}$ )	Oxigênio Singlete ( $^1O_2$ )
<b>Espécies reativas de nitrogênio (ERNs)</b>	
Óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ),	Peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot-}$ )
Dióxido de nitrogênio ( $NO_2^{\cdot}$ )	Alquil peroxinitrito ( $ROONO$ )

Fonte: Adaptado de *Halliwell (2001)*.

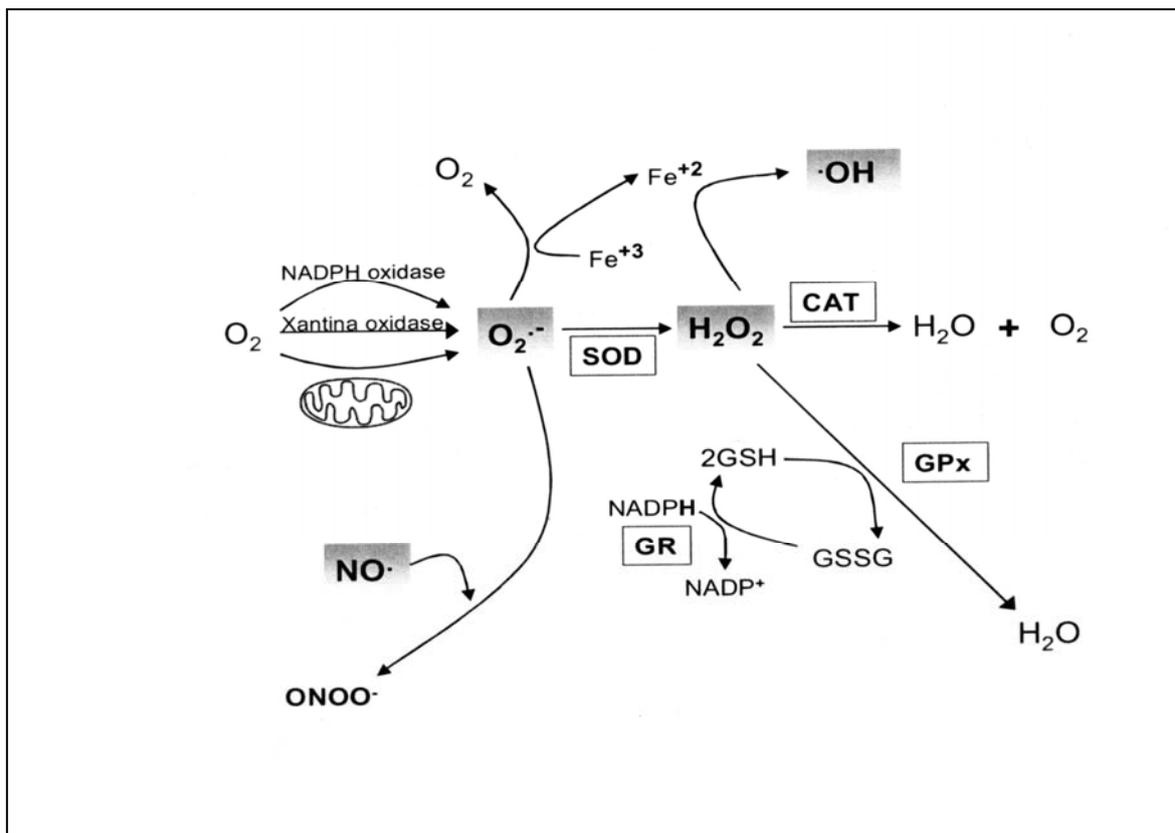
Como já citado anteriormente, a maior fonte de EROs endógenos ocorre durante o metabolismo oxidativo fisiológico na cadeia respiratória mitocondrial. Com a fosforilação oxidativa, o oxigênio molecular ( $O_2$ ) é submetido pelo sistema citocromo, em nível mitocondrial, a uma redução tetravalente originando água. Porém, aproximadamente 1-5% do oxigênio se desloca desta via, dando origem a EROs (HORTON, 2003).

Outras fontes da produção de radicais livres (radical superóxido) no metabolismo normal incluem a adrenalina, dopamina além das substâncias de defesa como fagócitos (macrófagos, neutrófilos, monócitos, eosinófilos). Estas células ativadas produzem espécies reativas de oxigênio (superóxido, hidroperóxidos e o oxigênio singlete) para proteger o organismo contra bactérias e vírus, iniciando o processo de inflamação (FINKEL; HOLBROOK, 2000).

Através do sistema NADPH oxidase descrita na Figura 3, os neutrófilos aderidos também podem produzir uma explosão de radical superóxido. Os neutrófilos servem como um mecanismo de proteção na homeostase, pela captura da bactéria; no entanto, este

excesso de radicais livres podem exacerbar a atividade da xantina oxidase, produzindo um dano tecidual importante (HORTON, 2003).

**Figura 3** - Esquema da geração de espécies reativas (em cinza), mostrando as defesas antioxidantes enzimáticas. Fonte: Adaptado de *Griendling & FitzGerald, 2003.*



A Mitocôndria, NADPH oxidase ou xantina oxidase e outros sistemas convertem  $O_2$  em  $O_2^{\cdot-}$ , o qual é dismutado pela superóxido dismutase (SOD).  $H_2O_2$  pode ser convertido em  $H_2O$  pela catalase (CAT) e ou glutatona peroxidase (GPx), ou o  $H_2O_2$  pode formar radical hidroxil ( $\cdot OH$ ) após reação com  $Fe^{++}$ . A glutatona peroxidase (GPx) reduz todos os hidroperóxidos além do  $H_2O_2$  utilizando glutatona reduzida (GSH), um doador de hidrogênio. Outra enzima, a glutatona redutase (GR), mantém o equilíbrio entre glutatona reduzida (GSH  $\approx$  99%) e glutatona oxidada (GSSG  $\approx$  1%). O  $O_2^{\cdot-}$  se não retirado do meio, pode reagir rapidamente com o óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ) para formar peroxinitrito ( $OONO^{\cdot}$ ).

As plaquetas, ativadas ou não, estão relacionadas com a geração de superóxido de maneira contínua, implicados na agregação plaquetária. O óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ) liberado

pelos neutrófilos, pode impedir o aumento da reatividade plaquetária que caracteriza as enfermidades cardiovasculares. Este efeito, juntamente com a vasodilatação induzida, pode ser uma medida para manter o fluxo sanguíneo em repouso em segmentos arteriais que sofreram dano endotelial (MENDÉZ; RODRÍGUES, 1997).

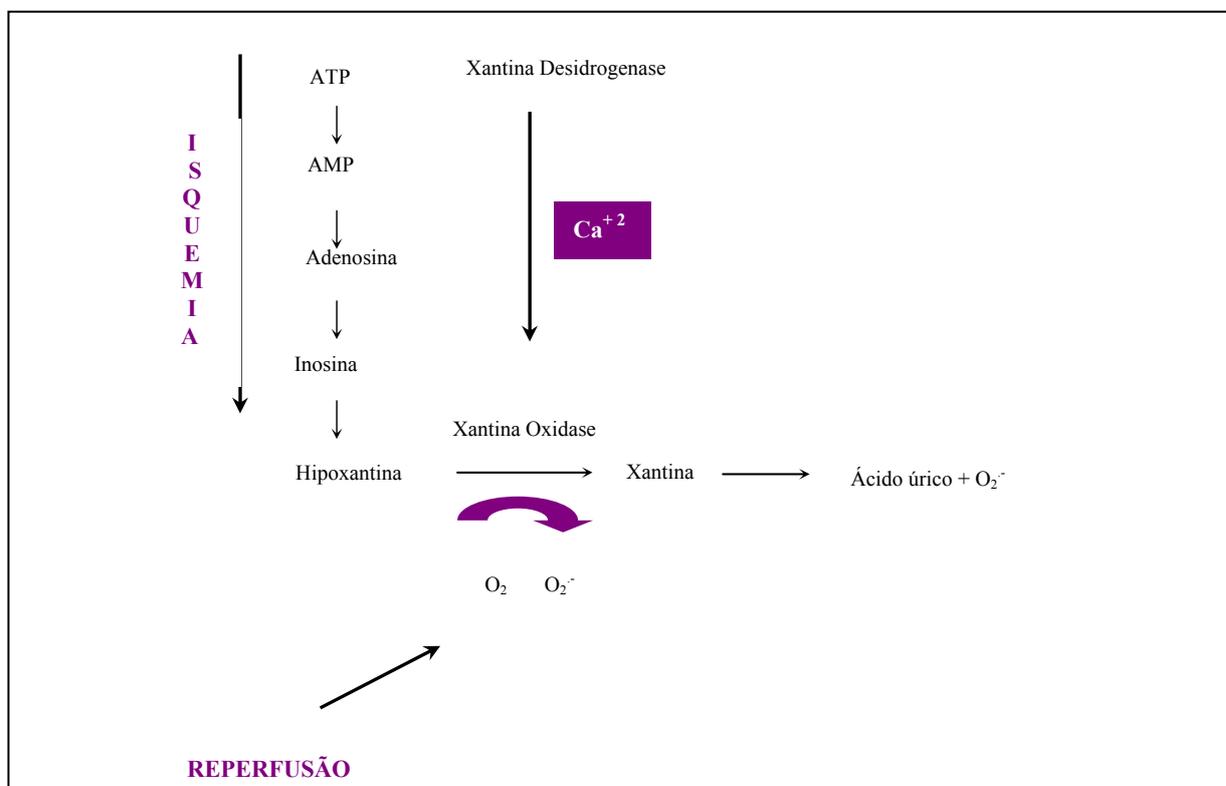
O óxido nítrico é produzido usualmente pelo endotélio vascular para relaxar a musculatura lisa dos vasos e regularizar o fluxo sanguíneo. No processo inflamatório portanto, o NO<sup>•</sup> pode também ser produzido por macrófagos e neutrófilos ao serem ativados por interleucinas e citocinas durante a invasão microbiana. Neste contexto tem a função de atacar e destruir bactérias, podendo, no entanto, lesar os tecidos do hospedeiro (MONCADA et al., 1991).

Sendo assim, considera-se que embora uma pequena quantidade de radicais livres proveja proteção e seja indispensável para a manutenção da vida, o seu excesso, em desequilíbrio com as defesas antioxidantes, pode conduzir a diversas formas de dano celular (GRACY et al., 1999). O ataque dos radicais sobre o DNA, RNA e proteínas, pode gerar citotoxicidade, alergias, mutagênese e/ou carcinogênese, dependendo da proporção da exposição (MATÉS et al., 1999).

### 3.2 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NA QUEIMADURA

Na queimadura, os radicais livres são produzidos durante a reposição de fluídos, alterando numerosos componentes, incluindo ácidos nucleicos, lipídios e proteínas. Enquanto a hipoperfusão resulta em morte celular, a reposição volêmica para corrigir os *déficits* de perfusão exacerba a injúria mediada pela isquemia, um termo que tem sido descrito como “paradoxo do oxigênio”.

Em 1968, McCord e Fridovich propuseram que a enzima xantina oxidase (XO) era a maior fonte de radicais livres na injúria de reperfusão (Figura 4).



**Figura 4** – O mecanismo de oxidação da hipoxantina a xantina é uma fonte importante de radicais superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) durante a isquemia e reperfusão teciduais. Fonte: *McCord & Fridovich, 1968*.

Durante a isquemia, ocorre suspensão do metabolismo aeróbico, com conseqüente depleção da adenosina trifosfato (ATP) intracelular, causando o aumento da adenosina monofosfato (AMP), e esta é catalizada a hipoxantina, que é um substrato para formação da xantina. A conversão de hipoxantina em xantina é catalizada pela XO, a qual é produzida a partir de outra enzima, a xantina desidrogenase. Esta conversão de xantina desidrogenase em XO depende da concentração intracelular de cálcio, que está aumentado na isquemia, acelerando a reação. Como conseqüência, durante a isquemia, a XO e hipoxantina encontram-se com suas concentrações aumentadas, de modo que, quando o

oxigênio molecular é reintroduzido durante a reperfusão, a XO cataliza sua conversão a superóxido. Esta produção aumentada de superóxido associada a redução da capacidade de defesa das enzimas endógenas, contribui para aumentar o estresse oxidativo e causar lesão celular (GRANGER, 1988; HORTON, 2003).

Paralelamente tem-se dado atenção ao papel dos neutrófilos ativados na célula, após a queimadura. Acredita-se que, em grande parte, a lesão celular e endotelial seja principalmente amplificada pela liberação de radicais livres e enzimas. A ativação dos neutrófilos com conseqüente adesão ao endotélio vascular é o desencadeante da resposta inflamatória (HORTON, 2003).

A interação entre os agentes pró-inflamatórios e produtos bacterianos ativam dois sistemas enzimáticos: a NADPH (adenina difosfato nicotinamida) oxidase ( $\text{NADP}^+/\text{NADPH} + \text{H}^+$  acoplado à membrana celular) e a mieloperoxidase, ambos localizados nos neutrófilos. Uma vez firmemente aderidos à célula endotelial, os neutrófilos criariam um microambiente, que permitiria a alta concentração de agentes lesivos. Além de sintetizarem prostaglandinas, os neutrófilos liberam espécies reativas adicionais de radicais livres e enzimas proteolíticas, em particular a elastase, ampliando as lesões teciduais (YOSHIDA, 1996; MENDÉZ; RODRÍGUEZ, 1997). Além disso, a mieloperoxidase, a qual catalisa a reação do peróxido de hidrogênio com o cloro, origina o ácido hipocloroso (HClO), que é um potente agente oxidante agindo como principal bactericida (GRIENGLING; FITZGERALD, 2003). O HClO é também capaz de outras ações lesivas, tais como atravessar membranas celulares e, na presença de metais de transição, gerar radical hidroxila, contribuindo para lesão tecidual que ocorre durante o processo inflamatório (DOMIGAN et al., 1995).

Os radicais livres sendo responsáveis pela cascata de eventos intracelular, resultam na liberação citoplasmática do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) de sua proteína

inibitória I $\kappa$ B, a qual permite sua translocação dentro do núcleo, onde se liga ao ácido desoxirribonucléico (DNA), permitindo a iniciação do processo de transcrição. O NF- $\kappa$ B controla a produção de mediadores de fase aguda como: fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 2 (IL2) e receptores de IL2, os quais, por sua vez ativam NF- $\kappa$ B, ampliando a resposta inflamatória (BERGER, 2005). Os antioxidantes podem modular as enzimas ativadas que possuem importante papel na sinalização da cascata envolvida na transferência de sinais dos receptores da superfície celular para o núcleo (HORTON, 2003).

Um aumento crescente de estudos confirma o envolvimento das EROs na injúria térmica (DEMLING; LA LONDE, 1990; BERGER; CHIOLERO, 1995; CETINKALE et al., 1997; MAGHIT et al., 2000). É sugerido que os oxidantes gerados contribuem para danos locais adicionais como por exemplo aumento do edema. Além disso, induz a danos sistêmicos, desencadeando a ativação do sistema complemento, resultando na inflamação de órgãos à distância (HAYCOCK et al., 1998; PINTAUDI et al., 2000).

Sendo assim, a queimadura com seus componentes de necrose celular, infecção e ativação citoquímica, está primariamente caracterizada pelo desenvolvimento de uma reação inflamatória, induzindo uma resposta de fase aguda intensa e prolongada (JESCHKE et al., 2004), podendo desta forma, além de aumentar a produção de radicais livres, também impedir os mecanismos de defesa antioxidantes, submetendo o paciente queimado a maior susceptibilidade à injúria mediada pelas EROs (CORREIA, 2001).

### 3.3 ESTRESSE OXIDATIVO NA QUEIMADURA

Os radicais livres, subprodutos do metabolismo normal com funções biológicas específicas, constituem importante “arma” na “luta” contra o microrganismo invasor, além

do que, como já visto, estimulam a liberação de citocinas, propagando a resposta inflamatória por todo o organismo. Entretanto, o desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes resulta em uma condição reconhecida como estresse oxidativo, a qual se caracteriza pela indução de lesões celulares gerando danos a lipídios, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos e finalmente em morte celular (SIES, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999c). O estresse oxidativo pode levar a uma alteração nos sistemas antioxidantes ao induzir ou reprimir proteínas que participam destes sistemas ou ao esgotar as reservas celulares de substâncias antioxidantes (THOMAS, 2003).

Uma das conseqüências mais estudadas do estresse oxidativo é a peroxidação lipídica, que constitui uma reação em cadeia nos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares, alterando a permeabilidade, fluidez e integridade das mesmas (BOWLES et al., 1991; GOODE et al., 1995).

Os ácidos graxos polinsaturados (AGPI) caracterizam-se por possuírem ao longo de suas cadeias, mais de uma ligação dupla entre os átomos de carbonos ( $H_2C = CH_2$ ), os quais são vulneráveis ao ataque dos radicais livres, principalmente ao radical hidroxila ( $\cdot OH$ ). A interação lipídio-radical gera peróxidos, os quais também são EROs, iniciando a redução de outro ácido graxo, caracterizando assim a reação em cadeia (GUTTERIDGE & HALLIWELL, 1990). A peroxidação lipídica é constituída das seguintes fases: a iniciação, a propagação e a terminação (THOMAS, 2003):

**Etapa 1 - Iniciação:** o radical  $\cdot OH$  sequestra um hidrogênio do ácido graxo (LH) da membrana celular resultando na formação do radical lipídico ( $L\cdot$ ) e água ( $H_2O$ ).

**Etapa 2 - Propagação:** este radical lipídico ( $L\cdot$ ) por ser instável, forma um dieno conjugado, o qual incorpora rapidamente uma ou mais moléculas de oxigênio ( $O_2$ ) e

transforma-se em radical peroxil (LOO').

**Etapa 3 - Propagação:** o radical peroxil (LOO') interage com outra molécula de ácido graxo (LH), retira o seu hidrogênio e origina um hidroperóxido (LOOH) e mais um novo radical lipídico (L') livre, formando-se, então, uma típica reação em cadeia.

**Etapa 4 - Terminação:** O mais importante passo na terminação aeróbica é a interação de radicais peróxidos (LOO'), formando oxigênio estável (O<sub>2</sub>) e produtos não radicais (LOOL) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999c).

A oxidação dos AGPI dos fosfolípidios das membranas pode produzir radicais livres adicionais, que por sua vez estimulam a peroxidação lipídica e lesões teciduais (LATHA; BABU, 2001).

Os produtos principais desta degradação compreendem os derivados da decomposição de hidroperóxidos como álcoois, aldeídos, cetonas e outros hidrocarbonetos. A dosagem do malondialdeído (MDA), através do teste do ácido tiobarbitúrico (TBA) é amplamente utilizada como indicadora da ocorrência de lipoperoxidação (BIRD; DRAPER, 1984).

Outros componentes celulares que podem ser atacados pelos radicais livres, são as proteínas, especialmente aquelas com ligações com enxofre, e ácido desoxirribonucléico (DNA). No meio extra celular, o colágeno e o ácido hialurônico são os principais alvos dos radicais livres (YOSHIDA, 1996).

A participação dos radicais livres em associação com a resposta inflamatória, é também evidenciada com o aumento de peróxidos lipídicos circulantes em humanos e animais queimados durante a primeira semana após o incidente (DEMLING; LALONDE, 1990; BERGER; CHIOLERO, 1995; CETINKALE et al., 1997; MAGHIT et al., 2000).

Outros estudos também têm avaliado o estado antioxidante sérico total em grupos de pacientes graves, relatando níveis elevados de peróxidos lipídicos e redução expressiva nas defesas antioxidantes (BAOUALI et al., 1994; GOODE et al., 1995).

Em condições clínicas como nas queimaduras, o estresse oxidativo é fator perpetuante da resposta inflamatória sistêmica, levando à piora progressiva do estado metabólico do paciente (CORREIA, 2001). A disfunção múltipla de órgãos e sistemas muitas vezes se apresenta como complicação final em queimados graves, e está provavelmente relacionada à seqüência de eventos que acontecem após a lesão. Dentre estes, uma excessiva produção de radicais livres desempenham importante papel no recrutamento de células inflamatórias e na disfunção endotelial (MAGHIT et al., 2000).

Estes dados coletivamente sustentam a hipótese de que o estresse oxidativo é um passo crítico na cascata nociva mediada pela queimadura, e sugere que estratégias antioxidantes direcionadas para inibição da produção ou seqüestro de radicais livres possam exercer um efeito protetor (HORTON, 2003).

### 3.4 ANTIOXIDANTES E SUA AÇÃO NA DEFESA EM QUEIMADOS

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos leva ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para proteção, como também sistemas de reparo, que previnem o acúmulo de moléculas alteradas pela oxidação (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999a).

Uma definição ampla para o termo antioxidante é: “são substâncias que, mesmo quando presentes em baixas concentrações, comparadas aos substratos oxidáveis, previnem significativamente a oxidação destes substratos” (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999c).

Através de diferentes mecanismos, estes agentes protegem as células contra o efeito das EROs impedindo reações subseqüentes de propagação (SIES, 1993).

Como já citado anteriormente, as principais defesas antioxidantes enzimáticas celulares são a superóxido dismutase (SOD) dependente do cobre e zinco, a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx) dependente do selênio, que provêm a primeira linha de defesa endógena (BULKLEY, 1983).

A ação combinada destes três antioxidantes fisiológicos, mantém a célula com concentrações reduzidas de  $O_2^{\cdot-}$  (radical superóxido) e  $H_2O_2$  (peróxido de hidrogênio), evitando a geração de  $\cdot OH$  (radical hidroxila) (através da reação de Haber Weiss) constituindo uma estratégia comum a todos os organismos aeróbicos (CHANCE et al., 1979).

Dos componentes não enzimáticos da defesa antioxidante destacam-se alguns minerais (cobre, manganês, zinco, selênio e ferro), vitaminas (ácido ascórbico, vitamina E, vitamina A, riboflavina), carotenóides (beta-carotenóide, licopeno e luteína) e bioflavonóides (genisteína, quercetina, ginkgo biloba) (PAPAS, 1999; LEITE; SARNI, 2003).

O efeito cooperativo entre a vitamina C e E na inibição da peroxidação lipídica (GEY, 1988) e a participação do zinco na defesa enzimática via superóxido dismutase (SOD) despertam interesse no estudo de seus mecanismos.

A vitamina C (ácido ascórbico) é considerada o principal antioxidante hidrossolúvel. Atua na fase aquosa como um antioxidante sobre as EROs, mas não é capaz de agir nos compartimentos lipofílicos para inibir a oxidação dos lipídios. Está disponível tanto no meio intra como extra celular da maior parte dos órgãos e com envolvimento direto nas defesas antioxidantes (LEITE; SARNI, 2003). O ácido ascórbico pode reagir

com radical hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ), peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), e radical superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) para formar os radicais semidehidroascorbato ou radical ascorbil ( $\text{A}^{\cdot}$ ) e dehidroascorbato (A) (KITTS, 1997). Com esta ação antioxidante o ascorbato pode captar os radicais de oxigênio, que de outra forma reagiriam para formar os peróxidos lipídicos (JACOB, 2003). Por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que essa vitamina, em baixa concentração e na presença de metais de transição, tais como ferro, pode atuar como molécula pró-oxidante e gerar  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\cdot\text{OH}$ . No organismo humano, também está envolvida na reciclagem do  $\alpha$ -tocoferil em  $\alpha$ -tocoferol, resultando no radical ascorbil. A fraca reatividade deste radical é a razão para muitos de seus efeitos antioxidantes (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999d).

Os seres humanos não sintetizam vitamina C e por isso necessitam obtê-la através da alimentação. A ingestão diária de ascorbato deve ser igual à quantidade excretada ou destruída pela oxidação, sendo que indivíduos adultos saudáveis perdem cerca de 3 a 4% de sua reserva corporal diariamente (FRIEDMAN; ZELDEL, 1999). O ascorbato é absorvido no intestino por meio de um processo ativo dependente de energia, que é saturável e dose-dependente (JACOB, 2003). Em baixas concentrações, a sua absorção é rápida e eficiente; quando as quantidades aumentam, a absorção vai diminuindo proporcionalmente à dose. Com a ingestão de 1,5 g de vitamina C a sua absorção é de 50%, com 6 g, cerca de 25% e com 12 g cai para 16% (RIVERS, 1987). A máxima absorção é obtida com ingestões espaçadas de menos de 1g ao longo do dia. A eliminação desta vitamina é por via urinária e doses acima de 2 g ou mais por dia podem causar diarreia osmótica em alguns indivíduos. A deficiência é freqüente em doenças do trato gastrointestinal e as necessidades estão aumentadas em períodos de gestação e lactação, doenças inflamatórias agudas ou crônicas, após cirurgias e em pacientes com queimaduras graves (JACOB, 2003).

A propriedade biológica mais interessante da vitamina C é o seu envolvimento na reciclagem do  $\alpha$ -tocoferil em  $\alpha$ -tocoferol, resultando no radical ascorbil. Este pode ser removido por dismutação, produzindo ascorbato (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999d).

A vitamina E constitui um potente seqüestrador do radical peroxila, sendo assim apresenta propriedades antioxidantes, principalmente na proteção de ácidos graxos polinsaturados (AGPIs) dos fosfolipídios de membranas biológicas e nas lipoproteínas plasmáticas (BURTON et al., 1983; JIALAL et al., 1995). Quando hidroperóxidos lipídicos são oxidados a radicais peroxila ( $\text{LOO}^{\bullet}$ ), os mesmos reagem 1.000 vezes mais rapidamente com a vitamina E que com AGPIs. O mecanismo de ação do  $\alpha$ -tocoferol envolve a perda do átomo de hidrogênio durante a redução do  $\text{LOO}^{\bullet}$  para  $\text{LOOH}$ , convertendo-os numa forma de fraca ou com nenhuma toxicidade (TRABER, 2003). Desta forma, a vitamina E atua como interruptor de cadeia da peroxidação lipídica, prevenindo a auto-oxidação subsequente de lipídios (MIKI et al., 1987).

Durante sua ação como antioxidante em membranas, o  $\alpha$ -tocoferol é convertido na forma de radical  $\alpha$ -tocoferil. Como já comentado, este radical pode ser regenerado por mecanismos não enzimáticos pelo ascorbato e por mecanismos enzimáticos pela glutatona (LEITE; SARNI, 2003).

Desde que a vitamina E tem mostrado prevenir a peroxidação lipídica e trazer benefícios na inibição da toxicidade tecidual *in vitro*, ela tem sido usada com sucesso como antioxidante (LATHA; BABU, 2001).

A vitamina E é um termo genérico para um grupo de oito diferentes compostos naturais: 4 tocoferóis:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , e  $\delta$ ; 4 tocotrienóis  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , e  $\delta$ . A forma de ocorrência natural biologicamente mais ativa é o d- $\alpha$ -tocoferol ou RRR- $\alpha$ -tocoferol e a quimicamente sintetizada é designada de dl- $\alpha$ -tocoferol ou todo-rac- $\alpha$ -tocoferol, com oito

estereoisômeros, sendo o RRR- $\alpha$ -tocoferol, um deles. A absorção da vitamina E requer secreções biliares e pancreáticas normais, da formação de micelas e do transporte através das membranas intestinais. No fígado, uma proteína de transferência  $\alpha$ -tocoferol, a  $\alpha$ -TTP, seleciona preferencialmente o  $\alpha$ -tocoferol. Desta forma, mesmo com taxas de absorção similar, a disponibilidade dos estereoisômeros da vitamina E nos tecidos difere, devido às diferenças metabólicas pós-absortivas (TRABER, 2003).

A incorporação plasmática do RRR- $\alpha$ -tocoferol é um processo saturável. Os níveis plasmáticos da vitamina E é no máximo 80 uM, apesar da dosagem > 800 mg RRR- $\alpha$ -tocoferol ou 1.320 mg todo-rac- $\alpha$ -tocoferol/dia (DIMITROV et al., 1991), ou seja, em indivíduos com concentrações normais desta vitamina, seus níveis não aumentam mais que 2 a 3 vezes independente da quantidade e da duração da suplementação (TRABER et al., 1994).

Kappus e Diplock (1992) concluíram em uma revisão sobre a segurança da vitamina E, que uma ingestão entre 100-300 mg/dia pode ser considerada isenta de toxicidade, e riscos de efeitos adversos poderia acontecer somente com ingestão acima de 3g/dia.

Devido a sua baixa absorção intestinal (15 a 45%), a principal via de excreção da vitamina E ingerida é a eliminação fecal (TRABER, 2003). A deficiência de vitamina E tem sido produzida experimentalmente em diferentes espécies animais. Em humanos, a deficiência dietética não tem sido observada, com a possível exceção da anemia hemolítica e retinopatia em prematuros, pelo fato dos ácidos graxos polinsaturados (AGPIs) das membranas dos eritrócitos serem sensíveis à ação dos radicais livres, porém seu efeito protetivo é controverso e não é rotineiramente recomendável (COZZOLINO, 2005).

O zinco e o cobre são considerados importantes cofatores da SOD. Sendo assim, atuam indiretamente no controle da produção de radicais livres, evitando seus efeitos

deletérios (EVANS; HALLIWELL, 2001).

Os mecanismos de ação antioxidante do zinco são ainda desconhecidos. No entanto, dois possíveis mecanismos estão sendo sugeridos: um onde o zinco, por ser um metal estável, compete com o ferro (Fe) e cobre (Cu), sendo os mesmos capazes de transferir elétrons e produzir EROs, incluindo  $\cdot\text{OH}$  e  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , favorecendo a produção de radicais livres. Desta forma o zinco atua reduzindo a ação oxidante destes metais e conferindo estabilidade das membranas celulares por meio da prevenção da peroxidação lipídica; e o outro, pelo efeito protetor do zinco no estresse foto-oxidativo, por pode estar relacionado à indução do zinco na síntese da metalotioneína, formando um complexo zinco-tiolato, que parece ser alvo preferencial para oxidação, preservando a pele e seus componentes (ROSTAN et al., 2002).

A deficiência de micronutrientes em pacientes queimados, especificamente selênio e zinco, reduz a resistência a vários microorganismos e aumentam a taxa de infecção pelas bactérias, fungos, parasitas e vírus (BERGER et al., 1998; EVANS; HALLIWELL, 2001). A imunidade é afetada por dois fatores: alterações das defesas não específicas, incluindo a barreira física (ruptura da pele), produção de citoquinas, fagocitose e produção de complemento, além de alterações da resposta antígeno específica na produção de anticorpos e imunidade celular (CHANDRA; McBEAN, 1994).

A imunidade celular (proliferação e diferenciação celular); a produção de citoquinas com baixa produção de interleucina 1 (IL 1) e interleucina 2 (IL 2); função fagocitária dos neutrófilos e macrófagos são muito sensíveis à deficiência de zinco (PRASAD, 1995).

A suplementação de zinco em populações em situação limítrofe ou deficiente está associada com melhora das defesas imunes e redução das taxas de infecção. Estes resultados foram demonstrados em estudos com idosos e pacientes com câncer e hepatite B

(BOGDEN et al., 1994). Além destes estudos, Berger et al. (1998) observaram que em pacientes queimados a suplementação precoce de zinco, cobre e selênio, em torno de 6 a 8 vezes a recomendação proposta pela da *Recommended Dietary Allowance* (RDA-1989), foi capaz de modular a resposta imune e ainda mostrou-se estar associada com a diminuição das infecções pulmonares e menor tempo de internação.

A deficiência de zinco e cobre tem sido relacionada à queimadura, como mostrada no estudo de Berger et al. (1996), onde taxas aumentadas de excreção urinária de cobre e zinco foram encontradas após o incidente. Em outro estudo recente analisando o estado de micronutrientes em crianças queimadas, verificou-se que a média plasmática de zinco e cobre estavam baixas e a excreção urinária dos mesmos acima do normal, tanto na admissão como na alta hospitalar. Estes resultados foram encontrados mesmo com uma ingestão alimentar de ambos os micronutrientes ter sido em torno de três vezes as recomendações, sendo sugerido pelos autores que os mesmos foram compensados inadequadamente durante a hospitalização (VORUGANTI et al., 2005). É apropriado ressaltar a importância de um adequado nível de zinco na infância, uma vez que o mesmo é necessário para o funcionamento normal de numerosas enzimas envolvidas no crescimento e desenvolvimento, na estrutura e formação dos ossos e regulação da estabilização das membranas celulares (TAPEIRO; TEW, 2003).

Agay et al. (2005) estudando sobre as alterações de elementos traços antioxidantes no plasma em ratos queimados, observaram uma diminuição significativa do selênio (Se) e zinco (Zn) séricos no 1º dia após a queimadura, sendo este último associado ao aumento da atividade da superóxido dismutase (SOD) e do Zn hepáticos. Além disso, o Se esteve associado a atividade da glutatona peroxidase (GPx), que estava diminuída significativamente no plasma, com redução moderada no fígado e um aumento significativo d no rim, onde a mesma é sintetizada. Os autores sugerem que estas alterações

podem estar refletindo um mecanismo adaptativo para neutralizar os efeitos deletérios das desordens metabólicas e do estresse oxidativo associado com a queimadura. Em consequência, a suplementação precoce combinada destes antioxidantes não enzimáticos deveria ser considerada em pacientes queimados.

Porém em outras situações a suplementação de elementos traços, especialmente ferro e zinco, podem ser prejudiciais. Em estudos com suplementos endovenosos de zinco houve associação com aumento da mortalidade de animais expostos à endotoxinas (CHESTERS; WILL, 1981). Adicionalmente, Chandra (1984) demonstrou prejuízo na função dos neutrófilos em homens recebendo 150 mg de zinco, via oral, duas vezes por dia, por 6 semanas.

Sendo assim a suplementação de zinco tem sido sugerida como necessária naqueles com deficiência ou quando o aumento das perdas está presente, devendo-se evitar altas doses de reposição, em consequência dos efeitos clínicos adversos.

A absorção do zinco ocorre principalmente no intestino delgado; sendo a maior parte provavelmente absorvida no jejuno. A quantidade de zinco absorvida da alimentação constitui a principal forma de seu controle corporal. Não existe uma “reserva” específica de zinco no organismo. Em todas as espécies estudadas, uma redução acentuada na ingestão de zinco é acompanhada em seguida por sinais de deficiência. A ingestão reduzida associada com deficiência causa catabolismo do tecido muscular e liberação do zinco para dentro do plasma. A principal via de excreção de zinco corporal é pelas fezes, podendo variar de 0,5 a 5 mg/dia. Aproximadamente 0,7 mg de Zn/dia são perdidos na urina de indivíduos saudáveis. O zinco dietético somente influencia as perdas urinárias se a ingestão for extremamente baixa ou muito alta. A quantidade de zinco excretada na urina está fortemente correlacionada com o volume urinário e a excreção de creatinina. Catabolismo muscular, como ocorre em queimaduras graves, grande cirurgia ou inanição elevam de

forma importante às concentrações urinárias de zinco (KING; KEEN, 2003; YUYAMA et al., 2005).

Cabe ressaltar, no entanto, que a resposta inflamatória e a proliferação de radicais livres afetam a interação, excreção, utilização, distribuição e o depósito de vitaminas e minerais antioxidantes (BERGER, 2005).

Alguns autores têm ainda observado que em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica ocorre queda das taxas de vitamina E e C (GOODE; WEBSTER, 1992), e valores baixos de vitamina C são preditivos de disfunção múltipla de órgãos e sistemas em populações de risco (GOODE et al., 1995).

Como consequência, estratégias antioxidantes combinadas poderiam ser planejadas com objetivo de inibir a formação ou o *burst* de radicais livres ou ainda interromper a cascata inflamatória visando reduzir a lesão tecidual e melhorar a função orgânica (HORTON, 2003).

Cetinkale et al. (1999) investigaram o efeito da terapia antioxidante na imunossupressão em ratos com 30% de superfície corporal queimada. Os antioxidantes foram administrados por sete dias. Sessenta e seis animais foram divididos em 7 grupos, sendo: G1(controle) - sem queimaduras; G2 (queimados e sem suplementação); G3 recebendo allopurinol - 50 mg/kg/d; G4 - desferroxamina – 15 mg/kg/d; G5 - polietilene glicol-catalase (PEG-CAT) – 1.200U kg/d; G6 - N-acetilcisteína (NAC) e G7 vitamina C - 0,5 mg/kg/d. Os autores demonstraram que a queimadura foi profundamente imunossupressiva e a intervenção precoce com terapia antioxidante foi capaz de restaurar a imunidade celular de maneira significativa.

Galley et al. (1997) estudaram o efeito de antioxidantes intravenosos no *status* de antioxidantes, na peroxidação lipídica e óxido nítrico em relação aos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com choque séptico. Trinta (30) pacientes foram

randomizados em GE (experimental), para receber antioxidantes (N-acetilcisteína – NAC), seguidos de ácido ascórbico e  $\alpha$ -tocoferol); e grupo GC (controle) para receber dextrose. A vitamina C basal estava abaixo da normalidade em todos os pacientes. Nos 16 pacientes recebendo antioxidantes, a vitamina C aumentou ( $p=0,0002$ ), mas a capacidade antioxidante total não foi alterada. Os peróxidos lipídicos estavam elevados em todos os pacientes, mas não aumentou significativamente nos suplementados. O nitrito total plasmático aumentou ( $p= 0,007$ ) e o índice de resistência vascular sistêmica diminuiu nos pacientes tratados com antioxidantes. Além disso, os índices cardíacos aumentaram no tempo de 60 e 120 minutos de forma significativa nos GE. Os autores concluíram que estes resultados na melhora dos parâmetros hemodinâmicos justificariam a terapêutica coadjuvante de antioxidantes no manejo de pacientes com choque séptico.

Em uma triagem clínica randomizada, com 20 pacientes grandes queimados, os autores estudaram os efeitos clínicos e imunológicos da suplementação de elementos traços (ET). Os candidatos consumiram os suplementos com formulação padrão (grupo controle - GC) ou adicional (grupo experimental - GE), por 8 dias. A média dos níveis plasmáticos de cobre e zinco estava abaixo do normal até 20º e 15º dia respectivamente de forma não significativa. O selênio manteve-se normal para o GE, mas diminuído no GC ( $p < 0,05$ ). Para a contagem de leucócitos, houve uma tendência ao aumento no GE em função dos neutrófilos. O número de infecções por paciente foi significativamente menor no GE. A conclusão dos autores é que a suplementação de ET parece ser benéfica após grandes queimaduras por estar associada com a diminuição significativa de infecções pulmonares e com menor tempo de internação hospitalar (BERGER et al., 1998).

Rao et al. (2002) estudaram o efeito da suplementação de antioxidante (vitaminas C e E) na redução da peroxidação lipídica (PL) e no tempo de cicatrização em ratos queimados. O grupo que recebeu vitamina C mostrou o maior efeito na diminuição da PL,

porém o menor efeito na reepitelização. Os autores evidenciaram o potencial antioxidante da vitamina C, porém sugerem que a epitelização sofre influência de outros fatores neste processo, além da peroxidação lipídica.

A utilização de um suplemento nutricional (500ml – 250 kcal) enriquecido com antioxidantes (glutamina - 30 g, vitamina C – 1.500 mg, vitamina E - 500 mg,  $\beta$  caroteno - 10 mg, zinco – 20 mg e selênio – 300  $\mu$ g), foi avaliada em dois estudos com objetivo de observar os efeitos metabólicos e tolerância gastrointestinal do produto. No primeiro, Senkal e cols. (2004) utilizaram 500 ml/dia do suplemento durante 3 dias, no pós-operatório, via jejunostomia, em 20 pacientes com câncer. Os resultados mostraram excelente tolerância gastrointestinal e nenhum efeito adverso do suplemento foi documentado. Além disso, a melhora dos níveis plasmáticos refletiu uma absorção efetiva dos substratos oferecidos.

No segundo estudo, foi utilizado a mesma fórmula com 14 pacientes cirúrgicos, durante 4 dias, via jejunostomia. A suplementação também se mostrou segura e sem efeitos tóxicos. No 1º dia do pós-operatório houve redução significativa dos níveis plasmáticos de vitamina C, selênio, zinco e  $\alpha$ -tocoferol com valores abaixo da normalidade. Entre o 1º e 5º dia após a cirurgia, houve um aumento significativo para todos os nutrientes, exceto para o  $\beta$  caroteno. As concentrações plasmáticas no 5º dia de pós-operatório, não diferiram dos valores do pré-operatório, mantendo-se dentro dos valores de referência. De acordo com os autores, esta diminuição dos níveis plasmáticos no pós-operatório, resultou em parte da resposta inflamatória persistente refletida pelos valores plasmáticos elevados da proteína C reativa. Além disso, a ausência dos efeitos no TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) e GPx (enzima glutatona peroxidase), é um argumento a favor da abordagem de suplementação combinada, via enteral ou parenteral, de micronutrientes em triagens futuras (BERGER et al., 2002).

O sinergismo entre as vitaminas C e E é freqüentemente mencionado na literatura, mostrando que a interação dessas vitaminas é efetiva na inibição da peroxidação dos lipídios da membrana, na proteção do ácido desoxirribonucléico (DNA) (GEY, 1998), e na diminuição da incidência de complicações infecciosas (HEMILA, 1997; MEYDANI et al., 1997). Conseqüentemente a modulação da peroxidação lipídica se tornou um importante ponto de debate, e antioxidantes endógenos e exógenos têm sido usados para diminuir este fenômeno (BERGER; CHIOLERO 1995; LALONDE et al., 1997; BERGER, 2005).

Um sumário dos diferentes estudos, que avaliaram o estresse oxidativo tanto em seres humanos como em animais, e notadamente em queimados graves, estão descritos no Anexo 1.

### 3.5 VITAMINA C, VITAMINA E E ZINCO NO PROCESSO DE REEPITELIZAÇÃO

A cicatrização de ferida é um processo complexo, onde muitos nutrientes estão envolvidos. Uma gama de fatores, dentre eles a doença e o estado nutricional afetam o seu mecanismo. Se o nutriente e/ou oxigênio não chegarem até a ferida, a cicatrização atrasará ou não acontecerá. Desta forma, qualquer condição que afete a circulação como trauma, choque, doença cardiovascular, diabetes podem alterar o processo de cicatrização. Existem três fases neste processo: *inflamatória, proliferativa e de remodelação* (HUNT et al, 2000).

A *Fase Inflamatória* ocorre imediatamente após a lesão e dura de 4 a 6 dias. Durante esta fase as células inflamatórias migram para o local da ferida. Os neutrófilos (leucócitos) atuam na prevenção da infecção ao fagocitar as bactérias. Os macrófagos, células imunes predominantes, removem o tecido necrótico e bactérias, e secretam substâncias denominadas de monocinas ou linfocinas, que atraem células que serão

necessárias para a fase proliferativa; a *Fase Proliferativa* que se inicia 3 a 4 dias após a lesão e se prolonga de 14 a 21 dias. As células essenciais desta fase são os queratinócitos e fibroblastos. Ocorre neovascularização que estimula a formação de tecido de granulação e colágeno pelos fibroblastos, que também sintetizam a matriz celular. A epitelização ocorre de 5 a 21 dias, dependendo da profundidade e tamanho da ferida, e a terceira e última fase do processo de cicatrização a *Fase de Remodelação* inicia 14 a 21 dias pós-lesão e termina entre 6 meses a dois anos. Nesta fase a demanda metabólica diminui e ocorre o processo de maturação e estabilização da síntese e degradação do colágeno, conferindo força tênsil à cicatriz. Entretanto, uma vez ocorrida a lesão, a força tênsil é recuperada em apenas 70 a 80% (SCHOLL; HENKEN, 2001; MOREIRA, 2001; PICCOLO et al., 2004).

Como têm sido observado na literatura, alguns nutrientes estão envolvidos na melhora da cicatrização (SHEPHERD, 2003). Dentre eles micronutrientes como vitamina A, C, E e zinco, têm recebido atenção especial no processo cicatricial do paciente queimado, uma vez que o seu sucesso é fundamental na sua recuperação e redução da morbi-mortalidade (LIMA; SERRA, 2002).

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel essencial para cicatrização por interferir na capacidade do fibroblasto em sintetizar o colágeno, aumentar a ativação dos neutrófilos e macrófagos na ferida (SCHOLL; HENKEN, 2001). É necessária para hidroxilação da prolina em hidroxiprolina e lisina em hidroxilisina na síntese do colágeno (ORGIL; DENLING, 1988).

O colágeno é a proteína mais comum no mundo animal e é a que oferece a estrutura extracelular para todos os organismos multicelulares. Constituído de uma família de moléculas, cada uma de tipo geneticamente diferente, o colágeno é um importante componente do tecido fibroso, das membranas basais, osso, cartilagem e outros tecidos especializados, tais como a córnea e valvas cardíacas (COTRAN et al., 1991). Como

produto essencial do fibroblasto, o colágeno dá força tensional das feridas em cicatrização (POSTLETHWAITE; KANG, 1988).

Na deficiência de vitamina C, os fibroblastos produzem um colágeno instável, rapidamente degradado, além de prejudicar a defesa antibacteriana local e aumentar a chance de deiscência em feridas recém-epitelizadas (KONSTANTINIDES; LEHMANN, 1993). Não existem evidências de que a suplementação desta vitamina acelere a cicatrização (RACKETT et al., 1993). No entanto, em pacientes críticos ou doenças que depletem a vitamina C, a suplementação pode ser necessária, uma vez que a mesma não é armazenada pelo organismo (SCHOLL; HENKEN, 2001)

O zinco é o elemento traço mais importante na cicatrização. Atua como cofator em mais de cem sistemas enzimáticos incluindo a superóxido dismutase (SOD), uma enzima antioxidante (ROSTAN et al., 2002). Também está relacionado à síntese protéica, replicação e imunidade celular e formação do colágeno. Visto que 15 a 20% do estoque corporal de zinco estão na pele, a destruição da epiderme aliada às contínuas perdas urinárias e cutâneas, coloca em risco o *status* de zinco em pacientes queimados (PRELACK; SHERIDAN, 2001).

Berger et al. (1992) avaliaram uma perda exudativa de 5 a 10% do conteúdo de zinco corporal durante a primeira semana após a queimadura. Segundo os autores estas perdas podem ser o suficiente para induzir a uma deficiência. A carência deste oligoelemento está diretamente relacionado aos processos metabólicos dos quais participa. A proliferação epitelial e de fibroblastos não se processa, em consequência da limitação das enzimas envolvidas na mitose celular. Além disso, a atividade da lisil oxidase, enzima necessária ao processo de espiralização do colágeno é diminuída em animais deficientes em zinco. O zinco estabiliza os lisossomos e a membranas celulares, provavelmente devido a sua função antioxidante na inibição de peroxidases lipídicas e supressão da resposta

inflamatória (LIMA; SERRA, 2002; PICCOLO et al., 2004). Porém é importante ponderar que o excesso de zinco no plasma pode causar a deficiência de vitamina A (SANDSTROM, 2001) e levar à deficiência de cobre, o qual também possui habilidade em utilizar colágeno para aumentar a resistência da lesão (HOFFMAN et al., 1988).

Em um trabalho experimental com 24 coelhos, após uma incisão na pele, os níveis de zinco e hidroxipolina atingiram seu pico no 5º dia, a força tênsil da ferida aumentou repentinamente no 7º dia. Isto indica que nos primeiros sete dias de cicatrização altos níveis de acúmulo de ácido ascórbico, hidroxipolina e zinco ocorreram no tecido lesado e a força tênsil atingiu seu nível mais alto no 15º dia sem nenhuma suplementação. Os autores concluíram que a suplementação de zinco e/ou ácido ascórbico deveria ser dada no início do período de cicatrização, especialmente se houver deficiência (KAPLAN et al., 2004).

Segundo Riet et al. (1995) a suplementação de vitamina C em pacientes não deficientes é improvável que melhore a cicatrização. Em uma triagem randomizada com 88 pacientes portadores de úlcera de pressão, recebendo 500 mg/dia de vitamina C – duas vezes ao dia (n=43) versus grupo controle recebendo 10 mg na mesma freqüência (n=45), por um período de 12 semanas, não houve melhora significativa na velocidade de cicatrização.

Por outro lado, a terapia nutricional especializada, com uma combinação de nutrientes tem mostrado alguns benefícios no processo de cicatrização. Benati et al. (2001), acompanharam 36 pacientes com comprometimento cognitivo severo e úlceras de pressão. Eles foram divididos aleatoriamente em três grupos, sendo que o grupo A recebeu a dieta normal do hospital, o grupo B recebeu a dieta e um suplemento hiperprotéico e o grupo C recebeu a dieta e um suplemento hiperprotéico com arginina e maior aporte de zinco e outros antioxidantes, como vitamina C e E. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo C, que usaram a suplementação especializada tiveram cicatrização mais rápida que

os demais grupos.

Na recente publicação de Frias Soriano et al. (2004), 39 pacientes com úlceras graus III e IV foram admitidos num estudo aberto para avaliação da eficácia de um suplemento nutricional rico em proteínas, arginina, vitamina C e zinco. Os pacientes receberam o suplemento diariamente por 3 semanas, e as úlceras foram avaliadas semanalmente. Ao final deste período, houve uma redução média de 29% nas áreas das úlceras ( $P < 0,001$ ), ou seja, a cada 2 dias havia uma redução de 1 cm<sup>2</sup> nas lesões. Além disso, o montante de exudato e de tecido necrótico também mostraram redução significativa.

Em relação à vitamina E tem sido verificado que além de prevenir a oxidação das membranas pode acelerar a cicatrização, afetar a produção de fibras do colágeno e evitar a formação de escaras hipertróficas (LIMA; SERRA, 2002).

Em um trabalho de revisão realizado por Parsa (1988) foi observado que a vitamina E demonstrou ação antiinflamatória em lesões inflamatórias cutâneas induzidas por Formalin. Um outro estudo, controlado, sobre o efeito da vitamina E na cicatrização em humanos (57 pacientes) foi avaliado o seu efeito no tratamento para úlcera de estase por um período de pelo menos 3 meses. Os 28 pacientes que receberam vitamina E demonstraram melhora na frequência e tempo de cicatrização quando comparados com 29 pacientes que receberam suplementação com placebo. Ainda nesta mesma revisão, observou-se em estudo controlado com dermatite induzida em coelhos, que a vitamina E demonstrou ação anti-inflamatória.

Porém, existem evidências contraditórias a respeito do efeito da suplementação de vitamina E no processo de cicatrização. Em contraste a estes achados, outra revisão de literatura realizada por Marks (1962) com objetivo de verificar o efeito da vitamina E na úlcera de estase, concluiu que apesar dos vários relatos dos efeitos benéficos da

administração sistêmica desta vitamina, a maioria era pobremente documentada. Além destes, outros dois outros estudos demonstraram que a vitamina E inibiu o reparo da ferida (EHRlich et al., 1972; GREENWALD et al., 1990).

Em suma, a literatura indica que a administração da vitamina E possui alguma ação antiinflamatória em animais e pode acelerar o período de cicatrização. No entanto, mais estudos controlados são necessários para confirmar estes benefícios clínicos.

Dentro deste contexto, no intuito de reverter esta cascata nociva, deve-se avaliar a possibilidade de estimular as defesas antioxidantes ou diminuir a produção de radicais livres (CORREIA, 2001).

As evidências de estresse oxidativo, lesão tecidual oxidativa e indução da resposta inflamatória sistêmica, fornecem razões biológicas para suplementação de antioxidantes em pacientes críticos (NATHENS et al., 2002). No entanto, a fisiopatologia desta situação e o complexo trabalho dos sistemas de defesa antioxidantes têm limitado uma melhor visualização e definição dessa terapêutica. As intervenções sugeridas estão sumarizadas pelos diferentes estudos no Anexo 2.

Concomitantemente pode-se observar o efeito desta suplementação na evolução da cicatrização pelo seu sinergismo neste processo, uma vez que os metabólitos de oxigênio em várias situações são deletérios para o processo cicatricial (LATHA; BABU, 2001).

A terapia antioxidante parece promissora em atenuar os efeitos da produção descontrolada de radicais livres em pacientes graves, porém não se deve basear em um único nutriente, em consequência da interação que existe entre eles e pelo risco de efeito oxidante paradoxal com altas doses de um único nutriente.

As pesquisas têm evidenciado uma participação cada vez maior dos radicais livres na morbidade e mortalidade de pacientes críticos, e nomeadamente em queimados. No

entanto, há escassez de pesquisas que definam a melhor forma e a fase mais adequada da doença para a suplementação principalmente em subgrupos como idosos e crianças. Justificam-se, portanto, novos protocolos que não somente contribuam com os fatos delineados, como os expandam para populações específicas.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Estudar o efeito da suplementação combinada de vitamina E, vitamina C e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização de pacientes pediátricos queimados.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar os níveis séricos de antioxidantes não enzimáticos: vitamina C, vitamina E e zinco, e a capacidade antioxidante total (TAC).
- Verificar o dano celular por meio da análise sérica do MDA (malondialdeído) após reação com ácido tiobarbitúrico (TBARS);
- Avaliar o tempo de reepitelização completa do sítio queimado por meio de uma avaliação clínica documentada por fotografias;
- Estabelecer correlação entre a utilização de antioxidantes combinados (vitamina C, vitamina E e zinco) e o tempo de reepitelização;
- Estabelecer correlação entre o estresse oxidativo (MDA) e a extensão (%) da Superfície Corporal Queimada (SCQ);
- Verificar o efeito da intervenção sobre os níveis séricos de vitamina C, vitamina E e zinco;
- Avaliar o estado nutricional através de parâmetros antropométricos e bioquímicos;
- Determinar o consumo alimentar de 3 dias, em relação aos macro e micronutrientes

(vitamina C, vitamina E e zinco) através do método de pesagem direta dos alimentos;

- Avaliar a resposta clínica através de dados relacionados à morbi-mortalidade.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO**

Procedeu-se um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado em pacientes internados na Unidade de Queimados (UNIQUEIM) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Secretaria Estadual de Saúde (SES) em Florianópolis – SC, por um período de 9 meses.

Esta investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) – SES, sob o registro 016/04 (Anexo 3) e todos os procedimentos diagnósticos e terapêuticos executados nos pacientes foram precedidos de esclarecimento detalhado e autorizados pelos pais ou responsáveis. A autorização foi executada por escrito através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), exigido pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

### **5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

A população do estudo foi composta por todos os pacientes (n=105) que durante o período de fevereiro a novembro de 2005 internaram na UNIQUEIM. A amostra foi constituída por 32 pacientes que aceitaram participar da pesquisa e que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão do estudo, ou seja, na faixa etária de 1 a 15 anos, internados até 48 horas após o trauma térmico, com superfície corporal queimada (SCQ) maior ou igual a 10% e que tivessem presente um sítio de queimadura com lesão de 2º grau superficial.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: SCQ > 50%, politrauma ou traumatismo craniano associado requerendo cirurgia, insuficiência respiratória necessitando de intubação traqueal e ventilação mecânica, choque não responsivo à reposição de fluidos, intolerância à nutrição oral ou enteral, doença pré-existente, incluindo diabetes mellitus insulino dependente, cardiopatias graves (com repercussão hemodinâmica ou cianosantes), disfunção hepática (icterícia ou cirrose), falência renal (necessidade de diálise), HIV+, uso de quimioterapia ou radiação nos seis meses prévios, período de observação menor que 7 dias, ou recusa em participar ou permanecer no protocolo.

A duração da suplementação foi de 7 dias, colhendo-se os exames inicial e final respectivamente no primeiro (antes da intervenção) e no oitavo dia (após os dias de intervenção). Adicionalmente os pacientes foram acompanhados até a alta ou óbito para documentação da evolução da cicatrização e de complicações.

### **5.2.1 Dados demográficos e parâmetros clínicos**

De cada paciente ao estudo foram obtidos dados epidemiológicos como idade, sexo, percentual (%) de SCQ, profundidade (grau) da lesão, traumatismos associados e intervalo de tempo entre o momento da queimadura e a hospitalização .

O percentual (%) de SCQ foi determinado pela equipe médica cirúrgica, através do método de avaliação Lund e Browder de 1944, publicado por Serra e cols. (2004a), por ser o mais indicado e atualmente utilizado no nosso Serviço (Anexo 4).

A profundidade da lesão foi também avaliada pelo cirurgião, através de critérios clínicos baseados em alterações macroscópicas que incluem: coloração, presença ou não de dor, sensibilidade ao toque e velocidade do retorno do preenchimento capilar, após liberação

da pressão (LEONARDI, 2002).

Após a admissão na UNIQUEIM, foram analisados dados referentes a evolução clínica, consumo alimentar, estado nutricional, e exames laboratoriais. Adicionalmente, também foram relatados dados referentes à morbidade como: utilização de antibióticos, disfunções orgânicas (hepática, renal ou cardíaca), disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS), além da administração de sangue e derivados ou albumina, necessidade de reposição volêmica, tempo de hospitalização e dados de mortalidade (Apêndice 2).

### 5.2.2 Randomização

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, através de sorteio, em dois (2) grupos terapêuticos:

- **Grupo Controle (G1):**

Recebendo suplementação de placebo (xarope com igual apresentação do grupo estudo).

- **Grupo Estudo (G2):**

Recebendo suplementação de antioxidante (vitamina C, E) baseados na *Tolerable Upper Intake Level - Dietary References Intakes (UL-DRI-2000)*, e na recomendação (RDA) para zinco definidos nas orientações da *Dietary References Intakes (DRIs)*, preconizadas pelo *Institute of Medicine* e publicada pela *National Academy Press* em 2002 (IOM-DRI 2000, 2002).

### 5.2.3 Suplementação

Para a suplementação de vitamina E e C utilizou-se como referência as quantidades

sugeridas por NATHENS (2002), as quais são baseadas na *Upper Intake Level* (UL), sendo 1,35 UL ( $\cong$  45x RDA) para vitamina E, na forma de acetato todo-rac- $\alpha$ -tocoferol (Galena Química e Farmacêutica Ltda®) e manipulado pela farmácia Dermus® na concentração de 100 UI/0,5 ml; 1,5 UL ( $\cong$  30x RDA) para vitamina C, na concentração de 200 mg/ml (Redoxon gotas - Laboratório Roche®).

Para o zinco foi utilizado 2 vezes a RDA de acordo com sexo e faixa etária como proposto por PRELACK, SHERIDAN (2001) na forma de zinco *taste free* (Galena Química e Farmacêutica Ltda®), manipulado pela farmácia Dermus®, na concentração de 20 mg/ml. A suplementação dos nutrientes foi administrada simultaneamente em 3 vezes ao dia, nos seguintes horários: às 8 hs da manhã, às 13 hs da tarde e a noite às 20 hs, logo após as refeições, por um período de 7 dias.

A conversão da vitamina E de UI para mg/dia foi realizada utilizando-se o fator 0,45 (IOM-DRI 2000).

Os suplementos (com exceção do Redoxon, pois o medicamento era ministrado conforme o fabricado pelo fornecedor por já ser industrializado) foram manipulados de modo a ficarem com a cor e sabor semelhantes. Os mesmos foram identificados como: fórmula 1A, 1B e 1C (para o grupo 1) e 2A, 2B e 2C (para o grupo 2). As prescrições dos antioxidantes foram definidas como sendo a letra A o equivalente da vitamina C, a letra B o correspondente da vitamina E e a letra C referente ao zinco. A identificação dos grupos correspondentes, controle ou estudo, foi realizado pela farmacêutica responsável pela manipulação e guardado em um envelope para ser entregue e revelado ao final da coleta de dados.

A suplementação de antioxidantes e/ou placebo foi prescrita pelo médico responsável, 3x/dia, e administrada pela enfermagem, com dosador, via oral ou enteral. Os horários da suplementação foram 8:00, 13:00 e 18:00 horas, logo após as refeições dos respectivos horários. Diariamente era verificado se a suplementação tinha sido ministrada, através da

conferência das seringas vazias com a identificação dos pacientes.

### 5.3 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO

O tempo de reepitelização das lesões de 2º grau foi determinado clinicamente pela presença de uma nova camada de epitélio estável cobrindo completamente a queimadura, sem necessidade de curativos e sem sangramento ou ulcerações e calculada em dias partir do momento do incidente (HANSBROUGH et al., 1994). A observação foi realizada por cirurgião da equipe de atendimento, sem o conhecimento do tratamento de ambos os grupos, de modo a não influenciar em sua sugestão de desfecho. O sítio estudado foi fotografado logo após o banho, no 2º dia de internação e no 1º dia de reepitelização completa.

O tratamento tópico das lesões foi realizado conforme a rotina para todos os pacientes, ou seja, através de banhos diários na UNIQUEIM ou no centro cirúrgico, sob anestesia, quando necessário. Para o banho foi utilizada solução degermante (clorexidini) com desbridamento do tecido desvitalizado, seguido de curativos com sulfadiazina de prata

a 1%, coberto com gaze e ataduras. Não foi observado lesões de face para garantir maior homogeneidade no processo de reepitelização, uma vez que esta região apresenta um tratamento tópico diferenciado.

### 5.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Realizou-se o cálculo das necessidades nutricionais, assim como avaliação nutricional através dos dados antropométricos, bioquímicos e de avaliação do consumo alimentar.

#### 5.4.1 Determinação das necessidades nutricionais e a terapia nutricional

As necessidades energéticas foram calculadas de acordo com a Equação de Curreri Junior (DAY et al., 1986) por ser considerada a mais adequada para a criança queimada, uma vez que considera a taxa de metabolismo basal (TMB), somada a uma constante que muda conforme a idade e levando em conta a superfície corporal queimada (SCQ):

- 0 - 1 anos =  $TMB + 15 \text{ Kcal} \times SCQ (\%)$
- 1 - 3 anos =  $TMB + 25 \text{ Kcal} \times SCQ (\%)$
- 3 - 15 anos =  $TMB + 40 \text{ Kcal} \times SCQ (\%)$

Para a estimativa da oferta protéica foi utilizado: 3,0 g / kg (peso teórico), as quais normalmente suprem as necessidades diárias de proteína em pediatria (CUNNINGHAM *et al.*, 1990; VORUGANTI et al., 2005)

Para o cálculo das necessidades, foi considerado respectivamente para os menores de 2 anos e acima desta idade, o peso/estatura e peso do IMC do percentil 50 do *Nacional Center Health Statistics* (NCHS, 2000).

Os pacientes de ambos os grupos (controle e estudo) receberam dieta hipercalórica, hiperprotéica visando atender as necessidades nutricionais de macronutrientes bem como as do micronutrientes definidos nas orientações da *Dietary References Intakes* (DRIs), preconizadas pelo *Institute of Medicine* e publicada pela *National Academy Press* (IOM-DRIs 2000; 2002).

Foi mantido o protocolo proposto pela UNIQUEIM de utilização de nutrição enteral (NE) para os pacientes: com superfície corporal queimada (SCQ) > 30 %, para os que apresentaram queimadura de boca e lábios e que não conseguiram se alimentar via oral adequadamente. A NE foi implementada para complementação da dieta via oral (VO), com

objetivo de atender as demandas nutricionais aumentadas (MUSEMECHE; ANDRASSY, 1994).

Devido a falta de formulação específica que atenda às necessidades nutricionais na queimadura na infância (SACRAMENTO, 1999), a nutrição enteral foi adaptada. Sendo assim, a dieta foi confeccionada com a utilização de fórmula líquida pediátrica, isenta de lactose (Nutrini 1,0 cal/ml - Support®), enriquecida com módulo protéico (Caseical - Support®) para faixa etária de 1 até 8 anos e, para as crianças acima desta idade, foi ministrada uma dieta em pó hiperprotéica para adulto (Hiper Diet - Support®), nutricionalmente adequada.

Todas as fórmulas possuíam uma densidade energética em torno 1,0 kcal/ml, com 4,6 gramas de proteína/100 ml, para as crianças na faixa etária de 1 a 8 anos e 5,1 gramas de proteína /100ml, para as fórmulas das crianças maiores de 8 anos. O excesso de carboidrato foi evitado nas formulações, uma vez que o seu manejo possibilita o controle da ocorrência da hiperglicemia que pode ocorrer em crianças em estado crítico (JAVID; JAKSIC, 2003).

A dieta enteral foi administrada continuamente, em bomba de infusão e iniciada nas primeiras 48 horas em média com 20 ml/kg. O aumento foi gradativo (10 ml/kg a cada 12 horas).

A monitoração da terapia nutricional foi realizada por meio de um protocolo (Apêndice 2) onde anotou-se a ocorrência ou não de complicações gastrointestinais como: diarreia, náuseas, cólicas, vômitos ou distensão abdominal, úteis também para avaliação dos efeitos adversos da suplementação.

A diarreia foi considerada quando observado mais de três episódios de evacuações líquidas por dia e a distensão abdominal através de exame clínico (MEERT et al., 2004). Estes e os demais sintomas foram registrados de acordo com a evolução da enfermagem.

### 5.4.2 Avaliação antropométrica

No paciente queimado, os parâmetros habitualmente utilizados (peso, circunferência braquial e dobras cutâneas e circunferência muscular do braço) não são muito úteis, pois estão alterados pelo edema e pela presença de curativos (BARBIERI, 1999). Sendo assim, desses parâmetros, apenas o peso foi obtido, para fins de monitorização clínica.

A pesagem de crianças até 2 anos foi realizada utilizando uma balança digital pediátrica, marca Filizola, com capacidade máxima 15 kg, resolução de 0,01 kg, e para as crianças maiores, o peso foi obtido através de uma balança digital antropométrica, marca Balmak, com capacidade máxima de 150 kg e resolução de 0,1kg. As crianças foram pesadas com indumentária mínima e sem calçados e os lactentes despidos e sem fralda (WHO, 1995).

O comprimento das crianças até 2 anos, foi obtido com a mesma em posição deitada em decúbito dorsal, a cabeça fixada por um auxiliar, os joelhos estendidos e os pés formando um ângulo de 90°, empregando-se estadiômetro graduado de 0 a 150 cm, com placa móvel. Este procedimento também foi realizado nas crianças com queimaduras que dificultaram a posição ereta independente da idade (WHO, 1995).

A estatura foi aferida com auxílio de um antropômetro anexado à balança, com 200 cm de extensão. A criança foi avaliada descalça, em posição ereta, braços pendentes com as mãos espalmadas sobre as coxas, os calcanhares unidos e as pontas dos pés afastados, formando ângulo de 60°, joelhos em contato, cabeça ajustada em plano de Frankfort e em inspiração profunda. A referência para a mensuração foi o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995).

A partir dos dados referentes ao peso (P) e estatura (E) foram determinados o P/E e o índice de massa corporal (IMC). Estes cálculos foram feitos com auxílio do programa Epi Info, versão 6.0 (DEAN et al., 1994), baseado no padrão de referência do *Centers for Disease*

*Control and Prevention* (CDC, 2000) para idade e sexo.

O estado nutricional das crianças maiores de 2 anos foi classificado de acordo com as curvas do IMC (índice de massa corporal) por percentil para faixa etária de crianças e adolescentes (2 a 20 anos) disponibilizadas pelo NCHS/CDC (2000). Os pontos de corte utilizados foram os definidos pelo MUST (1991), conforme demonstrado no Quadro 2.

**Quadro 2** – Estado nutricional conforme a classificação de MUST.

<i>Distribuição do IMC</i>	<i>Classificação</i>
< percentil 3	Desnutrição
Entre percentil 3 e 85	Normalidade
Entre percentil 85 e 97	Sobrepeso
> percentil 97	Obesidade

Fonte: *Must*, 1991

Para as crianças menores de 2 anos, a avaliação do estado nutricional foi realizada a partir do índice antropométrico P/E (peso para estatura), utilizando-se como referência os pontos de corte preconizados pelo CDC e adaptados pelo Ministério da Saúde (2002), conforme demonstrado no Quadro 3.

**Quadro 3** – Estado nutricional conforme a classificação adaptada pelo Ministério da Saúde.

Distribuição P/E	<i>Classificação</i>
< percentil 3	Desnutrição
Entre percentil 3 e 10	Risco de desnutrição
Entre percentil 10 e 90	Eutrofia
Entre percentil 90 e 97	Risco de sobrepeso
> percentil 97	Sobrepeso

Ministério da Saúde, 2002.

Após a classificação, os pacientes foram divididos em categorias, sendo simbolizados pela letra A aqueles cujo estado nutricional encontrava-se abaixo da normalidade; letra B, os que se encontravam em eutrofia ou normalidade; e letra C, os pacientes com estado nutricional acima da normalidade.

#### **5.4.3 Determinações bioquímicas para a evolução clínica**

Foram coletadas amostras sanguíneas para realização de dosagens bioquímicas antes e após o período de suplementação (1º e 8º dia). Estes procedimentos foram realizados no Hospital Joana de Gusmão, e analisadas pelo Ciência Laboratório Médico Ltda®, o qual é prestador de serviços dentro da Unidade Hospitalar.

A coleta foi realizada após 8 horas de jejum, com seringas e agulhas descartáveis. As análises laboratoriais foram as seguintes: hemograma (com foco nos leucócitos, neutrófilos segmentados e linfócitos), albumina sérica, pré-albumina, proteína C reativa, uréia, creatinina e bilirrubina.

A albumina sanguínea foi coletada mesmo sabendo-se que a mesma pode estar normalmente alterada pelas variações hídricas, perdas protéicas através da queimadura, infusão intravenosa de albumina, sepse e outros, pois a melhora do seu perfil, com o tempo, pode refletir a adequação da terapia nutricional (LIMA; SERRA, 2002). Da mesma forma, a pré-albumina pode ser útil como marcador do estado nutricional desta população devido a vida média curta (aproximadamente 2 dias) e seus níveis não se alterarem pela administração de albumina (BARBIERI, 1999; LEITE, 2002). A pré-albumina é sensível ao estresse, e é o melhor indicador de estado de proteína visceral e balanço nitrogenado positivo do que albumina ou transferrina (SPIEKERMAN, 1993).

A Proteína C reativa foi avaliada por ser um indicador sérico para distúrbios inflamatórios, com ou sem infecção e tem sua utilidade no acompanhamento do curso e efeito

do tratamento (WALLACH, 2003).

A uréia, creatinina e bilirrubina foram utilizadas para monitorar a função renal e hepática. Neste estudo, estas determinações foram importantes para avaliar a segurança da suplementação (SENKAL et al., 2004).

As análises laboratoriais foram realizadas através do soro (com exceção do hemograma). Para obtenção do mesmo, as amostras foram incubadas 10 minutos em banho maria a 37 °C e posteriormente centrifugadas a 3.000 RPM por 10 minutos. Em seguida foram realizadas as dosagens.

A albumina foi determinada pelo método verde bromocresol, utilizando Kit Labtest Diagnóstica® sendo que a cor formada foi medida colorimetricamente entre 600 a 640 nm e a concentração de albumina na amostra expressa em g/dL; a uréia foi quantificada pelo sistema enzimático, por fotometria em ultravioleta, usando cinética de dois pontos, empregando-se um Kit Labtest Diagnóstica® com as absorvâncias medidas em 340 nm e os valores expressos em mg/dl; a determinação da creatinina foi realizada pelo método ou reação Jaffé modificado, através da medição da mesma em cinética de 2 pontos, utilizando-se Kit Labtest Diagnóstica® e as absorvâncias medidas em 340 nm com valores expressos em mg/dl; a proteína C reativa foi determinada pelo método turbidimétrico, através do Kit Biotécnica® e as absorvâncias medidas em 546 nm com os valores expressos em mg/L. Todas estas dosagens foram quantificadas através do equipamento Cobas Mira, auto-analisador randômico, Roche®.

A bilirrubina foi determinada pelo método Sims-Horn, utilizando Kit Labtest Diagnóstica®, com respectiva leitura em espectrofotômetro Celm-225® e as absorvâncias medidas em 500 e 540 nm com os valores expressos em mg/dL. A determinação da pré-albumina foi pelo método de nefelometria através do Kit Dadebhering®, com respectiva leitura no nefelômetro 100-Dadebhering®, com valores expressos em mg/dL.

As determinações das contagens totais dos leucócitos e as contagens de linfócitos,

neutrófilos segmentados foram realizadas pelo equipamento Cobas Micros (Roche®), Coulter (*Coulter & Beckman* – USA). São determinações eletrônicas e automáticas baseadas no chamado "princípio Coulter" de VCS (Volume, Condutividade e *Scattering*) onde são aferidos os volumes e as condutividades das células bem como as suas diferenças quando são colocadas diante de um feixe de raios laser. Os valores de referências destas determinações encontram-se no Quadro 4.

**Quadro 4** - Valores de referência de análises laboratoriais.

<b>Análises laboratoriais</b>	<b>Valor de referência</b>
Albumina	2,5 a 5,5 g/dL
Pré-albumina	20 a 40 mg/dL
Proteína C reativa	inferior a 6 mg/L
Uréia	15 a 40 mg/dL
Creatinina	0,4 a 1,3 mg/dL
Bilirrubina total	até 1,5 mg/dL
Leucócitos	4.000 a 10.000 p/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos segmentados	1 - 2 anos: 1.000 - 6.000 p/mm <sup>3</sup> 2 - 9 anos: 1.200 - 6.000 p/mm <sup>3</sup> 10 - 17 anos: 1.300 - 6.000 p/mm <sup>3</sup>
Linfócitos	1 - 2anos: 1.800 - 9.000 p/mm <sup>3</sup> 2 - 9 anos: 1.000 - 5.500 p/mm <sup>3</sup> 10 - 17 anos: 1.300 - 3.500 p/mm <sup>3</sup>

Fonte: *Wallach, 2003; Ashwood e Burtis, 1996.*

#### 5.4.4 Avaliação do consumo dietético

A avaliação do consumo dietético foi realizada através do método de pesagem direta dos alimentos ingeridos em 3 momentos: no 2º, 4º e 6º dia do estudo. Este método aumenta a acurácia do porcionamento dos alimentos e conseqüentemente dos alimentos ingeridos (CINTRA et al., 1997; BUZZARD, 1998).

As refeições foram pesadas (balança marca Micronal® - modelo B-2000, com

capacidade máxima 10 kg e resolução de 0,01g), e anotadas em formulário próprio antes de serem servidas e após o término das mesmas (Apêndice 3). Após a realização das anotações, o nutricionista calculou a quantidade de alimentos que foram ingeridos. Os dados dos registros alimentares foram tabulados no Programa NutWin® - Programa de Apoio à Nutrição, desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo/ UNIFESP (2002), com inclusão quando necessário, de alimentos e/ou preparações a partir da tabela de composição de alimentos de Philippi (2001). No caso dos pacientes que receberam a terapia nutricional enteral, foi considerado no cálculo do consumo alimentar a composição centesimal do produto, fornecida pelo fabricante.

Avaliou-se a média dos 3 dias do consumo alimentar referentes a energia em quilocalorias, proteínas, vitamina E, vitamina C e zinco.

O consumo energético e protéico foi avaliado respectivamente por meio da Equação de Curreri Junior (1986) e pela estimativa de 3g/kg de peso teórico (CUNNINGHAM et al., 1990; VORUGANTI et al., 2005). O consumo de vitamina E, C e zinco foram avaliados considerando-se a faixa etária e o sexo, seguindo as orientações da *Dietary References Intakes* (DRI), preconizadas pelo *Institute of Medicine* e publicada pela *National Academy Press* (IOM-DRI 2000, 2002).

## 5.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS PARA AVALIAÇÃO DOS ANTIOXIDANTES E DO ESTRESSE OXIDATIVO

Estas determinações foram realizadas pelo Laboratório Pardini® em Minas Gerais, e a coleta feita pelo Laboratório Ciência® em Florianópolis, em tubos de ensaio específicos, e de acordo com as técnicas para cada dosagem. Após a coleta o sangue foi centrifugado a 3.000

RPM por 10 minutos, para obtenção do soro. Posteriormente as amostras de soro que foram utilizadas para a determinação da vitamina C e E foram transferidas para um tubo âmbar (protegidos da luz); a do zinco para um tubo desmineralizado. Todos os tubos foram devidamente identificados sendo que as amostras dos micronutrientes (vitamina E, vitamina C e zinco) foram logo em seguida congeladas a -10 °C e as amostras do malondialdeído (MDA) e capacidade antioxidante total (TAC) mantidas sob refrigeração com temperatura entre 2 - 8 °C para posterior análise. Para todas estas determinações laboratoriais, o sangue foi coletado entre 7:00 e 8:00 após 8 horas de jejum, com seringas e agulhas descartáveis.

### **5.5.1 Antioxidantes não enzimáticos**

#### *5.5.1.1 Vitamina C*

Em tubos seco com fotoproteção foram coletados 4 ml de sangue. A determinação desta vitamina foi realizada através do método HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Para 0,4 mL de soro foi adicionado 0,4 mL de ácido perclórico 0,59 mol/L. Os tubos foram tampados e agitados por aproximadamente 30 segundos e centrifugados por 5 minutos entre 2000 a 3000 rpm. Após centrifugação foi injetado 10,0 microlitros do sobrenadante em sistema de HPLC. O sistema HPLC utilizado foi *Waters* composto por detector eletroquímico modelo 464, bomba isocrática modelo 515 e injetor *Rheodyne*. A curva de calibração do método foi constituída em meio biológico usando branco e três concentrações de Vitamina C (5,0 – 2,5 – 1,25 mg/dL) sendo o sal fornecido por Sigma Chemical. A separação foi realizada em coluna de fase reversa C<sub>18</sub> (Nova Pak 3,9 x 150 mm) *Waters* à temperatura ambiente. A fase móvel foi composta por 1,088 g de acetato de sódio, 0,200 de EDTA e quantidade suficiente de água ultra pura para 1,0 litro, sendo os sais

fornecidos por *Merck Chemical*®. O fluxo utilizado foi 1,0 mL/min e a detecção realizada em 600 mV de tensão de 50 nA de corrente. A linearidade e o limite de detecção do método respectivamente de 0,06 a 5,0 mg/dl e 0,06 mg/dl e o coeficiente de variação de 5,6 % (PESCE; KAPLAN,1987). Valor de referência: 0,4 a 1,5 mg/dL.

#### 5.5.1.2 Vitamina E

Foram necessários 4 ml de sangue coletados em tubos seco com fotoproteção. A determinação desta vitamina foi realizada através do método HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Para 0,5 mL de soro foi adicionado 0,1 mL de etanol e 0,5 mL de hexano. Os tubos foram agitados vigorosamente em Vórtex por aproximadamente 30 segundos e centrifugados por 13 minutos entre 2000 e 4000 rpm. Após centrifugação todo o sobrenadante foi retirado e transferido para outro tubo, e logo em seguida evaporado em sistema a vácuo. O resíduo foi reconstituído com 25,0 µL de éter etílico e 75,0 µL de metanol. O sistema de HPLC utilizado foi *Waters* composto por detector UV modelo 2487, bomba isocrática modelo 515 e injetor *Rheodyne*. A curva de calibração do método foi construída em meio biológico usando branco e três concentrações de Vitamina E (0,25, 0,75 e 2,0 mg/dL) sendo o sal fornecido por *Sigma Chemical*®. A calibração do ensaio foi realizada com padrão de 2,0 mg/dL. A separação foi realizada em coluna de fase reversa C18 (Nova Pak 3,9 x 150mm) *Waters* a temperatura ambiente. A fase móvel foi 100% de metanol grau HPLC e fluxo 1,0 mL/min. A detecção foi em 292 nm e o volume injetado de 10,0 µL. A linearidade e o limite de detecção do método respectivamente de 0,05 a 4,0 mg/dL e 0,05 mg/dL. O coeficiente de variação foi de 5,66% (PESCE; KAPLAN,1987). Valores de referência: 1 a 12 anos: 0,3 a 0,9 mg/dL; 13 a 19 anos: 0,6 a 1,0 mg/dL.

### 5.1.5.3 Zinco

Em tubo desmineralizado foram coletados 4 ml de sangue. A determinação deste micronutriente foi realizada através de espectrometria de absorção atômica em chama (AAS), sendo que o padrão utilizado foi o tritisol da *Merck*® e o resultado expresso em mg/dL (WELZ; SPERLING, 1999). Este método baseia-se no princípio que estabelece que os átomos livres em estado estável podem absorver a luz a certo comprimento de onda. Valor de referência : 70 a 150 mg/dL.

### 5.5.2 Capacidade antioxidante total (TAC)

Foram necessários 4 ml de sangue coletados em tubos seco. A determinação da TAC foi realizada no plasma através do método de Miller et al. (1993), utilizando o Kit Randox® (Randox Laboratories, Reino Unido).

O princípio deste método se baseia na inibição do radical ABTS (ABTS<sup>R</sup>: 2,2'-Azino-di-[3- ethylbenzthiazdine sulphonate]) pelos antioxidantes da amostra do plasma. O ABTS<sup>R</sup> é incubado com a peroxidase (metmioglobina) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para produzir o cátion radical ABTS<sup>R+</sup>. Este é relativamente estável e apresenta coloração azul-esverdeado, o qual é medido a 600 nm. As substâncias antioxidantes presentes na amostra, impedem a reação gerando uma redução na intensidade de cor proporcional a concentração de antioxidantes totais.

Dentro da estratégia de modular o balanço redox na ordem de evitar condições oxidantes, o sangue tem papel central como transporte e redistribuição de antioxidantes para todo o organismo. Por isso o estado redox do plasma, definido como a soma de equivalentes oxidados e reduzidos no fluido, é o resultado da interação de diferentes compostos e processos

metabólicos sistêmicos.

O conceito de que antioxidantes com diferentes atividades e potencial redox, que trabalham sinergicamente, está cada vez mais evidenciado. A cooperação entre diferentes antioxidantes provê maior proteção contra os efeitos negativos dos radicais livres, do que um composto sozinho. Por isso, o entendimento da função antioxidante em humanos é possível com metodologias que possam fornecer a medida da ação cumulativa e interação sinérgica de todos os antioxidantes presentes nos fluidos corporais.

A capacidade antioxidante total (TAC) é a medida em moles de um radical livre seqüestrado por uma solução teste. A TAC considera a ação cumulativa de todos os antioxidantes presentes no plasma e fluidos corporais, por isso provê um parâmetro integrado melhor que uma simples soma dos antioxidantes mensuráveis, refletindo múltiplos aspectos das interações redox. Ela é o resultado de muitas variáveis como: a interação cumulativa e sinérgica do potencial redox dos compostos presentes na matriz, tipo de estresse, natureza do substrato oxidado e da localização antioxidante (SERAFINI; DEL RIO, 2004). Valor de referência: 1,1 a 1,2 mmol/L.

### **5.5.3 Determinação do dano celular (TBARS)**

Em tubos seco foi coletado 4 ml de sangue. A avaliação da peroxidação lipídica endógena foi realizada através do método colorimétrico.

O princípio do método se baseia na reação do malondialdeído (MDA-derivado lipoperóxido) presente na amostra de soro em meio ácido (ácido tricloroacético) e sob ação de calor (100 °C) com ácido tiobarbitúrico (TBARS) produzindo uma coloração rosa, que é medida espectrofotometricamente em 530nm. Quanto maior a intensidade de cor rósea maior a concentração de MDA. Os valores foram expressos em nmol/mL (SATO, 1978; SALARIS; BABBS, 1988). Valor de referência: até 4,8 nmol/mL.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A organização e registros dos dados foram realizados no programa Excel® 2000, com dupla entrada de dados. A análise descritiva das variáveis quantitativas foi apresentada pela média e desvio padrão da média, sendo compostas por: idade, % de superfície corporal queimada, consumo alimentar, % perda de peso, dados laboratoriais (albumina, pré-albumina, proteína C reativa, uréia, creatinina, bilirrubina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, vitamina C, vitamina E, zinco, capacidade antioxidante total, malondialdeído), tempo de permanência hospitalar, utilização de antibióticos, tempo de reepitelização, número de enxerto por paciente. Para as variáveis nominais como: sexo, complicações gastrointestinais, necessidade de transfusão de sangue, disfunção múltipla de órgãos e sistemas, utilização de nutrição enteral, mortalidade além da necessidade de enxerto e reposição volêmica os dados foram apresentadas em categorias de frequência a partir do aparecimento nos grupos descritos. O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação das variáveis nominais.

A análise dos dados foi feita através do programa estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 10.0 para o Windows. Para avaliação da distribuição dos dados aplicou-se o Teste de Normalidade de Levene.

A análise estatística dos dados foi feita através da ANOVA multivariada - *two way* - com interação, considerando como variáveis, o grupo (controle e estudo) e o tempo (inicial e final). Houve relação estatisticamente significativa para a interação Grupo - Tempo ( $F_{4,639} = 0,832$  e  $p = 0,003$ ). Os dados também foram analisados pela diferença (Final – Inicial) entre as variáveis, utilizando-se o teste *t Student* não pareado e *Mann-Whitney* (variáveis ordinais), e para a análise das correlações entre as mesmas, foram utilizadas as correlações de *Pearson* ou *Spearman*. O nível de significância adotado para todos os dados foi de 95% ( $p < 0,05$ ).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas iniciais do grupo controle e grupo estudo.

<b>Característica</b>	<b>Grupo controle (n= 15)</b>	<b>Grupo estudo (n= 17)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (meses)</b>	54,3 ± 44,9	54,1 ± 51,8	0,847
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Masculino	10 (66,6)	11 (64,7)	0,901
Feminino	5 (33,3)	6 (35,3)	0,855
<b>Estado nutricional</b>			
A	1 (6,7)	2 (11,8)	0,709
B	10 (66,7)	12 (70,6)	0,798
C	4 (26,7)	3 (17,6)	0,699
<b>% SCQ</b>	16,2 ± 5,3	15,0 ± 7,4	0,556

Resultados expressos em média ± DP; A = abaixo da normalidade (desnutridos e risco de desnutrição); B = normal ou eutrófico; C = acima da normalidade (risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade); SCQ = superfície corporal queimada.

A amostra de crianças queimadas foi composta por 32 indivíduos, sendo 15 no grupo controle e 17 no grupo estudo. A partir dos dados apresentados na Tabela 1 verifica-se que os grupos foram homogêneos, tanto em relação a distribuição da amostra por sexo e idade, com predominância do sexo masculino em ambos os grupos. Em relação ao estado nutricional, a maioria apresentou-se eutrófica, e as diferenças encontradas entre os grupos não foram significantes.

Na Tabela 2 pode-se observar os resultados referentes a média de três dias do consumo alimentar e consumo alimentar somado ao suplemento, acompanhados do percentual (%) do

consumo alimentar planejado para os grupos estudados.

Na análise do consumo alimentar, em relação ao percentual planejado, observa-se que: a energia, a proteína e a vitamina E ficaram mais próximas; e a vitamina C e o zinco acima dos valores prescritos.

**Tabela 2** - Comparação entre os grupos controle e estudo em relação ao percentual (%) do consumo alimentar planejado (média – 3 dias) e ao percentual (%) do consumo alimentar somado ao suplemento.

	<b>Grupo controle (GC)</b> <b>(n=15)</b>		<b>Grupo estudo (GE)</b> <b>(n=17)</b>		<b>GC X</b> <b>GE</b>
<i>Consumo alimentar - 3 dias</i>					
	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>P</b>
Energia <sup>1</sup> (Kcal)	1373 ± 650	95,4 ± 28,7	1384,5 ± 664,9	108 ± 38	0,309
Proteínas <sup>2</sup> (g)	48,0 ± 25,6	88,0 ± 28,5	48 ± 26,6	90,3 ± 30,3	0,564
Vitamina <sup>3</sup> C (mg)	109,4 ± 42,8	540,3 ± 242	93,2 ± 40,9	447,5 ± 191,5	0,236
	<b>Grupo controle (GC)</b> <b>(n=15)</b>		<b>Grupo estudo (GE)</b> <b>(n=17)</b>		<b>GC X GE</b>
<i>Consumo alimentar - 3 dias</i>					
	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>P</b>
Vitamina <sup>3</sup> E (mg)	8,2 ± 5,7	113,2 ± 69,1	6,0 ± 3,8	92,7 ± 36,7	0,295
Zinco <sup>3</sup> (mg)	8,3 ± 5,5	192,0 ± 100,2	6,9 ± 3,8	165,6 ± 59,2	0,397

Continua

				Continuação	
<b>Grupo controle (GC)</b>		<b>Grupo estudo (GE)</b>		<b>GC X</b>	
<b>(n=15)</b>		<b>(n=17)</b>		<b>GE</b>	
<b><i>Consumo alimentar + Suplemento - 3 dias</i></b>					
	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>Consumo</b>	<b>% planejado</b>	<b>P</b>
Vitamina <sup>3</sup> C	109,4	540,3	1032	4379,3	0,005*
(mg)	± 42,8	± 242	± 542,7	± 373,9	
Vitamina <sup>3</sup> E	8,3	113,1	403	5253,4	0,000*
(mg)	± 5,7	± 69,1	± 244,3	± 1365,2	
Zinco <sup>3</sup>	8,3	192	15,3	365,6	0,000*
(mg)	± 5,5	± 100,1	± 7,9	± 59,2	

Resultados expressos em média ± DP, \* diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ) em relação ao % planejado; <sup>1</sup>comparados a necessidades energéticas de acordo com a fórmula de *Curreri Junior* (1986); <sup>2</sup>comparados a necessidades protéicas (3g/kg) de acordo com *Cunningham et al.* (1990); *Voruganti et al.* (2005); <sup>3</sup>comparados a *Recommended Dietary Allowance - Dietary Reference Intakes* – (IOM – RDA - DRIs - 2000, 2002).

O consumo alimentar foi similar em ambos os grupos quando se considera apenas a dieta, mas pode-se observar um aumento no consumo de energia (13%) e de proteínas (2%) no grupo estudo; o mesmo acontecendo em relação ao consumo de vitamina C (93%), vitamina E (21%) e zinco (27%) no grupo controle, porém sem diferença estatística.

Ao analisarmos o consumo alimentar de micronutrientes somados ao suplemento entre os dois grupos, verifica-se que: o grupo estudo consumiu praticamente o dobro de zinco, aproximadamente oito vezes mais de vitamina C e quarenta e cinco vezes mais a vitamina E, e esta diferença foi estatisticamente significativa. Da mesma forma quando comparamos o mesmo consumo com a RDA, observamos que o grupo estudo consumiu cerca de quarenta e três vezes mais vitamina C, cinqüenta e duas vezes mais vitamina E e cerca de 4 vezes mais a dose de zinco. Na Tabela 3 encontram-se a composição das dietas enterais utilizadas conforme a faixa etária.

**Tabela 3** – Composição química e energética das dietas enterais em 100 ml.

	<i>Dieta 1 – 8 anos*</i>	<i>&gt; 8 anos**</i>
Proteína (g)	4,6	5,3
% total de calorias	17,1	21
Carboidrato (g)	12,3	12,5
% total de calorias	45,8	50
Lipídio(g)	4,4	3,2
% total de calorias	36,9	29
Vitamina C (mg)	10	6,19
Vitamina E (mg ATE)	1,3	0,65
Zinco (mg)	1,0	1,06
Energia (Kcal)	107	100
Kcal não protéica/g N <sub>2</sub>	120:1	96:1

ATE=  $\alpha$  - tocoferol equivalente; \*Nutrini (1,0 cal/ml) adicionado de caseical a 1% - Support®; \*\* Hiper diet - Support®

Na Tabela 3 pode-se observar a composição química e energética das dietas enterais utilizadas conforme a faixa etária. Foi traçado como objetivo oferecer uma fórmula hiperprotéica, com teor de carboidrato em torno de 50% e com uma relação nitrogênio/caloria não protéicas em torno de 1/80 a 1/150, por ser o mais adequado na situação de hipermetabolismo em pacientes críticos (JAVID; JAKSIC, 2003). Na Tabela 4 estão apresentados as alterações do estado nutricional durante a internação.

**Tabela 4** - Estado nutricional no início; final da suplementação e na alta hospitalar

	<b>Grupo controle (n=15)</b>			<b>Grupo estudo (n= 17)</b>		
	<b>n (%)</b>			<b>n (%)</b>		
<b>EM</b>	<b>I</b>	<b>F</b>	<b>A</b>	<b>I</b>	<b>F</b>	<b>A</b>
<b>A</b>	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (11,8)
<b>B</b>	10 (66,7)	10 (66,7)	11 (73,3)	12 (70,6)	14 (82,4)	14 (82,4)
<b>C</b>	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,9)

I = inicial; F = final da suplementação; A = alta hospitalar; EN = estado nutricional; A= abaixo da normalidade (desnutridos e risco de desnutrição); B= normal ou eutrófico; C= acima da normalidade (risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade).

Em relação ao estado nutricional observam-se poucas alterações em relação a sua classificação em ambos os grupos. As alterações foram referentes à mudança de pacientes acima de normalidade para eutrofia, sendo um caso na alta hospitalar, no grupo controle; e dois casos no final da suplementação, no grupo estudo.

O percentual de perda de peso verificado nos grupos no final da suplementação e na alta hospitalar estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5** - Percentual de perda de peso no final da suplementação e na alta hospitalar.

	<b>Grupo controle (n= 15)</b>	<b>Grupo estudo (n=17)</b>	<b>P</b>
<b>% perda de peso</b>			
<b>Final da suplementação</b>	2,3±5,0	2,2±2,4	0,942
<b>Alta hospitalar</b>	3,9±5,4	1,8±3,3	0,188

Resultados expressos em média ± DP. Final da suplementação (% de perda após 1 semana de suplementação); Alta hospitalar (% de perda durante a internação).

Analisando a Tabela 5, observamos que em ambos os grupos houve perda de peso nos dois momentos analisados. No entanto o grupo estudo apresentou um percentual de perda de peso menor, principalmente no momento de alta hospitalar, porém sem significância estatística.

Os dados bioquímicos utilizados na evolução clínica (Tabela 6), foram: a albumina, pré-albumina, proteína C reativa, uréia, creatinina, bilirrubina total, leucócitos, neutrófilos e linfócitos.

**Tabela 6** - Alterações dos indicadores bioquímicos sanguíneos do estado nutricional e de avaliação clínica nos dois grupos, no início (I) e final (F) da suplementação.

Valor de Referência	Grupo controle (n=15)		Grupo estudo (n=17)		P
	Inicial	Final	Inicial	Final	
Albumina (g/dL)	3,2 ± 0,6	2,9 ± 0,4	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,4	
<b>Δ Albumina</b>	2,5 a 5,5	<b>-0,3±0,5</b>	<b>-0,2± 0,3</b>		0,753
Pré-albumina (mg/dL)	9,9 ± 4,4	10,4 ± 3,8	10,9 ± 2,6	13,0 ± 5,2	
<b>Δ Pré- albumina</b>	20 a 40	<b>0,6±6,0</b>	<b>2,1±5,4</b>		0,202
PCR (mg/L)	31,8 ±19,0	31,8 ± 19,0	31,9 ± 22,3	25,9 ±22,7	
<b>Δ PCR</b>	< 6	<b>0,06±22,5</b>	<b>-6,0± 29,6</b>		0,562
Uréia (mg/dL)	23,8 ± 8,4	20,5 ± 7,6	20,3 ± 9,9	18,8 ± 6,8	
<b>Δ Uréia</b>	15 a 40	<b>-3,3±11,4</b>	<b>-1,5±11,5</b>		0,239
Creatinina (mg/dL)	0,5 ±0,2	0,4 ±0,15	0,5 ±0,2	0,5 ±0,24	
<b>Δ Creatinina</b>	0,4 a 1,3	<b>-0,04±0,23</b>	<b>-0,05±0,32</b>		0,296

Continua

Continuação

Valor de Referência	Grupo controle (n=15)		Grupo estudo (n=17)		P
	Inicial	Final	Inicial	Final	
Bilirrubina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	
<b>Δ Bilirrubina</b> até 1,5	<b>-0,03±0,3</b>		<b>-0,02±0,2</b>		0,570
Leucócitos (p/mm <sup>3</sup> )	16826,7 ±5635,4	16771,4 ± 821,5	16658,8 ± 6752,6	16687,5 ± 8585,0	
<b>Δ Leucócitos</b> 4000 a 10000	<b>-55,2±7179,1</b>		<b>28,7±11410,5</b>		0,974
Neutrófilos (p/mm <sup>3</sup> )	11414,5 ± 5467,9	10051,5 ± 6984,6	10300,3 ± 6930,4	8682,6 ± 8513,1	
<b>Δ Neutrófilos</b> 1200 a 6000	<b>-1363,0± 7458,1</b>		<b>-1617,7±11147,0</b>		0,342
Linfócitos (p/mm <sup>3</sup> )	3921,5 ± 1791,0	4188,6 ± 1847,1	4481,3 ± 2281,3	5058,0 ± 2070,2	
<b>Δ Linfócitos</b> 4000 a 6000	<b>267,10±1980,77</b>		<b>576,71±2366,72</b>		<b>0,010*</b>

Resultados expressos em média ± DP, Δ=Final –Inicial; \* diferença estatisticamente significante entre os grupos (p< 0,05); PCR = Proteína C Reativa.

Analisando a Tabelas 6, observa-se um aumento da pré-albumina e uma diminuição da proteína C reativa no grupo estudo, porém esta diferença não foi significante. Para as demais dosagens laboratoriais houve um aumento significativo apenas para os linfócitos (p=0,010) no grupo estudo, evidenciando efeitos positivos da suplementação no sistema imunológico.

As Tabela 7 e 8 mostram os dados bioquímicos referentes a avaliação dos antioxidantes não enzimáticos e do estresse oxidativo.

**Tabela 7** - Dados laboratoriais referentes à avaliação dos antioxidantes não enzimáticos no início e final da suplementação.

Valor de Referência	Grupo controle (n=15)		Grupo de estudo (n=17)		P
	Inicial	Final	Inicial	Final	
Vitamina C (mg/dL)	0,8± 0,4	0,6± 0,2	0,7± 0,2	0,7± 0,3	
$\Delta$ Vitamina C	0,4 a 1,5	<b>-0,2±0,4</b>		<b>-0,06±0,4</b>	<b>0,045*</b>
Vitamina E (mg/dL)	0,7± 0,3	0,6± 0,2	0,8± 0,4	1,3± 0,6	
$\Delta$ Vitamina E	0,3 a 1,0	<b>-0,1±0,4</b>		<b>0,4±0,5</b>	<b>0,045*</b>
Zinco ( $\mu$ g/dL)	72,0±25, 0	76,5±20,0	76,0± 21,0	83,3± 16,2	
$\Delta$ Zinco	70 a 150	<b>6,80±25,0</b>		<b>7,7±31</b>	0,180

Resultados expressos em média  $\pm$  DP,  $\Delta$ =Final –Inicial; \* diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 8** - Dados laboratoriais referentes à avaliação do estresse oxidativo no início e final da suplementação.

Valor de Referência	Grupo controle (n=15)		Grupo de estudo (n=17)		P
	Inicial	Final	Inicial	Final	
TAC (mmol/L)	1,4± 0,2	1,2± 0,2	1,4± 0,3	1,3± 0,2	
$\Delta$ TAC	1,1 a 1,2	<b>-0,2±0,3</b>		<b>-0,10±0,2</b>	<b>0,045*</b>
MDA (nmol/mL)	2,9± 1,1	4,1± 1,1	3,0± 1,0	3,8± 1,3	
$\Delta$ MDA	Até 4,8	<b>1,3±1,4</b>		<b>0,8±1,7</b>	<b>0,001*</b>

Resultados expressos em média  $\pm$  DP, TAC= capacidade antioxidante total; MDA= malondialdeído;  $\Delta$ =Final –Inicial; \* diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

Observa-se nesta tabela que no grupo controle houve uma diminuição significativa das

concentrações séricas da vitamina C ( $p= 0,045$ ), da capacidade antioxidante total (TAC) ( $p= 0,045$ ), acompanhado de um aumento significativo do malondialdeído (MDA) ( $p= 0,001$ ), sugerindo diminuição da defesa antioxidante e uma elevação do estresse oxidativo neste grupo.

Observa-se também que a média das concentrações séricas da vitamina E aumentou de forma significativa no grupo suplementado ( $p = 0,045$ ) apresentando a média dos valores séricos finais ( $1,3 \pm 0,6$  mg/dL) acima de normalidade.

A Tabela 9 apresenta a média acompanhada do desvio padrão da média para as variáveis de evolução clínica durante a internação.

**Tabela 9** – Descrição dos parâmetros da evolução clínica durante a internação

<b>Variáveis Quantitativas</b>	<b>Grupo controle (n=15)</b>	<b>Grupo estudo (n= 17)</b>	<b>P</b>	
Nº de dias de permanência hospitalar**	22,8±8,3	20,7±9,5	0,515	
Nº de antibióticos/paciente**	0,8±1,0	0,6±0,7	0,495	
Nº de dias de antibióticos/paciente**	8,3±11,3	7,0±8,7	0,723	
Nº de dias de reepitelização**	7,5±2,1	5,3±1,0	0,001*	
Início da suplementação (horas após a queimadura)	37,3±16,2	41,6±9,6	0,370	
Nº de enxertos/paciente**	0,4±0,6	0,5± 0,8	0,421	
<b>Variáveis Nominais</b>	<b>Grupo controle (n=15) n (%)</b>	<b>Grupo estudo (n= 17) n (%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
Necessidade de transfusão de sangue	6 (40%)	7 (41,1%)	0,396	0,529
Necessidade de infusão de albumina	1 (6,7%)	0 (0%)	-	-
DMOS	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Complicações gastrointestinais				

Continua

Variáveis Nominais	continuação			
	Grupo controle	Grupo estudo	X <sup>2</sup>	P
	(n=15) n (%)	(n= 17) n (%)		
Cólicas	1 (6,7%)	0 (%)	1,170	0,279
Diarréia	0 (0%)	0 (%)	-	-
Náuseas	3 (20%)	0 (%)	3,752	0,153
Vômitos	3 (20%)	5 (29,4%)	0,410	0,815
Necessidade de enxerto	5 (33%)	5 (29,4%)	0,005	0,9900
Reposição volêmica	5 (33%)	6 (35,2%)	0,014	0,907
Utilização de NE	6 (40%)	3 (17,6%)	1,970	0,160
Mortalidade	0 (0%)	0 (0%)	-	-

\*\* Resultados expressos em média  $\pm$  DP; \* diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ); DMOS= disfunção múltipla de órgãos e sistemas; NE = nutrição enteral; X<sup>2</sup> = qui –quadrado.

Verifica-se na Tabela 9, que as médias das variáveis quantitativas no que dizem respeito ao tempo de permanência hospitalar, número de dias de antibióticos utilizados/paciente, número de antibióticos/paciente e início da suplementação, comportaram-se de forma homogênea, não havendo diferença estatística entre os grupos, com exceção do número de dias para reepitelização que apresentou uma diminuição para o grupo estudo ( $p = 0,001$ ), sugerindo um benefício clínico através de uma cicatrização mais rápida.

Observando-se as variáveis nominais na mesma tabela, com relação à necessidade de transfusão de sangue e albumina, disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS), complicações gastrointestinais, necessidade e número de enxertos por paciente, reposição volêmica, utilização de nutrição enteral e mortalidade, não encontramos diferença significativa para nenhuma delas entre os grupos estudados. A Tabela 10 apresenta as correlações entre as variáveis analisadas.

Conforme a tabela 10 verifica-se uma correlação inversamente significativa entre o percentual do consumo alimentar planejado somado ao suplemento para vitamina C ( $p < 0,05$  e  $r = -0,577$ ); vitamina E ( $p < 0,001$  e  $r = -0,580$ ) e zinco ( $p < 0,05$  e  $r = -0,447$ ) e o número de dias para

reepitelização, sendo que a mesma foi mais expressiva para vitamina E.

Levando-se em conta os níveis séricos de antioxidantes em função do número de dias para reepitelização, observou-se (tabela 10), que um maior nível sérico de vitamina E foi correlacionado com menor número de dias para reepitelização ( $p < 0,05$  e  $r = - 0,380$ ).

Ao analisar-se os níveis séricos de antioxidantes com o MDA, observa-se que a vitamina C final correlacionou-se inversamente com o  $\Delta$  MDA (diferença entre o início e final da suplementação), ou seja, a média do MDA aumentou na amostra conforme reduziu os níveis da vitamina C ( $p < 0,05$  e  $r = - 0,382$ ). Além disso, observa-se que a diferença ( $\Delta$ ) dos níveis séricos da vitamina E aumentaram em uma correlação positiva ( $p < 0,05$  e  $r = 0,664$ ) com o consumo de vitamina E somada ao suplemento.

**Tabela 10** – Correlações entre as diferentes variáveis analisadas.

	Nº de dias de reepitelização	Nível sérico de vitamina E	Nº de dias de internação	$\Delta$ MDA
% planejado do consumo vitamina C + suplemento	$r = - 0,270$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>			
% planejado do consumo vitamina E + suplemento	$r = - 0,580$ <b><math>P &lt; 0,001</math></b>	$r = 0,664$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>		
% planejado do consumo zinco + suplemento	$r = - 0,447$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>			
Nível sérico de vitamina E final	$r = - 0,380$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>			
Nível sérico de vitamina C final				$r = - 0,382$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>
% planejado do consumo vitamina C			$r = - 0,375$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>	
Tempo de internação				$r = 0,396$ <b><math>P &lt; 0,05</math></b>
Reposição volêmica				$\rho = 0,465$ <b><math>P &lt; 0,001</math></b>

$r$  = coeficiente de correlação de Pearson;  $\rho$  = coeficiente de correlação de Spearman;  $P$  = nível de significância;  $\Delta$  = diferença entre o valor final e inicial; MDA = malondialdeído.

De acordo ainda com a mesma tabela, constatou-se uma correlação inversamente proporcional entre o percentual do consumo alimentar planejado de vitamina C e o tempo e internação ( $p < 0,05$  e  $r = - 0,375$ ), sugerindo que o maior consumo alimentar de vitamina C pode ter contribuído com um menor tempo de hospitalização. Ainda em relação ao tempo de permanência hospitalar, observa-se que houve correlação significativamente positiva entre este e o  $\Delta$  MDA ( $p < 0,05$  e  $r = 0,396$ ), demonstrando uma possível influência do aumento do estresse oxidativo em uma hospitalização mais prolongada.

Nesta análise das correlações pode-se ainda verificar que houve correlação significativa e positiva entre a reposição volêmica e o  $\Delta$  MDA ( $p = 0,001$  e  $r = 0,538$ ), mostrando a possível influência da síndrome de isquemia e reperfusão na produção de radicais livres.

## 6.2 FOTOGRAFIAS DO LOCAL DA LESÃO OBSERVADO

Foram selecionados aleatoriamente 5 pacientes para a exposição das imagens nos dois momentos estudados, ou seja, no 2º dia após a internação e no momento em que se observasse a reepitelização completa.

- **PACIENTE N° 3 – GRUPO CONTROLE -TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 10 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 6 – GRUPO CONTROLE - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 9 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE Nº 18 – GRUPO CONTROLE - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO:  
9 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 27 – GRUPO CONTROLE - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO:  
6 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE Nº 31 - GRUPO CONTROLE - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 6 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 4 – GRUPO ESTUDO - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 5 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 24 – GRUPO ESTUDO - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 6 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 28 – GRUPO ESTUDO - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 5 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 30 – GRUPO ESTUDO - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 5 DIAS**

**a ) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



- **PACIENTE N° 33- GRUPO ESTUDO - TEMPO DE REEPITELIZAÇÃO: 5 DIAS**

**a) Imagem da lesão no segundo dia de internação**



**b) Imagem da lesão na completa reepitelização**



## 7 DISCUSSÃO

A queimadura está acompanhada de grandes mudanças metabólicas, endócrinas e imunológicas. Após a lesão inicia-se uma resposta inflamatória sistêmica, produzindo toxinas, liberação de mediadores inflamatórios, radicais livres e conseqüentemente promovendo a peroxidação lipídica, podendo causar prejuízos na evolução clínica destes pacientes (CETINKALE et al., 1997).

Na literatura são poucos os estudos sobre a população queimada pediátrica. Desta forma considerou-se na análise dos resultados tanto estudos com humanos adultos como estudos realizados com animais queimados ou em estado crítico.

Com relação à caracterização da amostra (Tabela 1) observa-se homogeneidade entre os grupos, os quais apresentaram faixa etária e percentual de superfície corporal queimada (% SCQ) semelhante, com predomínio do sexo masculino e de crianças eutróficas.

Pereima et al. (2002) em um estudo retrospectivo com 157 crianças queimadas, a incidência da queimadura também foi maior em meninos com 67,5% dos casos. Este fato parece estar relacionado com o comportamento mais aventureiro dos meninos, expondo-os a maiores riscos de acidentes. A faixa etária também foi semelhante (entre 2 a 6 anos) em 63% da amostra. Segundo os autores, as crianças nesta idade provavelmente estão mais ávidas por novas descobertas em seu meio, e sem ter noção do perigo que as rodeiam, tornam-se mais susceptíveis às fatalidades.

Em relação a média de % SCQ e do estado nutricional, pode-se verificar que a maioria das crianças internadas na UNIQUEIM durante este período não eram severamente queimadas e uma minoria apresentou *déficit* nutricional (um caso no grupo controle e dois casos no grupo estudo) no momento da internação. Estas considerações são importantes, uma vez que

pacientes desnutridos apresentam maiores índices de morbi-mortalidade como: cicatrização mais lenta de feridas, taxa de infecção hospitalar aumentada além do tempo de hospitalização ser mais prolongados, quando comparados aos indivíduos eutróficos (MELLO et al., 2003). Neste sentido evitou-se um viés neste desfecho.

Na análise do consumo alimentar em ambos os grupos, considerando-se somente a dieta (tabela 2), verifica-se que esta variável teve um comportamento similar entre os mesmos. Em um estudo prospectivo e não controlado em crianças queimadas de Vorunganti et al. (2005), encontraram-se resultados semelhantes, principalmente em relação ao consumo de energia e de proteínas. As crianças apresentaram uma média de 91,6% do consumo de energia e 87% do consumo de proteínas em relação ao planejado comparado aos 96 e 108% para energia e 88 e 90% para a proteína para os grupos controle e estudo respectivamente. Cabe ressaltar que os autores utilizaram as mesmas 3g/kg de peso para o cálculo das necessidades protéicas, porém com diferente fórmula para a estimativa energética. Na análise do percentual (%) do consumo de zinco planejado para a população estudada, o mesmo ficou abaixo ( $\cong$  200%) dos valores encontrados no estudo acima mencionado que foi de 321%, ambos de acordo com as mesmas recomendações.

Em relação ao % do consumo de vitamina C e E planejados, encontrou-se um valor em torno de 500% e 100% para vitamina C e E respectivamente para ambos os grupos. A vitamina C foi o nutriente que atingiu maior percentual de consumo planejado. Porém não tendo a propriedade de acumular-se no organismo e considerando o seu papel como antioxidante e no processo de cicatrização, os valores encontrados cinco vezes superior aos da recomendação (IOM – DRIs, 2000), parecem satisfatório.

Estes valores do consumo alimentar nesta pesquisa evidenciam a qualidade do Serviço de Nutrição da Instituição deste estudo. É oferecido quando necessário dieta hipercalórica, hiperprotéica, distribuída em 6 refeições por dia, com a inclusão de suplementos alimentares

líquidos, sucos de frutas naturais, além da individualização da dieta e utilização de nutrição enteral precoce conforme a rotina de avaliação nutricional.

Para preservar a integridade corporal, pacientes queimados necessitam de grandes quantidades de energia e de proteínas (GOODWIN, 1993). A avaliação das necessidades nutricionais em seguida à lesão térmica, é de suma importância para a provisão de uma terapêutica dietética, visando minimizar os efeitos do hipermetabolismo e posterior catabolismo (WAITZBERG et al., 2001).

Quando analisamos o % do consumo planejado dos micronutrientes da dieta somados aos suplementos, verifica-se que o grupo estudo praticamente dobrou o consumo planejado para o zinco além de ter consumido cerca de dez (10) vezes mais a vitamina C e quarenta e cinco (45) vezes mais a vitamina E, quando comparados com o % do consumo planejado para o grupo controle.

Segundo Diplock (1995), a toxicidade da vitamina E é baixa. Esta conclusão foi observada em um estudo duplo-cego em humanos onde a dosagem de vitamina E ministrada via oral resultou em poucos efeitos colaterais, até mesmo com dosagens maiores que 3,2 g/dia (equivalente a 3,2 UL). A dosagem  $\leq 1.000$  mg/dia é considerada inteiramente segura e sem efeitos colaterais. A dosagem máxima utilizada neste estudo foi de 810 mg/dia para as crianças maiores (9 - 13 anos).

Mecanismos fisiológicos controlam a absorção da vitamina C, e as concentrações teciduais, metabólicas e a sua eliminação através do rim, sugere que uma sobrecarga de ácido ascórbico é improvável ocorrer em humanos mesmo com ingestão de altas doses. Existe uma relação inversa em humanos entre o tamanho da dose e o percentual absorvido. A absorção do ascorbato ocorre por meio de um processo ativo dependente de energia, que é saturável e dose-dependente (JACOB, 2003). Em baixas concentrações, a sua absorção é rápida e eficiente; quando as quantidades aumentam, a absorção vai diminuindo proporcionalmente à

dose. Um consistente pool de ascorbato de 20 mg/kg de peso corporal existe em humanos, mesmo com uma ingestão de vitamina C em doses elevadas (KALLNER et al., 1979). Estudos confiáveis (KALLNER et al., 1979; SCHMIDT et al., 1981) não demonstraram efeitos tóxicos com a ingestão de altas doses desta vitamina (DIPLOCK, 1995).

Nathens et al. (2002) utilizaram proporcionalmente à mesma superdosagem ministrada nesta pesquisa em relação à vitamina C e E, sendo a vitamina C administrada endovenosamente e a vitamina E, via enteral. Foram avaliados 595 pacientes críticos adultos, o período de suplementação de antioxidantes foi durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) ou no máximo 28 dias. Segundo os autores não houve nenhum efeito adverso atribuído à utilização destes antioxidantes. Especificamente, a administração de altas doses de ácido ascórbico e  $\alpha$ -tocoferol não aumentou o risco de falência renal ou distúrbios de coagulação. Os pacientes que receberam a suplementação com os antioxidantes apresentaram uma redução de 19% na morbidade pulmonar e uma incidência 57% menor de disfunção múltipla de órgãos, além de uma tendência na redução da mortalidade. Estes benefícios traduziram-se em menor tempo de ventilação mecânica e redução dos dias de internação na UTI.

A suplementação do zinco com duas vezes a sua recomendação (DRIs, 2002) e comparativamente bem menor que os demais micronutrientes suplementados, foi em razão dos riscos que a administração de altas doses pode proporcionar. O excesso de zinco pode prejudicar a função imune (CHANDRA, 1984) e a cicatrização (ANDREWS; GALLAGHER, 1999), além de ocasionar dor epigátrica, náusea, vômito, deficiência de cobre e alteração no metabolismo das lipoproteínas e da glicose (FOSMIRE, 1990). Sendo assim, a suplementação com o dobro da RDA é considerada razoável e segura (SHANKAR; PRASAD, 1998).

A provisão diária de vitaminas e minerais são essenciais, não somente como intermediários no metabolismo, mas também para suas funções na cicatrização, imunidade

celular e na atividade antioxidante. As necessidades elevadas de micronutrientes durante a doença aguda é consequência das perdas urinárias e cutâneas aumentada. Além disso, os estudos que demonstram a atividade aumentada de radicais livres e diminuição dos níveis de antioxidantes durante o estresse agudo, implicam em necessidades maiores para nutrientes com capacidade antioxidante (PRELACK; SHERIDAN, 2001).

Quando foi comparado o estado nutricional entre os grupos no início e final da suplementação e na alta hospitalar, verificaram-se poucas modificações (Tabela 4) porém quando se avalia o percentual de perda de peso, podem-se detectar mais precocemente as variações corporais, provavelmente pelo aumento do catabolismo (Tabela 5). Observa-se ainda que a perda de peso em ambos os grupos, embora não significativa, foi mais acentuada no grupo controle. No entanto o grupo estudo além de ter apresentado menor perda de peso no final da suplementação, recuperou-se parcialmente até o momento da alta hospitalar. Esta variação mais positiva pôde refletir em melhores resultados nos indicadores bioquímicos do estado nutricional, e do estresse observados (Tabela 6 e 7) para este grupo. É importante ressaltar ainda que em nenhum dos grupos a média de perda de peso foi maior que 5%, o que poderia determinar uma depleção aguda severa com maiores implicações clínicas e metabólicas para as crianças deste estudo (CHWALS, 2005).

Obviamente que um paciente queimado pode apresentar intenso comprometimento da composição corporal, com mínima perda de peso, principalmente pelo estado de hidratação e reposição de outros fluídos como sangue ou albumina (CARRAZZA; KIMURA, 1994).

A maior mobilização de proteínas musculares, lipólise e gliconeogênese, caracterizam o hipermetabolismo do paciente queimado, atingindo seu pico entre o 7º e 12º dia (HART et al., 2002). Crianças são particularmente mais susceptíveis aos efeitos deste balanço nitrogenado negativo, devido ao reduzido estoque e acentuada demanda metabólica (AGUS; JAKSIC, 2002). Além disso, o que poderia influenciar também nesta perda de peso seria a

diminuição do edema resultante do extravazamento de líquidos para o compartimento extravascular nas primeiras 48 -72 horas após as queimaduras (WAITZBERG et al., 2001).

Este fator benéfico, aliado ao catabolismo imposto pela queimadura, poderia explicar a diminuição ponderal em ambos os grupos na primeira semana de internação.

Nas diferenças entre as dosagens finais e iniciais dos indicadores bioquímicos (tabela 6), houve diferença significativa apenas para a contagem total de linfócitos. Além disso verificou-se menores valores na fase final para maioria das variáveis, com exceção da pré-albumina que se elevou no segundo momento avaliado, no entanto, sem relevância estatística.

O nível sérico da pré-albumina responde rapidamente às mudanças agudas do estado nutricional, por possuir uma vida média de 24 - 48 horas. Se a oferta protéica é adequada, mas a oferta calórica é insuficiente, os seus níveis começam a cair após 3-4 dias e retornam rapidamente com a adequação da terapia nutricional (TN). No presente estudo, houve aumento dos níveis da pré-albumina em ambos os grupos no segundo momento, refletido desta forma, efeitos positivos da TN (KUBO; PROENÇA, 2005).

Além disso, o aumento da pré-albumina (proteína visceral) com redução da proteína C reativa (proteína de fase aguda) no grupo estudo, merece uma atenção especial. Em resposta aos estímulos da lesão aguda, a síntese hepática das proteínas de fase aguda aumenta em grande escala. Este processo é mediado por citocinas, que seletivamente redireciona a síntese das proteínas hepáticas, aumentando a síntese das proteínas de fase aguda e retardando a das proteínas viscerais. Estas proteínas realizam funções imunológicas importantes durante o período de estresse agudo. A proteína C reativa (PCR) é um reagente de fase aguda, que geralmente atinge picos séricos entre 24 a 48 horas após a lesão (CHWALS, 2005).

Sendo assim a redução da PCR e o aumento da pré-albumina apesar de não significantes, podem ser um indicativo da regressão da fase aguda do estresse metabólico

caracterizando a melhor retomada do crescimento somático, para o grupo suplementado. (CHWALS et al., 1994).

A redução observada tanto para a uréia como para a creatinina sanguíneas nos grupos estudados podem refletir uma melhora espontânea da função renal. É também correto suspeitar-se que esta diminuição seja indício de melhor aproveitamento da proteína dietética para a síntese tecidual, com menor formação de resíduos nitrogenados. Lameu et al. (1995), demonstraram que na degradação muscular induzida pelas alterações endócrino-metabólicas do paciente crítico, ocorre liberação de alanina e glutamina. No fígado, a degradação destes aminoácidos libera o radical  $\text{NH}_3$ , que será integrado ao ciclo de Krebs-Henseleit, cujo produto final é a uréia, que normalmente é excretada pelo rim. Assim sendo, a quantidade de uréia urinária (nitrogênio uréico) significa grau de liberação muscular de aminoácidos e consequentemente intensidade do catabolismo.

A diminuição da bilirrubina em ambos os grupos, com valores dentro da normalidade ( $< 1,5 \text{ mg/dL}$ ), contrapõe-se a presença de disfunção hepática, a qual é classicamente definida pelos valores da bilirrubina  $\geq 2,0 \text{ mg/dL}$  (HARBRECHT et al., 2001).

Estes resultados contribuem para a verificação de efeitos renais e hepáticos não adversos da suplementação desses micronutrientes utilizados nesta população.

Em relação aos indicadores do estado nutricional (Tabela 6) a contagem total linfócitos (CTL), apresentou um aumento significativo para o grupo avaliado, destacando a possível utilidade da suplementação para melhorar estes componentes do sistema imunológico. De acordo com Grimble (2001), os antioxidantes além de suprimirem o componente inflamatório, podem estimular a resposta imune celular, ocorrendo o inverso quando as defesas antioxidantes estão diminuídas.

Em contraste, Berger et al. (1998), em um estudo randomizado duplo-cego, com

suplementação de elementos traços em paciente queimados, não demonstraram diferença na contagem de linfócitos entre os grupos, porém constataram uma associação entre aumento do número de leucócitos, principalmente à custa dos neutrófilos, e menor tempo hospitalização.

Segundo Chandra (1994), a proliferação dos linfócitos é principalmente influenciada pelo zinco, o que o torna essencial na defesa imunológica (YUYAMA et al., 2005). Em um estudo randomizado duplo cego, a suplementação de vitamina E, com doses de 60, 200 e 800 mg/dia durante 235 dias, melhorou a imunidade celular em idosos saudáveis (MEYDANI et al, 1997). Da mesma forma, diversas funções relativas à imunidade são alteradas pelo *status* da vitamina C, incluindo a quimiotaxia dos neutrófilos, a proliferação de linfócitos. Porém os resultados dos efeitos de suplementos na função imune são controversos (JACOB, 2003).

Os linfócitos são células chaves no controle da resposta imune e compõe 20 a 30% dos leucócitos circulantes no sangue de adultos. Divididos em linfócitos T e linfócitos B, são capazes de reconhecer especificamente os antígenos, diferenciando-os dos componentes do próprio organismo (ABBAS et al., 2000). Além disso, tem sido proposto que a contagem total de linfócitos se correlaciona com a morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados (KUZUYA et al., 2005).

Desta forma, com os resultados apresentados, pode-se sugerir a presença de efeitos positivos da suplementação sobre a função imune da população avaliada.

Na análise dos dados da tabela 7, observa-se que a diminuição capacidade antioxidante total (TAC) foi mais acentuada no grupo controle e o malondialdeído (MDA) apresentou-se com um aumento significativamente menor de suas concentrações séricas no grupo estudo.

Estes resultados sugerem a presença do estresse oxidativo nestes pacientes queimados, fato confirmado por vários estudos (DEMLING; LALONDE, 1990; BERGER;

CHIOLERO, 1995; CETINKALE et al., 1997; HAYCOCK et al., 1998), porém evidenciando um menor prejuízo no grupo suplementado.

Baouali et al. (1994) avaliando a peroxidação lipídica em pacientes críticos, também demonstraram resultados semelhantes no que diz respeito a pacientes críticos não suplementados. Vinte e nove sujeitos participaram do estudo, sendo dezenove na fase inicial do choque circulatório; onze em ventilação mecânica; nove sem problemas cardio-circulatórios e sem sepse e nove voluntários saudáveis. O MDA (malondialdeído), indicador da peroxidação lipídica, foi significativamente maior nos pacientes críticos do que nos controles. Com estes resultados, os autores sugeriram que houve uma diminuição das defesas antioxidantes nesta população e que a terapia com antioxidantes deveria ser sistemática em pacientes de UTI.

Maghit et al. (2000) avaliaram o estresse oxidativo de 20 pacientes queimados com média de 54% de superfície corporal queimada. Os parâmetros utilizados foram os níveis séricos de elementos traços, vitaminas, atividade de enzimas antioxidantes e produtos resultantes da peroxidação lipídica. Cinco dias após o trauma, os pacientes exibiram uma diminuição expressiva do selênio e vitaminas antioxidantes (vitamina C,  $\beta$  caroteno e licopeno), além de apresentarem aumento significativo da peroxidação lipídica..

Uma diminuição de antioxidantes lipídicos ( $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno, vitamina A) e aumento da peroxidação lipídica também foram observados durante 30 dias em pacientes queimados, mesmo nos que exibiam apenas 10% de superfície corporal queimada (PINTAUDI et al., 2000). Estes resultados estão em concordância com os achados do grupo não suplementado, em relação à diminuição da vitamina E e aumento significativo superior do MDA no grupo não suplementado (Tabela 7).

A diminuição dos níveis séricos da vitamina E no grupo controle apesar de não significante, foi relatada de forma semelhante em um estudo com 35 pacientes queimados.

Segundo os autores, esta diminuição está possivelmente relacionada à mobilização de seus estoques, e ao aumento de seu catabolismo e a sua função antioxidante de seqüestrar os radicais livres (MINGJIAN et al., 1992; MAGHIT et al., 2000), a qual pode ter sido regenerada pela vitamina C, explicando em parte a diminuição de ambas neste grupo. Provavelmente a dessaturação do pool de vitamina C não atendeu as necessidades fisiológicas, explicando a depleção mais significativa dos seus níveis séricos neste grupo (LONG et al., 2003).

A redução significativa da vitamina C encontrados no grupo controle sugere que estas crianças estavam mais susceptível ao estresse oxidativo, uma vez que paralelamente houve produção aumentada de malondialdeído (MDA), devido provavelmente a um menor seqüestro de radical livre.

No grupo suplementado a infusão de grandes doses de vitamina C não conseguiu aumentar as suas concentrações plasmáticas, apesar de ter-se mantido maior após a suplementação, quando comparada ao grupo controle. No entanto, como a vitamina E manteve-se significativamente mais alta, tudo indica que esta pode ter sido regenerada pela vitamina C, explicando em parte a sua diminuição no grupo estudo. Por outro lado, no grupo controle, provavelmente pela maior depleção da vitamina C, a regeneração da vitamina E não foi possível, refletindo a diminuição de seus níveis neste grupo. Estes indicativos sugerem que as variações das reações redox foram orquestradas de forma mais adequada nos pacientes suplementados, refletida pelo menor aumento da peroxidação lipídica.

Long et al. (2003) em um estudo de revisão, observaram que desde a década de 40 estudos já relatavam níveis de vitamina C com valores abaixo da normalidade em pacientes críticos. Em alguns pacientes os níveis plasmáticos foram indetectáveis poucas horas após a lesão ou injúria. Eles também observaram que os níveis plasmáticos e excreção urinária mantiveram-se baixos mesmo com injeções intramuscular de 1.000mg durante 8 dias, quando

então a excreção foi normalizada (LEVENSON et al., 1946). Ainda nesta mesma revisão estudos de Crandow et al. (1958), evidenciaram que a administração de 100 mg de ácido ascórbico para pacientes cirúrgicos não proporcionou nenhum efeito até a suplementação ser aumentada para 300 mg/dia, mantendo mesmo assim, os níveis plasmáticos *borderline*. Outros autores também sugeriram que o estresse cirúrgico resulta em aumento das necessidades do ácido ascórbico (COON, 1962; SHUKLA, 1969; MASON et al., 1971)

Renovado interesse na vitamina C tem emergido por causa de sua propriedade antioxidante. Os radicais livres causam danos celulares através da peroxidação lipídica das membranas celulares e degradação dos ácidos nucléicos, levando ao aumento da permeabilidade da membrana e morte celular.

Schorah et al. (1996) relataram que os níveis de vitamina C estão significativamente diminuídos em pacientes críticos, diabéticos e pacientes com gastrite, onde as EROs tem sido evidenciadas. O aumento dos níveis de radicais livres parece comprometer os níveis de antioxidantes em pacientes críticos e afeta negativamente a sua recuperação. Os baixos níveis de vitamina C não foram explicados pela idade, sexo, ingestão, ou diferentes tratamentos, mas foram associados com a severidade da doença.

A respeito da adição de vitamina C na nutrição parenteral em pacientes críticos cirúrgicos, Dempsey et al. (1987) relatou que a provisão de ácido ascórbico em nutrição parenteral padrão com a recomendação da *American Medical Association/Nutrition Advisory Group* (AMA) de 100 mg/dia parece ser adequada para alimentação parenteral de adultos estáveis, mas não para pacientes severamente estressados.

Tanaka et al (2000) em um ensaio clínico randomizado, demonstraram que mega doses de vitamina C, administrada nas primeiras 24 horas, mantiveram estabilidade hemodinâmica com redução de 30% do volume de ressucitação além da diminuição dos níveis séricos de malondialdeído (MDA). Outros autores também demonstraram que a terapia com

vitamina C diminuiu de forma precoce a peroxidação lipídica pós-queimadura (MATSUDA et al., 1993), devido a sua capacidade de seqüestrar superóxido (NISHIKIMI, 1975), radicais hidroxil (BIELSKI et al., 1975) e oxigênio singlete (BODANNES; CHAN, 1979).

O aumento de radicais livres parece comprometer os níveis de antioxidantes em pacientes críticos e afetar adversamente sua recuperação. Neste sentido, Miyagatami et al. (1998) demonstraram que altas doses de ácido ascórbico (133 mg/kg/h) resultaram em 80% de sobreviventes ( $p = 0,050$ ) de ratos sépticos comparados com 50% sem ácido ascórbico. Eles também observaram o aumento da glutatona hepática, o principal seqüestrador de radical livre intracelular, no grupo suplementado.

Long et al. (2003), avaliaram os níveis de vitamina C plasmática em doze pacientes criticamente doentes (10 com trauma e 2 com infecção). Cada paciente recebeu nutrição parenteral (NP) com doses aumentadas durante 6 dias. A NP ofertou 35 kcal e 1,5 g proteína/Kg/peso corpóreo e continha 300 mg de vitamina C nos primeiros 2 dias, seguidos de 1000 mg nos dois dias seguintes e posteriormente 3.000 mg por mais 2 dias. Os resultados demonstraram que a concentração inicial de vitamina C estava deprimida ( $0,11 \pm 0,03$ ) e não respondeu com 300 mg/d de suplementação ( $0,14 \pm 0,03$ ;  $p = 1,000$ ) e apenas alcançou níveis normais limítrofes após 2 dias com 1.000 mg/d ( $0,32 \pm 0,08$ ;  $p = 0,36$ ). Um aumento significativo só foi observado após a suplementação com 3000 mg/d ( $1,2 \pm 0,03$ ;  $p=0,005$ ). Além disso, aproximadamente metade das 3.000 mg/dia infundida foi excretada na urina e todas as perdas urinárias de 24 horas foram significativas comparadas com aos valores iniciais. Sendo assim, os autores observaram que, apesar dos altos níveis plasmáticos com esta megadose, parece que o *pool* de vitamina C não saturou, uma vez que nem toda vitamina C foi excretada na urina.

A ingestão diária de vitamina C deve ser igual a quantidade oxidada e/ou excretada para as reservas corporais manterem-se estáveis. Os vários trabalhos já citados confirmam que

os níveis plasmáticos estão reduzidos a níveis extremamente baixos imediatamente após um trauma ou infecção. Esta situação pode ser explicada pelo seu *turnover* e redistribuição seguidos do estresse ou depleção nutricional pré-injúria, ou combinação de ambos os fatores.

A diluição do fluido extracelular (FEC) é também um fator possível a ser considerado para esta depleção. Neste sentido, na mesma revisão já citada anteriormente Long et al. (2003) relatou uma diminuição de 17% da vitamina C plasmática em 105 pacientes pós-cirúrgicos. Assumindo um nível normal de 0,4 mg/dL, e um aumento duas vezes maior do FEC durante a reposição volêmica, se esperaria teoricamente um nível plasmático de 0,2 mg/dL, sendo difícil alcançar níveis abaixo de 0,01 mg/dL detectado sensivelmente em alguns pacientes deste estudo. Estes dados sugerem um ou mais mecanismos além de uma simples diluição como razão para esta diminuição.

Berger et al. (1994), também evidenciaram que as modificações séricas de elementos traços foram maiores após isolar a hemodiluição, mostrando que as mudanças resultam mais da resposta inflamatória aguda e das perdas exudativas, do que da hemodiluição.

A redistribuição, bem como um aumento do *turnover* da vitamina C, pode contribuir para a sua diminuição. Segundo Long et al. (2003), com a depleção desta vitamina baseado nos níveis séricos reduzidos após uma semana da agressão, parece lógico repletar este *pool* para melhorar a capacidade antioxidante logo que possível além de proporcionar benefícios na cicatrização e favorecer outras reações metabólicas durante a sua recuperação

Uma outra explicação positiva observada neste estudo em relação à suplementação da vitamina C, a qual teve uma menor redução de seus níveis no grupo suplementado, acompanhado do menor aumento dos níveis de MDA, pode ser explicado pelo seu caráter de vitamina hidrossolúvel, o que a torna capaz de agir como um antioxidante direto, facilitando a sua atuação como *scavenger* para os radicais livres gerados a partir do processo inflamatório (MAY et al., 1999).

Acredita-se que a vitamina C seja o mais versátil e efetivo dos antioxidantes dietéticos hidrossolúveis. Este micronutriente pode doar prontamente elétrons a serem seqüestrados por uma variedade de espécies oxidantes e de radicais livres reativos, retornando o seu estado reduzido por ação da glutathione e NADPH. A vitamina C seqüestra facilmente os radicais: hidroxila, peroxila e superóxidos, bem como oxigênio *singlet* e hipocloritos (SIES; STAHL, 1995). Além disso, é capaz de proteger contra a peroxidação lipídica, seqüestrando radicais peroxila na fase aquosa antes que estes possam iniciar a peroxidação lipídica e também gerar benefícios adicionais através da regeneração da forma ativa da vitamina E, o antioxidante lipofílico mais importante (JACOB, 2003).

Desta forma, a correlação negativa entre o MDA e os níveis séricos desta vitamina neste presente estudo, pode ser uma indicação de que este micronutriente exerceu um importante papel no controle da peroxidação lipídica.

Baseado nestes dados, parece que a recomendação (RDA-DRI) de vitamina C (90 mg/dia- adultos), pode prolongar a dessaturação do *pool* de ácido ascórbico e não atender as necessidades desta população. Se as respostas fisiológicas são dependentes da disponibilidade imediata de vitamina C, e se o nível do *pool* do organismo está comprometido em pacientes críticos e infectado, uma repleção precoce pode trazer um benefício terapêutico (LONG et al, 2003).

Sendo a vitamina C considerada o mais efetivo e menos tóxico antioxidante hidrossolúvel identificado nos sistemas dos mamíferos, a propriedade de seqüestrar os radicais livres pode proteger o paciente crítico na fase precoce de sua convalescença.

No presente estudo, também houve uma correlação positiva entre os níveis séricos da vitamina E e o percentual de consumo planejado da dieta somado ao suplemento, além do aumento significativo na concentração sérica da vitamina E no grupo estudo.

Mingjian et al. (1992), de forma semelhante, em um estudo com 35 pacientes queimados, dos quais 18 receberam vitamina E (100 mg/dia) por pelo menos 16 dias, evidenciaram que a suplementação aumentou na concentração sanguínea da mesma, apesar de ter-se mantido abaixo dos valores normais e em adição, diminuíram os níveis de peróxidos lipídicos.

Chai et al. (1995) em um outro estudo, demonstraram efeito protetor da suplementação com vitamina E em pacientes severamente queimados indicando que ela age como um eficiente seqüestrador de radicais livres, em consequência do aumento dos valores da SOD e diminuição do MDA. Segundo os autores, com estes resultados durante a queimadura, o  $\alpha$ -tocoferol parece ter demonstrado um efeito protetor na estabilização da membrana através dos mecanismos já citados, ou seja, da doação de seu átomo de hidrogênio reativo para o radical de oxigênio formando o radical tocoferil, e desta forma reduzindo a peroxidação lipídica. Por isso o  $\alpha$ -tocoferol parece ser crucial como agente de defesa celular contra o ataque oxidativo (BURTON; INGOLD, 1989).

A falta de correlação do percentual de consumo planejado da dieta somado ao suplemento e níveis séricos dos demais micronutrientes suplementados, principalmente em relação à vitamina C, considerando a alta dosagem ofertada, pode indicar que as quantidades oferecidas foram ainda insuficientes para encontrar os requerimentos nesta situação clínica (BERGER et al., 1994).

De acordo com Galley et al. (1997) a mais efetiva forma de repleção antioxidante é provavelmente incluir combinações de antioxidantes com ações sinérgicas conhecidas. A vitamina E protege contra a peroxidação lipídica e é considerada biologicamente o antioxidante mais importante. A vitamina C é o mais poderoso doador de elétron, reagindo com os radicais superóxidos e hidroxila com capacidade de proteger tanto as componentes do citoplasma como as membranas celulares. No citoplasma, o ascorbato age como antioxidante

direto, ou seja, como *scavenger* para os radicais livres gerados durante o metabolismo celular. Já nas membranas celulares, o ascorbato age como um antioxidante indireto, reduzindo o radical  $\alpha$ -tocoferil a  $\alpha$ -tocoferol (MAY et al., 1999).

Com relação aos níveis séricos de zinco, não foram observadas alterações significativas. Em ambos os grupos os valores iniciais estavam próximos do limite inferior, e elevaram-se no segundo momento, sendo que os valores finais foram maiores para o grupo estudo.

Segundo Berger et al. (1992; 1996) grandes queimaduras induzem a uma severa depressão nos níveis de cobre, selênio e zinco, especialmente na primeira semana após o acidente.

Entretanto, no presente estudo apesar de não ter ocorrido uma redução grave dos níveis de zinco, os seus valores séricos iniciais apresentaram-se limítrofes (GC= 72,0 $\pm$ 25,0 e GE= 76,0 $\pm$ 21,0). Paralelamente as crianças na sua maioria eram eutróficas antes do trauma, e com as médias dos valores iniciais da albumina dentro da normalidade (GC=3,2 $\pm$ 0,6 e GE=3,3 $\pm$ 0,5). Esta consideração é importante, pois o zinco pode estar depletado em situações de desnutrição e hipoalbuminemia, uma vez que 70% deste micronutriente são transportados pela albumina (ROWE; BOBILYA, 2000). É oportuno ressaltar que o impacto do estresse metabólico na condição nutricional destes pacientes, foi mais precocemente refletido pelos baixos valores da pré-albumina em ambos os grupos por ser um marcador nutricional mais sensível. Neste caso, os baixos valores de zinco séricos, podem então provavelmente serem atribuídos à queimadura.

Além disso, alguns pesquisadores têm mostrado que os níveis séricos podem ser restaurados com a suplementação de grandes quantidades de elementos traços (2 a 7 vezes a RDA) e associados com menor tempo de internação (BERGER et al., 1994; BERGER et al., 1998).

Outros estudos em pacientes queimados têm relatado um aumento da excreção urinária de zinco, principalmente logo após a queimadura em consequência do catabolismo e danos teciduais (CARR; WILKINSON,1975; VORUGANTI et al, 2005). De acordo com O'Neil et al. (1989), as recomendações da RDA de zinco para crianças queimadas deveria ser o dobro das crianças normais. No estudo de Voruganti et al. (2005), a ingestão de zinco cerca de três vezes a RDA, reduziram mais de 50% as perdas urinárias de zinco das crianças severamente queimadas, no momento da alta hospitalar. Segundo o autor, estas quantidades foram suficientes para normalizar os níveis urinários e deveriam ser recomendadas para esta população até que mais estudos sejam realizados.

As perdas de zinco através do local da queimadura também foram evidenciadas pelo mesmo autor (VORUGANTI et al., 2005). Acredita-se que por causa do envolvimento deste micronutriente no processo inflamatório, eles podem ser desviados para integrarem-se na resposta inflamatória sistêmica, com resultante desvio através do local da queimadura preferencialmente às outras funções corporais.

Sendo assim, apesar de não ter sido avaliado os valores de zinco urinários e do exudato da lesão, pode-se sugerir que no presente estudo, as crianças apresentaram uma perda aguda de zinco em seguida à queimadura. Entretanto as quantidades ofertadas pela dieta somadas ao suplemento ( $\pm 2x$  RDA - GC e  $\pm 3,5$  RDA - GE), conseguiram melhorar seus níveis em ambos os grupos, ficando ainda um pouco melhor no grupo suplementado.

Os dados referentes à evolução clínica durante a internação (Tabela 8) mostraram, apesar de não significativa, a utilização de nutrição enteral (NE) em 40 % do grupo controle e em 17,6% do grupo estudo. É oportuno ressaltar que em duas crianças do grupo controle, a indicação não se deu pela gravidade da queimadura. Uma delas apresentou superfície corporal queimada (SCQ) de 18%, porém com a ausência materna recusava-se a aceitar as refeições. A outra criança com SCQ=13,5% sofreu queimadura da cavidade oral, justificando a recusa

alimentar e a indicação da NE.

O tempo de reepitelização foi significativamente melhor para o grupo estudo, os quais podem ser observados na tabela 8 e nos dois momentos fotografados (2º dia de internação e 1º de reepitelização completa) de ambos os grupos. Paralelamente obteve-se uma correlação negativa desta variável com o percentual de consumo alimentar planejado somado ao suplemento de todos os micronutrientes e também com os níveis séricos de vitamina E.

Segundo Lim et al. (2003), a cicatrização é um processo complexo influenciado por uma gama de fatores, dentre eles o estado nutricional, liberação de citoquinas e EROs. Em geral, ocorre em 3 estágios: inflamação, proliferação e remodelação. Estes estágios ocorrem de maneira ordenada, embora possam se sobrepor ou ocorrer simultaneamente em diferentes partes da ferida (MOREIRA, 2001).

De acordo com Phillips (2000), a resposta inflamatória é benéfica para a cicatrização, pois leva os nutrientes para a área da lesão, remove bactérias e provê estímulos para a cicatrização. No entanto, quando esta resposta torna-se exarcebada durante a cicatrização, este processo se prolonga, uma vez que a atividade extracelular está em competição com os nutrientes disponíveis (POTTER; PERRY, 1997). A resposta inflamatória tem como objetivo proteger o organismo e limitar a extensão da injúria. A migração de neutrófilos para o local de lesão, tem o intuito de prevenir infecções através do processo fagocítico e induzir a produção do fator vascular de crescimento endotelial nos macrófagos pela produção de EROs. A fagocitose estimula de 10 a 20 vezes mais o consumo do oxigênio pelos leucócitos. Parte deste oxigênio é utilizado para energia e o restante é convertido primeiro em superóxido e peróxido de hidrogênio, e depois em uma variedade de radicais livres, incluindo radical hidroxil, oxigênio *singlet* e outros, exercendo assim um efeito letal nas membranas das bactérias (HUNT, 1988).

No entanto, em pacientes críticos, onde a taxa metabólica é alta, esta resposta torna-se

desequilibrada podendo trazer prejuízos na sua evolução clínica. Como resultado do estresse metabólico, o processo de cicatrização gera uma produção excessiva de moléculas de oxigênio que são altamente reativas e podem causar prejuízo celular (GORDILLO; SEN, 2003). Tendo como alvo estas espécies reativas de oxigênio (EROs), o uso de antioxidante podem ser uma significativa estratégia terapêutica utilizada na cicatrização .

Sendo assim, acredita-se que o fato do grupo que foi submetido a tal terapêutica, ter apresentado menor tempo de reepitelização e menor taxa de peroxidação lipídica, tenha sido consequência de uma produção mais equilibrada de radicais livres, conforme descrito por Dissemond et al., (2002), em um trabalho de revisão realizado por Shepherd (2003).

A correlação do tempo de reepitelização com o consumo alimentar somado ao suplemento e os níveis séricos de vitamina E (Tabela 9) são concordantes com os obtidos por Kim e Shklar (1983) que observaram a suplementação de vitamina E em ratos albinos. Neste estudo, eles criaram uma lesão gengival padrão (gingivectomia) e concluíram que os animais suplementados cicatrizaram mais rapidamente com quase completa restauração da gengiva em 7 dias. Contudo, diferem dos resultados obtidos por Greenwald et al. (1990), que demonstraram que a recuperação no tendão flexor de frangos tratados com vitamina E tiveram a resistência da cicatriz menor que a metade dos controles após 7 e 45 dias da cirurgia.

Apesar destes estudos estarem relacionando a cicatrização com a ingestão, e não com os níveis séricos da vitamina E, podemos compor estas comparações, uma vez que nesta investigação houve uma correlação positiva entre % de consumo alimentar somado ao suplemento e os valores sanguíneos desta vitamina.

A correlação positiva do MDA com a reposição volêmica (Tabela 9), vem de encontro com os dados da literatura. Segundo Horton (2003), a reposição de grandes volumes e o retorno do oxigênio para os tecidos previamente isquêmicos é imprescindível para evitar choque hipovolêmico e morte celular. Porém este mecanismo pode determinar a piora de

lesão no tecido isquemiado, pois a oferta excessiva de oxigênio aumenta a produção de radicais livres, tendo a xantina oxidase (XO) como a intermediária mais importante neste processo. O aumento subsequente da oferta do oxigênio durante a reperfusão, promove a conversão da hipoxantina acumulada nos tecidos em xantina através da XO. Estas reações produzem um “*burst*” de superóxido e peróxido de hidrogênio, que podem suprimir as defesas antioxidantes, contribuindo para o estresse oxidativo e causar lesão celular (GALIZIA; WAITZBERG, 2001; LEITE; SARNI, 2003).

A ausência de correlação entre o percentual de superfície corporal queimada (% SCQ) e a peroxidação lipídica (MDA) encontradas neste estudo, diferem dos resultados de Pintaudi et al. (2000), os quais evidenciaram um aumento progressivo dos níveis de MDA em todos os pacientes no 1º dia após a queimadura de acordo com a % SCQ. A justificativa para o fato, pode ser devido a casuística do estudo acima, possuir número suficiente de pacientes para a estratificação em 3 grupos de acordo com a % SCQ de 10%, 20% e 40%, podendo desta forma ser evidenciado as correlações.

Por outro lado podemos verificar que o MDA se correlacionou positivamente com o tempo de internação (Tabela 9), sugerindo que, outros fatores, além da extensão da queimadura podem aumentar o estresse oxidativo e prolongar a permanência hospitalar. Sabe-se que queimaduras elétricas, a presença de lesões inalatórias e politraumas, a profundidade, além de doenças preexistentes são fatores determinantes para a classificação da severidade da queimadura (JYH, 2005). Porém, como a maioria desses itens foram critérios de exclusão na seleção dos pacientes deste trabalho, a maior profundidade e conseqüentemente a provável necessidade de enxertia, podem ter contribuído para o aumento do estresse oxidativo.

Ao se correlacionar os níveis de MDA, com os níveis séricos de antioxidantes (Tabela 9), observa-se que o mesmo se correlacionou negativamente com os níveis da vitamina C (final), além de como citado anteriormente, positivamente com o tempo de internação. Estes

resultados falam a favor de um dinamismo e vantagens clínicas maiores proporcionadas por este nutriente. Conforme já descrito, o caráter hidrossolúvel da vitamina C, a torna mais ágil como um antioxidante direto, atuando como *scavenger* para os radicais livres gerados a partir do processo inflamatório (MAY et al., 1999).

Por outro lado a vitamina C, além de sua capacidade antioxidante, desempenha uma atividade essencial na cicatrização, e sua indisponibilidade retarda este processo, uma vez que sua participação é indispensável na hidroxilação da prolina em hidroxiprolina e lisina em hidroxilisina na síntese do colágeno pelo fibroblasto (ORGIL; DENLING, 1988; SCHOLL; HENKEN, 2001). Adicionalmente, a proliferação de fibroblastos e de tecido de granulação é particularmente sensível à oferta de energia e de micronutrientes, especialmente a vitamina C, cuja diminuição no local, reduz a taxa de cicatrização (MARTIN, 1996).

Porém, em indivíduos sem doença severa, a suplementação com altas doses pode não trazer nenhum benefício (RIET et al., 1995). No entanto, em pacientes críticos ou doenças que depletem a vitamina C, a suplementação pode ser necessária, uma vez que a mesma não é armazenada pelo organismo (SCHOLL; HENKEN, 2001).

Desta forma, adicionando os resultados obtidos com a correlação negativa entre o % consumo alimentar planejado de vitamina C e tempo de internação (Tabela 9) podemos sugerir que o consumo deste micronutriente proporcionou este benefício via seqüestro de radicais livres e consequente diminuição da peroxidação lipídica.

Na população estudada, as concentrações séricas da capacidade antioxidante total (TAC) diminuíram em ambos os grupos, porém a redução foi significativamente menor para o grupo estudo. Segundo Prior e Cao (1999), a diminuição da TAC, pode não ser necessariamente uma condição desfavorável, se refletir a diminuição das espécies reativas, situação ocorrida nesta pesquisa, evidenciado pelos menores níveis de MDA.

Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores, que também encontraram a redução da TAC em pacientes críticos com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (VEGA et al., 2002) e em ratos queimados (CETINKALE et al., 1997). Segundo este último autor, as mudanças significativas desta variável, em adição ao aumento das concentrações do MDA, podem ter evidenciado uma importante peroxidação lipídica e níveis mais comprometidos de *scavengers* naturais, podendo desta forma contribuir para lesão tecidual.

Outro estudo experimental, realizado por Demling et al. (1995), além de verificarem a diminuição da TAC e aumento da peroxidação lipídica, encontraram uma correlação desses achados com uma evolução fatal.

A ausência de mortalidade ou agravamento das condições clínicas (DMOS-disfunção múltipla de órgãos e sistemas) dos pacientes de ambos os grupos do presente estudo, pode ser atribuído a não severidade das médias de percentual superfície corporal queimada (% SCQ) apresentadas nesta população, e/ou ao resultado de um adequado tratamento oferecido a esta clientela. Por ser a UNIQUEIM-HIJG um Serviço de Alta Complexidade, conta com a disponibilidade de profissionais capacitados e excelentes recursos, fatores imprescindíveis para o sucesso na assistência de crianças vítimas de queimaduras.

Em adição, apesar de não se ter estabelecido diferenças significantes; os dias de permanência hospitalar, número e dias de antibiótico/paciente foram inferiores para o grupo estudo, apesar da maior ocorrência do número de enxertos/paciente para estas mesmas crianças.

Da mesma forma que vários estudos têm evidenciado que a suplementação de antioxidantes para pacientes críticos, acarreta na diminuição do estresse oxidativo, e conseqüentemente na redução do risco de complicações infecciosas e permanência hospitalar, é extremamente importante conhecer as modificações que esta suplementação ocasiona nesta população, com objetivo de prover cuidados específicos e seguros a esses pacientes que apresentam um quadro clínico vulnerável.

## 8 CONCLUSÃO

Os vários estudos publicados até o momento, levam-nos a compreender a participação dos radicais livres no prolongamento da injúria. Ao mesmo tempo, cada vez mais se evidencia que os antioxidantes podem prover uma proteção para este prejuízo; muito embora sejam poucos os trabalhos prospectivos e controlados que demonstrem conclusivamente os efeitos da suplementação na morbidade e mortalidade dos pacientes queimados.

Considerações:

- A vitamina C foi altamente consumida, sugerindo a necessidade de maior oferta para esta população;
- Os menores níveis séricos da vitamina C apresentados no grupo controle estiveram associados com maior peroxidação lipídica (MDA) e este último com tempo de hospitalização mais prolongado, sugerindo efeitos positivos com a suplementação desta vitamina;
- A vitamina E, por ter mantido seus níveis séricos acima dos valores normais após a suplementação, demonstrou que a sua oferta poderia ser reduzida;
- Os níveis séricos de zinco demonstraram que o mesmo pode ser ofertado em maior quantidade, uma vez que apesar de terem aumentado e permanecido dentro do valor de referência, mantiveram-se muito próximos do limite inferior. No entanto deve-se cuidar com a oferta simultânea de cobre;
- Houve uma redução da proteína C reativa e maior aumento da pré-albumina no grupo estudo, sugerindo tendência a uma melhor modulação da resposta inflamatória e consequentemente a retomada do crescimento somático. Sugere-se que o menor nível

de estresse provavelmente proporcionado pelo maior seqüestro dos radicais livres neste grupo suplementado, tenha contribuído para este evento.

- O protocolo adotado foi seguro e bem tolerado, refletidos pelos indicadores clínicos e bioquímicos, os quais evidenciaram a ausência de toxicidade decorrentes da suplementação;
- Não houve morbidade expressiva e a mortalidade foi nula nesta casuística.
- O percentual (%) do consumo alimentar planejado das crianças queimadas de ambos os grupos apresentaram: valores mais próximos para energia, proteínas e vitamina E; e acima ou superiores para vitamina C e zinco, porém levando-se em conta o consumo nas queimaduras destes últimos micronutrientes, pode-se considerar que estas doses ministradas não foram excessivas.
- O estado nutricional da população, na sua grande maioria eutróficos, apresentou poucas modificações durante a hospitalização, refletindo um adequado tratamento clínico e nutricional.

Assim, pode-se concluir que:

A suplementação de antioxidantes foi benéfica, pois a mesma, contribuiu para um menor aumento da peroxidação lipídica (MDA) e menor redução da capacidade antioxidante total (TAC) refletidos em um tempo de reepitelização melhor no grupo estudo.

Embora os resultados com a utilização de suplementos antioxidantes combinados tenha sido promissor, algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Primeiro, seria em relação ao número de dias para a reepitelização, pois o mesmo foi baseado apenas em critérios clínicos; e isto pode ter levado a super ou subestimação do tempo. Segundo, esta pesquisa avalia uma reduzida população de pacientes, e por isso as mudanças nos parâmetros oxidativos mostram diferenças que devem ser confirmadas por um estudo com maior número

de crianças queimadas. Além disso, a determinação de outros indicadores do estresse oxidativo, tais como antioxidantes enzimáticos poderiam contribuir para um melhor entendimento deste processo avaliado.

Desta forma, outros estudos controlados com maior número de pacientes queimados, incluindo as variáveis sugeridas, necessitam ser realizados para a obtenção de evidências sólidas da eficácia da utilização de antioxidantes.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. Células e tecidos do sistema imune. In: ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia celular e molecular**. 3. ed, Rio de Janeiro: Revinter, 2000, p.16-32.
- AGAY, D. et al. Alterations of antioxidant trace elements (Zn,Se,Cu) and related metallo-enzymes in plasma and tissues following burn injury in rats. **Burns**, v.31, p.366-371, 2005.
- AGUS, M.; JAKSIC, T. Nutritional support of critically ill child. **Curr. Opin. Pediatr.**, v.14, p.470-481, 2002.
- ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutag. Res.**, v. 350, p.103-108, 2000.
- ANDREWS A.; GALLAGHER-ALLRED; C. The role of zinc in wound healing. **Adv. Wound Care**, v.12, p.132-138, 1999.
- ASHWOOD, E.R.; BURTIS, C.A. **Fundamentos da química clínica**. 4. ed, Rio de Janeiro: Guanabara, 1996.
- BAOUALI, A.B.; AUBE, H.; MAUPOIL, V. Plasma lipid peroxidation in critically ill patients: importance of mechanical ventilation. **Free Radic. Biol. Med.**, v.16, n.2, p.223-227, 1994.
- BARBIERI, C.P. Terapia nutricional em situações especiais: grande queimado. In: CARRAZA, F.R., FALCÃO, M.C. **Manual básico de apoio nutricional em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 1999, p.147-152.
- BARRETO M. Estudo epidemiológico de 4907 casos de queimaduras internados no CTQ o Hospital da Restauração de Recife-PE. **Rev. Bras. Queim.**, v.3, n.1, p.26-31, 2003.
- BENATI, G.; DELVECCHIO, S.; CILLA, D.; PEDONE, V. Impact on pressure ulcer healing of an arginine-enriched nutritional solution in patients with severe cognitive impairment. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v.7, p.S43-S47, 2001.
- BERGER, M.M et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, p.365-371, 1998.
- BERGER, M.M et al. Enteral absorption of a solution with high dose antioxidants and glutamine after upper gastrointestinal surgery. **Clin. Nutr.**, v.1, p: S073, 2002.
- BERGER, M.M. Can oxidative damage be treated nutritionally ? **Clin. Nutr.**, v.24, n.2, p.172-183, 2005.
- BERGER, M.M. et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. **Burns**, v.18, n.5, p.373-380, 1992.
- BERGER, M.M.; CAVADINI, C.; CHIOLERO, R.; DIRREN, H. Cooper, selenium and zinc

status and balances after major trauma. **J. Trauma**, v.40, n.1, p.103-109, 1996.

BERGER, M.M.; CAVADINI, C.; CHIOLERO, R.; GUINCHARD, S.; KRUPP, S.; DIRREN, H. Influence of larges intakes of trace elements on recovery after major burns. **Nutrition**, v.10, n.4, p.327-334, 1994.

BERGER, M.M.; CHIOLERO, R. Relations between cooper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. **Burns**, v.21, n.7, p.507-512, 1995.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Rev. Nutr.**, v.12, n.2, p.123-130, 1999.

BIELSKI, B.H.J.; RICHTER, H.W.; CHAN. P.C. Some properties of the ascorbate free radical. **Ann. New York Acad. Sci.**, v.30, n.258, p.231-237, 1975.

BIRD, R.P.; DRAPER, A.H. Comparative studies on different methods of malondyaldehyde determination. **Methods in Enzymol.**, v.90, p.103-110, 1984.

BODANNES, R.S.; CHAN P.C. Ascorbic acid as a scavenger of singlet oxygen. **Febs. Lett.**, v.105, n.2, p.195-196, 1979.

BOGDEN J.D. et al. Daily micronutrient supplements enhance delayed- hypersensitivity skin test responses in older people. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.60, p.437-447, 1994.

BOWLES, D.K.; TORGAN, C.E.; EBNER, S. Effect of acute, submaximal exercise on exercise on skeletal muscle vitamine E. **Free Radic. Res. Comms.**, v.14, p.139-143, 1991.

BULKLEY, G.B. The role of oxygen free radical in human disease processes. **Surgery**, v.94, p.407- 413, 1983.

BURTON, G.W.; INGOLD, K. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, p.570-577, 1989.

BURTON, G.W.; JOYCE, A.; INGOLD, K.U. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? **Arch. Biochem. Biophys.**, v.221, p.281-290, 1983.

BUZZARD, M. 24 hour dietary recall and food record methods. In: Willet W., editor. **Nutritional Epidemiology**. 2<sup>a</sup> ed. New York: Oxford Academic Press; 1998, p.50-73.

CARR, G.; WILKINSON, A.W. Zinc and copper urinary excretions in children with burns and scalds. **Clin. Chim. Acta.**, v.61, n.2, 199-204, 1975.

CARRAZA, F.R.; KIMURA, H.M. Avaliação Nutricional. In: TELLES, JR., M.; TANNURI, U. **Suporte nutricional em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 1994, p.39-50.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. 2000 CDC growth charts: United States [online] Hyaltsville; 2002a [cited 2002 May 11]. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

CETINKALE, O. et al. Evaluation of lipid peroxidation and total antioxidant status in plasma of rats following termal injury. **Burns**, v.23, p.114-116, 1997.

CETINKALE, O.; SENEL, O.; BULAN, R. The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in animal model. **Burns**, v.25, p.113-118, 1999.

CHAI, J.; GUO, Z.; SHENG, Z. Protective effects of vitamin E on impaired neutrophil phagocyte function in patients with severe burn. **Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai Ko Tsa Chih**, v.11, n.1, p.32-35, 1995.

CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERIS, A. Hidroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiol. Res.**, v. 59, p.527-602, 1979.

CHANDRA R. K.; McBEAN L. D. Zinc and immunity. **Nutrition**, v.10, p.79-80, 1994.

CHANDRA, R. K. Excessive intake of zinc impairs immune responses. **Jama**, v. 252, p.1443-1446, 1984.

CHESTERS, J.; WILL, M. Measurement of zinc flux through plasma in normal and endotoxin-stressed pigs and effects of Zn supplementation during stress. **Br. J. Nutr.**, v.46, n.1, p.119-130, 1981

CHWALS, W. J. et al. Detection of postoperative sepsis in infants with the use of metabolic stress monitoring. **Arch. Surg.**, v.129, p.4327-4344, 1994.

CHWALS, W. J. Terapia nutricional na criança e no recém-nascido em estresse metabólico. In: TELLES, M. Jr.; LEITE, H.P. **Terapia nutricional no paciente pediátrico grave**. São Paulo: Atheneu, 2005, p.11-40.

CINTRA, I. P. et al. Métodos de inquéritos dietéticos. **Cad. Nutr.**, v.13, p.11-23, 1997.

COON, W. W. Ascorbic acid metabolism in postoperative patients. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.114, p.522-534, 1962.

CORREIA, M. I. T. D. Antioxidação - O papel das vitaminas. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.16, n.2, p.74-78, 2001.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. Cicatrização e reparo. In: **Patologia estrutural e funcional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 60-72.

COWLEY, H.C.; BACON, P.J.; GOODE, H.F.; WEBSTER, N.R.; JONES, J.G.; MENON, D.K.. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survivors and nonsurvivors. **Crit. Care Med.**, v.24, n.7, p.1179-1183, 1996.

CRANDON, J.H.; LANDAU, B.; MIKAL, S.; BALMANN, J.; JEFFERSON, M.; MAHONEY, N. Ascorbic acid economy in surgery patients as indicated by blood ascorbic acid levels. **N. Engl. J. Med.**, v.258, n.3, p.105-113, 1958.

CUNNINGHAM, M.K.L. et al. Calorie and protein provision for recovery severe burns in young children. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.51, p. 553-557, 1990.

DAVIES, J.W.L.; LILYEDAHN, S.L. Metabolic consequences of an extensive burn. In: POLK, H.C.; STONE, H.H.: **Contemporary burn management**. Boston, Little, Brown and Company, 1971.

DAY, T., DEAN, P.; ADANS, M.C.. Nutritional requirements of the burn child: the Curreri junior formula. **Proc. Am. Burn. Assoc.**, v.18, p.86-89, 1986.

DEAN et al. **Epi-Info, Version 6.0: a word processor database and statistic program for epidemiology on microcomputers**. Atlanta (GE): Center of Disease Control and Prevention; 1994.

DEMLING, R.H.; IKEGAME, K.; LALONDE, C. Increase lipid peroxidation and decrease antioxidant activity correspond with death after smoke exposure in the rat. **J. Burn Care Rehabil.**, v.16, p.104 -110, 1995.

DEMLING, R.H.; LALONDE, C. Systemic lipid peroxidation and inflammation induced by thermal injury persist into post-resuscitation period. **J. Trauma**, v.30, p.69-74, 1990.

DEMPSEY, D.T. et al. Treatment effects of parenteral vitamins in total parenteral nutrition patients. **J.P.E.N.**, v.11, n.3, p.229-237, 1987.

DEMUTH, M.W.E. et al. Advanced burn life support – Manual. In: **Interntional Society for burns injuries**, 2001, p.86.

DE-SOUZA, D.A.; MARCHESAN, W.G.; GREENE, L.J. A prospective study on the epidemiology of burns in patients admitted to the Harare burn units. **Burns**, v. 24, n.5, p.433-438, 1998.

DIMITROV, N., MEYER, C., GILLILAND, D.; RUPENTHAL, M.; CHENOWETH, W.; MALONE, W. Plasma tocopherol concentration in response to supplemental vitamin E. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.53, p.723-729, 1991.

DIPLOCK, A.T. Safety of antioxidant vitamins and  $\beta$ -carotene. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.62, p.S1510-S1516, 1995.

DISSEMOND, J. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of chronic wounds. **Hautarzt**, v.53, n.11, p.718-723, 2002.

DOMENIGHETTI, G.; SUTER, P.M.; SCHALLER, M.D.; RITZ, RUDOLF; PERRET, C. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. **J. Crit. Care** v.12, n.4, p.177-182, 1997.

DOMINGAN N.M. et al. Chlorination of tyrosylresidues in peptides by myeloperoxidase and human neutrophilis. **J. Bio. Chem.**, v.270, p.16542-16548, 1995.

EHRlich H.P.; TARVER, H.; HUNT, T.K. Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. **Ann. Surg.**, v.175, n.2, p.235-240, 1972.

EVANS, P.; HALLIWELL, B. Micronutrients: oxidant, antioxidant status. **Br. J. Nutr.**, v.85, suppl. 2, p.S67-S74, 2001.

FARRIOL, M.; FUENTES, F.; VENEREO, Y.; SOLANO, I.; ORTA, X.; SEGÓVIA, T. Antioxidant capacity in severely burned patients. **Pathol. Biol.** V.49, p.227-31, 2001.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v.408, n.6809, p.239-247, 2000.

FLESCHIN, S.; FLESCHIN, M.; NITA, S.; PAVEL, E.; MAGEARU, V. Free radicals mediated protein oxidation in biochemistry. **Roum. Biothechnol. Lett.**, v.5, n.6, p.479-495, 2000.

FOSMIRE, G.J. Zinc toxicity. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.51, p. 225-227, 1990.

FRIAS, S.L.; LAGE, V.M.A.; MARISTANY, C.P.; XANDRI, G.J.M.; WOUTERS, W.W.; WAGENAAR, L. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. **J. Wound Care**, v.13, n.8, p.319-322, 2004.

FRIDOVICH, I. Oxygen toxicity: a radical explanation. **J. Exp. Biol.**, v.201, p.1203-1209, 1997.

FRIEDMAN, P.A.; ZELDEL, M.L. Victory at C. **Nat. Med.**, v.5, n.6, p.620-621, 1999.

GALIZIA, M.S.; WAITZBERG, D.L. Mecanismos de ação dos radicais livres e antioxidantes. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.16, n.2, p.79-89, Ab -Mai -Jun , 2001.

GALLEY, H. F.; HOWDLE, P.D. ; WALKER, B. E. ; WEBSTER, N.R. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. **Free Radic. Biol. Med.**, v.23, n.5, p.768-774, 1997.

GALLEY, H.F.; DAVIES, M.J.; WEBSTER, N.R. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. **Free Radic. Biol. Med.**, v.20, n.1, p. 139-143, 1996.

GEY, K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. **Biofactors**, Oxford, v.7, n.1/2, p.113-174, 1998.

GOMES, D.R. ; SERRA, M.C. ; MACIEIRA L. Queimaduras no Brasil. In: **Condutas atuais em queimaduras**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, p.1-3.

GOMES, D.R. et al. Alterações metabólicas e suporte nutricional. In: GOMES, D.R. et al. **Queimaduras**. Rio de Janeiro: Revinter, 1995, p.67-76.

GOMES, D.R. et al. Análise de 2450 queimados. **Bol. Cient. Soc. Bras. Queim.**, n.1,v.4, p.7, 2000.

GOMES, D.R. Fisiologia e fisiopatologia. In: GOMES, D.R.; SERRA, M.C.V.F.; PELOW, M.A., **Queimaduras**. Rio de Janeiro: Revinter, 1995, p.15-28.

GOMES, D.R. Infecção na criança queimada. In: GOMES, D.R., SERRA, M.C.V.F. **A criança queimada**. Rio de Janeiro: Eventos, 1999, p.117-126.

GOODE, H.F.; COWLEY, H.C.; WALER, B.E. Decrease antioxidant status and peroxidation in patient with septic shock and secondary organ dysfunction. **Crit. Care Med.**, v.23, p.646-651, 1995.

GOODE, H.F.; WEBSTER, N.R. Free radicals and trace element metabolism in sepsis and injury. **Br. J. IntensiveCare**, v.2, p.312-322, 1992.

GOODWIN, C.W. Parenteral nutrition in thermal injuries. In: ROMBEAU, J.L., editors. **Clinical nutrition: Parenteral nutrition**. Philadelphia: Saunders Company, 1993, p.566-

584.

GOODWIN, C.W.; FINKELSTEIN J.L.; MADDEN, M.R. Queimaduras. In: SHWARTZ S.I. et al., editors. **Princípios de cirurgia**. 6ª ed. México: McGraw Hill- Interamericana S.<sup>a</sup> de C.V.; 1996, p.202-250.

GORDILLO G.; SEN, C. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. **Am. J. Surg.**, v.186, n.3, p.259-263, 2003.

GRACY, R.W. et al. Reactive oxygen species: the unavoidable environmental insult? **Mutat. Res.**, v.428, n.1-2, p.17-22, 1999.

GRANGER, D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol.**, v.255, n.6, p.1269-1275, 1988.

GREENWALD, D.P.; SHARZER, L.A.; PADAWER, J.; LEVENSON, S.M.; SEIFTER, E. Zone II flexor tendon repair: effects of vitamin A, E, B- carotene. **J. Surg. Res.**, v.49, n.1, p.98-102, 1990.

GRIENDLING, K.K.; FITZGERALD, G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. **Circulation**, v.108, p. 1912-1916, 2003.

GRIMBLE, R.F. Antioxidantes e radicais livres. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2001, p.1481-1494.

GUTTERIDGE, J.M.C.; HALLIWELL, B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. **Trends Biochem. Sci.**, v.15, p.129-135, 1990.

HALLIWELL, B. Free radical and other reactive species and disease. In: **Encyclopedia of life sciences**. Nature publishing Group, 2001, p.1-7.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Antioxidant defenses. In: **Free Radicais in Biology and Medicine**. 3ªed. Oxford: Clarendon Press, 1999d, p.105-245.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Free radical, other reactive species and disease. In: **Free Radicais in Biology and Medicine**. 3ªed. Oxford: Clarendon Press, 1999b, p.617-783.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Oxidative stress: adaptation, damage, repair and death. In: **Free Radicais in Biology and Medicine**. 3ªed. Oxford: Clarendon Press; 1999c; p.246-350.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. The chemistry of free radicals and related "reactive species". In: **Free Radicais in Biology and Medicine**. 3ªed. Oxford: Clarendon Press, 1999a, p.36-104.

HANSBROUGH, J.F. et al. Wound healing in parcial-thickness burn wounds treated with collagenase ointment versus silver sulfadiazine cream. **J. Burn Care Rehabil.**, v.16, p.241-247, 1995.

HARBRECHT, B.G.; DAYLE, H.R.; CLANCY, K.D.; TOWNSEND, R.N.; BILLIAR, T.R.; PEITZMAN, A.B. The impact of liver dysfunction on outcome in patients with multiple injuries. **Am. Surg.**, v.67, n.2, p.122-126, 2001.

HARMEL, R.P.; VANE, D.W.; KING, D.R. Burn care in children: special considerations. **Clin. Plast. Surg.**, v.13, n.1, p.95-105, 1986.

HART, D.W. et al. Energy expenditure and caloric balance after burn. Increase feeding leads to fat rather than lean mass accretion. **Ann. Surg.**, v.235, n.1, p.152-161, 2002.

HAYCOCK, J.W. et al. Oxidative damage to protein and alterations to antioxidant levels in human cutaneous thermal injury. **Burns**, v.23, n.7-8, p.533-540, 1998.

HEMILA, H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. **Pediatr. Infect. Dis.**, v.16, n.9, p.836-837, 1997.

HOFFMAN, H.; PHYLIKY, R.L.; FLEMING, C.R. Zinc-induced copper deficiency. **Gastroenterol.**, v.94, n.2, p.508-512, 1988.

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.

HUNT, T.K. The physiology of wound healing. **Ann. Emerg. Med.**, v.17, p.1265-1273, 1988.

HUNT, T.K.; HOPF, H.; HUSSAIN, Z.. Physiology of wound healing. **Adv. skin wound care**, v.13, n.2, p.6S-11S, 2000.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). **DRI - Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and carotenoids**. Washington (DC): National Academy Press, 2000, 506p.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). **DRI - Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Cooper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc**. Washington (DC): National Academy Press, 2002.

JACOB, R. A. Vitamina C. In: SHILS, M.E. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p.349-517.

JAVID, P.J.; JAKSIC, T. The critically ill child. In: WALKER, W.A.; WATKINS, J.B.; DUGGAN, C. **Nutrition in pediatrics. Basic science and clinical applications**. 3<sup>a</sup> edition, BC Decker Inc, Hamilton- London, 2003, p.790-798.

JESCHKE, M.G.; BARROW, R.E.; HERNDON, D.N. Extended hypermetabolic response of liver in severely burned pediatric patients. **Arch. Surg.**, v.139, p.641-647, 2004.

JESCHKE, M.G.; BARROW, R.E.; MLCAK, R.P.; HERNDON, D.N. Endogenous anabolic hormones and hypermetabolism. Effect of trauma and gender differences. **Ann. Surg.**, v.241(5), p.759-768, 2005.

JIALAL, I; FULLER, C.J.; HUET, B.A. The effect of  $\alpha$ -tocopherol supplementation on LDL oxidation : a dose -response study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.15, p.190-198, 1995.

JYH, J.H. Nutrição do queimado. In: TELLES, M.Jr.; LEITE, H.P. **Terapia nutricional no paciente pediátrico grave**. São Paulo: Atheneu, 2005, p.267-278.

KALLNER A.; HARTMANN, D.; HORNING, D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. **Am. Clin. Nutr.**, v.32, p. 530-539, 1979.

KAPLAN, B.; GONUL, B.; DINCER, S.; DINCER, K.F.N.; BABUL, A. Relationships between tensile strength, ascorbic acid, hidroxyproline, and zinc levels of rabbit full-thickness incision wound healing. **Surg. Today**, v.34, n.9, p.747-751, 2004.

KAPPUS, H.; DIPLOCK, A.T. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. **Free Radic. Biol. Med.**, v.13, p.55-74, 1992.

KIM, J.E.; SHKLAR, G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. **J. Periodontol.**, v.54, n.5, p.305-308, 1983.

KING, J.C.; KEEN, C. Zinco. In: SHILS, M.E. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p.239 –256.

KITTS, D.D. An evaluation of the multiple effects of the antioxidant vitamins. **Trends in Food Sci. Technol.**, v.8, p.198-203, 1997.

KONSTANTINIDES, N.N.; LEHMANN, S. The impact of nutrition on wound healing. **Crit. Care Nurse**, p.25-33, October, 1993.

KUBO, E.Y.; PROENÇA, J.O.Jr. Nutrição no trauma. In: TELLES, M. Jr.; LEITE, H.P. **Terapia nutricional no paciente pediátrico grave**. São Paulo: Atheneu, 2005, p.369-387.

KUZUYA, M.; KANDA, S.; KOIKE, T. Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. **Clin. Nutr.**, v.24, p.427-432, 2005.

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.187-192, 1997.

LAMEU, E.B. Mecanismos de lesão celular pelos radicais livres no paciente crítico. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.16 ,n.2, p.90-94, Ab -Mai -Jun , 2001.

LAMEU, E.B.; ROSENFELD, R.S.; MATOS, W.; CORREA, R.C. Suporte nutricional na insuficiência renal aguda: uma abordagem prática. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.10, p.188-194, 1995.

LATHA, B.; BABU, M. The involvement of free radicals in burn injury: a review. **Burns**, v.27, p.309-317, 2001.

LEITE, H.P. Avaliação nutricional no estresse metabólico. In: LOPEZ, F.A.; SIGULEM, D.M.; TADDEI, J.A.A.C. **Terapia nutricional em pediatria**. São Paulo: Sarvier, 2002, p.11-18.

LEITE, H.P.; SARNI, R.S. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.18, n.2, p.60-65, Ab.-Mai.-Jun., 2003.

LEONARDI, D.F. **Avaliação histológica em queimaduras de profundidade indeterminada, como fator preditivo do tempo de cicatrização**. 2002, 215f. (Dissertação, Mestrado em Medicina: Clínica Cirúrgica). Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas

de Porto Alegre; Porto alegre, 2002.

LEVENSON, S.M.; GREEN, R.W.; ROBINSON, P.; PAGE, R.C.; JOHNSON, R.E. Ascorbic acid, riboflavin, thiamin and nicotinic acid in relation to severe injury, hemorrhage and infection in the human. **Ann. Surg.**, v.124, p.840-847, 1946.

LIM, Y.; LEVY, M.; BRAY, T.M. Dietary zinc alters early inflammatory responses during cutaneous wound healing in weanling CD-1 mice. **J. Nutr.**, v.134, p.811-16, 2004.

LIMA, M.A.M.; SERRA, M.C.V.F. Novo enfoque no tratamento nutricional da queimadura. **Rev. Bras. Queim.**, v.2, n.1, p.62-64, 2002.

LONG, C.L., et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. **J. Surg. Res.**, v. 109, p.144-148, 2003.

LUND, C.C.; BROWDER, N.C. The estimation of areas of burns. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.79, p.352-358, 1944.

MAGHIT, M.B., et al. Time course of oxidative stress after major burns. **Intensive Care Med.**, v. 26, p.800-803, 2000.

MARKS, J. Critical appraisal of the therapeutic value of alpha-tocopherol. **Vitam. Horm.**, v.20, p.573 -598, 1962.

MARTIN, A. The use of antioxidants in healing. **Dermatol. Surg.**, v.22, p.156-160, 1996.

MASON, M.; MATYK, P.M.; DOOLAN, S.A. Urinary ascorbic acid excretion in postoperative patient. **Am. J. Surg.**, v.122, n.6, p.808-811, 1971.

MATÉS, J.M.; PÉREZ-GÓMEZ, C.; CASTRO, I.N. Antioxidant enzymes and human diseases. **Clin. Biochem.**, v. 32, n.8, p.595-603, 1999.

MATSUDA, T.; TANAKA, H.; YUSA H. The effects of high dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. **J. Burn Care Rehabil.**, v.14, p. 624-629, 1993.

MAY, J.M.; QU, Z.C.; WHITESELL, R.R. Ascorbic acid recycling enhances the antioxidant reserve of human erythrocytes. **Biochemistry**, v.34, p.12721-12728, 1999.

McCORD, J.M.; FRIDOVICH, I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. **J. Biol. Chem.**, v.243, p.5723, 1968.

MEERT, K.L.; DAPHTARY, K.M.; METHENY, N.A. Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation. A randomized controlled trial. **Chest**, v.126, n.3, p.872-878, 2004.

MELLO, E.D.; BEGUETTO, M.G.; TEIXEIRA, L.B.; LUFT, V.C. Desnutrição hospitalar cinco anos após o IBRANUTRI. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v.18, n.2, p.65-69, 2003.

MENDÉZ, J.D.; RODRÍGUES, H.G.R. Sobre los beneficios de los radicales livres. **Rev. Méd. IMSS.**, v.35, n.4, p.309-313, 1997.

MENEZES, E.L.M.; SILVA, M.J. **A enfermagem no tratamento dos queimados.** São

Paulo: Epv Ed. Usp, 1988, 125p.

MERTZ, J. et al. Wound care of the pediatric burn patient. **A.A.C.N. Clinical Issues**, v.14, n.4, p.429-441, 2003.

MEYDANI, S.N. et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in health elderly subject: a randomized controlled trial. **J.A.M.A.**, v.277, n.17, p.1380-1386, 1997.

MIKI, M. et al. Free radical chain oxidation of rat red blood cells by molecular oxygen and its inhibition by  $\alpha$ -tocopherol. **Arch. Biochem. Biophys**, v.258, p.373-380, 1987.

MILLER, N.J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clin. Sci** v.84, p.407-412, 1993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde da Criança. Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. **Cadernos de Atenção Básica** n.11, Brasília, 2002.

MINGJIAN, Z.; QIFANG, W.; LANXING, G.; HONG, J.; ZONGYIN, W. Comparative observation of the changes in serum lipid peroxides influenced by the supplementation of vitamin E in burn patients and healthy controls. **Burns**, v.18, n.1, p.19-21, 1992.

MIYAGATANI, Y.; ROUNDS, J.D.; CHAMBERS, E.A.; ROBINSON, M.K.; JACOBS, D.O. High-dose Vitamin C enhances hepatic glutathione levels and increases survival of septic rats. **Surg. Forum** XLIX, p.55-59, 1998.

MOLINARO, A. Alterações Imunológicas. In: GOMEZ, D. R., SERRA, M.C.V.F. **A criança queimada**. Rio de Janeiro: Eventos, 1999, p.109-116.

MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, R.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v.43, p.109-142, 1991

MOREIRA, J.C.J. Desnutrição e cicatrização de feridas. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3ªed. São Paulo: Atheneu, 2001, p.411-421.

MUSEMECHE, C.A; ANDRASSY, R.J. The use of enteral feeding in trauma and critical illness. In: BARKER, R. D. **Pediatric enteral nutrition**. NY, Chapman and Hall, 1994, p.399-415.

MUST, A; DALLAL G.E.; DIETZ, WH. Reference data of obesity: 85<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles or body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 53, p.839-846, 1991

NATHENS, A.V. et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. **Ann. Surg.**, v.236, n.6, p.814-822, 2002.

NCHS, National Center for Health Statistics/National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Capturado em 20 de julho de 2005. Online. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

NISHIKIMI, M. Oxidation of ascorbic acid with superoxide anion generated by the xanthine oxidase system. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.63, n.2, p.463-468, 1975.

NUTWIN – **Programa de Apoio à Nutrição, 2002. Departamento de Informática e Saúde. DIS/UNIFESP/EPM. Versão 1.5. 2002.**

O'NEIL, C.E.; HUTSLER, D.; HILDRETH, M.A. Basic nutritional guidelines for pediatric burn patients. **J. Burn Care Rehabil.**, v.10, n.3, p.278-284, 1989.

OLSZEWER, E. **Radicais livres em medicina.** 2ª ed. São Paulo: Fundo Editorial Byk, 1995, 204p.

ORGILL, D.; DENLING R.H. Current approaches to wound healing. **Crit. Care Med.**, v.16, p.899, 1988.

PAPAS, A.M. Diet and antioxidant status. **Food Chem. Toxicol.**, v.37, n.9-10, p.999-1007, 1999.

PARSA, F.D. Vitamin E: facts and fallacies. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.81, p.300-301, 1988.

PEREIMA, M.J.L. et al. Intensidade da resposta inflamatória em crianças queimadas. Análise de 157 casos. **Rev. Bras. Queim.**, v.2, n.1, p.31-40, 2002.

PESCE, J.A.; KAPLAN, A.L. **Methods Clin. Chem.**. St Louis, Washington Toronto, 1987, p.578-581.

PHILIPPI, S.T. **Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional.** Brasília: ANVISA, FINATEC/NUT-UnB, 2001, 133p.

PHILLIPS, S. Physiology of wound healing and surgical wound care. **A.S.A.I.O. J.**, v.46, n.6, p.2-5, 2000.

PICCOLO, M.T.S.; PICCOLO, N.S.; PICCOLO, M.S. O processo de cicatrização. In: MACIEL, E.; SERRA, M.C.V.F. **Tratado de queimaduras.** São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p.583-594.

PINTAUDI, A.M. et al. Oxidative stress after moderate to extensive burning in humans. **Free Radic. Res.**, v.33, p.139-146, 2000.

PIRES, R.A.J.; PEREIMA, M.J.L. **Análise de 781 crianças com queimaduras internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão – Florianópolis – SC.** Trabalho de conclusão de curso (Medicina), 2003, 41p.

POSTLETHWAITE, A.E.; KANG, A.H. Fibroblasts in inflammation. In: GALLI, J. I. et al. **Inflammation: basic principles and clinical correlates.** New York, Raven Press, 1988, p.577.

POTTER, P. PERRY, A. **Fundamentals of nursing concepts, process and practice.** 4ª ed. St Louis: Mosby Year Book, 1997, 1769 p.

PRASAD A.S. Zinc: na overview. **Nutrition**, v.11, p.93-99, 1995.

PREISER, J.C.; GOSSUM, A.V.; BERRÉ, J.; VICENT, J.L.; CARPENTIER, Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. **Crit. Care Med.**, n.28, v.12, p.3828-3832, 2000

PRELACK, K ; SHERIDAN, R. Micronutrient supplementation in the critically ill patients: Strategies for Clinical Practice. **J. Trauma**, v.51.p.601-620, 2001.

PRIOR, R.L.; CAO, G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. **Free Radic. Biol. Med.**, v.27, n. 11/12, p.1173-1181, 1999.

PRUITT, B.A.Jr. The diagnosis and treatment of infection in the burn patient. **Burns Incl. Therm. Inj.**, v.11, p.79-91, 1984.

RACKETT, S.C.; ROTHE, M.J.; GRANT-KELS, J.M. Diet and dermatology: the role dietary manipulation in the prevention and treatment of cutaneous disorders. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.29, n.3, 1993.

RAO, A.V.; AGARWAL, S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease: A review. **Nutr. Res.**, v.19, n.2, p.305-323, 1999.

RAO, M.C. et al. Does metronidazole reduce lipid peroxidation in burn injuries to promote healing? **Burns**, v.28, p.427-429, 2002.

RIET, G.T.; KESSELS, A.G.H.; KNIPSCHILD, P.G. Randomised clinical trial of ascorbic acid in the treatment of pressure ulcers. **J. Clin. Epidemiol.**, v.48, n.12, p.1453-1460, 1995.

RIVERS, J.M. "Safety of high level vitamin C ingestion".Ann. N.Y. Acad. Sci., v.498, p.445-451, 1987.

ROSTAN, E.F.; DEBUYS, H.V.; MADEY, D.L.; PINNELL, S.R. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. **Int. J. Dermatol.**, v.41, n.9, p.606-611, 2002.

ROWE, D.J.; BOBILYA, D.J. Albumin facilitates zic acquisition by endothelial cells. **P.S.E.B.M.**, v.224, p.178-186, 2000.

RUSSO, A.C. **Fisiopatologia das queimaduras**. In: NETO, A.C.; RAIA, A.A.; ZERBINI, E.J. **Clínica cirúrgica**. São Paulo: Sarvier, 1994, p.221-223.

SACRAMENTO, A.L. Terapia nutricional na criança queimada. In: GOMES, D.R.; SERRA,M.C. **A criança queimada**. Rio de Janeiro:Eventos, 1999, p.99-108.

SALARIS, S.C.; BABBS, C.F. A rapid, widely applicable screen for drugs that suppress free radical formation in ischemia/reperfusion. **J. Pharmacol. Methods**, v.20, n.4, p.335-345, 1988.

SANDSTROM, B. Micronutrient interations: effects on absorpition and bioavailability. **Br. J. Nutr.**, v.85, n.2, p.181S-185S, 2001.

SATOH, K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. **Clin. Chim. Acta** , v. 90, n.1, p. 37-43, 1978.

SCHMIDT, K.H.; HAGMAIER, V.; HORNIG, D.H.; VUILLEUMIER, J.P.; RUTISHAUSER, G. Urinary oxalate excretion after large intakes of ascorbic acid in man. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.34, p.305-311, 1981.

SCHOLL, D.; HENKEN-LANGKAMP, B. Nutrient recommendation for wound healing. **J.**

**Intrav. Nurs.**, v.24, n.2, p.124 -132, 2001.

SCHORAH, C.J. et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.63, n.5, p.760-765, 1996.

SCHULTZ, M.; LEIST, M.; PETRZIK, M.; GASSMANN, B. ; BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2,5,7,8- tetramethyl-2 (2- carboxyethyl)-6-hidroxychroman, as indicator of an adequate vitamin E supply ? **Am. J. Clin. Nutr.**, v.62, n.6, p.1527S-1534S, 1995.

SENKAL, M. et al. Early enteral gut feeding with conditionally indispensable pharmaconutrients is metabolically safe and is well tolerated in postoperative cancer patients – a pilot study. **Clin. Nutr.**, v.23, n.5, p.1193-1198, 2004.

SERAFINI, M; DEL RIO, D. Understanding the association between dietary antioxidant, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool ? **Redox Rep.**, v.9, n.3, p.145-152, 2004.

SERRA, M.C.V.F. Alterações metabólicas. In: GOMEZ, D.R., SERRA, M.C.V.F. **A Criança Queimada**. Rio de Janeiro: Eventos, 1999, p.89-98.

SERRA, M.C.V.F. et al. Burns in children and adolescents: analysis of 1.302 cases. **11<sup>th</sup> Quadrennial Congress of the International Society for Burn Injuries**. Seattle, Aug., 2002.

SERRA, M.C.V.F.; GOMES, D.R.; CRISÓSTOMO, M.R. Fisiologia e fisiopatologia. In: MACIEL, E.; SERRA, M.C.V.F. **Tratado de Queimaduras**. São Paulo: Atheneu, 2004, p.37-42.

SERRA, M.C.V.F.; GOMES, D.R.; CRISÓSTOMO, M.R.; SERRA, A.S. Cálculo da área queimada e indicadores para internação hospitalar. In: MACIEL, E.; SERRA, M.C.V.F. **Tratado de Queimaduras**. São Paulo: Atheneu, 2004a, p.43-49.

SHANKAR, A.H.; PRASAD, A.S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, p.S447-S463, 1998.

SHARP, R.J. Burns. In: ASHCRAFT, K.; MURPHY, J.P.; SHARP, R.J.; SIGALET, D.L.; SNYDER, C.L. **Pediatric Surgery**. Philadelphia: Saunders, 2000, p.159-175

SHEPHERD, A. Nutrition for optimum wound healing. **Nurs. Stand.**, v.18, n.6, p.55-58, 2003.

SHUKLA, S.P. Plasma and urinary ascorbic levels in the postoperative period. **Experientia**, v.25, n.7, p.704, 1969.

SIES, H. Strategies of antioxidant defence. Review. **Eur. J. Bioch.**, Berlim, v.215, n.2, p.213-219, 1993.

SIES, H; STAHL, W. Vitamins E and C, beta carotene, and other carotenoids as antioxidants. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.62, n.6, p.1315S-1321S, 1995.

SPIEKERMAN A.M. Proteins used in nutritional assessment. **Clin. Lab. Med.**, v.13, p.353-

369,1993.

TANAKA, H.; MATSUDA, T.; MIYAGANTANI Y.; YUKIOBS, T.; MATSUDA,H.; SHIMAZAKI, S. Redution of resuscitation fluids volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. **Arch. Surg.**, v.135, n. 3, p.326-331, 2000.

TAPEIRO, H.; TEW, K.D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and mettallothioneins. **Biomed. Pharmacother.**, v.57, p.399S-411S, 2003.

TAYLOR, K. The management of minor burn injuries. **Nurs. Stand.** , v.16 (11), p.45-52, 2001.

THOMAS, J.A. Estresse oxidativo e defesa contra antioxidantes. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE; M, ROSS, A.C. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença.** 9ª ed., São Paulo: Manole, 2003, p.801-812.

TRABER, M.G. Vitamina E. In: SHILS, M.E. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença.** 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p.369-385.

TRABER, M.G; RAMAKRISHNAN, R.; KAYDEN, H.J. Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR-alpha-tocopherol. **Prov. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, p.10005-10008, 1994.

VEGA, J. M.A.; DIAZ, J.; SERRANO, E.; CARBONELL, L.F. Oxidative stess in critically ill patients with sytemic inflammatory response syndrome. **Crit. Care Med.**, v.30, p.1782-1786, 2002.

VORUGANTI, V.S.; KLEIN, G.L.; LU, H.X.; THOMAS, S.; GRAVES, J.H.F.; HERNDON, D.N. Impaired zinc and Cooper status in children with burn injuries: Need to reassess nutritional requeriments. **Burns**, v.31, p.711-716, 2005.

WAITZBERG, D.L.; SANCHES, R.N.; IEIRI, R.H. Queimadura. In: WAITZBERG, D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2001, p.1395-1404.

WALLACH, J. Exames laboratoriais específicos. In: **Interpretação de exames laboratoriais.** São Paulo: Medsi, 2003, p.78-79.

WELZ, B.; SPERLING, M. **Atomic absorption spectrometry**, 3ª Ed., Weinheim: VHC, 1999.

WHO. **Physical Status:** the use and interpretation of antropometry. WHO technical report series 854. Geneva: WHO, 1995, 453p.

WOODS, Jr. JR.; PLESSINGER, M.A.; FANTEL, A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v.25, p.219-236, 1998.

YOSHIDA, W.B. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperusão. **Cir. Vasc. Angiol.**, v.12, p.82-95, 1996.

YUYAMA, L.K.O.; YONEKURA, L.; AGUIAR, J.P.L.; RODRIGUES, M.L.C.F.; SILVA, V.L.; COZZOLINO, S.M.F. Zinco. In: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Barueri, São Paulo: Manole, 2005, p.513-538.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **Efeito da suplementação de vitamina C, vitamina E e zinco no estresse oxidativo e reepitelização em pacientes pediátricos queimados**

O(a) seu filho(a) está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir se autoriza a sua participação, é importante que o(a) senhor(a) entenda por que a pesquisa será feita, como suas informações serão usadas, o que o estudo irá envolver e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos. Por favor, leia com atenção as informações a seguir e se desejar, discuta com sua(o) esposa(o) e com o médico de seu filho, para que a sua decisão sobre a participação neste estudo possa ser uma decisão bem informada. Se estiver participando de um outro estudo, o seu filho(a) não poderá participar deste.

### **QUAL OBJETIVO DESTE ESTUDO E QUAIS AS INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS ?**

Este estudo está sendo realizado na Unidade de Queimados do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) pela mestrande e nutricionista Eliana Barbosa sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Emília Addison Machado Moreira. O objetivo desta pesquisa será avaliar os efeitos da suplementação (ingestão) dos seguintes micronutrientes: vitamina C, vitamina E e zinco no tratamento da queimadura de seu filho(a). A duração da suplementação será de sete dias. Algumas crianças irão receber os micronutrientes, e outras o placebo (substância que não contém os micronutrientes acima citados e por isso não exerce efeito nenhum).

Para que o (a) senhor (a) compreenda melhor esta pesquisa, serão esclarecidas algumas questões.

A queimadura faz com que o organismo libere uma série de substâncias chamadas de hormônios, mediadores inflamatórios (substâncias que estimulam a inflamação) e radicais livres (substâncias que podem destruir as células).

Quando o organismo produz radicais livres em excesso e a sua defesa está baixa (situação comum nos queimados) temos como consequência a destruição exagerada das células do organismo. Esta situação é chamada de estresse oxidativo. Este estresse oxidativo pode trazer prejuízos como: mais infecções, dificultar a cicatrização e aumentar o tempo de internação.

Vários estudos mostraram vantagens em receber a suplementação destes micronutrientes (vitamina C, vitamina E e zinco). Os pacientes que receberam tiveram menor estresse oxidativo, maior estímulo das defesas do organismo, menos infecções, melhor cicatrização e menor tempo de internação.

A vitamina C e zinco são essenciais para o ser humano por que estão envolvidos nas funções de defesa do organismo. Também são fundamentais para a reposição do colágeno (substância importante para a cicatrização) e destruição dos radicais livres.

A vitamina E é essencial para diminuir os prejuízos causados pelos radicais livres após a queimadura. Aumenta a defesa do organismo e também melhora a cicatrização.

### **EU TENHO QUE PARTICIPAR?**

Cabe ao senhor (a) decidir se o seu filho(a) irá ou não participar. Mesmo que o(a) senhor(a) não queira participar do estudo, o seu filho(a) não terá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao tratamento médico e aos cuidados que o(a) seu filho(a) tenha direito de receber. Caso decida participar, o(a) senhor(a) irá receber este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para assinar. Mesmo que decida participar, o(a) senhor(a) ainda será livre para sair do estudo a qualquer momento, bastando para isso informar a sua desistência. Isso não irá afetar de maneira nenhuma, o padrão de cuidados que seu filho(a) irá receber.

Sua participação poderá ser interrompida sem o seu consentimento, caso o(a) seu filho(a) se torne inelegível (não ter certas características para continuar no estudo). Ocorrendo esta situação o senhor (a) será imediatamente informado (A).

### **O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU PARTICIPAR ?**

Antes de iniciar (1º dia) e quando terminar (8º dia) a ingestão de micronutrientes ou placebo, o médico responsável irá solicitar alguns exames de sangue para que se possa estudar o efeito da suplementação. Também serão obtidos dados como: peso (uma vez/semana), estatura (uma vez/mês). Para saber a quantidade de vitamina C, vitamina E e zinco da alimentação de seu filho, todos os alimentos servidos, serão pesados antes e após serem consumidos (sobras) durante 3 dias na semana da suplementação. O médico responsável verificará frequentemente a cicatrização da lesão. Além disso, a nutricionista responsável pela pesquisa irá fotografar no 2º dia de internação e quando estiver cicatrizado, um local de queimadura que for de 2º grau, para registrar o andamento da lesão.

Se o seu (a) filho (a) for considerado elegível (tem certas características para o estudo), ele será aleatoriamente designado para um dos dois grupos, que são explicados abaixo. “Aleatoriamente designado” significa que o (a) seu filho (a) irá participar em um dos dois grupos ao acaso, ou seja, através de um sorteio, contendo ambos os grupos em um envelope. Desta forma, o (a) seu filho (a) terá chances iguais de ser sorteado em um dos grupos. Este estudo é duplo cego, o que significa que a nutricionista, o médico responsável e o (a) senhor (a) não saberão em qual dos dois grupos estará o (a) seu filho (a).

**GRUPO 1** (suplementação com placebo): os participantes irão receber glicose a 5%, durante sete dias, em 3 doses (com quantidades iguais ao grupo 2), 3 vezes ao dia, via oral.

**GRUPO 2** (suplementação com micronutrientes: vitamina C, E e zinco): de acordo com a idade, os participantes irão receber vitamina C (600 mg a 2700mg/dia ), vitamina E (120 mg a 1080 mg/dia) e zinco (4 a 22mg/dia). Estes três micronutrientes serão oferecidos 3 vezes o dia, via oral.

### **QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS, RISCOS E DESCONFORTOS QUE POSSO TER SE PARTICIPAR?**

Apesar de vários estudos não demonstrarem efeitos colaterais com esta suplementação, neste intervalo de tempo que iremos utilizar, é possível que seu (a) filho (a) possa apresentar os seguintes efeitos listados abaixo:

- **Vitamina C:** pode provocar náuseas e diarreia.
- **Vitamina E:** se seu filho fizer uso de anticoagulantes, pode ocorrer hemorragias. Exceto por isso, não parece haver efeitos colaterais associados com estas doses desta vitamina.
- **Zinco:** não existe relato de efeito colateral com as doses e o tempo utilizados neste estudo.

### **O QUE ACONTECERÁ COM AS INFORMAÇÕES DESTA PESQUISA E COMO OS DADOS PESSOAIS DO MEU FILHO SERÃO UTILIZADOS?**

Os dados referentes ao seu filho(a) serão sigilosos e privados, e a divulgação dos

resultados visará apenas mostrar os possíveis benefícios obtidos na pesquisa em questão. A divulgação das informações no meio científico serão anônimas e em conjunto com as informações de todos os participantes da pesquisa, sendo que o senhor(a) poderá solicitar informações durante todas as fases desta pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

### **QUE CUSTOS TEREI SE PARTICIPAR?**

Por ser voluntário e sem interesse financeiro, o(a) senhor(a) não terá direito a nenhuma remuneração.

O senhor não terá que pagar pela suplementação nem pelos exames realizados no estudo.

### **QUAIS OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS QUE POSSO TER SE PARTICIPAR?**

Espera-se que a suplementação de micronutrientes possam ajudar a recuperação do seu filho (a). Os possíveis benefícios serão: menos infecções, cicatrização mais rápida da queimadura e menor tempo de internação hospitalar. Porém, isso não pode ser uma garantia. Pode ser que o seu(a) filho(a) não tenha nenhum benefício com o estudo. Entretanto, as informações que obtivermos poderão nos ajudar a tratar melhor outras crianças vítimas de queimaduras.

### **COM QUEM DEVO ENTRAR EM CONTATO SE NECESSITAR DE MAIS INFORMAÇÕES?**

Em caso de qualquer dano relacionado ao estudo, ou sempre que o (a) senhor (a) dúvida sobre o estudo, por favor, entre em contato com:

Profª. Drª Emília Addison Machado Moreira. Telefone: (48) 331-9784

Endereço: Depto. Nutrição, CCS/UFSC - Campus Universitario

CEP: 88040-970 - Trindade, Florianópolis, SC

Mestranda e nutricionista Eliana Barbosa. Telefone: (48) 251-9174

Endereço: HIJG - Rua Rui Barbosa nº 152 - Agrônômica- Florianópolis-SC.

Se tiver dúvidas sobre seus direitos como responsável legal do sujeito da pesquisa, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com:

Contato no Comitê de Ética: Cássia Cristofolini. Telefone: (48) 251-979

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,(nome do pai/mãe ou responsável legal em letras de forma)  
 .....recebi informações  
 sobre o estudo acima, além disso, li e entendi todas as informações fornecidas sobre  
 participação do (a) meu filho (a) nesta pesquisa.

Tive a oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram  
 esclarecidas satisfatoriamente e eu voluntariamente concordo em que meu filho (a) participe  
 deste estudo.

Compreendo que poderei sair do estudo a qualquer momento e que isto não afetará os  
 cuidados médicos atuais e futuros de meu filho (a).

Ao assinar este termo de consentimento, estou de pleno acordo com os dados a serem  
 coletados, podendo os mesmos serem utilizados conforme descrito neste termo de  
 consentimento.

Entendo que receberei uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e  
 Esclarecido.

Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2005.

\_\_\_\_\_  
 Nome do paciente

\_\_\_\_\_  
 Nome do pai/mãe ou responsável legal

\_\_\_\_\_( / / )  
 Assinatura do pai/mãe ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
 Nome da pessoa que aplicou este termo

\_\_\_\_\_( / / )  
 Assinatura da pessoa que aplicou este termo

\_\_\_\_\_  
 Nome de testemunha imparcial

\_\_\_\_\_( / / )  
 Assinatura de testemunha imparcial

APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICO NUTRICIONAL/ HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO – UNIDADES DE QUEIMADOS



PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICO NUTRICIONAL/ HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO – UNIDADE DE QUEIMADOS

Grupo A  Grupo B

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Data Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

Data de entrada: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data de saída: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Diagnóstico de entrada: \_\_\_\_\_

Data da queimadura: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Agente causal:

Líquido aquecido **Inflamáveis**:  Álcool  Infravermelho

Sólidos aquecidos  Querosene  Eletricidade

Queimadura Solar  Gasolina  Gás

Outros: \_\_\_\_\_

% total de SCQ: \_\_\_\_\_

2º grau profunda \_\_\_\_%  2º grau superficial \_\_\_\_%  3º grau \_\_\_\_%

**Enxertia**:  Sim  Não **Reposição volêmica (Parkland)**:  Sim  Não

**Data do 1º enxerto**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data do 2º enxerto**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Data do início da suplementação**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Horário**: \_\_\_\_\_

**Data do término da suplementação**: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Horário**: \_\_\_\_\_

**Sítio observado (2º superficial)**: \_\_\_\_\_

Data da reepitelização completa : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° de dias: \_\_\_\_\_

Data da 1ª coleta de exames: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da 2ª coleta de exames: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do início da TNE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_ Volume: \_\_\_\_\_

Data do término da TNE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_ Volume: \_\_\_\_\_

NET: (Curreri Jr.): \_\_\_\_\_ Proteína (Davis e Liljedahl): \_\_\_\_\_

#### Diagnósticos adquiridos:

Falências orgânicas: ( ) renal ( ) hepática ( ) coma ( ) choque ( )  
hemorragia digestiva ( ) falência múltipla de órgãos

#### COMPLICAÇÕES

	Data	Respiratórias	Gastrointestinais	Metabólicas	Infecciosas	Outras
D1						
D2						
D3						
D4						
D5						
D6						
D7						

**Respiratórias:** PNM, aspiração

**Gastrointestinais:** diarreia, vômito, distensão abdominal, cólica, náuseas.

**Infecciosas:** infecção – cateter, infecção- ferida cirúrgica, bacteremia, PNM

**Albumina e hemoderivados:** ( ) Sim ( ) Não

**Quanto:** \_\_\_\_\_

**Internação na Uti:** ( ) Sim ( ) Não

**Tempo de internação hospitalar:** \_\_\_\_\_

**Condições de alta:** \_\_\_\_\_

**Causa mortis:** \_\_\_\_\_



## ANÁLISE DO REGISTRO DA DIETA

**VIA ORAL**

<b>Data</b>	<b>VCT</b>	<b>PROT</b>	<b>Zn</b>	<b>Vit. C</b>	<b>Vit. E</b>

**VIA SONDA**

<b>Data</b>	<b>VCT</b>	<b>PROT</b>	<b>Zn</b>	<b>Vit. C</b>	<b>Vit. E</b>

### APÊNDICE 3 - FORMULÁRIO DE ANÁLISE DO CONSUMO ALIMENTAR



#### FORMULÁRIO DE ANÁLISE DO CONSUMO ALIMENTAR (MÉTODO DE PESAGEM DIRETA)

❖ Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

❖ Nome de quem realizou a pesagem: \_\_\_\_\_

Horário/Refeição	Quantidade servida (g)	Sobras (g)	Quantidade ingerida (g)
<b>Desjejum:</b>			
Leite			
Café ou nescau			
Pão			
Bolacha doce/salgada			
Margarina			
Queijo			
Presunto			
Geléia/mussi			
Outros			
<b>Colação:</b>			
Vitamina de fruta			
Suco (natural/maguary)			
Ovo cozido			
Iogurte			
Outros			
<b>Almoço:</b>			
Arroz			
Feijão			
Carne/frango/peixe(.....)			
Complemento(.....)			
Salada(.....)			
Suco (natural/maguary)			
Sobremesa(.....)			
Outros			

<b>Horário/Refeição</b>	<b>Quantidade servida (g)</b>	<b>Sobras (g)</b>	<b>Quantidade ingerida (g)</b>
<b>Lanche da tarde:</b>			
Leite			
Café ou nescau			
Bolo ou salgado(.....)			
Pão			
Bolacha doce/ salgada			
Margarina			
Queijo			
Presunto			
Geléia/mussi			
Outros			
<b>Jantar:</b>			
Arroz			
Sopa			
Carne/frango/peixe(.....)			
Complemento(.....)			
Salada(.....)			
Suco (natural/maguary)			
Sobremesa(.....)			
Outros			
<b>Ceia:</b>			
Leite			
Café ou nescau			
Bolo ou salgado(.....)			
Pão			
Bolacha doce/ salgada			
Margarina			
Queijo			
Presunto			
Geléia/mussi			
Outros			
<b>Extras:</b>			

VCT	PROT	Zn	Vit. C	Vit. E

## **ANEXOS**

## ANEXO 1 - ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES CRÍTICOS.

Estudos de avaliação do estresse oxidativo em pacientes críticos.

Estudo(autores,local,ano)	População	Variáveis analisadas para avaliação do estresse oxidativo	Resultados
Berger & Chiolóro Suíça,1995	16 pacientes queimados (SCQ) >37%  Idade média = 34 a	MDA urinário; cobre, zinco, selênio, vitamina E e vitamina A séricos.	- A excreção de MDA foi correlacionada com a severidade da queimadura. - A ↓ MDA após 3 dias, não foi associado claramente à suplementação de elementos traços (ET). - A melhor associação entre MDA e níveis séricos de ET do que com outros AOX endógenos, indicam que os ET possuem um papel no controle da PL pós queimadura.
Cetinkale et al Turquia,1997	24 ratos wistar  grupo 1 - controle grupo 2 – SCQ= 25 a 30%	MDA, capacidade antioxidante total, SOD.  *sangue-colhido após 24hs	- MDA ↑ significativamente (↑ PL). - SOD e capacidade antioxidante total ↓ significativamente, podendo ter contribuído para aumento da lesão.
Haycock et al Uk,1998	11 pacientes queimados	Carbonil protéico, ácido úrico, bilirrubina, capacidade antioxidante total.	- A capacidade antioxidante, proteína e bilirrubina estiveram significativamente ↓ e carbonil protéico ↑, demonstrando o dano oxidativo nas lesões térmicas.
Pintaudi et al Itália, 2000	21 pacientes queimados: 3 grupos de acordo com SCQ (10%, 20% e 40%)	α-tocoferol, β-caroteno, vitamina A, dienos, conjugados, MDA, colesterol e transaminases.	- Houve ↑ significante MDA plasmático em todos, mantendo-se acima do normal após 30 dias, mesmo nos com 10% SCQ - ↓ marcante do colesterol e AOX após 30 dias - Estes resultados mostram evidência de estresse oxidativo em pacientes queimados por períodos longos, sugerindo adequação dos níveis de AOX.
Maghit et al França, 2000	20 pacientes queimados média SCQ= 54% X 20 sujeitos saudáveis  Idade média = 40 anos	SOD, GSH-Px, vitamina E, vitamina C, β-caroteno, licopeno, zinco e selênio, produtos de peroxidação lipídica (TBARS).	- Durante os 5 dias após queimadura, houve ↓ selênio e vitaminas AOX e ↑ da PL, sugerindo que grandes queimaduras estão associadas com estresse oxidativo.
Farriol et al Espanha, 2001	32 pacientes queimados severos	Capacidade antioxidante total, ácido úrico e albumina.	Não houve correlação entre capacidade antioxidante total e % SCQ e evolução clínica, sugerindo pobre sensibilidade deste método.

Preiser et al Bélgica, 2000	37 pacientes UTI Idade média=57 a	lipídios, lipoproteínas, vitamina E, vitamina A, β- caroteno, resistência ao estresse oxidativo, TBARS	- Vitaminas AOX foram bem absorvidas e associou-se a melhora das defesas AOX.
Rao et al India, 2001	50 ratos queimados (5grupos)	MDA, avaliação da cicatrização	- A suplementação com metronidazol e AOX ↓ MDA e aceleraram a epitelização.
Vega et al Espanha, 2002	68 pacientes UTI com SIRS  * sangue – 24hs após admissão	Capacidade antioxidante total, MDA, grupos sulfidril, nitritose nitratos, mieloperoxidase, elastase polimorfonuclear	- Os pacientes com SIRS tiveram > concentrações plasmática de PL, nitritos e nitratos e < concentração do grupo sulfidril e capacidade antioxidante total X pacientes sem SIRS, demonstrando > estresse oxidativo neste grupo.
Berger et al Suíça,2002	12 pacientes cirúrgicos Idade média=62 a	Proteína C reativa (PCR), albumina, pré-albumina, glutamina, TBARS, GSH-Px, vitamina C, α- tocoferol, β-caroteno, selênio, zinco, cromo	- Produto seguro e bem tolerado. - Houve ↓ níveis plasmáticos de AOX no 1º p.o. Entre o 1º e 5º houve ↑ significativo de todos micronutrientes (exceto βcaroteno). - A ausência de efeitos no TBARS e GSH-Px são indicativos favoráveis da suplementação com AOX em momento de maior necessidade.
Cowley et al UK,1996	15 pacientes UTI com sepse severa	Antioxidante plasmático potencial ( aox pp) (1,2,3,4, 6,8,10,15º dias)	- Os sobreviventes tiveram aox pp > que os não sobreviventes. - Durante o estudo os níveis aumentaram até aos níveis normais nos sobreviventes, e mantiveram-se baixos nos não sobreviventes. - A ↓ dos aox pp mostrou-se associada com resultados desfavoráveis. Os autores sugerem suplementação de AOX na sepse severa.
Goode et al UK,1995	16 pacientes UTI com choque séptico e DMOS X grupo saudável	Vitamina A, retinol, α-tocoferol, β- caroteno, licopeno, TBARS	- A concentração de vitaminas AOX foi significativamente menor nos pacientes X controle. - Os pacientes com DMOS tiveram > TBARS ( PL) e excreção 400 vezes > de nitrito urinário. - Esses dados indicam ↓ AOX e ↑ radicais livres. Os autores sugerem estratégias terapêuticas com reposição de AOX.

SCQ, superfície corporal queimada; MDA, malondialdeído; PL, peroxidação lipídica; AOX, antioxidantes; SOD, superóxido dismutase; GSH, glutatona; TBARS, ácido tiobarbitúrico; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; DMOS, disfunção múltipla de órgãos e sistemas; GSH-Px, glutatona peroxidase

## ANEXO 2 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES EM PACIENTES CRÍTICOS.

Estudo (autores, local,ano)	População	Suplemento utilizado	Quantidade	Tempo	Efeito/Conclusão
Galley et al UK,1997	30 pacientes UTI com choque séptico  Idade média= 67a	NAC + ác.ascórbico + $\alpha$ -tocoferol ou placebo (EV)	150 mg/kg por 30' e depois 20 mg/kg/h de 1 g de ác. ascórbico e 400 mg de $\alpha$ - tocoferol.	Dose única	No grupo experimental houve $\uparrow$ vitamina C no plasma, a capacidade antioxidante total não alterou, o nitrito total $\uparrow$ , a peroxidação lipídica não alterou e o IRVS $\downarrow$ nos 120'. A administração de AOX esteve associada com mudanças hemodinâmicas benéficas.
Domenighetti et al Suíça,1997	42 pacientes UTI com SARA  Idade média=52 a	NAC ou placebo EV	190 mg/kg/d	3 dias	Não houve melhora na oxigenação sistêmica e na necessidade de ventilação mecânica.
Berger, et al Suíça,1998	20 pacientes centro de queimados com SCQ > 30%  Idade média= 40 a	Suplementação de elementos traços (ET) ou elementos traços padrão (controle).	<b>Grupo ET =</b> 40,4 $\mu$ mol Cu, 2,9 $\mu$ mol Se, 406 $\mu$ mol Zn <b>Grupo Controle =</b> 20 $\mu$ mol Cu, 0,4 $\mu$ mol Se, 100 $\mu$ mol Zn.	8 dias	A suplementação de elementos traços parece ser benéfica após grandes queimaduras. Esteve associada com $\downarrow$ significante do n° de broncopneumonia e menor tempo de hospitalização.
Cetinkale et al Turquia,1999	77 ratos wistar queimados com SCQ =30% com espessura total  (7 grupos)	1°: não queimado-sem aox; 2°: (Q) controle-sem aox; 3°: (Q) Allopurinol (A); 4°: (Q) Desferioxamine (D); 5°: (Q) PEG-catalase (PEG- CAT); 6°: (Q) N-acetilcistina (NAC); 7°: (Q) Vit. C (C)	A=50 mg/kg/d  D=15mg/kg/d  PEG-CAT=1200U/kg/d  NAC= 1 mg/kg/d  C =0,5 mg/kg/d	7 dias após lesão	Houve melhora da imunidade celular com a utilização desses AOX, significativamente com A e PEG-CAT, sugerindo que em grandes queimados os radicais livres induzem a imunossupressão. Concluem que a intervenção com AOX pode restaurar a imunidade celular.
Preiser et al Bélgica, 2000	37 pacientes UTI - cirúrgica Idade média=57 a	Fórmula enteral enriquecida c/ vit.A, C, E ou fórmula enteral isocalórica, isonitrogenada.	Vitamina A= 67 $\mu$ g/dl; Vitamina C=13,3mg/dl; Vitamina E=4,94mg/dl	7 dias	Vitaminas AOX foram bem absorvidas e associou-se a melhora das defesas AOX.

Rao et al India,2001	50 ratos com queimadura de profundidade parcial (5grupos)	1º: não queimado (Q); 2º: (Q) controle; 3º: (Q) metronidazol; 4º: (Q) vit C; 5º: (Q) vit E.	180 mg/kg para cada suplementação	Dose única	A suplementação com metronidazol e AOX ↓ MDA e aceleraram a epitelização.
Nathens et al EUA, 2002	595 pacientes UTI trauma ou cirurgia  Idade média=39a	α- tocoferol e ácido ascórbico (grupo experimental) ou cuidado padrão (grupo controle)..	α-tocoferol 1000 UI (20 MI), Via SNG a cada 8 hs ác. ascórbico 1000 mg (100 ml ), EV a cda 8 hs	Tempo de duração na UTI ou 28 d	A suplementação precoce utilizando α- tocoferol e ácido ascórbico em pacientes críticos cirúrgicos, reduziu a incidência de falência orgânica menor tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI. Além disso, as altas doses não causaram nenhum efeito adverso.
Berger et al/ Suíça, 2002	12 pacientes cirúrgicos Idade média=62 a	Fórmula enteral : 250 cal e 500 ml, com: glutamina, Se, Zn, vitamina C, vitamina E e β caroteno.	30 g glutamina, 300 g Se, 20 mg Zn, 1,5 g vit. C, 500 mg vit. E, 10 mg βcaroteno	1 dose- 5 dias via enteral	-Produto seguro e bem tolerado. - Houve ↓ níveis plasmáticos de AOX no 1º P.O. Entre o 1º e 5º houve ↑ significante de todos micronutrientes (exceto βcaroteno). A ausência de efeitos no TBARS e GSHPx são indicativos favoráveis da suplementação com AOX em momento de maior necessidade.
Senkal et al Germany, 2004	20 pacientes com câncer	Fórmula enteral : 250 cal e 500 ml, com: glutamina, Se, Zn, vitamina C, vitamina E e β caroteno.	30 g glutamina, 300 µg Se, 20 mg Zn, 1,5 g vit. C, 500 mg vit. E, 10 mg β caroteno	1 dose/d (500 ml) por 3 dias, no pós- operatório, via jejunostomia	Os resultados mostraram excelente tolerância gastrointestinal e nenhum efeito adverso . A melhora dos níveis plasmáticos, refletiu uma absorção efetiva dos substratos oferecidos.

NAC, N-acetilcisteína ; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; AOX, antioxidante; SCQ, superfície corporal queimada ; MDA, malondialdeído; SOD, superóxido dismutase; GSH, glutathione; TBARS, ácido tiobarbitúrico; DMOS, disfunção múltipla de órgãos e sistemas; GSH-Px, glutathione peroxidase

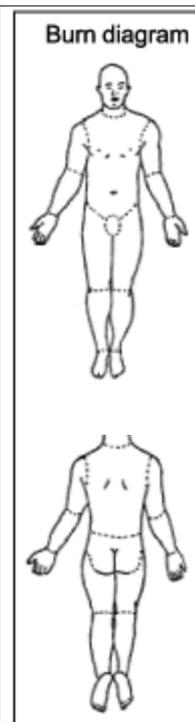
ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA COM SERES HUMANOS





## ANEXO 4 – DIAGRAMA DE LUND &amp; BROWDER

Topografia	Até 1 ano	1 a 4 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 anos	Adulto	SCQ (%)
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 direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	
Nádega esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	
Genitália	1	1	1	1	1	1	
Braço direito	4	4	4	4	4	4	
Braço esquerdo	4	4	4	4	4	4	
Antebraço direito	3	3	3	3	3	3	
Antebraço esquerdo	3	3	3	3	3	3	
Mão direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	
Mão esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	
Coxa direita	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5	
Coxa esquerda	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5	
Perna direita	5	5	5,5	6	6,5	7	
Perna esquerda	5	5	5,5	6	6,5	7	
Pé direito	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	
Pé esquerdo	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	
<b>Total:</b>							



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)