

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA**

JOSÉ FERREIRA DA CUNHA FILHO

**L-ALANIL-GLUTAMINA E SEUS EFEITOS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO,
O CONTROLE GLICÊMICO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS
SUBMETIDAS À PALATOPLASTIA**

**FORTALEZA
2007**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

JOSÉ FERREIRA DA CUNHA FILHO

**L-ALANIL-GLUTAMINA E SEUS EFEITOS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO, O
CONTROLE GLICÊMICO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS
SUBMETIDAS À PALATOPLASTIA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

FORTALEZA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

C978l Cunha Filho, José Ferreira
L-alanil-glutamina e seus efeitos sobre o estresse oxidativo, o controle glicêmico e a resposta inflamatória em crianças submetidas à palatoplastia / José Ferreira da Cunha Filho. 2007.
122 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Estresse Oxidativo 2. Metabolismo 3. Fissura Palatina
4. Inflamação. I. Vasconcelos, Paulo Roberto Leitão de (Orient.) II. Título.

CDD 617.5225

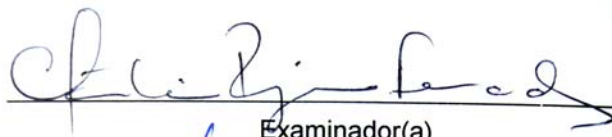
JOSÉ FERREIRA DA CUNHA FILHO

**L-ALANIL-GLUTAMINA E SEUS EFEITOS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO, O
CONTROLE GLICÊMICO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS
SUBMETIDAS À PALATOPLASTIA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em cirurgia.

Aprovada em 20 / 12 / 2007

BANCA EXAMINADORA



Examinador(a)

Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes
Universidade de Fortaleza-UNIFOR



Examinador(a)

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru
Universidade Federal do Ceará-UFC



Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

A Deus.

Que nos dá a vida e as oportunidades de crescimento, presença inquestionável em todos os momentos.

Aos meus pais.

Pelo amor, dedicação e pela certeza de poder contar sempre com suas presenças. E por toda dedicação incondicional para o meu crescimento.

A minha companheira Karol.

Que sempre do lado, com amor, me incentivou para realização dos meus sonhos.

Ao Dr. Néri e Dona Dulce .

Que sempre me acolheram como um filho em todos momentos que necessitei.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, Coordenador do Programa de Pós-Graduação *Strito Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, um exemplo de dedicação ao estudo e pesquisa, meus agradecimentos sinceros pela oportunidade, incentivo, ensinamentos, impecável gentileza, paciência e confiança, sempre com um sorriso na face me estimulando aos novos desafios.

Ao Professor Francisco Monteiro de Castro Júnior, Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC, que além do exemplo de profissionalismo, de educação e de dedicação ao trabalho que realiza, apresentou-me e abriu esta porta para meu crescimento profissional.

Ao Pesquisador Doutor Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, por sua disponibilidade e paciência na análise estatística da pesquisa, nas suas valorosas considerações na banca de qualificação e de defesa e por todos ensinamentos tão importantes.

Ao Professor Doutor Sérgio Botelho Guimarães, Professor do Programa de Pós-Graduação *Strito Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, sempre disponível e interessado em contribuir para a realização desta Dissertação e por suas valorosas considerações na banca de qualificação.

Ao Professor Doutor Lusmar Veras Rodrigues, Professor do Programa de Pós-Graduação *Strito Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, por sua dedicação ao Programa de Pós-Graduação de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC e por suas valorosas considerações na qualificação desta Dissertação.

À Professora Doutora Cláudia Regina Fernandes, Professora da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), por sua disponibilidade em auxiliar nesta Dissertação, participando da Banca de Defesa e enriquecendo meus conhecimentos.

À Doutoranda Ana Augusta Monteiro Cavalcante, pela sua disponibilidade de auxiliar em todos os momentos para a realização desta Dissertação.

Aos Professores do Departamento de Cirurgia, aos de outros Departamentos, bem como de outros Centros, que participaram do Curso de Pós-Graduação, pelas aulas ministradas.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação que, mesmo ocupados em seus trabalhos e pesquisas, sempre encontram palavras de incentivos e estímulos para nos ajudar.

À estudante de Odontologia Isabelle Ivo Gonçalves pela dedicação e auxílio durante toda pesquisa.

À Sra. Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pela dedicação, competência e carinho dispensados a mim durante todo o período do curso.

À Sra. Magda Maria Gomes Fonteneli, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pela gentileza em nos atender com presteza e simpatia sempre que solicitada.

Ao Sr. Francisco Evanir Gonçalves de Lima, técnico da Unidade de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pela fundamental participação na preparação e execução dos testes laboratoriais.

À Dra. Zirlane Castelo Branco Coelho, à Dra Maria Jania Texeira e à Dra. Mércia Frutuoso, do Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela disponibilidade em auxiliar na análise dos dados da minha pesquisa.

Ao Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), por ter disponibilizado toda estrutura necessária para realização do estudo, e, em especial, ao Dr. João Cândido de Souza Borges, Dra. Joana Angélica Paiva Maciel, Dr. Fco. Walter Frota Paiva, Dra. Maria Zenaide Matos Albuquerque e Dra. Vânia Feijó Cordeiro.

Aos colegas de trabalho do Núcleo de Assistência Integral ao Fissurado (NAIF) do HIAS e da Associação Beija-Flor, que sempre me incentivaram pela luta no crescimento deste Setor.

A todas as Enfermeiras, Auxiliares e Técnicos de Enfermagem do Laboratório e do Bloco “B” do HIAS, pois sem eles eu não conseguiria realizar esta pesquisa.

Aos colegas cirurgiões e residentes do Hospital Batista Memorial, por me auxiliarem e compreenderem a minha ausência para a realização deste sonho.

À minha equipe de cirurgia, anestesistas e auxiliares do HIAS, que tiveram toda paciência para fazer pesquisa, mesmo nos momentos mais difíceis do serviço público.

Aos pais dos pacientes que participaram da pesquisa, que apesar do imenso desejo de mais rapidamente devolver aos seus filhos uma face normal, ainda encontraram força para contribuir no meu trabalho.

Às crianças que, muitas vezes inocentes na ajuda que faziam, e no incômodo do pós-operatório, ainda sorriam nos retornos, trazendo involuntariamente a força para a realização deste meu trabalho.

“... ama o próximo como a ti mesmo.”

Jesus Cristo

RESUMO

L-ALANIL-GLUTAMINA E SEUS EFEITOS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO, O CONTROLE GLICÊMICO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À PALATOPLASTIA. JOSÉ FERREIRA DA CUNHA FILHO. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia. Universidade Federal do Ceará.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

A palatoplastia é o procedimento cirúrgico que visa o fechamento da comunicação das cavidades nasal e oral, resultante do não fechamento dos processos palatinos embrionários, na época da formação da face. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da L-alanil-glutamina sobre o estresse oxidativo, o controle glicêmico e a resposta inflamatória em pacientes portadores de fissuras lábio-palatais, submetidos à palatoplastia. O estudo foi prospectivo, simples cego, randomizado e controlado por placebo, sendo constituído por 30 (trinta) crianças do sexo masculino, na faixa etária entre 02 e 10 anos de idade, distribuídos em 02 grupos: Grupo A - Controle, n = 15, em que foi administrado a cada criança 100ml de soro fisiológico a 0,9% e Grupo B – L-alanil-glutamina, n = 15, em que foi administrada a cada criança uma solução de 100ml com L-alanil-glutamina à 20%, 0,5g/kg/dose (Dipeptiven®) e Soro Fisiológico a 0,9%. O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil *Albert Sabin* sendo aprovado sob o registro Nº 51/06 de 29 de maio de 2006. Foi colhido sangue venoso periférico, em 05 tempos diferentes: T1- 03 horas antes do procedimento cirúrgico; T2- após a administração da solução (antes do procedimento cirúrgico); T3- após o procedimento cirúrgico; T4- 06 horas de pós-operatório e T5- 12 horas de pós-operatório. Foram determinadas as concentrações de: glutathiona, Substâncias Reativas do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), glicose, insulina, proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10). Para os parâmetros avaliados de peso e idade, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Em todos os tempos estudados, entre os grupos, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes para glicose, insulina, TBARS, glutathiona, IL-6 e IL-10. Todavia, comparando os tempos num mesmo grupo, verificou-se um aumento significativo da IL-6 nos tempos T4 e T5 em relação a T1, T2 e T3, tanto no grupo controle ($P < 0,05$) como no grupo L-alanil-glutamina ($P < 0,05$). A infusão de L-alanil-glutamina, no grupo B, induziu queda significativa nas concentrações da PCR quando comparadas às do grupo Controle, no T5 (3,6 [3,160-5,05] *versus* 8,4 [4,1-11,9]) ($P = 0,0037$). Como conclusão, redução significativa na dosagem da PCR, 12 horas após o procedimento cirúrgico, em crianças recipientes de L-alanil-glutamina, reflete menor resposta inflamatória.

PALAVRAS-CHAVES: Estresse Oxidativo. Metabolismo. Fissura Palatina. Inflamação.

ABSTRACT

L-ALANYL-GLUTAMINE AND EFFECTS ON THE OXIDATIVE STRESS, GLYCEMIC CONTROL AND THE INFLAMMATORY RESPONSE IN CHILDREN SUBMITTED TO PALATOPLASTY. JOSÉ FERREIRA DA CUNHA FILHO. Master's Degree in Surgery. Post-Graduation Program in Surgery (*stricto sensu*). Federal University of Ceará.

Professor: Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

The palatoplasty is the surgical procedure aimed at closing the communication of the nasal and oral cavities, not resulting from the processes palatins embryonic closing at the time of formation of the face. The objective of this study was to evaluate the effect of L-alanyl-glutamine on the oxidative stress, the glycemic control and inflammatory response in cleft palate and lip patients, submitted to palatoplasty. The study was prospective, single blind, randomized, placebo-controlled, and is comprised of 30 (thirty) male children in the age group between 02 and 10 years of age, distributed into 02 groups: Group A-Control, n = 15, which were administered to each child 100ml of saline solution to 0.9% and Group B- L-alanyl-glutamine, n = 15, which were administered to each child a solution of 100ml with L-alanyl-glutamine to 20%, 0.5 g / kg / dose (Dipeptiven®) and saline solution to 0.9%. The Research Project was submitted to the Committee of Ethics in Research of Hospital Infantil Albert Sabin being approved under the registry No 51/06 of May 29, 2006. It was picked peripheral venous blood, at 05 times different: T1- 03 hours prior to the surgical procedure; T2- after administration of the solution (before the surgical procedure), T3- after the surgical procedure, T4- 06 hours post-operative and T5- 12 hours post-operative. The concentrations were determined of: glutathione, Tiobarbituric Acid of Reactivates substances (TBARS), glucose, insulin, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10). For the parameters evaluated in weight and age, no statistically significant differences were found between groups. In all the times studied, there were no statistically significant differences in glucose, insulin, TBARS, glutathione, IL-6 and IL-10. However, comparing the times in the same group, there was a significant increase of IL-6 in the time T4 and T5 in comparing the times T1, T2 and T3, both in the control group ($P < 0.05$) and the L-alanyl - glutamine group ($P < 0.05$). The infusion of L-alanyl-glutamine in group B, induced significant decrease in the concentrations of CRP when compared to the control group, in the T5 (3,6 [3,160-5,05] versus 8,4 [4,1-11,9]) ($P = 0.0037$). In conclusion, significant reduction in the dosage of CRP, 12 hours after the surgical procedure in children who received L-alanyl - glutamine, reflects lower inflammatory response.

KEY WORDS: Oxidative Stress. Metabolism. Cleft Palate. Inflammation.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfatada
Ala-Gln	L-alanil-glutamina
ASA	Classificação da sociedade americana de anestesiologia para o estado físico do paciente
ATP	Adenosina trifosfatada
Co-A	Co-enzima A
CO ₂	Dióxido de carbono
DP	Desvio padrão
Ed.	Edição
ERO	Espécie reativa de oxigênio
f(s)	Folha(s)
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
Gln	Glutamina
GSH	Glutationa reduzida (ácido glutâmico-cisteína-glicina)
GSSG	Glutationa oxidada
IL-1	Interleucina-1
IL-1ra	Antagonista do receptor da interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
M	Molar
MDA	Dialdeído malônico
Mg	Miligramas
mmol	Milimol
μ	Micro
μg	Micrograma
μmol	Micromol
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma oxidada)
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma reduzida)
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma reduzida)
NO	Óxido nítrico
OH ⁻	Radical hidroxila
OONO ⁻	Peroxinitrito
O ₂ ⁻	Superóxido
pg	Picograma
PMN	Polimorfonucleares
RL	Radicais livres
SF	Solução fisiológica
SOD	Superóxido dismutase
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
T1	Primeiro tempo de coleta de sangue

T2-----Segunda coleta de sangue, na indução anestésica.
T3 ----- Terceira coleta de sangue, logo após a operação.
T4-----Quarta coleta de sangue, 06 horas após a operação.
T5-----Quinta coleta de sangue, 12 horas após a operação.
UFC-----Universidade Federal do Ceará
UI-----Unidades internacionais

LISTA DE QUADRO E TABELAS

QUADRO 1 – Randomização dos pacientes.....	39
TABELA 1 – Características dos pacientes estudados.....	53
TABELA 2 –Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de glutathiona mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste <i>t</i> para variáveis não emparelhadas.....	54
TABELA 3 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	57
TABELA 4 –Valores da média e desvio padrão da concentração sangüínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste <i>t</i> para variáveis não emparelhadas.....	59
TABELA 5 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 14 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.....	62
TABELA 6 - Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea da proteína C reativa mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.....	65
TABELA 7 - Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.....	68
TABELA 8 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.....	71

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Ilustração esquemática representando a maxila e o forame incisivo, numa visão intra-oral do palato, com a origens embrionárias da maxila, do palato primário e dos secundários.....**22**
- FIGURA 2** – Ilustração dos vários tipos de fissura palatal.1- Fissura pós-forame incompleta; 2- Fissura pós-forame completa; 3- Fissura trans-forame unilateral e 4- Fissura trans-forame bilateral.....**23**
- FIGURA 3** – Desenho esquemático do palato. 3-A - Pré-operatório; 3-B – Pós-operatório imediato.....**26**
- FIGURA 4** – Desenho esquemático da técnica de Veau-Wardill-Kilner, para fissura palatal. A - Marcações mediais e laterais; B - Descolamento mucoperiosteal, com preservação das artérias palatinas; C – Sutura da mucosa nasal; D – Sutura da mucosa bucal, com push-back, para alongamento do palato.....**27**
- FIGURA 5** – Fórmula estrutural da glutamina.....**32**
- FIGURA 6** – T1, T2, T3, T4 e T5 diferentes tempos de coleta de sangue.....**41**
- FIGURA 7** – Intubação oro-traqueal com hiperextensão cervical.....**43**
- FIGURA 8** – Visualização da área a ser operada com o abridor de boca posicionado.....**44**
- FIGURA 9** – Descolamento do retalho mucoperiosteal, ficando o retalho aderido pelo feixe vaso-nervoso palatino..... **45**
- FIGURA 10** – 10A – Sutura da mucosa Nasal; 10B – Sutura da mucosa palatal..... **45**
- FIGURA 11** – 11A - Figura esquemática para mostrar o Push-back, alongando o palato, que resultará numa melhor mobilidade e comprimento; 11B – Foto de caso clínico mostrando a sutura do palato e as áreas laterais, na qual há exposição de tecido ósseo, que cicatrizará por segunda intenção.....**46**
- FIGURA 12** – 12A – Fissura palatal, no pré-operatório; 12B – Pós-operatório de palatoplastia de 04 meses.....**46**
- FIGURA 13** - Concentração sangüínea de glutathione, em $\mu\text{mol/ml}$, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....**55**
- FIGURA 14** - Concentração sangüínea de glutathione mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....**55**

FIGURA 15 - Concentração sangüínea de glutathiona mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....	56
FIGURA 16 - Concentração sangüínea de TBARS, em $\mu\text{molMDA/ml}$, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	57
FIGURA 17 - Concentração sangüínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....	58
FIGURA 18 - Concentração sangüínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....	59
FIGURA 19 - Concentração sangüínea de glicose, em mg/dl , mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	60
FIGURA 20 - Concentração sangüínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....	61
FIGURA 21 - Concentração sangüínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....	62
FIGURA 22 - Concentração sangüínea de insulina, em $\mu\text{UI/ml}$, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	63
FIGURA 23 - Concentração sangüínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....	64
FIGURA 24 - Concentração sangüínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....	65
FIGURA 25 - Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	66
FIGURA 26 - Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....	67
FIGURA 27 - Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....	67
FIGURA 28 - Concentração sangüínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....	69
FIGURA 29 - Concentração sangüínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle.....	70

FIGURA 30 - Concentração sanguínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina.....**70**

FIGURA 31 - Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina.....**72**

FIGURA 32 - Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas 15 crianças do grupo Controle.....**72**

FIGURA 33 - Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina.....**73**

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS E QUADRO

LISTA DE FIGURAS

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Fissura Lábio-Palatal	21
1.2	Palatoplastia	24
1.3	Metabolismo	27
1.4	Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)	29
1.5	Glutamina	29
1.6	Justificativa e Relevância	34
2	OBJETIVOS	35
2.1	Objetivo Geral	35
2.2	Objetivos Específicos	35
3	MÉTODO	36
3.1	Tipo de Estudo	36
3.2	Local do Estudo	36
3.3	Pacientes	36
3.3.1	Seleção dos Pacientes	37
3.3.1.A	Critérios de Inclusão	37
3.3.1.B	Critérios de Exclusão	38
3.3.1.C	Critérios para Retirada do Estudo	38
3.4	Delineamento do Estudo	39
3.4.1	Randomização dos Pacientes	39
3.4.2	Grupos do Estudo	40

3.5.	Técnica Anestésica.....	41
3.6.	Técnica Cirúrgica.....	42
3.7.	Coleta de Sangue.....	46
3.7.1.	Dosagem da concentração de glutathiona.....	46
3.7.2.	Dosagem da concentração das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	47
3.7.3.	Dosagem da concentração de glicose	48
3.7.4.	Dosagem da concentração de insulina.....	48
3.7.5.	Dosagem da concentração da proteína “C” reativa (PCR)	49
3.7.6.	Dosagem da concentração das citocinas	49
3.8.	Análise Estatística.....	50
3.9.	Aspectos Éticos.....	51
4	RESULTADOS	52
4.1	Características dos Pacientes.....	52
4.2	Concentração plasmática de glutathiona	53
4.3	Concentração plasmática do TBARS.....	55
4.4	Concentração plasmática de glicose	58
4.5	Concentração plasmática de insulina.....	61
4.6	Concentração plasmática da proteína C reativa	64
4.7	Concentração plasmática de interleucina IL-6	67
4.8	Concentração plasmática de interleucina IL-10	77

5	DISCUSSÃO.....	73
6	CONCLUSÃO	81
7	REFERÊNCIAS	82
8	APÊNDICES.....	92
9	ANEXO.....	121

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fissura Lábio-Palatal

A fissura lábio-palatal resulta da má formação congênita decorrente de falhas no desenvolvimento ou na maturação dos processos embrionários, entre a 4ª e 8ª semanas de vida intra-uterina, período no qual ocorre a formação de estruturas do organismo como o cérebro, olhos, órgãos digestivos, língua e vasos sanguíneos. Por volta da 6ª semana do desenvolvimento embrionário, as estruturas faciais externas completam sua fusão, e as internas se completarão até o final da 8ª semana (GRASIOZI; SALGADO; CASTILHO, 2000; LOFFREDO; FREITAS; GRIGOLLI, 2001; CERQUEIRA *et al.*, 2005) (Figuras 1 e 2).

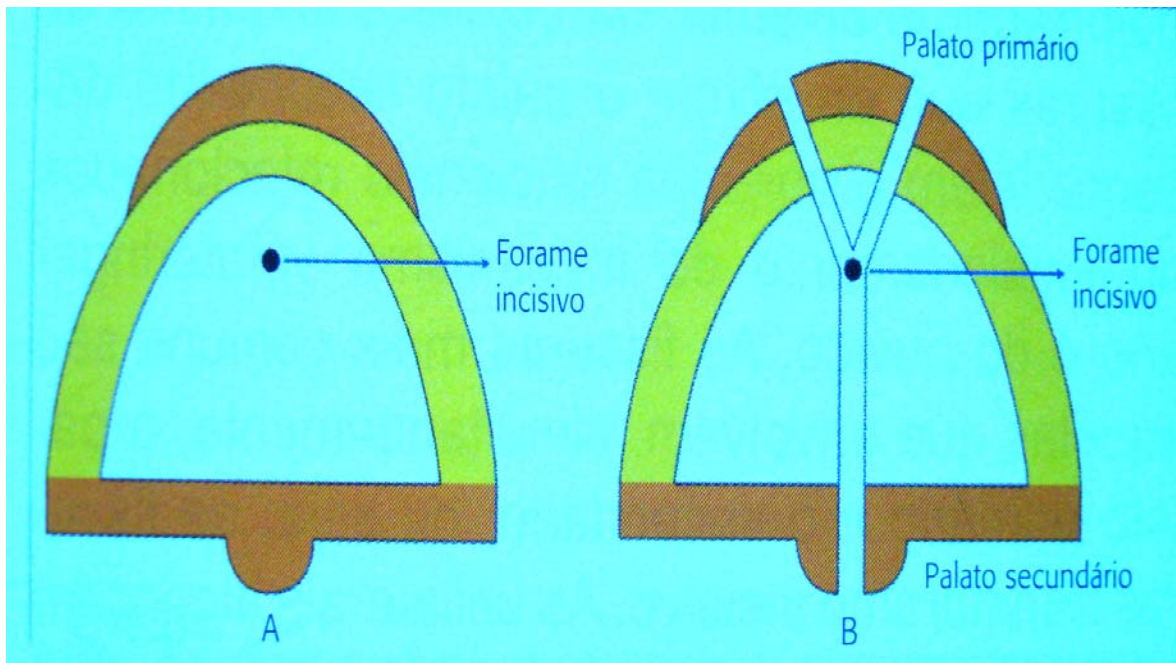


FIGURA 1- A – Ilustração esquemática representando a maxila e o forame incisivo, numa visão intra-oral do palato. **B** – Origens embrionárias da maxila : Palato primário e secundários. O forame incisivo delimita a formação embrionária das estruturas maxilares. Fonte: Trindade; Silva Filho, 2007.

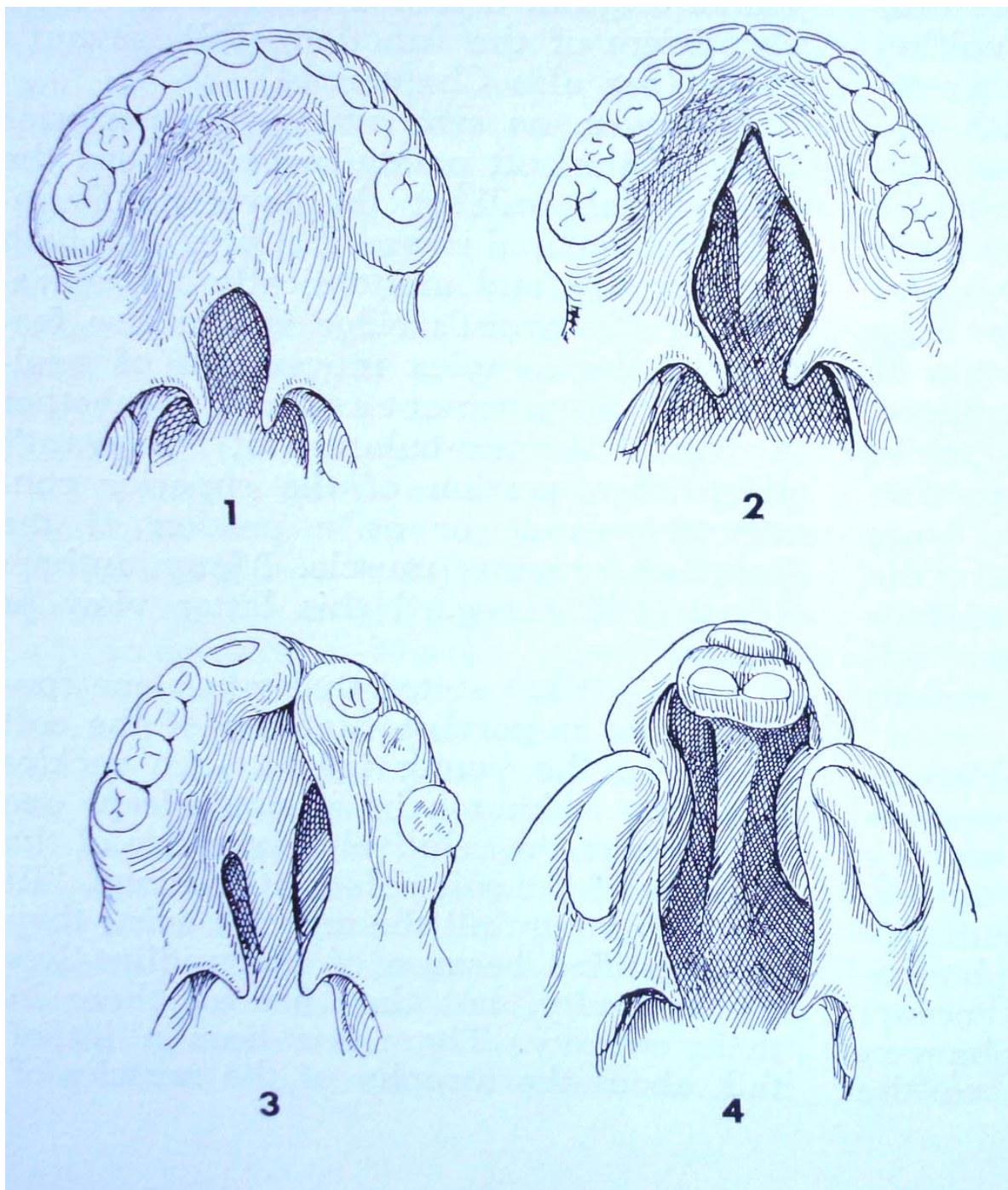


FIGURA 2 - Ilustração dos vários tipos de fissura palatal. 1- Fissura pós-forame incisivo incompleta; 2- Fissura pós-forame completa; 3- Fissura trans-forame unilateral e 4- Fissura trans-forame bilateral, segundo a classificação de Spina (SPINA; LODOVICI, 1972). Fonte: Stark, 1968.

A etiologia das fissuras lábio-palatais é multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais (CERQUEIRA *et al.*, 2005; MONLLEÓ; GIL-DA-SILVA-LOPES, 2006). No Brasil, admite-se que a incidência de aparecimento das fissuras lábio-palatais oscila em torno de um para cada 650 nascidos vivos. No mundo, as estatísticas evidenciam que a incidência das fissuras lábio-palatais possa afetar aproximadamente um a dois indivíduos em cada mil nascimentos (CAPELOZZA FILHO *et al.*, 1987a; GRAZIOSI; SALGADO; CASTILHO, 2000; LOFFREDO; FREITAS; GRIGOLLI, 2001; TRINDADE; SILVA FILHO, 2007). Nos homens, a prevalência é de cerca de 60%, enquanto que nas mulheres a prevalência declina para cerca de 40% (GRASIOZI; SALGADO; CASTILHO, 2000; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; FREITAS *et al.*, 2004).

É importante para o paciente portador de fissura lábio-palatal um acompanhamento precoce, por meio de uma equipe multiprofissional, com abordagem interdisciplinar e tratamento integral, desde o nascimento até a fase adulta, proporcionando ao indivíduo portador dessa deformidade facial a necessária reintegração à sociedade (GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001). O tratamento das fissuras lábio-palatais se inicia já na primeira infância e exige a atuação interdisciplinar de áreas médicas, odontológicas e afins na execução de um protocolo de tratamento que depende da gravidade e extensão do defeito anatômico, podendo se estender até a maturidade esquelética (OZAWA, 2001).

O processo de reabilitação de qualquer uma dessas fissuras se inicia com as cirurgias primárias, denominadas queiloplastia e palatoplastia, que são realizadas nos primeiros meses e nos primeiros anos de vida. O processo reabilitador, no entanto, não se restringe ao reparo anatômico da fissura. A depender do tipo e extensão da fissura, vários outros comprometimentos funcionais e morfológicos, de fala, de audição, de desenvolvimento da oclusão dentária e de crescimento craniofacial, acompanham o indivíduo fissurado, exigindo a intervenção da equipe interdisciplinar em época oportuna no intuito de alcançar a reabilitação integral do indivíduo fissurado (CAPELOZZA *et al.*, 1987b; OZAWA, 2001; TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) do Estado do Ceará dispõe de um serviço que busca atender, de forma integral, todos os pacientes portadores de fissura lábio-palatal. Trata-se do **NAIF – Núcleo de Atendimento Integral ao Fissurado**, serviço de referência cuja meta é prestar um atendimento

multiprofissional desde o nascimento. Para as rotinas cirúrgicas, existe um protocolo de seqüência cirúrgica: para as crianças a partir dos 03 meses de idade, correção cirúrgica da fissura labial (queiloplastia); a partir dos 06 meses de idade, correção cirúrgica da fissura palatal (palatoplastia); a partir dos 08 anos de idade, correção cirúrgica de fístulas alveolares e enxerto ósseo alveolar. Na fase adulta, quando se faz necessário, realizam-se cirurgias ortognática e rinoplastia. Devido à grande demanda reprimida destes pacientes, ocorre com freqüência, cirurgias fora do período estipulado no protocolo.

1.2. Palatoplastia

A palatoplastia é o procedimento cirúrgico que visa ao fechamento da comunicação das cavidades nasal e oral, resultante do não fechamento dos processos palatinos embrionários, na época de formação da face (FURLLOW, 1986) (FIGURA 3). Há uma grande controvérsia relacionada à técnica cirúrgica, idade mais propícia e seqüência dos procedimentos a serem realizados (STARK, 1968; OZAWA, 2001).

O palato mole é fundamental para a fonação, deglutição, respiração e bom funcionamento da tuba auditiva. O sucesso da palatoplastia consiste em restaurar a integridade anatômica e funcional, devolvendo um palato mole móvel, suficientemente longo e com boa competência velofaríngea. Estudos têm demonstrado que, quanto mais precoce a reparação do palato, melhor será a fonação (KAPLAN, 1981; DORF; CURTIN, 1982; RANDALL *et al.*, 1983; RANDALL *et al.*, 1986; TRINDADE; SILVA FILHO, 2007).

No século XVI, grande parte das fissuras de palato era corrigida por meio da colocação de próteses obturadoras confeccionadas com cera, ouro ou esponja. Em 1766, pioneiramente, foi realizado o fechamento de palato pelo dentista francês Le Monnier, que fechou as fissuras colocando pontos, cauterizando as bordas de maneira a provocar uma inflamação que, após a cura, determinava o fechamento. Em 1817, Von Graefe, em Berlim, realizou, com sucesso, o fechamento do palato mole (OZAWA, 2001).

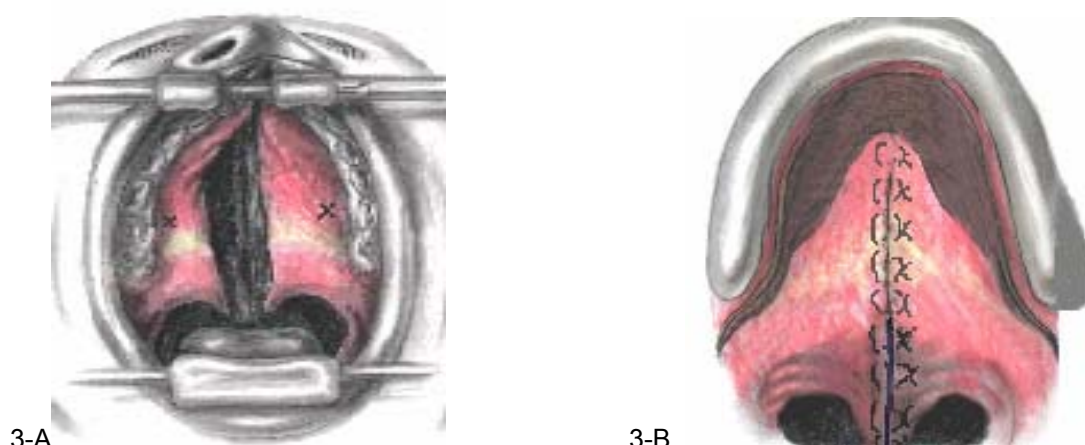


FIGURA 3 - Desenho esquemático do palato. **3-A** - Pré-operatório; **3-B** – Pós-operatório imediato. Fonte: Stark, 1968.

O advento da anestesia deu impulso às palatoplastias. Em 1867, Warren relatou 100 casos que alcançaram 88% de sucesso. Dieffenback, em 1826, introduziu as incisões laterais relaxantes, possibilitando a aproximação dos retalhos na região média com mais facilidade. Este princípio foi acatado por vários cirurgiões contemporâneos e aplicado com fantásticas modificações, como o seccionamento dos músculos palato-faríngeo e elevador do véu palatino com o intuito de prevenir tensão (OZAWA, 2001).

No início do século XX (1928-1931), Veau desenvolveu a técnica do “push-back”, que promovia o alongamento do palato, suturava a mucosa nasal e fixava esta sutura à dos retalhos, diminuindo o espaço velofaríngeo e proporcionando fala favorável. Esta técnica recomendava também a sutura dos músculos do palato mole. O alongamento do palato era conhecido genericamente como procedimento “push-back”, que significa tracionar o palato mole para trás e melhorar a competência velofaríngea (STARK, 1968; OZAWA, 2001).

A palatoplastia, segundo a técnica de Veau-Wardill-Kilner (FIGURA 4), utilizada pelos cirurgiões do HIAS, há um trauma cirúrgico programado na fibromucosa do palato, bem como grande exposição óssea, no pós-operatório, que cicatrizará por segunda intenção, estando os pacientes susceptíveis às infecções e às hemorragias. Entretanto, esta técnica permite bom alongamento do palato no pós-operatório imediato, resultando no fechamento de toda fissura palatal em um único tempo cirúrgico. Os pacientes apresentam alterações no estado nutricional, principalmente pelo desconforto causado pelo ato cirúrgico,

culminando em dificuldade de se alimentar pela via oral. Nestes casos, é imprescindível boa orientação nutricional para os pais das crianças operadas. Estes devem iniciar alimentação líquida e, posteriormente, pastosa, por um período de trinta dias. Todavia, não é necessária a alimentação parenteral. Pelas razões expostas, é fundamental adequada aplicação da técnica cirúrgica, com o menor trauma possível, para garantir boa recuperação pós-operatória, uma vez que é inevitável a exposição de tecidos ósseo e muscular nesta técnica cirúrgica.

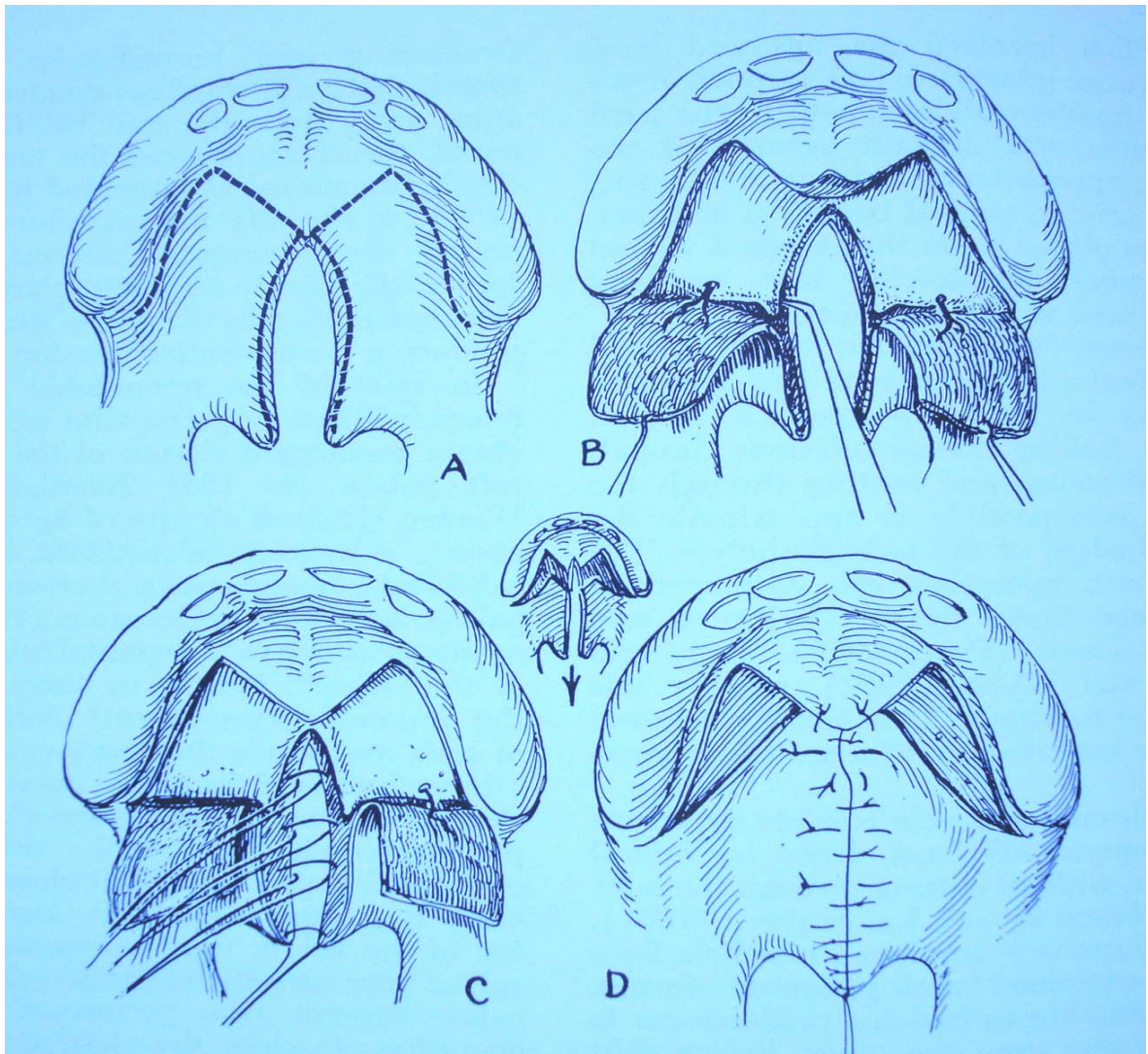


FIGURA 4 – Desenho esquemático da técnica de Veau-Wardill-Kilner, para fissura palatal. **A** - Marcações mediais e laterais; **B** - Descolamento mucoperiosteal, com preservação das artérias palatinas; **C** – Sutura da mucosa nasal; **D** – Sutura da mucosa bucal, com *push-back*, para alongamento do palato. Fonte: Stark, 1968.

1.3. Metabolismo

Denomina-se metabolismo um amplo contexto de atividades físico-químicas, pelas quais os organismos formam, transformam, degradam, transportam e acumulam substâncias diversas que se constituem fontes de bioenergia, promovendo assim a auto-subsistência e assegurando sua reprodução. Com tal finalidade, e para o melhor encadeamento das etapas bioquímicas, a natureza constitui as denominadas vias metabólicas que confluem para pontos comuns (VOET; VOET; PRATT, 2000).

Denominam-se anabólicas as vias metabólicas responsáveis pela síntese de substâncias e, catabólicas, as vias metabólicas que envolvem processos oxidativos, liberadores de energia, utilizadas para a realização das reações da via anabólica e desprendimento de energia para as necessidades do organismo. Há, finalmente, as chamadas vias anfibólicas, onde as substâncias desempenham as duas funções, o que ocorre nos pontos de convergência entre as vias anabólicas e catabólicas. O principal ponto de convergência do metabolismo intermediário é o ciclo do ácido tricarbóxico ou ciclo de Krebs. Para este ciclo, convergem e se inserem substâncias provenientes dos glicídios, protídios e lipídios (VOET; VOET; PRATT, 2000; LEHNINGER; NELSON; COXX, 2005).

Entende-se como metabólito cada composto participante do complexo sistema energético em que o produto de uma reação catalisada por uma enzima serve de substrato para uma segunda reação, e assim por diante. Enzimas e coenzimas (co-fatores) são proteínas catalisadoras, capazes de exercer sua atividade de maneira veloz, atuando em grande volume de substratos químicos, em condições brandas de temperaturas e pressão atmosférica. O organismo dispõe de combustíveis metabólicos, oriundos da dieta alimentar e das reservas energéticas. A economia metabólica é administrada de maneira competente e sábia, havendo fornecimento de energia através da circulação sanguínea ao corpo, sempre evitando o desperdício e fortalecendo, assim, a reserva biológica (LEHNINGER; NELSON; COXX, 2005; HASENBOEHLER *et al.*, 2006).

A resposta metabólica ao trauma, de uma agressão acidental ou de um procedimento cirúrgico planejado, é caracterizada por uma perda de nitrogênio do

corpo. Este balanço negativo de nitrogênio é, primariamente, o resultado do aumento da excreção de uréia e de outros produtos nitrogenados na urina. A maior perda de proteínas do corpo surge da musculatura esquelética. Contudo, a resposta inflamatória e hormonal consiste na principal fonte reguladora desta resposta catabólica (NEWSHOLME; CALDER, 1997; WILMORE, 2000; WILMORE, 2001; JESCHKE *et al*, 2005).

Inicialmente, os níveis de insulina estão baixos e vão aumentando gradualmente. Todavia, a resistência insulínica pode estar presente, em adição à resposta hormonal e aos fatores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias, leucotrienos e outros fatores que contribuem, direta ou indiretamente, para a resposta catabólica (WILMORE, 2001; JESCHKE *et al.*, 2005).

A proteína C reativa (PCR) vem sendo utilizada como teste discriminativo de infecções bacterianas. Esta proteína é um dos indicadores mais sensíveis de processos inflamatórios, sendo mais fidedigno do que a velocidade de sedimentação, pois eleva-se mais rapidamente e, uma vez controlada a doença, retorna a níveis normais (CECCON *et al.*, 2006).

Na resposta metabólica ao trauma e/ou à infecção, são produzidas as citocinas - interleucinas, por vários tipos de células, principalmente monócitos e macrófagos. As citocinas são classificadas como pró-inflamatórias e antiinflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias (Fator de Necrose Tumoral-alfa, Interleucina – 1b, Interleucina – 6 e a Interleucina – 8) são produzidas inicialmente pelo hospedeiro, frente à invasão bacteriana. Tem-se observado que o excesso de produção dessas proteínas provoca efeitos deletérios, como choque, coagulação intravascular disseminada, falência múltiplas de órgãos e óbito. O organismo, para fazer frente ao processo infeccioso, também produz as citocinas antiinflamatórias: principalmente as interleucinas – 4, interleucinas – 10, interferon gama e fator transformador do crescimento b, que neutralizam os efeitos das primeiras, de maneira a ocorrer uma homeostase entre estes mediadores (CECCON *et al.*, 2006).

1.4. Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

Elétrons em átomos ocupam regiões de espaço conhecidas como órbitas. Cada órbita pode ter no máximo dois elétrons, girando em direções opostas. Um radical livre pode ser definido como qualquer espécie que contém um ou mais elétrons não emparelhados, sendo um elétron não pareado aquele que está sozinho em uma órbita. Espécies reativas do oxigênio (ERO) são, portanto, moléculas compostas de oxigênio parcialmente reduzido, altamente instáveis e reativas, podendo causar danos aos componentes celulares. Os principais radicais livres são o superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH^-). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso (HOCl) não contêm elétrons não-pareados e, assim, não se qualificam como radicais. Desta forma, o termo espécies reativas de oxigênio (ERO) foi introduzido para descrever não somente o O_2^- e o OH^- (radicais), mas também o H_2O_2 e o HOCl (não-radicais) (MC CORD, 1985; FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

O radical hidroxila (OH^-) é o mais reativo destas espécies, combinando-se rapidamente com moléculas-alvo em sua vizinhança próxima. O resultado característico desta interação é o início da reação em cadeia de radicais livres, levando à peroxidação lipídica, que pode resultar em dano às membranas celulares (BEZERRA FILHO *et al.*, 2002).

Quando presentes em determinadas concentrações, superóxido e óxido nítrico podem formar peroxinitrito ($O^2 + NO \rightarrow OONO$), que é um radical livre mais reativo e lesivo (BECKMAN; KOPPENOL, 1996; SALZMAN, 1998).

Apesar de as defesas antioxidantes reduzirem os riscos de lesões oxidativas por EROS, os organismos podem vivenciar situações onde a proteção é insuficiente. O estresse oxidativo é proveniente, portanto, destas situações (PEREIRA, 1996).

1.5. Glutamina

As células, geralmente, contêm milhares de proteínas diferentes, cada uma com uma função e atividade biológica diferente. Essas funções incluem

catálise enzimática, transporte molecular, nutrição, motilidade e estruturas celulares, defesas do organismo, regulação, dentre outras (RENNIE *et al.*, 1996).

As proteínas fornecidas na dieta alimentar são hidrolisadas por enzimas no trato gastrintestinal, absorvidas e apresentadas ao organismo sob a forma de aminoácidos livres. Geralmente estes seguem para o fígado e, posteriormente, são captados pelos diferentes tecidos (RENNIE *et al.*, 1996; GUIMARÃES FILHO *et al.*, 2004).

Os aminoácidos podem ser classificados de acordo com sua síntese ou necessidade de consumo. Quando não são sintetizados pelo organismo, eles são denominados de aminoácidos essenciais. Dessa forma, deverão receber uma oferta exógena. Os aminoácidos não essenciais são os sintetizados de forma endógena, a partir de outros aminoácidos (KREBS, 1980).

A glutamina pertence ao grupo dos aminoácidos não-essenciais, que têm recebido grande atenção dos pesquisadores, devido às diferentes funções desempenhadas nos organismos humanos e animais (RENNIE *et al.*, 1989; ALVES, 2004; DUMARESQ, 2006).

A glutamina é o aminoácido mais comumente encontrado no organismo, correspondendo a 25% dos aminoácidos livres (SOUBA *et al.*, 1990a; WILMORE, 2000; WILMORE, 2001). Desempenha função importante na manutenção do metabolismo muscular, representando cerca de 60% de todos os aminoácidos. Tem funções essenciais ao permitir movimentos de contração rápida não apenas na musculatura esquelética, como também na musculatura lisa intestinal, facilitando o movimento dos alimentos pelo trato intestinal após uma refeição. Em células musculares, grande quantidade de glutamina é encontrada livremente, o que significa que não está ligada a nenhum outro aminoácido (DIVINO FILHO *et al.*, 1997; O'DWYER *et al.*, 1998). A glutamina parece ser o principal nutriente para o reparo intestinal, acelerando, por exemplo, o processo cicatricial de úlceras gástricas crônicas, defendendo, também, o tubo digestivo da ação lesiva dos quimioterápicos (FOX *et al.*, 1988) e de radiação (KLIMBLERG *et al.*, 1990).

A glutamina é muito importante para neutralizar toxinas do corpo, constituindo-se como fonte energética principal para todo o sistema imunológico, ao incrementar a habilidade das células do sistema de defesa a realizar o trabalho de identificar e destruir as bactérias (ZIEGLER, 1992).

A glutamina representa um importante combustível metabólico para as células do trato gastrointestinal (PENG *et al.*, 2004), como também algumas evidências demonstram que todas as células de proliferação rápida, principalmente as do sistema imunológico, são estritamente dependentes de sua disponibilidade como fonte de energia (FOX *et al.*, 1988; CAMPOS *et al.*, 2002). Como aminoácido neutro não-essencial tem em sua composição química carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Apresenta a fórmula molecular C₅ H₁₀ O₃ N₂, com dois grupamentos Amina (alfa amino e amida), que lhe conferem características importantes de transportador de nitrogênio e carreador de amônia para vários tecidos (RENNIE *et al.*, 1996; MARTINS, 2003) (FIGURA 5).

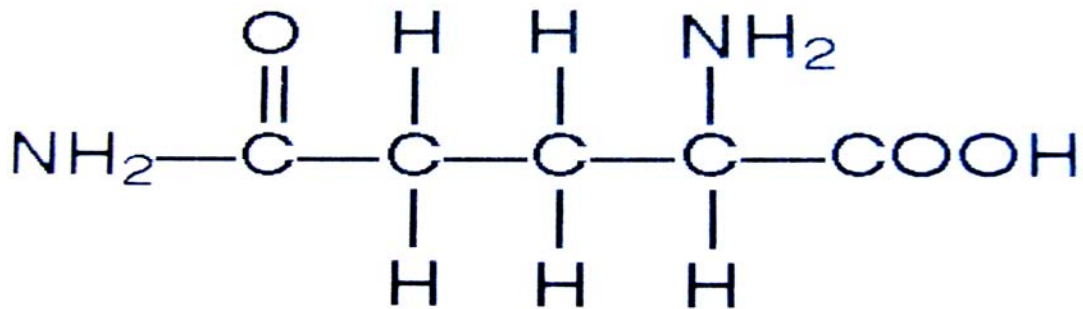


FIGURA 5 – Fórmula estrutural da glutamina.

A glutamina desempenha papel fundamental no metabolismo dos aminoácidos. Em razão da sua biaminação, ela atua como transportadora de nitrogênio e age assim no transporte intracelular do glutamato, pois a membrana celular é mais permeável à glutamina do que ao ácido glutâmico, sendo precursora de vários aminoácidos. É de grande necessidade para a biossíntese dos ácidos nucleicos em todas as células, além de ser uma precursora da glutathione, que é um importante antioxidante (RENNIE *et al.*, 1994; CREMIM; FLEMING, 1997; CONN; STUMPF, 1998; VOET; VOET; PRATT, 2000; RENNIE *et al.*, 2001; GRAS *et al.*, 2006).

As células consumidoras de glutamina possuem alta concentração de glutaminase que catalisam a hidrólise de glutamina em glutamato e amônia. Os

produtores de glutamina fazem uso de glutamina-sintetase a partir do glutamato e da amônia. A glutamina é importante na depuração da amônia, por ser o principal responsável pela amoniogênese renal (SOUBA; SMITH; WILMORE, 1995; ALVES *et al.*, 2005).

A glutamina é de baixa solubilidade em solução aquosa e de baixa estabilidade em temperatura elevada. Contudo, quando associada a L-alanina, resulta em um produto (L-alanil-glutamina), que passa a apresentar alta solubilidade em água e maior estabilidade no preparo de soluções estáveis e no armazenamento de soluções nutricionais. A L-alanil-glutamina, quando introduzida no organismo, sofre hidrólise, liberando moléculas livres de L-alanina e de L-glutamina (ALBERS *et al.*, 1988; KARNER *et al.*, 1989). A L-alanil-glutamina estimula a maior utilização da glicose, via glicólise, pela ativação do ciclo lactato-malato (TORRES *et al.*, 2003).

A administração de glutamina pela via endovenosa é o método mais confiável para alcançar uma elevação prolongada e constante das reservas totais de glutamina livre no organismo (GRIFFITHS, 1999). Não tem sido demonstrado nenhum efeito adverso da glutamina após o seu emprego por via oral ou endovenosa (ZIEGLER *et al.*, 1992; DUMARESQ, 2006).

O transporte de glutamina através da membrana da célula muscular é bastante rápido, inclusive com velocidade maior do que todos os outros aminoácidos (HUNDAL; RENNIER; WATT, 1989). A entrada de glutamina parece ser dependente de sódio e a atividade do transportador pode ser modulada pelo potencial de membrana e quantidades intra e extracelulares de sódio (RENNIE *et al.*, 1989).

Alguns estudos apresentam evidências de que a glutamina estimula a síntese hepática de glicogênio. Esse efeito foi observado com a administração intraperitoneal de glutamina em ratos, que resultou em aumento significativo na concentração muscular de glicogênio (33%), comparativamente ao controle (SCISLOWSKI; NIBLOCK; LINDSY, 1989). O efeito da glutamina sobre a síntese muscular de glicogênio também foi observado em humanos, provocando aumento de 70% na concentração plasmática de glutamina em indivíduos depletados de glicogênio muscular, evidenciando-se que a infusão intravenosa de glutamina elevou em duas vezes a quantidade de glicogênio intramuscular, em relação a

indivíduos do grupo controle que receberam solução salina ou alanina + glicina, uma a duas horas após o término do exercício (VARNIER *et al.*, 1995).

A taxa aumentada de síntese de glicogênio no grupo infundido com glutamina e a ausência de alterações no grupo que recebeu a mistura de alanina + glicina sugerem que o efeito da glutamina pode ser devido ao seu papel secretagogo da insulina (GAO *et al.*, 1999). A suplementação parenteral de alanil-glutamina foi associado com a melhora da sensibilidade insulínica em pacientes com múltiplos traumas (BAKALAR *et al.*, 2006).

Estudos têm demonstrado que situações hipercatabólicas e hipermetabólicas estão associadas com profunda depleção de glutamina, durante cirurgias eletivas, jejum prolongado e traumas múltiplos, levando as concentrações intramusculares de glutamina a decrescerem consideravelmente independente do estado nutricional, o que torna este aminoácido “condicionalmente essencial”, principalmente durante as infecções e os traumas (JENSEN *et al.*, 1996; MILLER, 1999; NEWSHOLME, 2001; WILMORE, 2001; ALVES, 2004; BARBOSA, 2004; DUSKA *et al.*, 2007).

A intensidade da resposta metabólica ao trauma vai depender da extensão do tecido lesado (NEWSHOLME, 2001; WILMORE, 2001; BARBOSA, 2003). A glutamina parece ser a maior fonte de energia para o epitélio intestinal (SOUBA *et al.*, 1990b; MILLER, 1999; HUANG *et al.*, 2000; WILMORE, 2001). O uso da glutamina tem se mostrado de grande importância no tratamento de trauma e de pacientes submetidos à cirurgia, pois diminui a incidência de infecção nestes pacientes (NEWSHOLME, 2001). A glutamina é considerada um aminoácido não-essencial. Todavia, recentes estudos têm mostrado que a glutamina torna-se condicionalmente essencial durante condições inflamatórias como infecção e trauma (MILLER, 1999; NEWSHOLME, 2001; WILMORE, 2001; ALVES, 2004; BARBOSA, 2004; KREYMANN *et al.*, 2006).

O mecanismo da suplementação com L-alanil-glutamina na reversão de algumas doenças pode ser devido ao suporte dado à mucosa intestinal, ao sistema imunológico (GARCÍA-DE-LORENZO *et al.*, 2003), à biossíntese de glutathione e, como recentemente relatado, a um provável efeito regulatório mais abrangente devido à modificação da resposta inflamatória endógena. Esses mecanismos podem ser devido à atenuação da produção de mediadores pró-inflamatórios e/ou à regulação de fatores antiinflamatórios (NEWSHOLME, 2001),

bem como ao seu papel na liberação de insulina pelo pâncreas (GAO *et al.*, 1999).

Em estudos experimentais, foi observado que a interleucina-6 (IL-6) tem papel importante na estimulação do transporte da glutamina hepática em traumas por queimaduras (PAWLIK *et al.*, 2003).

A suplementação com glutamina, em pacientes submetidos à cirurgia eletiva, atenuou o balanço negativo pós-operatório de nitrogênio, diminuindo a queda na concentração intracelular de glutamina na musculatura esquelética e auxiliando a síntese de proteína muscular. Em adição, a glutamina levou a alterações imunológicas benéficas para o paciente, além de ter reduzido o tempo de permanência hospitalar em média de quatro dias (WILMORE, 2001). A nutrição parenteral suplementada com o dipeptídeo alanil-glutamina em pacientes de unidade de terapia intensiva está associada à redução de complicações infecciosas e melhor tolerância metabólica (DÉCHELOTTE *et al.*, 2006).

1.6. Relevância e Justificativa

A palatoplastia é realizada eletivamente e causa trauma cirúrgico considerável, com recuperação pós-operatória lenta e dolorosa, mesmo com a prescrição e administração de agentes fármacos analgésicos. Na literatura revisada, não foi encontrado nenhum estudo em crianças portadoras de fissuras lábio-palatais submetidas à palatoplastia, que avaliasse o estresse oxidativo, o metabolismo glicolítico e o processo inflamatório, após uma suplementação com L-alanil-glutamina, conferindo ineditismo e importância ao presente estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito da L-alanil-glutamina sobre o estresse oxidativo, a resposta inflamatória e o controle glicêmico em pacientes portadores de fissuras lábio-palatais submetidos à palatoplastia.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar o efeito da L-alanil-glutamina sobre o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica nos períodos pré, trans e pós-operatório imediato, mediante a determinação das concentrações séricas de glutathione e substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS);

2. Avaliar o efeito da L-alanil-glutamina sobre a resposta inflamatória nos períodos pré, trans e pós-operatório imediato, mediante a determinação das concentrações séricas da proteína C reativa (PCR), interleucina-6 e interleucina-10;

3. Avaliar o efeito da L-alanil-glutamina sobre o metabolismo glicêmico nos períodos pré, trans e pós-operatório imediato, mediante a determinação das concentrações séricas da glicose e insulina.

3. MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, simples cego, randomizado e controlado por placebo, sendo constituído por 30 (trinta) crianças, do sexo masculino, na faixa etária entre 02 e 10 anos de idade, distribuídos randomicamente em dois grupos: Grupo A – Controle, 15 crianças; Grupo B – L-alanil-glutamina, 15 crianças.

3.2 Local do Estudo

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados no centro cirúrgico do Hospital Infantil Albert Sabin. Uma parte das substâncias (glicose, insulina e PCR) foi dosada no laboratório do Hospital Infantil Albert Sabin, outra parte (glutaciona e TBARS) no laboratório de Cirurgia do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia e as citocinas (interleucina-6 e interleucina-10) foram dosadas no Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.3 Pacientes

Todas as crianças apresentavam fissura lábio-palatal, ou apenas fissura palatina. As que apresentavam fissura lábio-palatal haviam sido submetidas anteriormente ao tratamento cirúrgico do lábio, em um período não inferior a seis meses e todas apresentavam a necessidade do tratamento cirúrgico do palato.

Todos os pacientes eram internados com o seu responsável legal, conforme o protocolo de internamento seguido para todas as crianças, por se tratar de um hospital de referência infantil. O grau de parentesco do responsável pela criança encontra-se registrado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 13).

Os responsáveis pelos pacientes foram devidamente informados e esclarecidos sobre os procedimentos a que as crianças participantes da Pesquisa seriam submetidas. Todos os responsáveis pelas crianças participantes da Pesquisa concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3.1 Seleção dos pacientes

Para este estudo as crianças foram avaliadas seguindo os critérios de Inclusão, de exclusão e de retirada do estudo discriminados à seguir:

3.3.1.A. Critérios de Inclusão

- Crianças portadoras de fissuras palatais que já tinham se submetido anteriormente à queiloplastia, em um período não inferior a seis meses e que necessitavam da palatoplastia;
- Crianças portadoras de fissura palatal que necessitavam de tratamento cirúrgico para a correção do palato;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinados pelos pais ou responsáveis diretos, obedecendo à Resolução N°. 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde;
- Crianças que estavam na faixa etária de 02 anos a 10 anos de idade, no período do estudo;
- Crianças do sexo masculino.

3.3.1.B. Critérios de Exclusão

- Crianças com história de doença hepática, renal, gastrintestinal, cardíaca, hematológica ou psiquiátrica;
- Crianças que apresentavam síndromes associadas à fissura lábio-palatal;
- Não consentimento dos pais ou responsáveis;
- Crianças portadoras de alguma infecção bucal e/ou sistêmica diagnosticada pelo pesquisador;
- Crianças portadoras, no dia da operação, de algum tipo de anemia.

3.3.1.C. Critérios para Retirada do Estudo

- Pais ou responsáveis diretos que não desejavam mais continuar no estudo por razões pessoais ou mesmo sem relatar a razão;
- Crianças que apresentaram resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, desde o momento da admissão ao primeiro período do estudo ou em ocasião subsequente;
- Crianças que apresentaram eventos adversos, sintomas e/ou sinais de possíveis toxicidades;
- Apresentação de testes laboratoriais anormais julgados de relevância clínica;
- Apresentação de alguma doença intercorrente requerendo medicações;
- Necessidade de alguma outra intervenção cirúrgica durante o estudo.

3.4. Delineamento do Estudo

3.4.1. Randomização dos Pacientes

A randomização foi realizada pelo programa do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE) do Instituto Dante Pazzanese, onde “A” é o paciente do grupo controle e o “B” é o paciente do grupo L-alanil-glutamina (PAES, 1998; DUARTE, 2004) (Quadro 1).

Por ser um estudo simples cego, a solução para os pacientes do grupo B era preparada pelo pesquisador, de acordo com o peso dos pacientes, seguindo o quadro de randomização.

Paciente: 01 - A	Paciente: 16 - A
Paciente: 02 - A	Paciente: 17 - B
Paciente: 03 - A	Paciente: 18 - B
Paciente: 04 - A	Paciente: 19 - B
Paciente: 05 - A	Paciente: 20 - A
Paciente: 06 - A	Paciente: 21 - A
Paciente: 07 - A	Paciente: 22 - B
Paciente: 08 - B	Paciente: 23 - A
Paciente: 09 - B	Paciente: 24 - A
Paciente: 10 - B	Paciente: 25 - A
Paciente: 11 - B	Paciente: 26 - B
Paciente: 12 - B	Paciente: 27 - A
Paciente: 13 - B	Paciente: 28 - B
Paciente: 14 - B	Paciente: 29 - B
Paciente: 15 - B	Paciente: 30 - A

Quadro 1 – Randomização dos pacientes. A – Controle, B – L-alanil-glutamina.

3.4.2. Grupos do Estudo

- Grupo A - Controle, n = 15, em que foram administrados 100 mL de soro fisiológico a 0,9%, de forma endovenosa lenta, 03 horas antes do procedimento cirúrgico, em bomba de infusão contínua;
- Grupo B – L-alanil-glutamina, n = 15, em que foram administrados uma solução de 100 mL com: L-alanil-glutamina à 20%, 0,5g/kg/dose (Dipeptiven®), Laboratório Fresenius Kabi Áustria GmbH, e Soro Fisiológico a 0,9% para completar a solução, de forma endovenosa lenta em bomba de infusão contínua, 03 horas antes do procedimento cirúrgico .

Os pacientes eram internados com o seu representante legal, no dia anterior à operação, aptos à realização da palatoplastia, conforme o protocolo do hospital. Era então feita a abordagem quanto à participação no projeto de pesquisa, sendo lido o TCLE e esclarecidas todas as dúvidas que surgiam sobre a realização do projeto de pesquisa.

No dia da realização da cirurgia de palatoplastia, eram iniciados os procedimentos, conforme o delineamento do estudo abaixo (FIGURA 6):

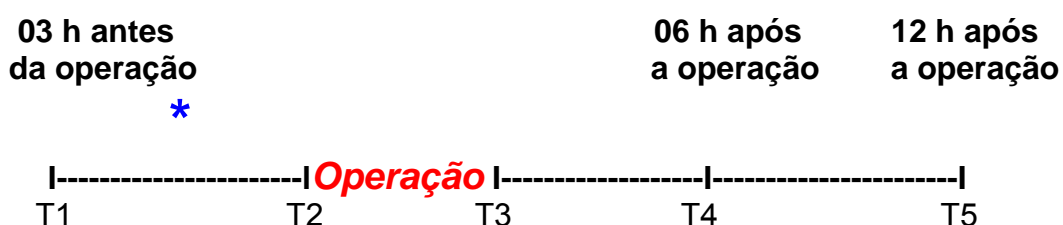


FIGURA 6 – T1, T2, T3, T4 e T5, diferentes tempos de coleta de sangue, * Administração da solução, em 03 horas.

O acesso venoso foi realizado para punção do sangue, com *Abocath®* n° 20 ou n° 22, instalada a bomba de infusão contínua, por 03 horas, e mantido o

acesso heparinizado até a última coleta (T5). Para a anestesia geral, foi realizado outro acesso venoso. As infusões das soluções de 100 mL foram administradas no período de tempo de 03 horas, entre T1 e T2, controladas com bombas infusoras peristálticas (Lifemed® - LF 2001®), e logo após era realizada a operação.

Foram colhidos 05 ml de sangue, em *Vacutainer*®, seguindo todos os cuidados de biossegurança, para cada tempo descrito abaixo:

- T1: Imediatamente antes da administração da solução;
- T2: Antes do início da operação que coincide com 03 horas após o início da administração da solução;
- T3: Imediatamente após a operação;
- T4: 06 horas após a operação;
- T5: 12 horas após a operação.

3.5. Técnica Anestésica

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao mesmo procedimento anestésico com anestesia geral balanceada, indução endovenosa, em sistema ventilatório BARAKA, seguida de intubação oro-traqueal (CANGIANI *et al.*, 2007) (FIGURA 7). Foi administrado O₂ a 100% na pré-indução, e, na indução, houve administração intravenosa de Fentanil® (fentanila) 05 µg/kg, Tiopental® (tiopental) 05 mg/kg e Nibium® (besilato de cisatrácúrio) 0,2 mg/kg, associada à manutenção inalatória de O₂, NO₂ e Sevorane® (sevoflurano).

Todos os pacientes receberam a classificação de estado físico ASA tipo I e, a partir do trans-operatório, receberam como analgésico, dipirona, 20 mg/kg por dose a cada 06 horas. Foi utilizado o Antibiótico, Keflin® (cefalotina sódica) 30mg/kg por dose a cada 06 horas (OLIVEIRA, 2005), e hidratação endovenosa de Ringer com Lactato de acordo com a necessidade do paciente.

Para a monitorização cárdio-circulatória, padronizou-se oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva contínua, cardioscopia na derivação DII e capnógrafo.



FIGURA 7 – Paciente com intubação oro-traqueal e com hiperextensão cervical para boa visualização do palato fissurado, no pré-operatório imediato.

3.6. Técnica Cirúrgica

Uma vez anestesiado, o paciente era posicionado em decúbito dorsal e com hiperextensão da cabeça, sendo colocado um abridor de boca de DINGMAN, para boa visualização da região a ser operada (FIGURA 8). A palatoplastia, segundo a técnica de Veau-Wardill-Kilner (STARK, 1968) realizada pelos cirurgiões do HIAS, inicia-se com as incisões mediais à fissura palatal, incisões laterais à fissura palatal, próxima às papilas gengivais, descolamento mucoperiosteal e incisões anteriores unindo as incisões paralelas (FIGURA 9). Após todo o descolamento da musculatura palatal, os retalhos palatais ficam nutridos e aderidos apenas pelos feixes vâsculo-nervosos palatinos direito e esquerdo. Em seguida, inicia-se a sutura por planos – mucosa nasal, músculos tensor e elevador do palato e mucosa palatal (FIGURAS 10A e 10B).

Ocorre trauma cirúrgico programado na fibromucosa do palato, bem como grande exposição óssea, no pós-operatório, que cicatrizará por segunda intenção. Entretanto, nessa técnica, consegue-se bom alongamento do palato

(push-back), já no pós-operatório imediato, bem como o fechamento de toda fissura palatal em um único tempo cirúrgico (FIGURAS 11A, 11B, 12A e 12B).

O tempo médio das operações realizadas foi de 80 minutos. Em virtude do exposto, é fundamental adequada aplicação da técnica cirúrgica, com o menor trauma possível, para garantir boa recuperação pós-operatória, uma vez que é inevitável nessa técnica cirúrgica a exposição de tecidos, o que dificulta, principalmente nas primeiras horas pós-operatórias, a higienização bucal e a alimentação via oral.

Após a operação, as crianças foram encaminhadas à sala de recuperação anestésica e, em seguida, retornaram para a enfermaria, onde permaneceram por até 48 horas. O acesso endovenoso heparinizado foi mantido até a última coleta – T5 (12 horas após a operação). O acesso da hidratação foi mantido até 24 horas depois da operação, quando a criança estava apta a iniciar a dieta por via oral.

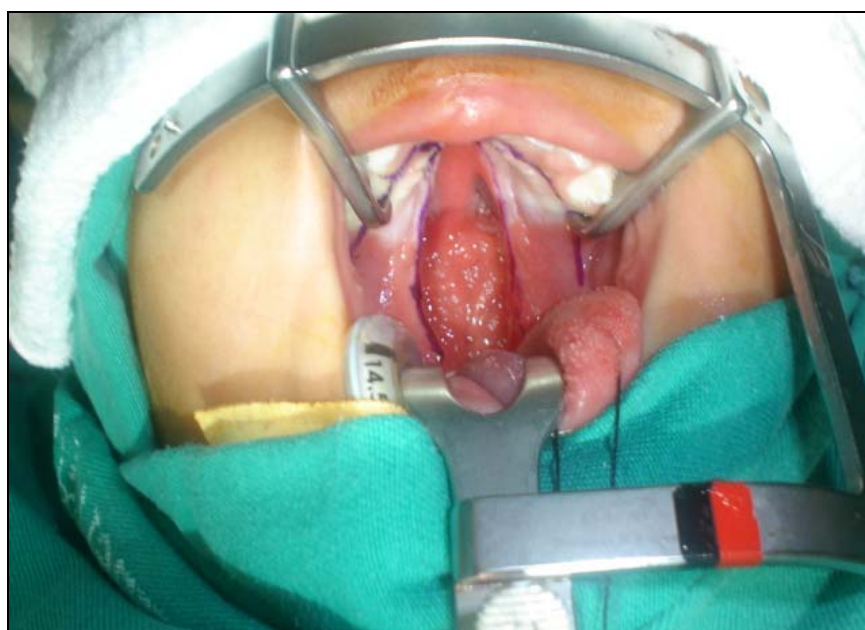


FIGURA 8 – Visualização da área que deverá ser operada, mostrando a fissura palatal com as marcações, em azul, e o abridor de boca para boa visualização da cavidade oral.

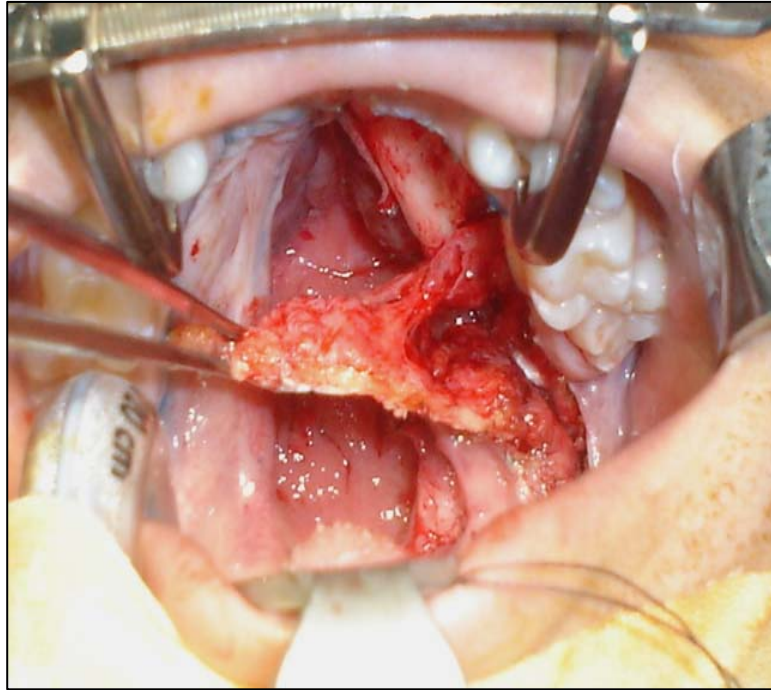
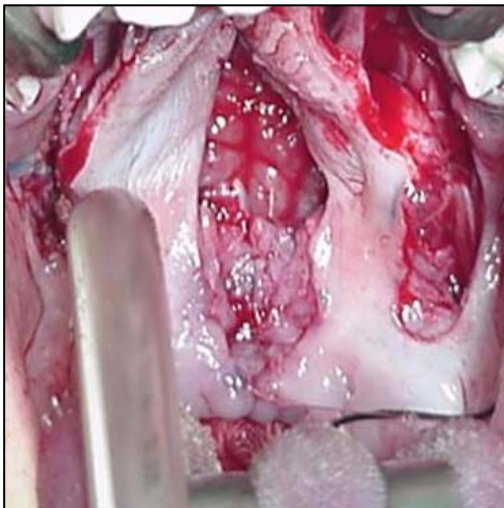


FIGURA 9 – Descolamento do retalho mucoperiosteal, ficando o retalho aderido pelo feixe vâsculo-nervoso palatino. Observa-se o osso palatino “descoberto”, que, no pós operatório, será recoberto por tecido de granulação e posterior epitelização.



10A



10B

FIGURA 10 – **10A** – Sutura da mucosa Nasal; **10B** – Sutura da mucosa palatal.



11-A

11-B

FIGURA 11 – 11A - Figura esquemática mostrando o Push-back, alongando o palato, que resultará numa melhor mobilidade e comprimento, evitando a voz nasalizada após tratamento de fonoaudiologia. Fonte: STARK, 1968; **11B** – Foto de caso clínico mostrando a sutura do palato e as áreas laterais, na qual há exposição de tecido ósseo, que cicatrizará por segunda intenção (com granulação e epiteliação).



12 A

12 B

FIGURA 12 – 12 A – Fissura palatal, no pré-operatório; **12 B** – Pós-operatório de palatoplastia de 04 meses.

3.7 Coleta de Sangue

Foram colhidos 5 ml, em cada tempo, em tubos *Vacutainer*®, através de acesso venoso no braço ou antebraço direito ou esquerdo do paciente, pelo método de 02 seringas, seguindo todas as normas de biossegurança, nos tempos estabelecidos pelo estudo, para determinar no sangue venoso as concentrações de: glutathione; TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico); glicose; insulina; proteína C reativa; interleucina 6 e interleucina 10.

3.7.1. Dosagem da concentração de glutathione

Para determinar a concentração de glutathione, utilizou-se o método de Sedlak e Lindsay, que baseia-se na reação do 2-ácido nitrobenzóico com o tiol livre, originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. A medida do produto de formação da reação foi feita em espectrofotômetro de Beckman, por leitura da absorbância a 412 nm.

Utilizaram-se como reagentes:

- Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA);
- Ácido tricloracético a 50% (ATC 50%);
- Tampão TRIS 0,4 M, pH 8,9;
- 2-ácido nitrobenzóico (DTNB) 0,5 M;
- Metanol;
- Glutathione (GSH, 1mg/ml).

Após a amostra ser submetida a processo de centrifugação, o plasma foi imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C . Posteriormente, com o plasma tendo sido levado à temperatura ambiente, retirou-se 100 μL e realizou-se a homogeneização em 5 ml de EDTA 0,02M. Foi retirado 4 ml do homogenato e misturado com 3,2 ml de água destilada e 0,8ml de ácido tricloracético a 50%. O tubo foi agitado e centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos. Foi retirado 2 ml do sobrenadante e acrescentado 4ml de TRIS 0,4 M (pH 8,9) e 0,1 ml de DTNB

0,01M. Agitou-se a mistura para homogeneização e, em seguida, foram lidas as absorbâncias no espectrofotômetro a 412 nm. A concentração final de glutathione, em $\mu\text{mol/ml}$, foi obtida comparando-se o valor da absorbância com uma tabela padrão (DUMARESQ, 2006).

3.7.2. Dosagem da concentração das substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Para determinar a concentração das TBARS, foi quantificada, pelo método de Buege e Aust, a peroxidação lipídica. Com esse fim, o sangue foi colhido e submetido a processo de centrifugação, sendo o plasma imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C . Posteriormente, a amostra foi levada à temperatura ambiente, retirou-se $100\ \mu\text{L}$ de plasma e adicionou-se 4 ml de KCl gelado a 1,15%, para que a amostra pudesse se tornar homogênea, resultando em uma solução ácida concentrada. Retirou-se uma alíquota de 0,5 ml da amostra e acrescentou-se 1ml da solução aquosa de ácido tiobarbitúrico (TBA) a 0,6% e 3ml da solução de ácido fosfórico (H_3PO_4) a 1%. A mistura foi colocada em banho fervente, pois o Malonaldeído (MDA) é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico, originando um composto de cor rosa. Adicionou-se, então, 4 ml de n-butanol. Após isso, a mistura foi agitada por 2 minutos e então centrifugada por 10 min a 3000 rpm. A absorbância da fase sobrenadante foi medida em espectrofotômetro Beckman (520 nm a 535 nm), mensurando-se a concentração plasmática das Substâncias Reagentes ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em unidade de nmol MDA/mL plasma (DUMARESQ, 2006).

3.7.3. Dosagem da concentração de glicose

Para determinar a concentração de glicose, foi utilizado o método de Trinder, no qual a glicose da amostra sofre ação da glicose oxidase em presença de oxigênio, produzindo peróxido de hidrogênio. Este, em presença de fenol e de 4-aminoantipirina, sofre a ação da peroxidase, produzindo um composto róseo-avermelhado (quinonimina) com máximo de absorção em 505 nm. Utilizaram-se como reagentes enzimáticos e padrão :

- 4-aminoantipirina;
- fenol;
- glicose oxidase;
- Peroxidase;
- P-hidroxibenzoato de metila;
- Glicose;
- Ácido benzóico a 0,25%.

O método apresenta uma variação de absorbância em 505 nm igual a 0,0033 em cada acréscimo de 1 mg/dl na concentração de glicose. O limite de detecção do método é igual a 10 mg/dl (BERGMEYER, 1985).

3.7.4. Dosagem da concentração de insulina

Para determinar a concentração de Insulina, foi usado o método de electroquimioluminescência, cobas-Roche®, em que, através da técnica de *sandwich*, um anticorpo monoclonal específico da insulina marcado com complexo de rutênio reagem entre si e formam um complexo sandwich (1ª incubação). Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina. A mistura da reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eletrodo. A aplicação de uma corrente elétrica ao eletrodo induz uma emissão quimioluminescente que

é medida por um foto multiplicador. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração , gerada especificamente pelo analisador através de uma calibração de 02 pontos, e uma curva principal incluída no código de barras do reagente. O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra em $\mu\text{U/ml}$ (SAPIN, 2003).

3.7.5. Dosagem da concentração da proteína “C” reativa (PCR)

Para determinar a concentração de PCR, as partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal específico contra a PCR humana, quando misturadas com amostras que contêm PCR, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação foi feita por comparação com um padrão de uma concentração conhecida (HIND; PEPYS, 1984). Composição do *CardioPhase hsCRP®*:

- Poliestireno carregado com um anticorpo monoclonal contra PCR;
- Conservante: Gentamicina 6,25 mg/l, anfotericina 0,625 mg/l.

A avaliação foi efetuada automaticamente, pelo *Nefelômetro BN II Dade Behring®*, em mg/l.

3.7.6. Dosagem da concentração das citocinas

As determinações das concentrações das citocinas, Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10), presentes no plasma, foram feitas através de ensaio ELISA, conforme as instruções do fabricante (BD Biosciences®). A placa (Costar. High binding. Corning Incorporated) foi sensibilizada com o primeiro anticorpo de captura nas concentrações determinadas para cada citocina, por um pernoite a 4^o C. O bloqueio foi feito com salina tamponada com fosfato (PBS) 10% Soro Bovino Fetal (SBF), e a placa incubada por 1 hora à temperatura ambiente. Após lavagem com PBS-Tween 20 (0,05%), foram adicionados os padrões e as

amostras, e a placa foi incubada por 2h a temperatura ambiente. Após outra lavagem com PBS-Tween 20, o anticorpo de detecção foi adicionado e a placa incubada por 1 hora à temperatura ambiente.

A placa foi novamente lavada e adicionada à solução do substrato 3,3', 5,5' – tetrametil benzidina (TMB) (FHARMINGEN® SAN DIEGO) por 30 minutos à temperatura ambiente e protegida da luz. A reação foi finalizada com solução de parada (ácido fosfórico 1:20) e a leitura da placa foi realizada no leitor de ELISA (Devices Corp., Sunnyvale, CA, USA), filtro 450nm.

A análise dos resultados foi feita pelo Programa Softmax PRO (Molecular Devices Corp.®).

3.8. Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. A estatística descritiva compreendeu então o cálculo da média e desvio padrão (variáveis paramétricas) ou da mediana e intervalo interquartil (dados não paramétricos) (PAES, 1998; DORIA FILHO, 2001).

Comparações entre os grupos Controle e Glutamina foram feitas mediante o uso do teste t para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste U de Mann-Whitney (dados não paramétricos). Para comparar os diversos tempos num mesmo grupo, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas (repeated measures ANOVA), associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois, quando a normalidade dos dados foi verificada.

Tratando-se de variáveis não paramétricas, comparações entre os diversos tempos num mesmo grupo foram realizadas pelo teste de Friedman, complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn (PEREIRA; PAES; OKANO, 2000).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P bicaudal menor que 0,05.

Para a análise dos dados, assim como para a elaboração dos gráficos, utilizou-se o *software* estatístico GraphPad Prism® versão 5.00 para Windows® (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007).

3.9. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin, credenciado pelo CONEP - CNS/MS, sendo aprovado (Protocolo Nº 051/06 de 29 de maio de 2006 – Anexo 1) por estar em conformidade com as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Resoluções Nº 196/96 e 251/97, e de acordo com a Declaração de Helsinque (1965) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000) (BRASIL, 1996, 1997).

Todos os pais ou responsáveis legais foram previamente informados acerca das condições, dos objetivos e da importância do estudo. Eles foram esclarecidos que eram livres para retirar a criança a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto ao Hospital Infantil Albert Sabin. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 13).

4. RESULTADOS

4.1. Características dos pacientes

A Tabela 01 mostra as características dos pacientes pertencentes aos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Os dados mostram que os grupos foram homogêneos, todas as crianças eram do sexo masculino e, conforme os critérios da ASA (classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia para o estado físico do paciente), ASA I. Em relação à idade e ao peso, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

TABELA 01 – Características dos pacientes estudados. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos controle e L-alanil-glutamina em relação a idade ($p=0,4587$), peso ($p=0,4510$) e o tempo cirúrgico ($P = 1,0000$), não sendo constatadas, pois, diferenças estatisticamente significantes.

Característica	Grupo Controle	Grupo L-alanil-glutamina
Tamanho da amostra	15	15
Idade (anos)*	6,000 ± 2,673	5,333 ± 2,160
Tempo cirúrgico (minutos)	80,000 ± 23,223	80,000 ± 20,000
Critérios ASA	ASA I	ASA I
Peso (kg)**	18,400 ± 6,379	16,800 ± 5,003

* Idade média e desvio padrão, em anos, referentes a 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina.

** Peso médio e desvio padrão, em quilogramas, referentes a 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina.

4.2. Concentração plasmática de glutathione

Avaliando a concentração plasmática de glutathione mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina, não foram observadas alterações estatisticamente significativas deste antioxidante, entre os grupos, conforme mostram os dados expressos como média e desvio padrão e analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas, visto na tabela abaixo (TABELA 02).

TABELA 02 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de glutathione mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e Glutamina. Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	
T1	21,264	13,657	21,842	11,980	0,9029
T2	18,761	11,607	22,437	11,940	0,3998
T3	15,641	9,220	19,153	10,505	0,3388
T4	21,545	9,565	22,175	8,999	0,8540
T5	14,666	9,273	18,401	8,392	0,2572

A Figura 13, abaixo, ilustra os resultados expressos na Tabela 02.

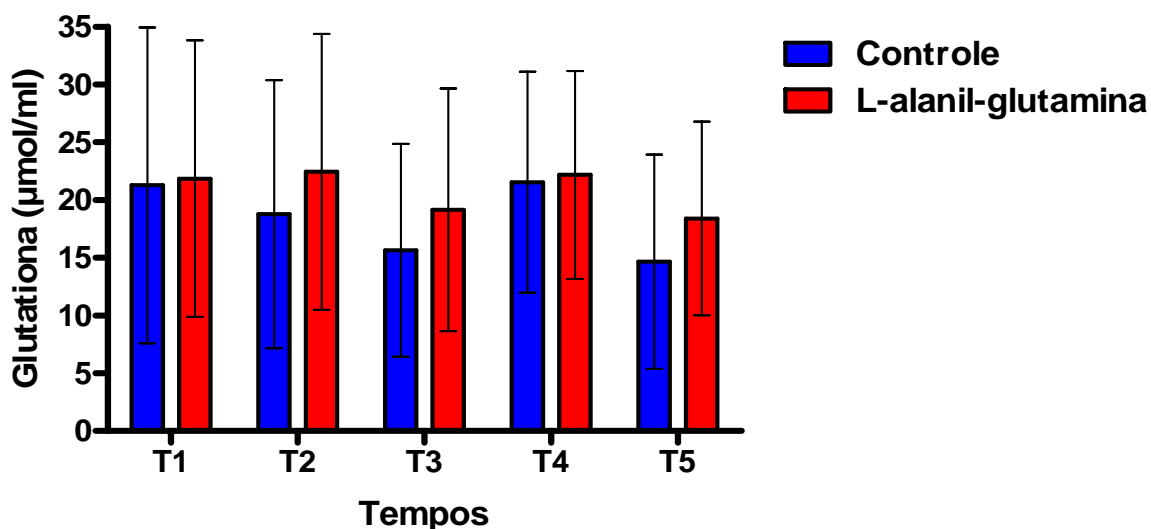


FIGURA 13 – Concentração sanguínea de glutatona, em $\mu\text{mol/ml}$, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Em nenhum dos tempos estudados foram verificadas diferenças estatisticamente significantes. Os dados foram expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 crianças de ambos os grupos

Analisando a evolução temporal da concentração de glutatona no grupo controle, não se verificaram diferenças estatisticamente significantes entre os tempos estudados (FIGURA 14).

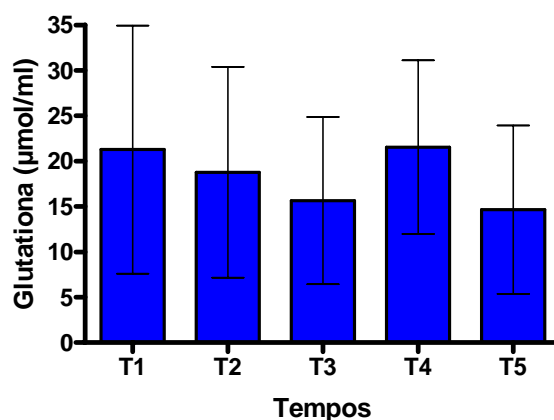


FIGURA 14 – Concentração sanguínea de glutatona mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Nos dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 crianças do grupo controle, na comparação dos diferentes tempos, utilizou-se a análise de variância para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de

Tukey, tentando verificar diferenças entre os tempos dois a dois, onde não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: $F = 1,3526$; $P = 0,2621$)

No grupo L-alanil-glutamina, a evolução temporal da concentração plasmática de glutatona, não mostra diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados (FIGURA 15).

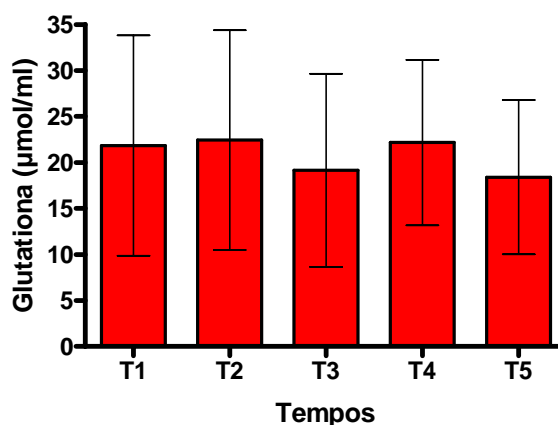


FIGURA 15 – Concentração sanguínea de glutatona mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina. Os dados foram expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se a análise de variância para medidas repetidas, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, tentando verificar diferenças entre os tempos dois a dois, porém não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (ANOVA: $F = 0,9876$; $P = 0,4219$).

4.3. Concentração plasmática das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS

Na avaliação da concentração plasmática de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, foi observada uma redução estatisticamente significativa no tempo basal T1 ($P=0,0359$), no grupo L-alanil-glutamina em relação ao grupo Controle (TABELA 03 e FIGURA 16).

TABELA 03 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sanguínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Tempo	Controle		L alanil-glutamina		Significância (valor P)
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
T1	0,027	0,016 – 0,037	0,021	0,007 – 0,026	0,0359 (*)
T2	0,023	0,009 – 0,027	0,012	0,009 – 0,030	0,5333
T3	0,024	0,016 – 0,026	0,028	0,016 – 0,036	0,2803
T4	0,021	0,019 – 0,029	0,021	0,014 – 0,037	0,8192
T5	0,026	0,013 – 0,038	0,026	0,015 – 0,028	0,7714

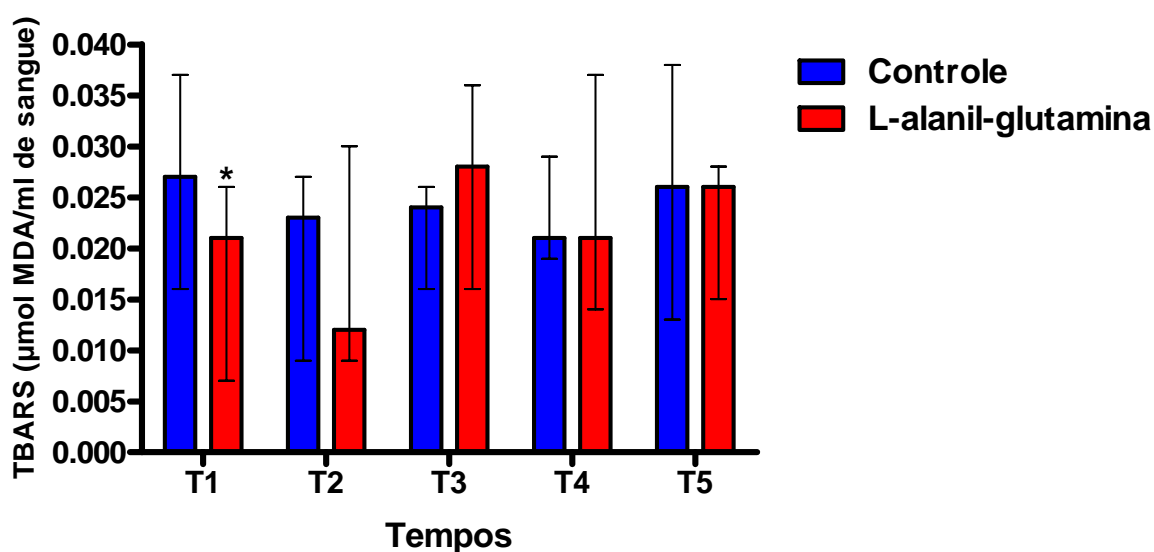


FIGURA 16 – Concentração sanguínea de TBARS, em µmolMDA/ml, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa em T1 (*P = 0,0359). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças de ambos os grupos.

Quando se analisa a evolução temporal da concentração de TBARS apenas no grupo Controle, não foi constatada diferença estatisticamente significativa, dentro deste grupo (FIGURA 17).

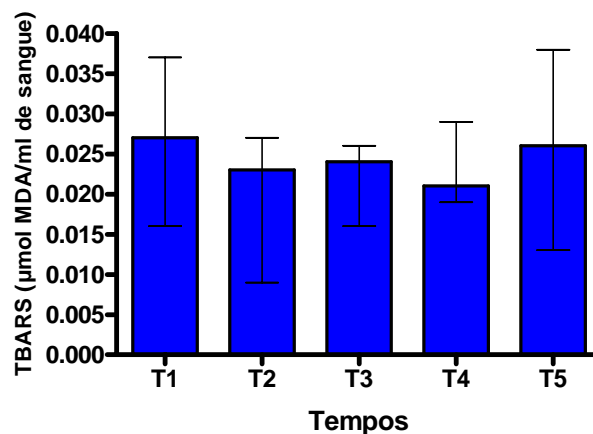


FIGURA 17 – Concentração sanguínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças do grupo Controle. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois, porém não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes: $P = 0,6720$ (teste de Friedman).

Para o grupo L-alanil-glutamina, na evolução temporal da concentração plasmática de TBARS, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (FIGURA 18).

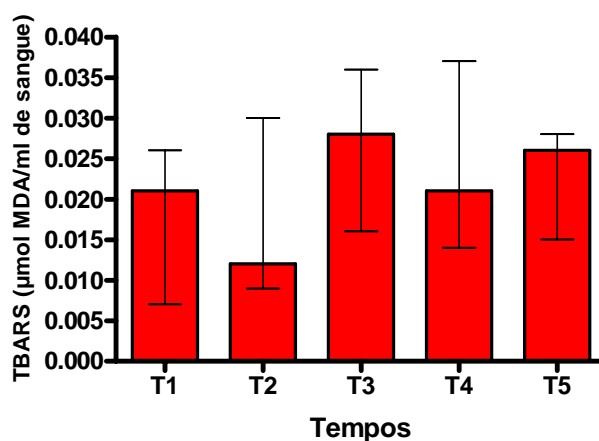


FIGURA 18 – Concentração sanguínea de TBARS mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças do grupo L-alanil-glutamina. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Embora o teste de Friedman tenha evidenciado diferenças estatisticamente significantes entre os tempos ($P = 0,0294$), o teste de comparações múltiplas de Dunn não revelou diferenças significantes entre os tempos dois a dois.

4.4. Concentrações plasmáticas de glicose

Observando-se a concentração plasmática de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 04).

TABELA 04 – Valores da média e desvio padrão da concentração sanguínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e Glutamina. Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	
T1	89,213	7,412	90,867	7,210	0,5407
T2	96,260	21,348	97,733	20,426	0,8483
T3	136,467	49,915	111,867	19,383	0,0861
T4	133,220	82,095	120,467	49,022	0,6095
T5	113,700	20,973	114,200	25,702	0,9539

Quando se avalia as concentrações de glicose nos grupos Controle e L-alanil-glutamina, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (FIGURA 19).

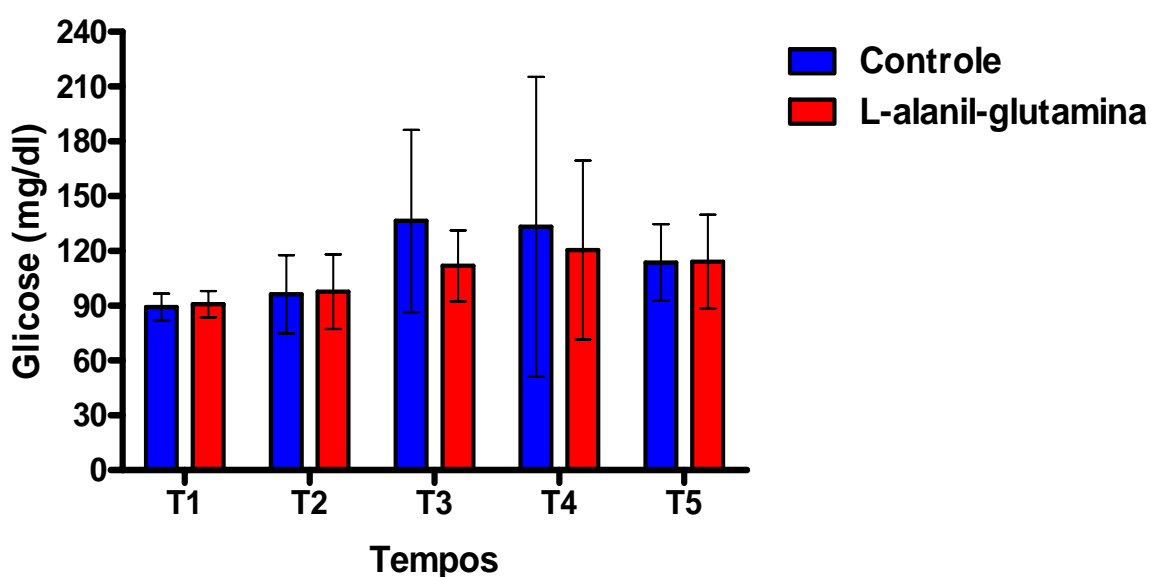


FIGURA 19 – Concentração sanguínea de glicose, em mg/dl, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos analisados. Os dados foram expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 crianças de ambos os grupos.

Observando-se a evolução temporal da concentração de glicose apenas no grupo Controle, observa-se aumento do T3 em reação ao T1 basal ($P < 0,05$) (FIGURA 20).

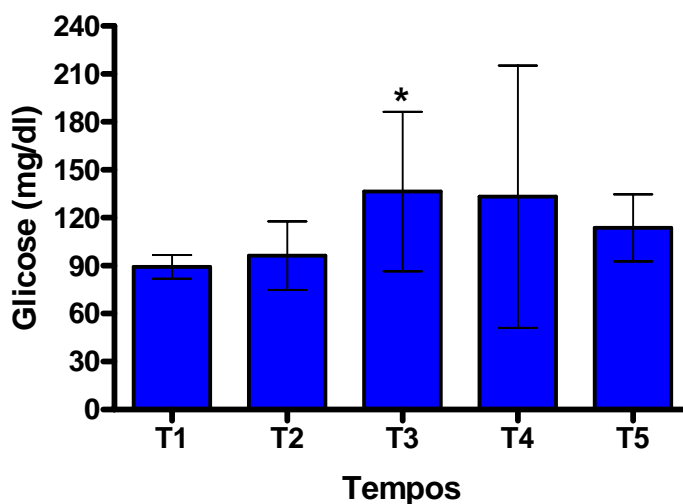


FIGURA 20 – Concentração sanguínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Neste grupo não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos observados. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se a análise de variância para medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA: $F = 3,5062$; * $T3 > T1$: $P = 0,0127$ (teste de Tukey). Os dados das medições efetuadas nas 15 crianças estudadas foram expressos em média e desvio padrão.

Para o grupo L-alanil-glutamina, na evolução temporal da concentração plasmática de glicose foi observada diferença estatisticamente significativa * $T4 > T1$ ($P = 0,0205$). Não houve, no entanto, diferença estatisticamente significativa quando compararam-se os outros tempos (FIGURA 21).

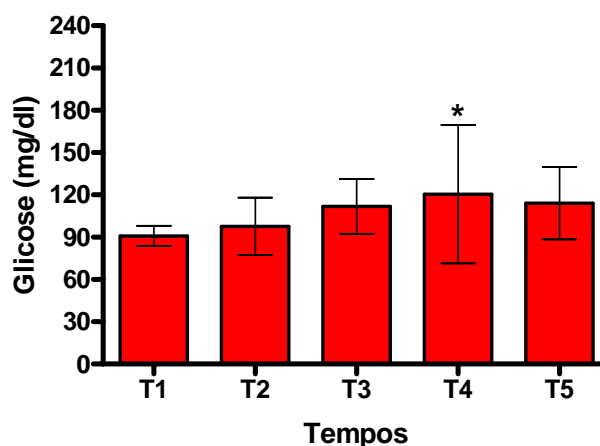


FIGURA 21 – Concentração sanguínea de glicose mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se a análise de variância para medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA: $F = 3,1642$; $P = 0,0205$. * $T4 > T1$: $P <$

0,05 (teste de Tukey). Os dados relativos às medições efetuadas nas 15 crianças estudadas foram expressos em média e desvio padrão.

4.5. Concentrações plasmáticas de insulina

Na concentração plasmática de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 14 crianças do grupo Controle e 14 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, entre os grupos, conforme expresso na tabela abaixo (TABELA 05).

TABELA 05 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sanguínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 14 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	
T1	1,270	0,260 – 5,030	2,855	1,775 – 5,278	0,2695
T2	1,385	0,772 – 2,065	1,695	0,457 – 4,015	0,7476
T3	2,145	0,935 – 4,387	2,080	0,875 – 4,372	0,7131
T4	3,770	1,985 – 8,170	2,795	1,850 – 5,952	0,3826
T5	4,485	2,545 – 9,015	4,090	3,040 – 7,610	0,7652

Observando-se as concentrações de insulina nos grupos Controle e L-alanil-glutamina, constatou-se um comportamento similar. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados, quando foi feita a comparação entre os dois grupos (FIGURA 22).

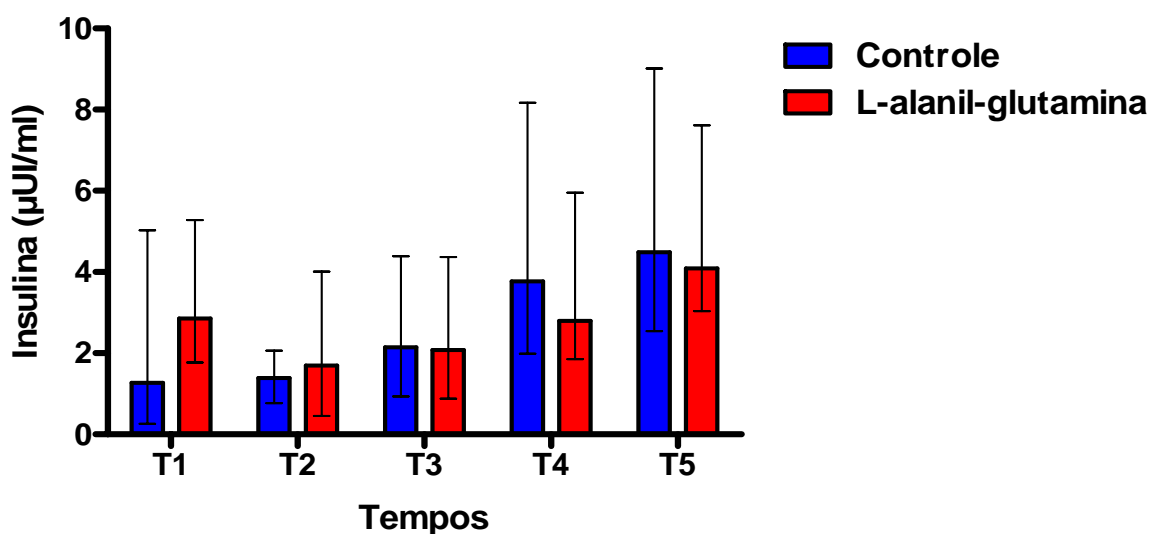


FIGURA 22 – Concentração sanguínea de insulina, em $\mu\text{UI/ml}$, mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos analisados. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 crianças de ambos os grupos.

Observando-se a evolução temporal da concentração de insulina apenas no grupo Controle, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (FIGURA 23).

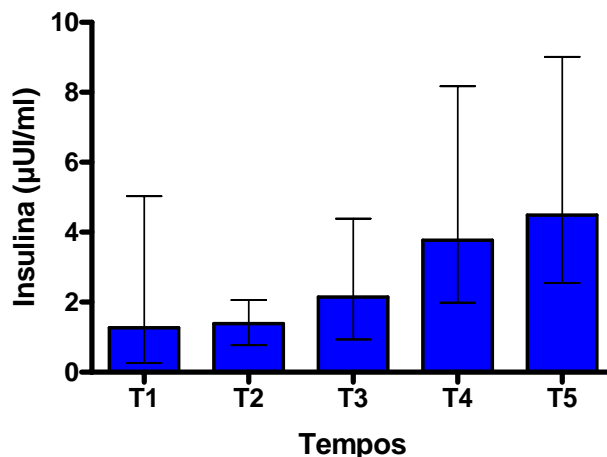


FIGURA 23 – Concentração sanguínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes: $P = 0,0558$ (teste de Friedman). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 crianças.

Para o grupo L-alanil-glutamina, na evolução temporal da concentração plasmática de insulina houve uma diferença estatisticamente significativa * $T5 > T2$ ($p = 0,0165$). Não houve, no entanto, diferença estatisticamente significativa quando comparam-se os outros tempos entre si (FIGURA 24).

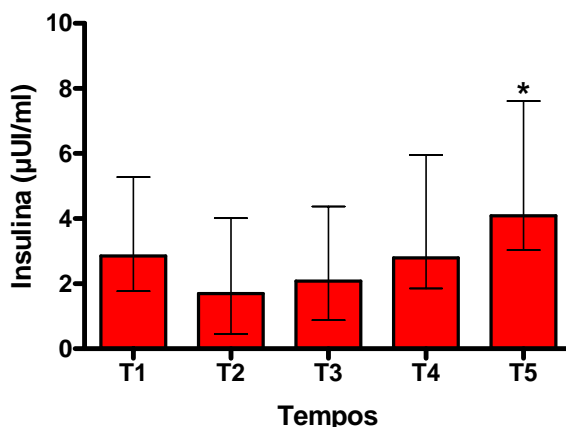


FIGURA 24 – Concentração sanguínea de insulina mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina. Para comparar os diferentes tempos, no grupo L-alanil-glutamina, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Houve uma alteração, Teste de Friedman: $P = 0,0165$. * $P < 0,05$: $T5 > T2$ (teste de Dunn). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 crianças.

4.6. Concentrações plasmáticas de proteína “C” reativa - PCR

Avaliando-se a concentração plasmática da PCR mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, observa-se uma semelhança dos dados até o T4. No T5, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TABELA 06).

TABELA 06 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea da proteína C reativa mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	
T1	3,160	2,900 – 3,200	3,160	2,900 – 3,160	0,6805
T2	3,160	2,900 – 3,160	3,160	2,900 – 3,160	0,9267
T3	3,160	2,900 – 3,160	3,160	2,900 – 3,160	0,5807
T4	3,160	3,160 – 4,100	3,160	3,160 – 3,160	0,5185
T5	8,400	4,100 – 11,900	3,600	3,160 – 5,050	0,0037 (**)

Observando-se as concentrações de PCR nos grupos Controle e L-alanil-glutamina, constatou-se aumento em T5 do grupo Controle em relação ao T5 do grupo L-alanil-glutamina (** $P = 0,0037$), estatisticamente significante, correspondendo a 12 horas após a operação (FIGURA 25).

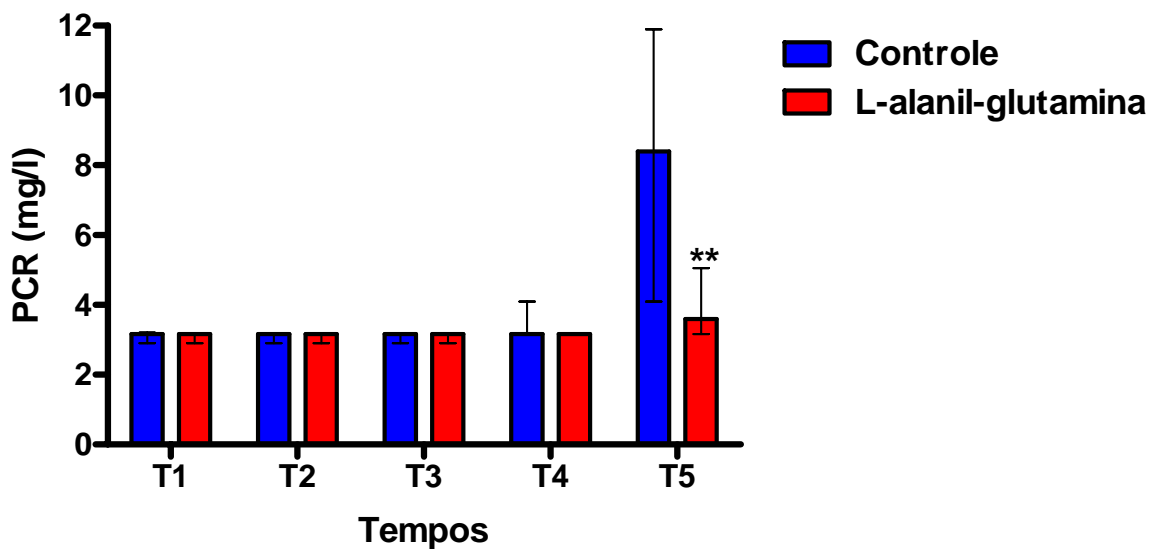


FIGURA 25 – Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) provenientes das medições efetuadas nos dois grupos estudados.

Quando se observa a evolução temporal da concentração de PCR apenas no grupo Controle, constata-se aumento no T5, 12 horas após a operação, em relação a todos os outros tempos (FIGURA 26).

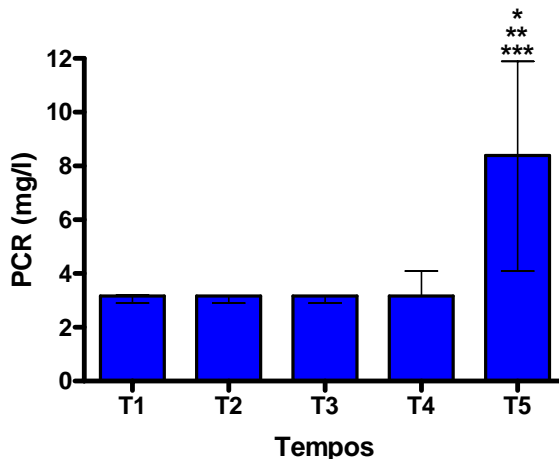


FIGURA 26 – Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Na comparação dos tempos do grupo Controle houve um aumento significativo no T5, 12 horas após a operação, quando comparado com os outros tempos. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman: $P < 0,0001$. * $P < 0,05$: T5 > T4; ** $P < 0,01$; T5 > T1; *** $P < 0,001$: T5 maior que T2 e T3 (Teste de Dunn).

Para o grupo L-alanil-glutamina, na evolução temporal da concentração plasmática de PCR, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os tempos avaliados (FIGURA 27).

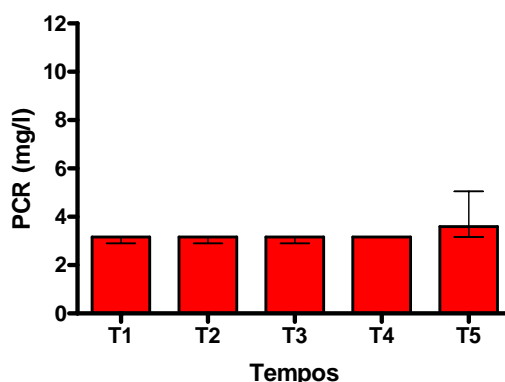


FIGURA 27 – Quantificação da proteína C reativa (PCR) nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo L-alanil-glutamina. Os dados das 15 crianças envolvidas neste estudo foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) relativas as medições efetuadas. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Embora o teste de Friedman tenha evidenciado diferenças estatisticamente significantes entre os tempos ($P < 0,0001$), o teste de comparações múltiplas de Dunn não revelou diferenças significantes entre os tempos quando avaliados dois a dois

4.7. Concentrações plasmáticas da interleucina 6 (IL-6)

Avaliando a concentração plasmática de Interleucina-6 mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (TABELA 07).

TABELA 07 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sangüínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	
T1	0,000	0,000 – 2,266	1,888	0,559 – 5,295	0,1282
T2	0,000	0,000 – 2,140	0,000	0,000 – 1,316	0,6466
T3	0,625	0,000 – 2,153	0,559	0,000 – 2,757	0,8796
T4	20,472	11,637 – 27,780	19,317	11,670 – 24,048	0,4307
T5	22,129	9,721 – 33,225	22,177	11,157 – 33,407	1,0000

Observando-se as concentrações de IL-6 entre os grupos Controle e L-alanil-glutamina, não houve diferença estatisticamente significativa (FIGURA 28).

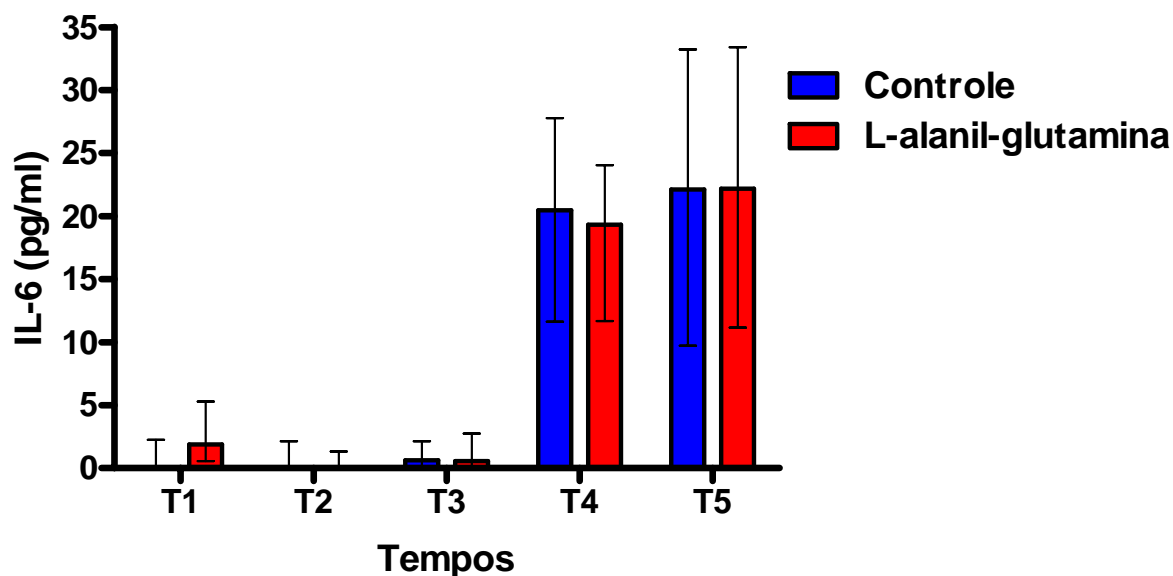


FIGURA 28 – Concentração sanguínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos Controle e Glutamina nos diversos tempos avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças de ambos os grupos.

Na comparação entre os tempos do grupo Controle, houve aumento significativo nos tempos T4 e T5, após o trauma cirúrgico, em relação à T1, T2 e T3 (FIGURA 29).

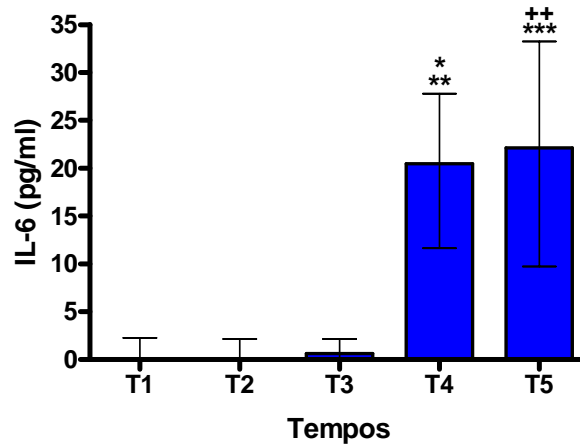


FIGURA 29 – Concentração sanguínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças do grupo Controle. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman: $P < 0,0001$. * $P < 0,05$: T4 > T1; ** $P < 0,01$: T4 maior que T2 e T3; ++ $P < 0,01$: T5 > T1; *** $P < 0,001$: T5 maior que T2 e T3 (Teste de Dunn). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças.

Na comparação entre os tempos do grupo L-alanil-glutamina, também houve aumento significativo no tempos T4 e T5, após o trauma cirúrgico, em relação à T1, T2 e T3 (Figura 30).

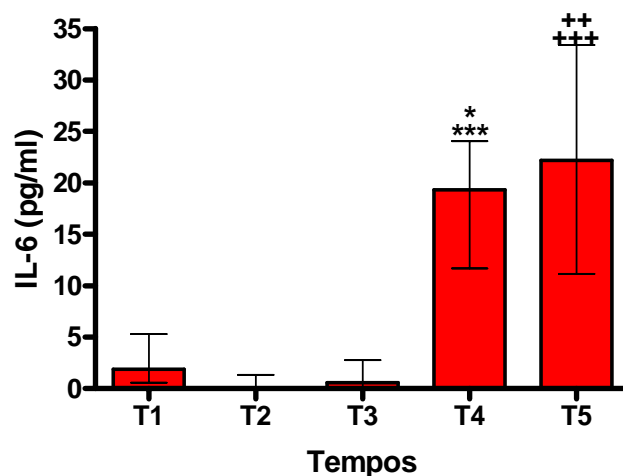


FIGURA 30 – Concentração sanguínea de interleucina 6 (IL-6) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nos sujeitos do grupo L-alanil-glutamina. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de

comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman: $P < 0,0001$. * $P < 0,05$: T4 maior que T1 e T3; *** $P < 0,001$: T4 > T2 ; ++ $P < 0,01$: T5 maior que T1 e T3; +++ $P < 0,001$: T5 > T2 (Teste de Dunn).

4.8. Concentrações plasmáticas da interleucina 10 (IL-10)

Na análise da concentração plasmática de Interleucina-10 mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 crianças do grupo Controle e 15 crianças do grupo L-alanil-Glutamina, foram observados, em muitos tempos, valores “zero”. Isso é o que pode ser visto nos dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (TABELA 08).

TABELA 08 – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo interquartil</i>	
T1	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,693	0,5974
T2	0,000	0,000 – 0,712	0,000	0,000 – 6,219	0,3870
T3	0,523	0,000 – 2,869	0,432	0,000 – 4,506	0,8783
T4	0,537	0,000 – 4,506	0,000	0,000 – 8,905	0,9823
T5	0,000	0,000 – 0,693	0,000	0,000 – 7,113	0,7009

Observando-se as concentrações da IL-10 nos grupos Controle e L-alanil-glutamina, constatou-se um comportamento similar, não sendo, pois, verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados, quando foi feita a comparação entre os dois grupos. Verificaram-se valores “zero” em muitos pacientes, de ambos os grupos (FIGURA 31).

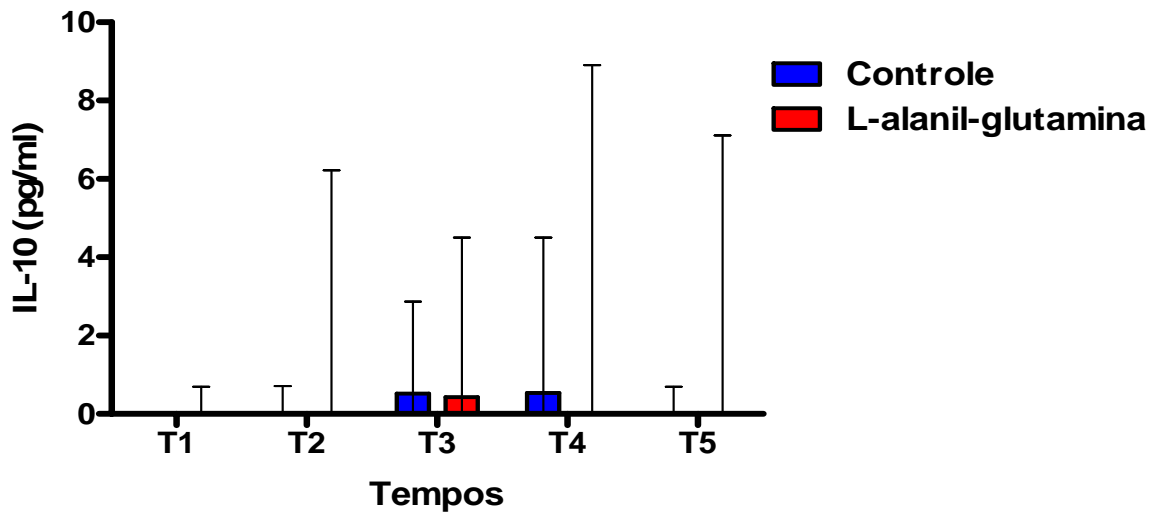


FIGURA 31 – Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas crianças dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos Controle e L-alanil-glutamina nos diversos tempos avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças de ambos os grupos.

Analisando a evolução temporal da concentração de IL-10 apenas no grupo Controle, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tempos (FIGURA 32).

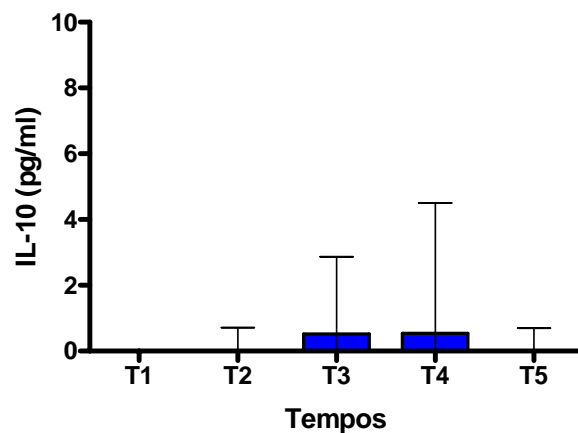


FIGURA 32 – Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas 15 crianças do grupo Controle. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram verificadas diferenças estatisticamente

significantes: $P = 0,6059$ (teste de Friedman). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças.

Quando se observa a evolução temporal da concentração de IL-10 no grupo L-alanil-glutamina, não foi constatada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tempos (FIGURA 33).

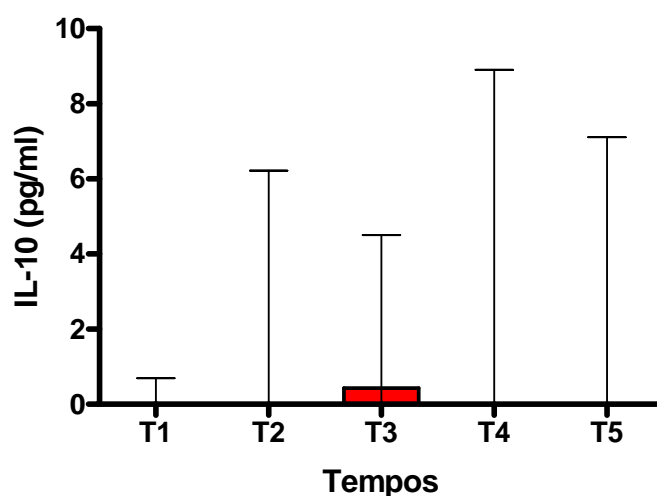


FIGURA 33 – Concentração sanguínea de interleucina 10 (IL-10) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 nas 15 crianças do grupo Glutamina. Para comparar os diferentes tempos, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes: $P = 0,7337$ (teste de Friedman). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 crianças.

5. DISCUSSÃO

No Brasil, a incidência das fissuras lábio-palatais é de, aproximadamente, um para cada 650 crianças nascidas vivas (GRASIOZI; SALGADO; CASTILHO, 2000).

No mundo, as estatísticas evidenciam que a incidência das fissuras lábio-palatais podem afetar aproximadamente um a dois indivíduos em cada mil nascimentos (TRINDADE; SILVA FILHO, 2007). Embora não existam dados estatísticos da incidência no Ceará, estima-se que o Estado apresente uma elevada incidência, o que pode ser demonstrado pelo grande número de pacientes cadastrados (ultrapassando 3.000) no HIAS - Hospital Infantil Albert Sabin, desde janeiro de 1997 até outubro de 2007 (HOSPUB – sistema de cadastro de pacientes do HIAS). Este fato se explica pelo baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), apresentado pelas cidades do interior do Estado, uma vez que o aparecimento de fissuras lábio-palatais também está relacionado com as deficiências nutricionais.

Os homens são mais atingidos que as mulheres, apresentando prevalência em torno de 60%, enquanto que, nas mulheres, a prevalência tende a declinar para 40% (FREITAS *et al.*, 2004). Dentre as palatoplastias agendadas no HIAS, a prevalência maior está nas crianças do sexo masculino. Por este motivo, neste estudo foram escolhidos os homens.

Das crianças selecionadas para estes estudo, foi conseguida homogeneização dos grupos Controle e L-alanil-glutamina, com relação ao sexo, a idade, o peso e a os critérios da ASA e, com isso, foram diminuídos os vieses da pesquisa.

Na literatura revisada, não foi encontrado nenhum estudo em crianças portadoras de fissuras lábio-palatais, relacionando a utilização de glutamina com o estresse oxidativo, o metabolismo glicolítico e os parâmetros inflamatórios, conferindo ineditismo e importância ao presente estudo.

A glutamina é o aminoácido mais comumente encontrado no organismo, correspondendo a 25% dos aminoácidos livres (SOUBA *et al.*, 1990a; WILMORE,

2000; WILMORE, 2001), e vários estudos têm sido realizados com relação à segurança da sua administração.

A suplementação com glutamina a 20%, na dosagem de 3 a 3,5g/kg/dia por 10 dias não apresentou efeitos adversos significantes, quando administrados, parenteralmente, em crianças recém-nascidas e de baixo peso (POINDEXTER *et al.*, 2003; POINDEXTER *et al.*, 2004).

A nutrição enteral com suplementação de glutamina (0.3g/kg/dia), via oral, por 27 dias, em recém-nascidos diminuiu significativamente a morbidade por infecção (VAN DEN BERG *et al.*, 2005)

Nenhum efeito adverso de glutamina tem sido demonstrado, em humanos, quando administrada em doses de 50-60g/dia (GARLICK, 2001).

Ziegler *et al.* (1990) utilizaram doses orais de 0,3g/kg de glutamina. Nesta dose houve aumento proporcional nas concentrações de glutamina sanguínea e elevação dos aminoácidos sabidamente secundários ao metabolismo da glutamina (incluindo alanina, citrulina e arginina). Não houve nenhuma evidência de toxicidade clínica ou formação de metabólitos tóxicos (glutamato e amônia).

Nas crianças deste estudo, a glutamina foi administrada numa solução de 100 mL com o dipeptídeo L-alanil-glutamina a 20%, 0,5g/kg/dose (Dipeptiven®), Laboratório Fresenius Kabi Áustria GmbH, e Soro Fisiológico a 0,9%, de forma endovenosa, em bomba de infusão contínua, durante 03 horas, antes do procedimento cirúrgico. Esta dose equivale a 0,33g/kg de glutamina, por período de tempo de 03 horas ou 0,11g/kg/hora de glutamina.

Em recente publicação, Ward *et al.* (2007) avaliaram a gravidade das mucosites nas crianças em tratamento quimioterápico, sendo administrada dose de 0.65g/kg/dia de glutamina, via oral, por 07 dias. Nenhum efeito adverso e/ou cumulativo atribuído à glutamina foi observado, sendo que a incidência e a gravidade das mucosites orais não foram reduzidas. A dose/dia utilizada por estes autores representou o dobro da utilizada no presente estudo.

Segundo Wilmore (2001) a suplementação com glutamina, em pacientes de cirurgia eletiva, atenuou o balanço negativo pós-operatório de nitrogênio, diminuindo a queda na concentração intracelular de glutamina na musculatura esquelética e auxiliando a síntese de proteína muscular. Além disso, a glutamina contribuiu para as alterações imunológicas benéficas para o paciente, além de ter

reduzido o tempo de permanência hospitalar em média de quatro dias. Apesar de mais estudos serem sugeridos, concluiu-se que efeitos benéficos foram observados nos pacientes que receberam a glutamina.

Déchelotte *et al.* (2006) concluíram que a nutrição parenteral suplementada com o dipeptídeo alanil-glutamina em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva estava associada com a redução de complicações infecciosas e melhor tolerância metabólica. Segundo PARIMI e KALHAN (2007), estudos com crianças têm mostrado alguns efeitos benéficos como no metabolismo protéico e na ativação do sistema imune.

Nas crianças participantes deste estudo, embora não tenha sido analisado nenhum parâmetro clínico entre os grupos Controle e L-alanil-glutamina, todas as crianças evoluíram sem infecções no pós-operatório e todas receberam alta hospitalar 48 horas após a cirurgia.

Os radicais livres de oxigênio são continuamente gerados nas diferentes vias metabólicas e, dessa forma, capazes de interagir com diferentes biomoléculas e provocar dano celular. Entretanto, os organismos possuem poderosa rede de antioxidantes que os protege dos efeitos nocivos dos radicais livres. O estresse oxidativo é consequência de desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante de um organismo (UNAL *et al.*, 2001).

Os antioxidantes podem ser classificados por diferentes critérios, mas geralmente são divididos em enzimáticos e não enzimáticos (ALVES, 2004).

Dentre os antioxidantes não enzimáticos, destaca-se a glutathiona que é um tripeptídeo composto dos aminoácidos, glutamato, cisteína e glicina. A glutathiona, principalmente na sua forma reduzida (GSH), está presente na maioria das células e é o tiol (-SH) mais abundante no meio intracelular (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

A capacidade redutora da glutathiona está associada ao grupamento -SH, presente na cisteína. A glutathiona tem sido reconhecida como substrato para glutathiona-transferase e glutathiona-peroxidase, enzimas que catalizam as reações de detoxificação de compostos xenobióticos e da antioxidação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres (VANNUCCHI *et al.*, 1998; ALVES, 2004).

Nos traumas cirúrgicos, cirurgias abdominais eletivas, podem ser detectadas reduções das concentrações teciduais de glutathiona, associadas à redução da atividade da glutathiona sintetase, indicando diminuição na capacidade

de síntese de glutatona no tecido muscular esquelético, levando a aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo intracelular (LUO *et al.*, 1996; LUO *et al.*, 1998).

FLARING *et al.* (2003) demonstraram que a suplementação com glutamina endovenosa atenuou a depleção de glutatona no músculo esquelético em humanos após um trauma cirúrgico.

Na avaliação no plasma, a glutamina na dose de 45g/dia por 05 dias, via enteral, não apresentou vantagens significantes em pacientes com peritonites e trauma abdominal (KUMAR *et al.*, 2007).

Nas crianças do presente estudo, não foram observadas alterações estatisticamente significantes, quando avaliadas as concentrações de glutatona no plasma, comparando-se os períodos pré e pós-operatório das crianças que receberam L-alanil-glutamina com as crianças do grupo Controle, e nos períodos pré e pós-operatório dentro do mesmo grupo (FIGURA 13).

O estresse oxidativo, por meio da peroxidação lipídica, pode ser avaliado pela elevação no plasma das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (ALVES, 2004). A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (MDA) formado nesse processo. O MDA é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico (TBA), originando um composto de cor rosa. Esse composto, quando extraído da solução por um solvente orgânico (n-butanol), tem sua concentração determinada e expressa como uma das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (HALLIWELL; CHIRICO, 1993).

JUTKIEWICZ-SYPNIEWSKA *et al.* (2006) avaliaram o estresse oxidativo em crianças com queimaduras através da dosagem, no plasma, de TAC (Capacidade Antioxidante Total) e TBARS, mostrando que a concentração de TAC diminuiu significativamente nas crianças com queimaduras e a concentração de TBARS foi aumentado significativamente. Concluíram, então, que seria recomendável utilizar antioxidantes exógenos nestas crianças.

Glutamina, como suporte nutricional, tem importante papel como modulador da resposta imune, metabólica e inflamatória em recém-nascidos e crianças submetidas a tratamento cirúrgico (PIERRO, 2002).

A administração endovenosa de L-alanil-glutamina reduz as concentrações de TBARS no músculo isquêmico, indicando menor peroxidação lipídica. Contribui também para elevar as concentrações de glutatona, pelo

aumento da síntese deste tripeptídeo a partir da glutamina exógena, promovendo maior defesa contra o estresse oxidativo em pacientes com isquemia dos membros inferiores submetidos à revascularização distal (ALVES, 2003; ALVES, 2004).

Neste estudo, houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações de TBARS, quando se comparou as crianças do grupo Controle e L-alanil-glutamina no tempo basal T1 (0,027 [0,016-0,037] *versus* 0,021 [0,007-0,026]) (P = 0,0359). Esta diferença não foi observada nos tempos seguintes T2, T3, T4 e T5, não sendo, portanto, representativa (sem relevância clínica). É possível que um aumento no número de pacientes para ambos os grupos, aumentando o tamanho das amostras, possa reverter a significância encontrada, que os autores do presente trabalho não sabem como explicar (FIGURA 16).

A glicólise desempenha um importante papel na secreção de insulina estimulada pela glicose através do ciclo malato-aspartato (ROCHELEAU *et al.*, 2002). A velocidade de utilização dos carboidratos pela maioria das células é, na verdade, controlada pela secreção de insulina, através das células beta das ilhotas de *langerhans*, no pâncreas (GUYTON; HALL, 2002).

A suplementação com glutamina parenteral tem sido relatada como protetora do sistema imune, do sistema antioxidante, do metabolismo da glicose e da resposta proteica ao trauma (BONGERS; GRIFFITHS; MCARDLE, 2007).

Em estudo recente, Déchelotte *et al.* (2006) demonstraram que a nutrição parenteral suplementada com L-alanil-glutamina em pacientes críticos reduziu complicações infecciosas e melhorou a tolerância metabólica. A hiperglicemia foi menos freqüente e foi menor o número de pacientes que necessitaram de insulina.

Bakalar *et al.* (2006) observaram melhora na sensibilidade insulínica em pacientes de múltiplos traumas associada à suplementação parenteral do dipeptídeo alanil-glutamina.

A oferta de L-alanil-glutamina reduziu a glicemia arterial e venosa nos tempos de isquemia máxima e 15 minutos de reperfusão, caracterizando aumento da oxidação de glicose nos tecidos periféricos e no membro sujeito à isquemia/reperfusão, em pacientes com isquemia dos membros inferiores submetidos a revascularização distal (ALVES, 2004).

Neste estudo, não foram observadas alterações estatisticamente significantes, quando avaliadas as concentrações plasmáticas de glicose e insulina, quando comparadas nos períodos pré e pós-operatório as crianças que receberam L-alanil-glutamina com as do grupo Controle. Quando comparados os valores da glicose apenas nos pacientes do grupo Controle, nos períodos pré e pós-operatório, foi observado aumento estatisticamente significativo em T3 comparado ao T1 (136,467 +/- 49,915 *versus* 89,213 +/- 7,412) (P = 0,0127), evidenciando uma hiperglicemia pós-trauma (diabetes do estresse) (FIGURA 20). Quando comparados os valores da glicose nos pacientes do grupo L-alanil-glutamina, nos períodos pré e pós-operatório, foi observado aumento estatisticamente significativo em T4 comparado ao T1 (120,467 +/- 49,022 *versus* 90,867 +/- 7,210) (P = 0,0205), caracterizando também hiperglicemia pós-trauma (FIGURA 21).

Quando comparados os valores da insulina apenas nos pacientes do grupo Controle, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes (FIGURA 23). Quando comparados os valores da insulina nos pacientes do grupo L-alanil-glutamina, foi observado aumento estatisticamente significativo no T5 em relação ao T2 (1,695 [0,457-4,015] *versus* 4,09 [3,04-7,61]) (P = 0,0165) (FIGURA 24). A elevação plasmática da insulina pode ser devida à ação da glutamina sobre as células β pancreáticas aumentando a liberação de insulina (GAO *et al.*, 1999; GUYTON; HALL, 2002; BAKALAR *et al.*, 2006; CORLESS *et al.*, 2006; NEWSHOLME *et al.*, 2007).

Durante a coleta, 12 horas após a operação (T5), algumas crianças iniciaram a dieta líquida, visto que o protocolo de pesquisa não previa interferência na dieta pós-operatória. Este acontecimento interfere em melhor avaliação dos dados na pesquisa, com relação a glicose e a insulina, neste tempo.

Em pacientes vítimas de trauma, se observa importante depleção de glutamina na musculatura esquelética, e esta característica tem sugerido que diminuição na concentração de glutamina no plasma é acompanhada, em parte, de imunossupressão (NEWSHOLME; CALDER, 1997).

BOELEN *et al.* (2004), avaliando pacientes gravemente traumatizados, concluíram que o trauma foi associado com reduzida resposta de células do

sistema imune, correlacionando com baixa concentração de glutamina no plasma, além da produção de interleucina -10 significativamente mais baixa.

O mecanismo da suplementação com L-alanil-glutamina na reversão de algumas doenças pode ser devido ao suporte dado à mucosa intestinal, ao sistema imunológico, à biossíntese de glutatona e, como recentemente relatado, a um provável efeito regulatório mais abrangente devido à modificação da resposta inflamatória endógena. Esses mecanismos podem ser devido à atenuação da produção de mediadores pró-inflamatórios e ou a regulação de fatores antiinflamatórios, bem como ao seu papel na liberação de insulina pelo pâncreas (GAO *et al.*, 1999; NEWSHOLME, 2001; FLARING *et al.*, 2003).

Segundo SPITTLER *et al.* (2001) os monócitos e macrófagos representam a primeira linha de defesa do corpo humano contra a invasão de patógenos, sendo demonstrado, *in vitro*, que a função dos monócitos é dependente da presença adequada de glutamina.

Segundo ORREGO *et al.* (2005), ante um determinado estímulo, como o trauma, macrófagos ativados produzem Interleucina-6 (IL-6), a qual induz a síntese hepática de Proteína C Reativa (PCR). Uma das principais características da PCR é ser um bom parâmetro para a avaliação da resposta ao trauma pós-operatório, devido ao seu brusco aumento nos níveis plasmáticos imediatamente após a cirurgia (ACKLAND *et al.*, 2007).

Os valores da PCR aumentam logo após as primeiras horas do dano tissular, alcançando níveis máximos durante o segundo e o terceiro dia do pós-operatório e decrescendo progressivamente a partir desse momento, chegando em níveis normais dentro dos primeiros trinta dias posteriores à cirurgia. A medida sérica dos níveis de PCR pode ser usada para a detecção precoce de complicações cirúrgicas (HIND; PEPYS, 1984; ORREGO *et al.*, 2005).

O nível plasmático de PCR no pré-operatório está relacionado com o prognóstico pós-operatório de permanência no hospital e complicações pós-operatórias, sendo que os pacientes com taxas mais baixas da PCR (< 03mg/l) apresentaram melhor prognóstico (ACKLAND *et al.*, 2007).

A PCR foi o melhor indicador de infecção, revelando-se confiável, principalmente naqueles casos que apresentaram infecção tardia, em recém-nascidos, sendo a primeira prova a se mostrar alterada (VAZ *et al.*, 1998).

As interleucinas são produzidas no local da inflamação e nem sempre podem ser detectadas na circulação. Consequentemente, a produção nos tecidos não mantém correlação com a concentração de interleucinas no plasma (SGARBI; SILVA JÚNIOR; HUNGRIA NETO, 2006).

A combinação de Interleucina-6/PCR apresentou acurácia para o diagnóstico de sepse, em recém-nascidos. A avaliação destes testes ao longo dos dias refletiu a evolução clínica dos recém-nascidos (CECCON et al., 2006).

A suplementação parenteral de glutamina teve efeito benéfico na diminuição da produção sistêmica de IL-6, após operações abdominais, e os níveis mais baixos de IL-6 provavelmente melhoram o balanço de nitrogênio nesses pacientes (LIN et al., 2005).

Ao se avaliar os parâmetros dos mediadores inflamatórios nas crianças deste estudo, foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores da PCR no tempo T5, entre os grupos Controle e L-alanil-glutamina, sendo que no grupo L-alanil-glutamina não houve aumento significativo da PCR em nenhum dos tempos mensurados e no grupo Controle houve elevação da PCR plasmática (3,6 [3,160-5,05] versus 8,4 [4,1-11,9]) (P = 0,0037) (FIGURA 25).

Apesar da elevação da IL-6, nos tempos T4 e T5, em ambos os grupos, em relação aos tempos T3, T4 e T5 (FIGURA 28), e sendo esta citocina a principal sinalizadora para a síntese hepática da PCR, as concentrações desta proteína de fase aguda mostraram-se significativamente menores nas crianças recipientes de L-alanil-glutamina, caracterizando redução do processo inflamatório no tempo 12 horas de pós-operatório. Para a IL-10, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum grupos e dos tempos (FIGURA 31).

Vários trabalhos correlacionam PCR ao trauma cirúrgico e relatam que, quanto mais baixa a PCR no pós-operatório, mais rápida a recuperação e melhor o prognóstico (HIND; PEPYS, 1984; VAZ et al., 1998; ORREGO et al., 2005; ACKLAND et al., 2007).

O uso de nutracêuticos visando proteção antioxidante ou redução da resposta inflamatória ao trauma deve ser investigado. Há necessidade de mais trabalhos clínicos randomizados visando esclarecer o benefício desta estratégia nutricional e se tal suplementação modifica morbidade e mortalidade.

6. CONCLUSÃO

1. A administração de L-alanil-glutamina em pacientes portadores de fissuras lábio-palatais submetidos à palatoplastia não influencia no estresse oxidativo e na peroxidação lipídica tampouco interfere no controle glicêmico.

2. A administração de L-alanil-glutamina em pacientes portadores de fissuras lábio-palatais submetidos à palatoplastia reduz as concentrações plasmáticas de proteína C reativa, proteína de fase aguda, caracterizando redução da resposta inflamatória induzida pelo trauma cirúrgico.

7. REFERÊNCIAS

ACKLAND, G. L.; SCOLLAY, J. M.; PARKS, R. W.; DE BEAUX, I.; MYTHEN, M. G. Pre-operative high sensitivity C-reactive protein and postoperative outcome in patients undergoing elective orthopaedic surgery. **Anaesthesia**, v. 62, p. 888-894, 2007.

ALBERS, S.; WERNERMAN, J.; STEHLE, P.; VINNARS, E.; FURST, P. Availability of amino acids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: Kinetic evaluation of L-alanyl-glutamine and glycyl-L-tyrosine. **Clin. Sci. (Lond)**, v. 75, n. 5, p. 463-468, 1988.

ALVES, M. A.; GUIMARÃES, S. B.; DIAS, D. A.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos da L-alanil-glutamina sobre os parâmetros bioquímicos do sangue e do rim no rato submetido à isquemia/reperfusão do membro pélvico. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 6, p. 445-449, 2005.

ALVES, W. F.; GUIMARÃES, S. B.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Repercussões da L-alanil-glutamina sobre as concentrações de lactato e lactato desidrogenase (LDH) em pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores submetidos a revascularização distal. **Acta Cir. Bras.**, v. 18, n. 3, p. 209-215, 2003.

ALVES, W. F. **Efeitos da L-alanil-glutamina sobre as concentrações sanguíneas e teciduais *in vivo* de metabólitos e enzimas em pacientes com isquemia dos membros inferiores submetidos a revascularização distal.** Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, 2004.

BAKALAR, B.; DUSKA, F.; PACHL, J.; FRIC, M.; OTAHAL, M.; PAZOUT, J.; ANDEL, M. Parenterally administered dipeptides alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. **Crit. Care Med.**, v. 34, n. 2, p. 381-386, 2006.

BARBOSA, R. C. C. **Alterações metabólicas em ratos queimados após uso de L-glutamina e L-alanil-L-glutamina.** Tese de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, 2004.

BARBOSA, R. C. C.; GUIMARÃES, S. B.; VASCONCELOS, P. R. C.; CHAVES, C. R.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos metabólicos da glutamina em ratos submetidos à queimadura por água fervente (escaldadura). **Acta Cir. Bras.**, v. 18, n. 6, p. 527-533, 2003.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. **Am. J. Physiol.**, v. 271, n. 5, (pt. 1), p. 1424-1437, 1996.

BERGMEYER, H. U. **Methods of Enzymatic Analysis**. Academic Press 2nd. Ed., p.1205-1214, 1985.

BEZERRA FILHO, J. E.; GUIMARÃES, S. B.; CHAVES, C. R.; QUEIROZ, D. A. F.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos da L-alanil-glutamina *in vivo* sobre o rim e sobre as concentrações sanguíneas de glicose, piruvato e lactato em ratos submetidos à isquemia renal unilateral seguida de reperfusão. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v. 17, n. 4, p. 122-125, 2002.

BOELEN, P. G; FONK, J. C. M; HOUDIJK, A. P.J; SCHEPER, R. J; HAARMAN, H. J. TH. M; MEIJER, S; VAN LEEUWEN, P. A. M; VON BLOMBERG-VAN DER FLIER, B. M. E. Primary immune response to keyhole limpet haemocyanin following trauma in relation to low plasma glutamine. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 136, p. 356-364, 2004.

BONGERS, T.; GRIFFITHS, R. D.; MCARDLE, A. Exogenous glutamine: The clinical evidence. **Crit. Care Med.** v. 35, suppl. 9, p. 545-552, 2007.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde. Resolução N°. 196/96 **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de outubro de 1996. Seção 1, p. 21082-21085.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde. Resolução N°. 251/97 **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 de agosto de 1997. Seção 1, p. 21117.

CAMPOS, A. B.; SILVA, L.F.G.; MARINHO, L. E.; CHAVES, C. R.; MARTINS, M. C. R.; QUEIROZ, D. A. F. LEITÃO FILHO, P. R.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos da L-alanil-glutamina sobre a concentração *in vivo* de metabólitos da via glicolítica durante a isquemia-reperfusão de intestino delgado em ratos *wistar*. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.** V. 15, n. 2, p.63-66, 2002.

CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B.; NOGUEIRA, C. S. **Tratado de Anestesiologia**, SAESP - 6ª edição, Editora Atheneu, v. 2, 2007, 2200p.

CAPELOZZA FILHO, L.; CAVASSAN, A. O.; SILVA FILHO, O.G. Avaliação do crescimento craniofacial em portadores de fissuras transforame incisivo unilateral. Estudo transversal. **Rev. Bras. Cir.**,v. 77, n. 2, p. 97-106, 1987a.

CAPELOZZA FILHO, L.; MIRANDA, E.; ALVARES, A. L. G.; ROSSATO, C.; VALE, D. M. V.; JANSON, G. R. P.; BELTRAMI, L. E. R. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras labiopalatinas. **Rev. Bras. Cir.**, v. 77, n. 4, p. 223-230, 1987b.

CECCON, M. E. J. R; VAZ, F. A. C; DINIZ, E. M. A; OKAY, T. S. Interleucina – 6 e proteína C reativa no diagnóstico de sepsis tardia no recém-nascido. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 52, n. 2, p. 79-85, 2006.

CERQUEIRA, M. N.; TEXEIRA, S. C.; NARESSI, S. C. M.; FERREIRA, A. P. P. Ocorrência de fissuras labiopalatais na cidade de São José dos Campos-SP. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.8, n.2, p. 161-6, 2005.

CONN, E. E.; STUMPF, P. k. **Regulação metabólica**. In: Introdução à Bioquímica. São Paulo: Edgar Blucher, 2^a ed, c. 13, p. 462-480, 1998.

CORLESS, M; KIELY, A.; MCCLENAGHAN, N. H.; FLATT, P. R.; NEWSHOLME, P. Glutamine regulates expression of key transcription factor, signal transduction, metabolic gene, and protein expression in a clonal pancreatic β -cell line. **Journal of Endocrinology**, v. 190, p. 719-727, 2006.

CREMIM, J. D.; FLEMING, S. E. Glycolysis is a source of pyruvate for transamination of glutamine amino nitrogen in jejunal epithelial cells. **Am. J. Physiol.**, v. 272, p. 575-588, 1997.

DÉCHELOTTE, P.; HASSELMANN, M.; CYNOBER, L.; ALLAOUCHICHE, B.; COEFFIER, M.; HECKETSWEILER, B.; MERLE, V.; MAZEROLLES, M.; SAMBA, D.; GUILLOU, M.; PETIT, J.; MANSOOR, O.; COLAS, G.; COHENDY, R.; BARNOUD, D.; CZERNICHOW, P.; BLEICHNER, G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. **Crit. Care Med.**, v. 34, n. 3, p. 598-604, 2006.

DIVINO FILHO, J. C.; BÁRÁNY, P.; STEHLE, P.; FURST, P.; BERGSTROM, J. Free amino-acid levels simultaneously collected in plasma, muscle and erythrocytes of uraemic patients. **Nephrol. Dial Transplant.** v. 12, p. 2239-2248, 1997.

DORF, D. S.; CURTIN, J. W. Early cleft palate repair and speech outcome. **Plast. Reconstr. Surg.** v. 70, n. 1, p. 74-79, 1982.

DORIA FILHO, U. **Introdução à bioestatística: para simples mortais**. 3^a ed. Negócio Editora, São Paulo, 2001, 158p.

DUARTE, P.S. **Definição de conduta na investigação de doença coronária obstrutiva utilizando teoria de conjuntos fuzzy aplicada a dados clínico-epidemiológicos, ergométricos e cintilográficos**. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2004.

DUMARESQ, D. M. H. **Avaliação dos efeitos metabólico e oxidativo em cirurgia cardíaca pediátrica: influência da técnica anestésica**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006. 87f.

DUSKA, F.; FRIC, M.; PAZOUT, J.; WALDAUF, P.; TUMA, P.; PACHL, J. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine. **Growth Horm IGF Res.** v. 18, n. 1, p. 82-87, 2008

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FLARING, U. B.; ROOYACKERS, O. E.; WERNERMAN, J.; HAMMARQVIST, F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. **Clin. Sci. (Lond.)**, v. 104, n. 3, p. 275-282, 2003.

FOX, A. D.; KRIPKE, S. A.; DE PAULA, J.; BERMAN, J. M.; SETTLE, R. G.; ROMBEAU, J. L. Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, v. 12, n. 4. p. 325-231, 1988.

FREITAS, J. A. S.; DALBEN, G. S.; SANTAMARIA JÚNIOR, M.; FREITAS, P. Z. Current data on the characterization of oral clefts in Brazil. **Braz. Oral Res.**, v. 18, n. 2, p. 128-33; 2004.

FURLOW, L. T. Experience with the furlow double-reversing z-plasty for cleft palate repair. **Plast. Reconstr. Surg.** v. 77, n. 4, p. 575-576, 1986.

GAO, Z. Y.; LI, G.; NAJAFI, H.; WOLF, B. A.; MATSCHINSKY, M. F. Glucose regulation of glutaminolysis and its role in insulin secretion. **Diabetes**, v. 48, n. 8, p. 1535-1542, 1999.

GARCÍA-DE-LORENZO, A.; ZARAZAGA, A.; GARCÍA-LUNA, P. P.; GONZALEZ-HUIX, F.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, J.; MIJÁN, A.; QUECEDO, L.; CASIMIRO, C.; USÁN, L.; LLANO, J. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. **Nutrition**, v. 19, p. 805-811, 2003.

GARLICK, P. J. Assessment of the safety of glutamine and others amino acids. **J. Nutr.**, v. 131, p. 2556-2561, 2001.

GORLIN, R. J.; COHEN, M. M; HENNEKAM, R. M. C. **Syndromes of the head and neck**. Fourth Edition. Oxford University Press, Inc. New York, Chapter 20, p. 850-876, 2001.

GRAS, G.; PORCHERAY, F.; SAMAH, B.; LEONE, C. The glutamate-glutamine cycle as na inducible, protective face of macrophage activation. **J. Leukoc. Biol.**, v. 80, p. 1067-1075, 2006.

GRAZIOSI, M. A. O. C.; SALGADO, M. A. C.; CASTILHO, J. C. M. Investigação epidemiológica em indivíduos portadores de fendas labiais e/ou palatinas. **Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos**, v. 3, n.1, jan/jun.,2000.

GRIFFITHS, R. D. Glutamine: establishing clinical indications. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Met. Care**, v. 2, p. 177-182, 1999.

GUIMARÃES FILHO, A.; GUIMARÃES, S. B.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos metabólicos da oferta endovenosa de L-alanil-

glutamina no sangue e fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v.19,n. 2, p. 54-58, 2004.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica.** 10ª ed. Rio de Janeiro, R. J., Editora Guanabara Koogan S. A., 2002, 973p.

HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance. **Am. J. Clin. Nutr.**,v. 57, suppl. 5, p. 715-724, 1993.

HASENBOEHLER, E.; WILLIAMS, A.; LEINHASE, I.; MORGAN, S. J.; SMITH, W. R.; MOORE, E. E.; STAHEL, P. F. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. **World Journal of Emergency surgery**, v. 1, n. 19, p. 1-7, 2006.

HIND, C. R. H.; PEPYS, M. B. The role of serum C-reactive (CRP) measurement in clinical practice. **Int. Med.**, v. 5 p.112-51, 1984.

HUANG, E-Y.; STEPHEN, W. L.; CHONG-J, W.; HUI-C. C.; LI-M, S.; FU-M, F.; SHYH-A, Y.; HSUAN-C, H.; CHING-Y, H. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucosites: A pilot randomized trial. **Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.**, v. 46, n. 3, p. 536-539, 2000.

HUNDAL, H. S.; RENNIER, M. J.; WATT, P. W. Characteristics of acid, basic and neutral amino acid transport in perfused rat hind limb. **J. Physiol. I.** (Lond.), v. 408, p. 93-104, 1989.

JENSEN, G. L.; MILLER, R. H.; TALABISKA, D. G.; FISH, J.; GIANFERANTE, L. A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 4, p. 615-621, 1996.

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, n. 5,p. 759-67, 2005.

JUTKIEWICZ-SYPNIEWSKA, J.; ZEMBRON-LACNY, A.; PUCHALA, J.; SZYSZKA, K.; GAJEWSKI, P. Oxidative estress in burnt children. **Adv. Med. Sci.**,v. 51, p. 316-320, 2006.

KAPLAN, E. N. Cleft palate repair at 3 month? **Ann. Plast. Surg.**, n. 7, p.719, 1981.

KARNER, J.; ROTH, E.; OLLENSCHLAGER, G.; FURST, P.; SIMMEL, A.; KARNER, J. Glutamine – containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. **Surgery**, v. 106, n. 5, p. 893-900, 1989.

KLIMBLERG, V. S.; SOUBA, W. W.; DOLSON, D. J.; SALLOUM, R. M.; HAUTAMAKI, R. D.; PLUMLEY, D. A.; MENDENHALL, W. M.; BOVA, F. J.; KHAN, S. R.; HACKETT, R. L. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. **Cancer**, v. 66,n. 1, p. 62-68, 1990.

KREBS, H. **Glutamine metabolism in the animal body**. In: Glutamine: metabolism, enzymology and regulation. Ed. Mora J & Palacios R. New York, p. 319-329, 1980.

KREYMAN, K. G.; BERGER, M. M.; DEUTZ, N. E. P.; HIESMAYR, M.; JOLLIET, P.; KAZANDJIEV, G.; NITENBREG, G.; VAN DEN BERGHE, G.; WERNERMAN, J. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Intensive care. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 210-223, 2006.

KUMAR, S.; KUMAR, R.; SHARMA, S. B.; JAIN, B. K. Effect of oral glutamine administration on oxidative stress, morbidity and mortality in critically ill surgical patients. **Indian J. Gastroenterol.**, v. 26, p. 70-73, 2007.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COXX, M. M. **Principles of Biochemistry**. 4ª edition. Part II: Bioenergetics and metabolism, W.H. Freeman and company, New York, p. 481-488, 2005.

LIN, M-T; KUNG, S-P; YEN, S-L; LIAW, K-Y; WANG, M-Y; KUO, M-L; LEE, P-H; CHEN, W-J. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition attenuates plasma interleukin-6 in surgical patients with lower disease severity. **World J. Gastroenterol.**, v. 11, n. 39, p. 6197-6202, 2005.

LOFFREDO, L. C. M.; FREITAS, J. A. S.; GRIGOLLI, A. A. G. Prevalência de fissuras orais de 1975 a 1994 no Brasil. **Rev. Saúde Pública**. v. 35, n. 6, p. 571-5, 2001.

LUO, J. L.; HAMMARQVIST, F.; ANDERSON, K.; WERNERMAN, J. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. **Ann. Surg.**, v. 223, n. 4, p. 420-427, 1996.

LUO, J. L.; HAMMARQVIST, F.; ANDERSON, K.; WERNERMAN, J. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue. **Am. J. Physiol.** v. 275, n. 38, p. E359-E365, 1998.

MARTINS, A. M. C. R. P. Metabolismo da glutamina na célula tumoral. **Arq. Inst. Biol.**, v. 70, n. 2, p. 231-237, 2003.

MC CORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 159-163, 1985.

MILLER, A. L. Therapeutic consideration of L-glutamine. A review of the literature. **Alternative Medicine Review**, v. 4, n. 4, p. 239-248, 1999.

MONLLEÓ, I. L.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V. L. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 5, p. 913-922, maio, 2006.

NEWSHOLME, E. A.; CALDER, P. C. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. **Nutrition**, V. 13, n. 7/8, p. 728-730, 1997.

NEWSHOLME, P. Why is L-Glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, post injury, surgery or infection? **J. Nutr.** v.131, p. 2515s-2522s, 2001.

NEWSHOLME, P; BENDER, K; KIELY, A; BRENNAN, L. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. **Biochem. Soc. Trans.** v. 35, pt. 5, p. 1180-1186, 2007.

O'DWYER, S. T.; SMITH, R. J.; HWANG, T. L.; WILMORE, D. W. Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, v. 13, n. 6, p 579-585,1998.

OLIVEIRA, R. G. **Black Book – manual de referência de pediatria**. 3ª edição, Black Book Editora Ltda. Belo Horizonte-MG, 2005, 640p

ORREGO, M. L.; PÉREZ, M. C.; PÉREZ, M. Y.; CHEYRE, J. E.; MARCONDES, R. P. Valores plasmáticos de proteína C reactiva em cirurgia ortopédica electiva. **Rev. Méd. Chile**, v. 133, p. 1341-1348, 2005.

OZAWA, T. O. **Avaliação dos efeitos da queiloplastia e palatoplastia primária sobre o crescimento dos arcos dentários de crianças com fissura transforame incisivo unilateral aos 5 ~ 6 anos de idade**. Tese. (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Araraquara. UNESP. Bauru, São Paulo, 2001.

PAES, A. T. Itens essenciais em bioestatística. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 71, n. 4, 1998.

PARIMI, P. S.; KALHAN, S. C. Glutamine supplementation in newborn infant. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 12, p. 19-25, 2007.

PAWLIK, T. M.; CARTER, E. A.; BODE, B. P.; FISCHMAN, A. J.; TOMPKINS, R. G. Central role of interleukin-6 in burn induced stimulation of hepatic amino acid transport. **Int. J. Mol. Med.**, v. 12, n. 4, p. 541-548, 2003.

PENG, X.; YAN, H.; YOU, Z.; WANG, P.; WANG, S. Effects of supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier fuction in severe burned patients. **Burns**, v. 30, p. 135-139, 2004.

PEREIRA, B. Radicais livres de oxigênio e sua importância para a funcionalidade imunológica. **Motriz**, v. 2, n. 2, p. 71-79, 1996.

PEREIRA, J. C. R.; PAES, A. T.; OKANO, V. Espaço aberto: Questões comuns sobre epidemiologia, estatística e informática. **Revista do IDPC**, São Paulo, v. 7, p. 2-16, 2000.

PIERRO, A. Metabolism and nutritional support in the surgical neonate. **J. Pediatr. Surg.**, v. 37, p. 811-822, 2002.

POINDEXTER, B. B.; EHRENKRANZ, R. A.; STOLL, B. J.; WRIGHT, L. L.; POOLE, W. K.; OH, W.; BAUER, C. R.; PAPILE, L-A.; TYSON, J. E.; CARLO, W. A.; LAPTOOK, A. R.; NARENDRAN, V.; STEVENSON, D. K.; FANAROFF, A. A.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; FINER, N. N.; LEMONS, J. A. Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 77, p. 737-743, 2003.

POINDEXTER, B. B.; EHRENKRANZ, R. A.; STOLL, B. J.; WRIGHT, L. L.; POOLE, W. K.; OH, W.; BAUER, C. R.; PAPILE, L-A.; TYSON, J. E.; CARLO, W. A.; LAPTOOK, A. R.; NARENDRAN, V.; STEVENSON, D. K.; FANAROFF, A. A.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; FINER, N. N.; LEMONS, J. A. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 113, n. 5, p. 1209-1215, 2004.

RANDALL, P.; LA ROSSA, D.; FAKHRACE, S. M.; COHEN, M. A. Cleft palate closure at three to seven months of age: a preliminary report. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.71, n. 5, p. 624-628, 1983.

RANDALL, P.; LA ROSSA, D.; SOLOMON, M.; COHEN, M. Experience with the Furlow double reversing Z-plasty for cleft palate repair. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.77, n. 4, p.567-574, 1986.

RENNIE, M. J.; MACLENNAN, P. A.; HUNDAL, H. S.; WERYK, B.; SMITH, K.; TAYLOR, P. M.; EGAN, C.; WATT, P. W. Skeletal muscle transport, intramuscular glutamine concentration, and muscle-protein turnover. **Metabolism**. v. 38, n. 8, suppl. 1, p. 47-51, 1989.

RENNIE, M. J.; TADROS, L.; KHOGALI, S.; AHMED, A.; TAYLOR, P. M. Glutamine transport and its metabolic effects. **J. Nutr.**,v. 124, p. 1503-1508, 1994.

RENNIE, M. J.; KHOGALI, S. E. O.; AHMED, A.; LOW, S. Y.; HUNDAL, H. S.; TAYLOR, P. M. Glutamine metabolism and transport in skeletal muscle and heart and their clinical relevance. **J. Nutr.**, v. 126, p. 1142-1149, 1996.

RENNIE, M. J.; BOWTELL, J. L.; BRUCE, M.; KHOGALI, S. E. O. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. **J. Nutr.**, v. 131, p. 2488-2490, 2001.

ROCHELEAU, J. V.; HEAD, W. S.; NICHOLSON, W. E.; POWERS, A. C.; PISTON, D. W. Pancreatic islet beta-cells transiently metabolize pyruvate. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 34, p. 30914-30920, 2002.

SALZMAN, A. L. Endotoxic notrosopenia. **Intensive Care Med.**, v. 24, n. 12, p.1239-1241,1998.

SAPIN, R. Review: insulin assays: previously known and new analytical features. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 3/4, p. 113-121, 2003.

SCISLOWSKI, P. W. D.; NIBLOCK, A.; LINDSY, Y. Glutamine stimulates glycogen synthesis in skeletal muscle. **Clin. Nutr.**, v 8, p 80, 1989.

SGARBI, M. W. M; SILVA JÚNIOR, B. A; HUNGRIA NETO, J. S. Importância da resposta inflamatória sistêmica no prognóstico dos pacientes politraumatizados. **Rev. Bras. Ortop.**, V. 41, n. 1/2, p. 1-6, 2006.

SOUBA, W. W.; HERSKOWITZ, K.; KLIMBERG, S.; SALLOUM, R. M.; PLUMLEY, D. A.; FLYNN, T. C.; COPELAND, E. M. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. **Ann. Surg.**, v. 211, n. 5, p. 543-549, 1990a.

SOUBA, W. W.; KLIMBERG, S.; PLUMLEY, D. A.; SALLOUM, R. M.; FLYNN, T. C.; BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. 3rd. The role of glutamine in maintain a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. **J. Surg. Res.**, v. 48, n. 4, p. 383-391, 1990b.

SOUBA, W. W.; SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine metabolism by intestinal tract. **J. Parent. Ent. Nutr.**, v 9, p 608-661, 1995.

SPINA, V.; LODOVICI, O. Classificação das fissuras lábio-palatais. Sugestão de modificação. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, v. 27, n. 1, p. 5-6, 1972.

SPITTLER, A.; SAUTNER, T.; GORNIKIEWICZ, A.; MANHART, N.; OEHLER, R.; BERGMANN, M.; FUGGER, R.; ROTH, E. Postoperative glycyL-glutamine infusion reduces immunosuppression: Partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. **Clinical Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 37-42, 2001.

STARK, R. B. Cleft palate. In: CONVERSE, J. M. **Reconstructive plastic surgery – The head and neck- Continued**. W. B. Saunders Company, Philadelphia. p. 1416-1429, 1968.

TORRES, J. M. S.; GUIMARÃES, S. B., VASCONCELOS, P. R. L.; MARTINS, M. C. R.; CHAVES, C. R.; VASCONCELOS, P. R. C. Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina em ratos submetidos à isquemia da pata traseira esquerda seguida de reperfusão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 1, p. 39-44, 2003.

TRINDADE, I. E. K.; SILVA FILHO, O. G. S. **Fissuras labiopalatinas: Uma abordagem interdisciplinar**. Livraria Santos Editora Ltda. São Paulo- SP, 2007. 337 p.

UNAL, S.; OZMEN, S.; DEMIR, Y.; YAVUZER, R.; LATIFOGLU, O.; ATABAY, K.; OGUZ, M. The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury. **Ann. Plast. Surg.**, v. 47, n. 4, p. 412-416, 2001.

VAN DEN BERG, A.; ELBURG, R. M.; WESTERBEEK, E. A. M.; TWISK, J. W. R.; FETTER, W. P. F. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight

infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: a randomized controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, p. 1397-1404, 2005.

VANNUCCHI, H.; MOREIRA, E. A. M.; CUNHA, D. F.; JUNQUEIRA-FRANCO, V. M.; BERNARDES, M. M.; JORDÃO-Jr, A. A. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 31, p. 31-44, 1998.

VARNIER, M.; LEESE, G. P.; THOMPSON, J.; RENNIER, M. J. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol.**, v. 269, n. 2 (pt. 1), p. 309-315, 1995.

VAZ, F. A. C.; CECCON, M. E. J.; DINÍZ, E. M. A.; VALDETARO, F. Indicadores imunológicos (IgM e Protína C-reativa) nas infecções neonatais. **Rev. Ass. Méd. Brasil**. v. 44, n. 3, p. 185-195, 1998.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Origem da vida**. In: Fundamentos de Bioquímica. 1ª ed. Porto Alegre, Artemed, p 4-21, 2000.

WARD, E.; SMITH, M.; HENDERSON, M.; REID, U.; LEWIS, I.; KINSEY, S.; ALLGAR, V.; BOWERS, D.; PICTON, S. V. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucosites in paediatric oncology patients. **Eur. J. Clin. Nutr.** 29 August 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728695?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>. Acesso em: 15 nov. 2007.

WILMORE, D. W. Metabolic response to severe surgical illness: Overview. **World J. Surg.**, v. 24, n. 06, p. 705-711, 2000.

WILMORE, D. W. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. **J. Nutr.**, v. 131 p. 2543s-2549s, 2001.

ZIEGLER, T. R.; BENFELL, K.; SMITH, J. R.; YOUNG, L. S.; BROWN, E.; FERRARI-BALIVIERA, E.; LOWE, D. K.; WILMORE, D. W. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. **JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.** v. 14, s. 4, p. 137-146, 1990.

ZIEGLER, T. R.; YUONG, L. S.; BENFELL, K.; SCHELTINGA, M.; HORTOS, K.; BYE, R.; MORROW, F. D.; JACOBS, D. O.; SMITH, R. J.; ANTTIN, J. H. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: A double-blind, randomized, controlled study. **Ann. Intern. Med.**, v. 116, n. 10, p. 821-828, 1992.

8 - Apêndices

Apêndice – A

Idade dos pacientes, em anos
Dados antes da análise estatística

GRUPO CONTROLE	GRUPO EXPERIMENTAL
2	2
8	5
9	10
10	6
3	5
5	3
7	5
8	8
10	8
2	3
5	4
4	5
7	5
5	4
5	7

Apêndice – B

***Peso, em Kg, dos pacientes
Dados antes da análise estatística.***

GRUPO CONTROLE	GRUPO EXPERIMENTAL
11	13
22	16
25	30
30	18
12	15
15	12
20	15
22	22
30	22
11	12
15	13
13	15
20	15
15	13
15	21

Apêndice – C

GLICOSE

Resultado, em mg/dl, da glicose, dados brutos antes da análise estatística

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
84	103	147	190	86,5	94	77	84	134	87
96,2	57,9	130	189	132	99	102	131	111	140
101	90	104	57,3	113	84	108	122	147	103
91	79	101	113	123	90	81	133	105	131
85	155	260	71	118	89	106	133	106	131
89	105	136	396	115	94	96	115	123	127
86	91	113	138	128	92	116	136	113	102
79	89	107	109	101	96	103	99	115	177
92	101	117	113	138	77	101	104	120	107
74	78	118	80	110	91	88	123	76	99
99	98	145	102	93	85	64	78	82	74
84	85	98	79	75	105	86	118	124	88
94	117	247	123	124	80	153	84	66	126
95	97	107	101	95	95	99	119	280	119
89	98	117	137	154	92	86	99	105	102

C - Grupo controle

E - Grupo experimental

Apêndice – D

PCR

Resultado, em mg/l, da PCR, dados brutos antes da análise estatística

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
2,9	10,6	10,3	28,1	53	2,9	2,9	2,9	4,5	9
13,1	2,9	2,9	2,9	8,4	2,9	2,9	2,9	2,9	4,1
2,9	2,9	2,9	3,3	11,7	2,9	2,9	2,9	2,9	3,6
4	3,2	3,1	4,6	11,9	2,9	2,9	2,9	2,9	3,4
3,2	2,9	2,9	4,1	14,4	3,16	3,16	3,16	3,16	15,4
2,9	2,9	2,9	2,9	4,1	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16
2,9	2,9	2,9	3,7	10,3	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16
2,9	2,9	2,9	2,9	7,2	3,16	3,16	3,16	14,3	3,16
3,16	3,16	3,16	3,16	3,81	7,29	5,78	5,19	5,23	6,77
3,16	3,16	3,16	3,16	7,14	3,16	3,16	3,16	3,16	3,96
15,5	13,7	13,7	9,98	17,1	3,16	3,16	3,16	3,16	5,05
3,16	3,16	3,16	3,16	10,3	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16
3,16	3,16	3,16	3,16	4,29	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16
3,16	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16	3,16
3,16	3,16	3,16	3,16	4,05	3,16	3,16	3,16	3,16	3,66

C - Grupo controle

E - Grupo experimental

Apêndice – E

INSULINA

Resultado, em $\mu\text{UI/ml}$, da insulina, dados brutos antes da análise estatística

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0,28	1,57	4,05	20,15	4,38	1,01	0,2	1,27	6,14	3,26
0,2	0,2	1,27	4,62	10,11	2,05	1,69	2,73	3,11	6,29
1,79	0,91	0,44	7,31	6,89	11,33	2,39	5,5	2,81	4,34
5,81	1,2	6,02	9,19	8,65	6,85	4	2,11	0,2	3,14
7,41	1,9	5,61	0,83	1,87	2,73	1,64	2,05	1,55	14,03
0,2	2,56	0,21	7,83	2,93	2,91	0,65	1,1	1,95	3,07
4,77	0,6	1,8	34,33	17,74	2,03	5,28	4,38	5,89	2,95
0,77	1,75	2,49	3,92	4,92	4,99	1,7	4,37	6,96	31,82
6,1	1,8	2,95	3,62	16,85	4,31	4,06	1,89	2,78	7,09
0,2	0,83	1,75	3	0,86	6,14	0,51	0,19	2	3,84
0,46	0,2	0,2	0,86	4,59	0,19	0,19	0,19	2,13	1,03
1,18	3,72	5,13	2,7	2,77	0,2	0,3	2,2	68,7	7,7
4,07	7,28	4,14	2,36	3,01	3,71	18,56	5,09	0,88	7,58
1,36	0,86	1,1	0,2	0,52	2,8	1,8	0,2	3,3	2,4

C - Grupo controle

E - Grupo experimental

Apêndice – F

GLUTATIONA

Resultado, em $\mu\text{mol/ml}$, da glutationa, dados brutos antes da análise estatística

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
17,08	9,313	11,643	19,69	6,083	17,77	16,49	14,94	17,687	15,26
6,76	6,407	7,31	29,223	7,117	13,71	19,14	13,773	16,133	12,87
46,257	10,413	9,057	7,117	8,18	17,75	18,88	15,26	18,333	9,428
42,603	15,39	10,867	11,19	12,387	16,49	15,273	13,807	12,257	14,907
10,64	15,843	10,09	10,283	17,783	37,143	26,283	16,07	14,26	27,187
16,553	18,363	13,387	12,257	16,23	17,71	15,26	15,583	28,997	12,16
16,91	17,04	18,623	15,713	12,513	16,91	22,793	20,52	17,427	29,353
14,197	16,49	13,097	16,49	14,13	33,15	20,11	11,59	29,583	11,287
5,193	4,66	37,547	37,47	36,807	28,06	29,16	31,083	26,493	33,087
23,02	32,877	14,89	28,643	29,127	30,063	16,83	25,46	26,653	28,933
42,653	21,953	23,133	28,287	20,62	10,187	40,36	23,537	34,523	7,857
22,663	34,313	29,013	30,097	6,767	44,61	50,987	39,843	24,44	19,963
3,433	47,243	24,31	25,767	7,327	34,057	31,323	36,77	36,447	25,7
29,013	9,88	4,403	16,553	3,853	4,223	2,657	2,817	3,173	9,88
21,987	21,223	7,247	34,397	21,067	5,79	11,003	6,243	26,217	18,15

C - Grupo controle

E - Grupo experimental

Apêndice – G

T-BARS

Resultado, em $\mu\text{molMDA/ml}$, da TBARS, dados brutos antes da análise estatística

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0,037	0,024	0,019	0,011	0,001	0,02	0,011	0,025	0,005	0,004
0,101	0,082	0,026	0,029	0,093	0,004	0,012	0,016	0,014	0,013
0,37	0,026	0,024	0,024	0,023	0,025	0,024	0,028	0,028	0,027
0,035	0,027	0,026	0,024	0,022	0,003	0,01	0,024	0,011	0,015
0,021	0,008	0,01	0,006	0,026	0,007	0,004	0,011	0,016	0,024
0,016	0,018	0,024	0,033	0,056	0,021	0,009	0,018	0,019	0,016
0,027	0,02	0,046	0,032	0,038	0,023	0,014	0,009	0,018	0,02
0,044	0,023	0,001	0,024	0,021	0,004	0,011	0,037	0,042	0,058
0,026	0,026	0,026	0,019	0,032	0,032	0,087	0,036	0,05	0,057
0,009	0,061	0,019	0,021	0,007	0,033	0,03	0,076	0,037	0,026
0,017	0,008	0,034	0,02	0,008	0,033	0,059	0,033	0,085	0,006
0,037	0,009	0,027	0,029	0,036	0,026	0,008	0,106	0,021	0,064
0,012	0,013	0,012	0,014	0,027	0,008	0,03	0,015	0,012	0,028
0,012	0,043	0,016	0,021	0,256	0,012	0,027	0,03	0,027	0,028
0,033	0,009	0,025	0,021	0,013	0,021	0,007	0,028	0,033	0,026

C - Grupo controle

E - Grupo experimental

Apêndice – H

IL-1

Resultado em pg/ml da Interleucina-1, dados brutos antes de análise estatística.

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0	0	0	0	0	83,948	0	38,071	0	0
0	0	4,934	0	0	0	0	0	2,394	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6,397	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	70,176	40,984	0	0	4,934	0	0	0	6,397
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	14,776	17,745	0	0	0
2,918	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	8,084	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	8,084	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C - Grupo controle

E - Grupo L-alanil-glutamina

Apêndice – I

IL-6

Resultado em pg/ml da Interleucina-6, dados brutos antes de análise estatística.

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0	0	0	22,225	43,373	15,444	2,392	12,428	23,876	0
0	24,726	21,792	35,698	46,392	0	0	0	22,891	33,407
2,266	8,464	2,153	3,983	8,708	2,979	0	0	26,346	29,751
0	0	0	31,653	27,509	1,384	0	0	19,317	22,177
75,424	5,317	4,738	20,472	9,721	1,888	0	0	21,21	38,355
0	0	5,958	11,637	23,83	0	0	0	18,285	10,882
0	2,14	0	26,84	16,351	1,94	0	0	12,737	16,791
0	0	0	13,745	22,129	0,625	0,71	0,71	7,109	6,653
0,855	0	0,625	9,995	8,737	0,559	0	0,559	35,253	32,871
1,167	0	0,575	19,607	17,737	2,22	0	0	24,048	43,501
20,944	0,707	1,102	19,401	39,912	8,98	1,316	2,757	11,67	11,157
0,641	0,74	1,036	27,78	33,225	5,295	8,122	17,988	7,238	12,009
3,343	0,608	1,085	36,372	1,837	8,431	1,935	6,455	24,857	36,271
0	0	0	24,958	29,844	0,509	0,658	1,036	7,238	13,07
0	0	0	9,461	13,015	0,74	0	1,118	19,09	25,109

C - Grupo controle

E - Grupo L-alanil-glutamina

Apêndice – J

IL-10

Resultado em pg/ml da Interleucina-10, dados brutos antes de análise estatística.

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0	0	7,722	4,506	9,67	0	10,974	9,098	11,701	0
0	0	0	0	10,974	0	0	4,506	3,792	9,48
0	0	2,228	0	0	0	0	0	0	0
0	0,712	0,801	0,823	0	0	0	0	0	0
0	1,334	1,78	0,712	0	0,823	0	0	0,712	17,517
0	0	0	0	0	0,801	7,318	1,958	8,905	7,113
0	0	0	0	0	21,066	1,886	4,06	23,398	2,552
1,646	0	0	0,757	0	0,452	25,657	34,895	15,703	15,288
2,869	0	0	6,219	0,523	0,636	6,219	12,528	0,65	4,897
33,654	28,793	17,337	18,142	19,137	0,636	0,466	0	0	0
0	0	0	0	0	0,693	0	0,432	0	0
0	0	0,523	0	0	0	0	0,565	0	0
0	0	8,444	10,306	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3,772	0,735	2,869	0,537	0,693	0	0	0	0	0

C - Grupo controle

E - Grupo L-alanil-glutamina

Apêndice – K

TNF

Resultado em pg/ml do TNF, dados brutos antes de análise estatística.

T01- C	T02 - C	T03 - C	T04 - C	T05- C	T01- E	T02- E	T03- E	T04- E	T05- E
0	0	0	0	0	0	0	0,671	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	2,736	0	0	0	0	0	0	0	0
0,836	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,862	0	0	0	0	0	6,055	5,132	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5,645	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C - Grupo controle

E - Grupo L-alanil-glutamina

Apêndice – M

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PACIENTE VOLUNTÁRIO OBJETO DA PESQUISA

NOME: _____
 DATA DE NASCIMENTO: _____ GÊNERO _____
 ENDEREÇO: _____
 NATURALIDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 IDENTIDADE: _____ TELEFONES: _____
 CPF: _____

REPRESENTANTE LEGAL: _____
 NATUREZA DA REPRESENTAÇÃO: _____
 DATA DE NASCIMENTO: _____ GÊNERO: _____
 ENDEREÇO: _____
 NATURALIDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 IDENTIDADE: _____ TELFONES: _____
 CPF: _____

REPRESENTANTE LEGAL: _____
 NATUREZA DA REPRESENTAÇÃO: _____
 DATA DE NASCIMENTO: _____ GÊNERO: _____
 ENDEREÇO: _____
 NATURALIDADE: _____ PROFISSÃO: _____
 IDENTIDADE: _____ TELFONES: _____
 CPF: _____

Declaro que fui esclarecido detalhadamente sobre o projeto de pesquisa intitulado: “ *O impacto da glutamina no estresse oxidativo no controle glicêmico e em parâmetros inflamatórios nos pacientes com fissura lábio-palatal*”. Declaro , também, que li e compreendi o texto à seguir:

A Criança (paciente voluntária objeto da pesquisa) , através de seus representantes legais, está sendo convidada à participar voluntariamente deste projeto de pesquisa, se você(s) aceitar(em), este não terá nenhum custo no seu

tratamento. Neste hospital a criança será acompanhado por médicos e dentistas, que farão o tratamento proposto da cirurgia de palatoplastia (do céu

da boca). Será dado à criança, sem nenhum custo para os seus responsáveis (representantes legais), um suplemento nutricional que ela tomará no soro, três horas antes da cirurgia. Este alimento não trará nenhum problema para a saúde da criança e não vai prejudicar o seu tratamento, pois seus efeitos são cientificamente estudados e comprovados em todo o mundo. Durante o internamento da criança será colhido sangue (05 ml em uma seringa, aproximadamente meia colher das de sopa, obtido pela veia com o acesso do soro, no braço), cinco vezes, nos seguintes horários: 03 horas antes da cirurgia, imediatamente antes da cirurgia, logo após a cirurgia, 06 horas após a cirurgia e 12 horas após a cirurgia . A coleta do sangue será feita para analisar o efeito do suplemento nutricional que será tomado, no período do projeto da pesquisa. A possibilidade de problemas pela coleta do sangue, é mínima como pequeno desconforto e dor , como é de conhecimento geral, por ser um procedimento rotineiro no dia a dia dos hospitais e laboratórios de análises clínicas.

No entanto, se a criança sentir qualquer tipo de desconforto, antes ou depois dos procedimentos, profissionais habilitados estarão a sua inteira disposição para solucionar o problema ou tirar suas dúvidas. No entanto, Você(s) representante(s) legal(is) da criança, poderá(ão) desistir de participar deste estudo, a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, bastando para isso informar, da maneira que achar conveniente, a sua desistência, sem que com isso o tratamento da criança seja interrompido. Não haverá nenhum tipo de pagamento pela participação da criança nesse estudo. Sentindo qualquer tipo de desconforto, em qualquer etapa do estudo, a criança será atendida imediatamente pelos profissionais habilitados do

hospital. Os dados referentes a criança serão sigilosos e privados, e a divulgação dos resultados visará apenas mostrar os possíveis benefícios obtidos pelo estudo, sendo que o(s) responsável(is) poderá(ão) solicitar informações, ao pesquisador (Sr. José Ferreira da Cunha Filho) e ao comitê de ética (órgão que regulamenta, fiscaliza e autoriza o estudo), nos telefones e endereços abaixo, durante todas as fases desse estudo, inclusive após a publicação.

Após ter lido o texto , aceito(amos) participar desse estudo.

Fortaleza,

Assinatura ou digital do(s) representante(s)

legal(is)_____

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

DECLARO, para fins de realização desse estudo, ter elaborado este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), cumprindo todas as exigências contidas nas alíneas acima elencadas e que obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do(s) responsável(is) acima qualificado(s) para a realização desta pesquisa.

Fortaleza,

José Ferreira da Cunha Filho (PESQUISADOR)

Endereço do pesquisador : rua Lauro Maia N.: 530, Bairro de Fátima , Fortaleza – CE. Telefone: 0xx85- 3226-3270 e 0xx85- 9994-5996

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa(CEP) do HIAS : 0xx85- 3101-4283

Apêndice – N

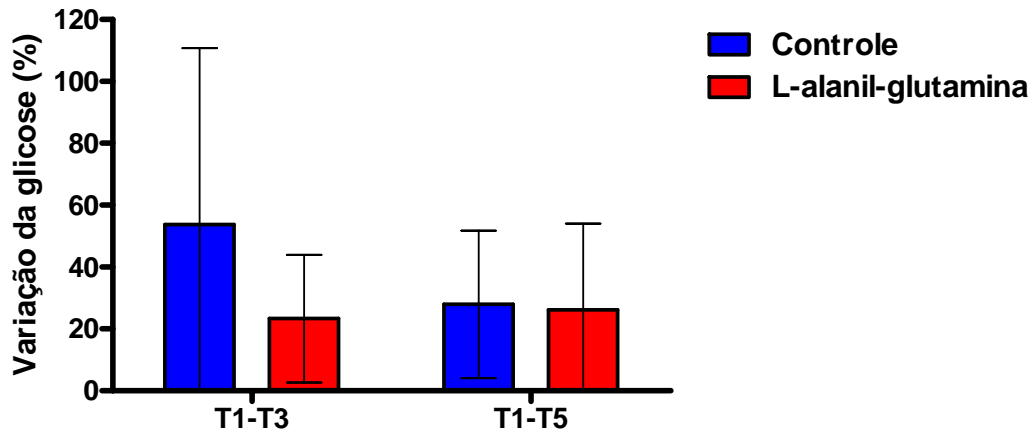


FIGURA – Variação na concentração sanguínea de glicose (ΔGLI), em termos percentuais, calculada nos tempos T3 e T5 em função da glicose medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta GLI = \frac{GLI(T_i) - GLI(T_1)}{GLI(T_1)} \cdot 100$$

onde $GLI(T_i)$ denota a glicose mensurada em T3 ou T5 e $GLI(T_1)$ corresponde à glicose verificada em T1.

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: $53,750 \pm 56,961$; L-alanil-glutamina: $23,312 \pm 20,675$; $P = 0,0618$) e T1-T5 (Controle: $27,919 \pm 23,862$; L-alanil-glutamina: $26,129 \pm 27,904$; $P = 0,8516$), não sendo constatadas diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – O

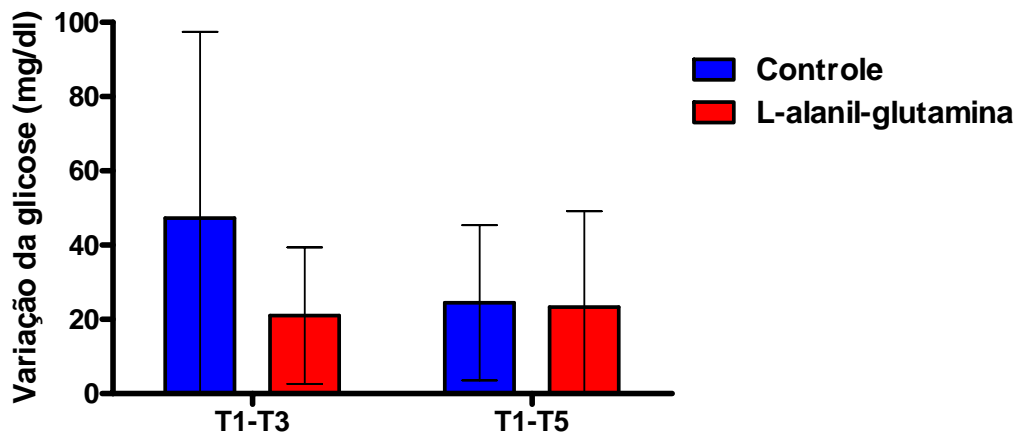


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de glicose (ΔGLI) calculada nos tempos T3 e T5 em função da glicose medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta GLI = GLI(T_i) - GLI(T_1)$$

onde $GLI(T_i)$ denota a glicose mensurada em T3 ou T5 e $GLI(T_1)$ corresponde à glicose verificada em T1.

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: 47,253 ± 50,203; L-alanil-glutamina: 21,000 ± 18,393; $P = 0,0675$) e T1-T5 (Controle: 24,487 ± 20,923; L-alanil-glutamina: 23,333 ± 25,753; $P = 0,8939$), não sendo constatadas diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – P

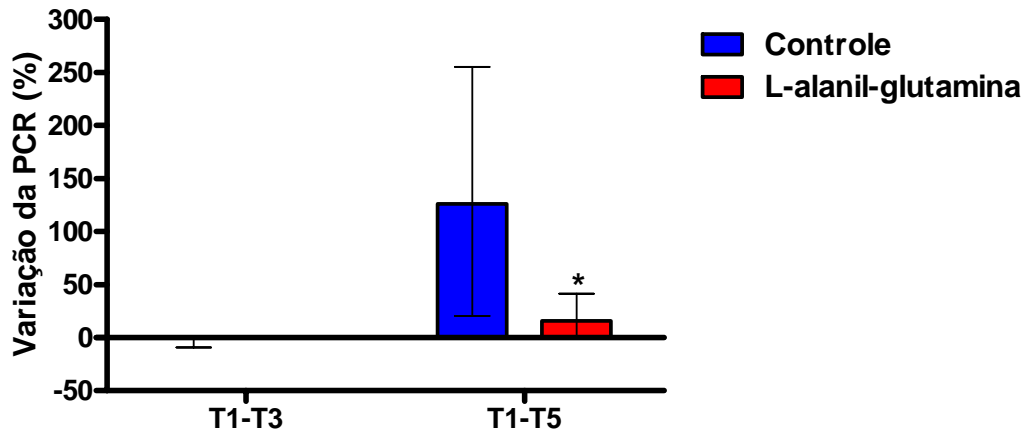


FIGURA – Variação da proteína C reativa (Δ PCR), em termos percentuais, calculada nos tempos T3 e T5 em função da PCR medida em T1, definida como o valor basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta PCR = \frac{PCR(T_i) - PCR(T_1)}{PCR(T_1)} \cdot 100$$

onde $PCR(T_i)$ denota a PCR mensurada em T3 ou T5 e $PCR(T_1)$ corresponde à PCR verificada em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: 0,000; -9,375 – 0,000; L-alanil-glutamina: 0,000; 0,000 – 0,000; $P = 0,4060$) e T1-T5 (Controle: 125,949; 20,570 – 255,172; L-alanil-glutamina: 15,823; 0,000 – 41,379; $*P = 0,0350$), sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa no intervalo T1-T5.

Apêndice – Q

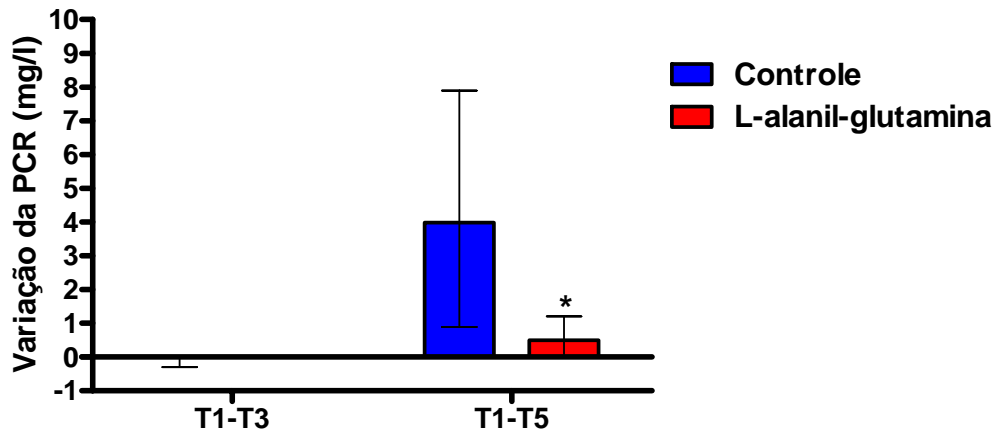


FIGURA – Variação da proteína C reativa (Δ PCR) calculada nos tempos T3 e T5 em função da PCR medida em T1, definida como o valor basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta PCR = PCR(T_i) - PCR(T_1)$$

onde $PCR(T_i)$ denota a PCR mensurada em T3 ou T5 e $PCR(T_1)$ corresponde à PCR verificada em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: 0,000; -0,300 – 0,000; L-alanil-glutamina: 0,000; 0,000 – 0,000; $P = 0,4060$) e T1-T5 (Controle: 3,980; 0,890000 – 7,900; L-alanil-glutamina: 0,500; 0,000 – 1,200; * $P = 0,0184$), sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa no intervalo T1-T5.

Apêndice – R

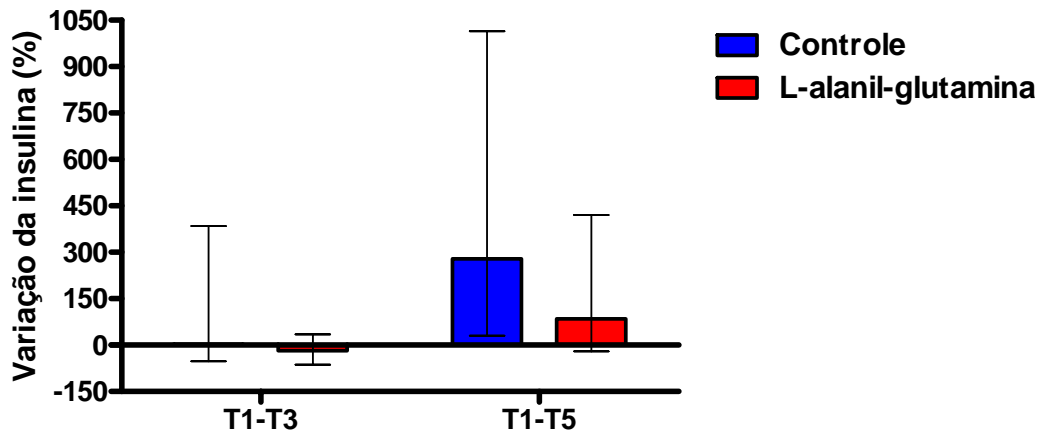


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de insulina (ΔINS), em termos percentuais, calculada nos tempos T1 e T5 em função da insulina medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta INS = \frac{INS(T_i) - INS(T_1)}{INS(T_1)} \cdot 100$$

onde $INS(T_i)$ denota a insulina mensurada em T1 ou T5 e $INS(T_1)$ corresponde à insulina verificada em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: 2,667; -52,860 – 384,810; L-alanil-glutamina: -18,667; -63,949 – 34,178; $P = 0,3012$) e T1-T5 (Controle: 278,412; 30,150 – 1014,620; L-alanil-glutamina: 84,407; -20,079 – 420,966; $P = 0,3012$), não evidenciando diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – S

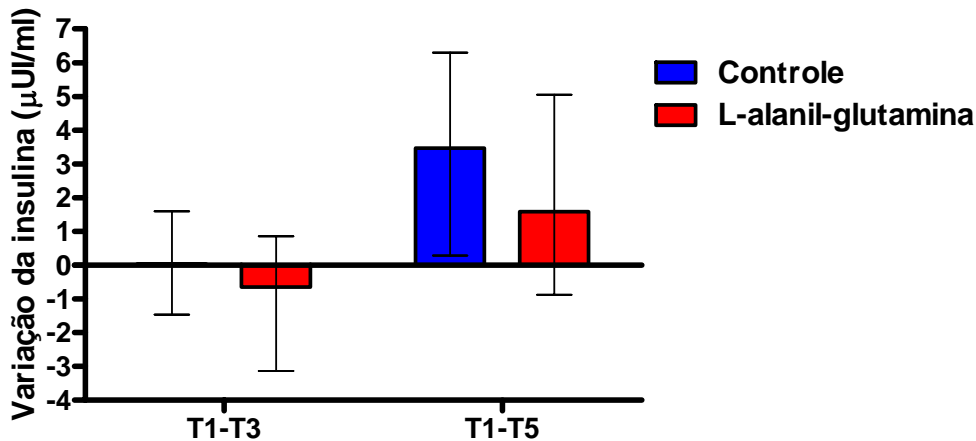


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de insulina (ΔINS) calculada nos tempos T1 e T5 em função da insulina medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta INS = INS(T_i) - INS(T_1)$$

onde $INS(T_i)$ denota a insulina mensurada em T1 ou T5 e $INS(T_1)$ corresponde à insulina verificada em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: 0,040; -1,463 – 1,593; L-alanil-glutamina: -0,650; -3,135 – 0,855; $P = 0,2413$) e T1-T5 (Controle: 3,470; 0,285 – 6,303; L-alanil-glutamina: 1,585; -0,875 – 5,055; $P = 0,4764$), não evidenciando diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – T

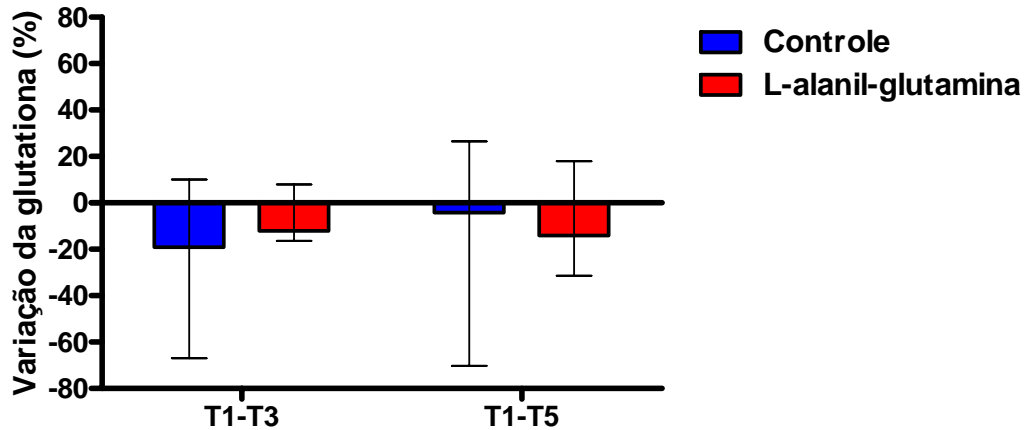


FIGURA – Variação na concentração sanguínea de glutatona (ΔGLU), em termos percentuais, calculada nos tempos T3 e T5 em função da glutatona medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta GLU = \frac{GLU(T_i) - GLU(T_1)}{GLU(T_1)} \cdot 100$$

onde $GLU(T_i)$ denota a glutatona mensurada em T3 ou T5 e $GLU(T_1)$ corresponde à glutatona verificada em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: -19,126; -67,040 – 10,130; L-alanil-glutamina: -12,010; -16,270 – 7,966; $P = 0,5069$) e T1-T5 (Controle: -4,184; -70,141 – 26,529; L-alanil-glutamina: -14,125; -31,338 – 17,915; $P = 0,7089$), não evidenciando diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – U

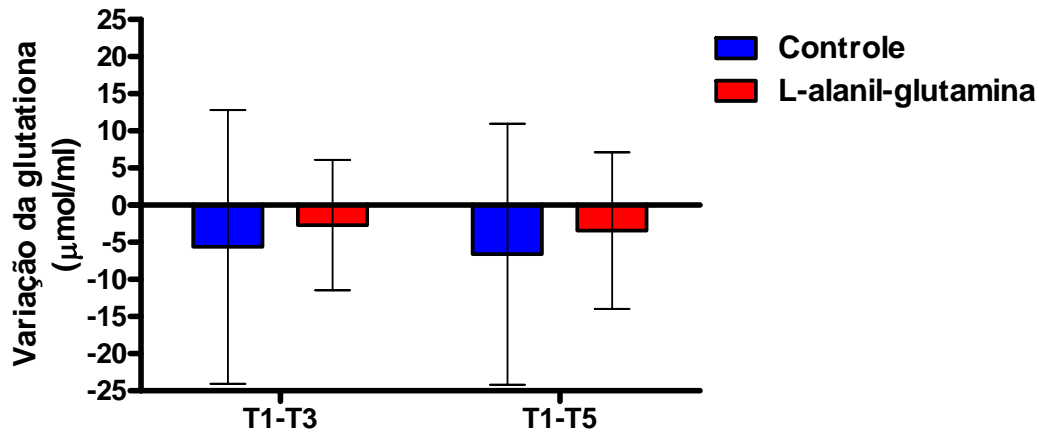


FIGURA – Variação na concentração sanguínea de glutatona (ΔGLU) calculada nos tempos T3 e T5 em função da glutatona medida em T1, definida como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta GLU = GLU(T_i) - GLU(T_1)$$

onde $GLU(T_i)$ denota a glutatona mensurada em T3 ou T5 e $GLU(T_1)$ corresponde à glutatona verificada em T1.

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: $-5,623 \pm 18,428$; L-alanil-glutamina: $-2,688 \pm 8,784$; $P = 0,5821$) e T1-T5 (Controle: $-6,59807 \pm 17,5769$; L-alanil-glutamina: $-3,440 \pm 10,549$; $P = 0,5555$), não evidenciando diferenças estatisticamente significantes.

Apêndice – V

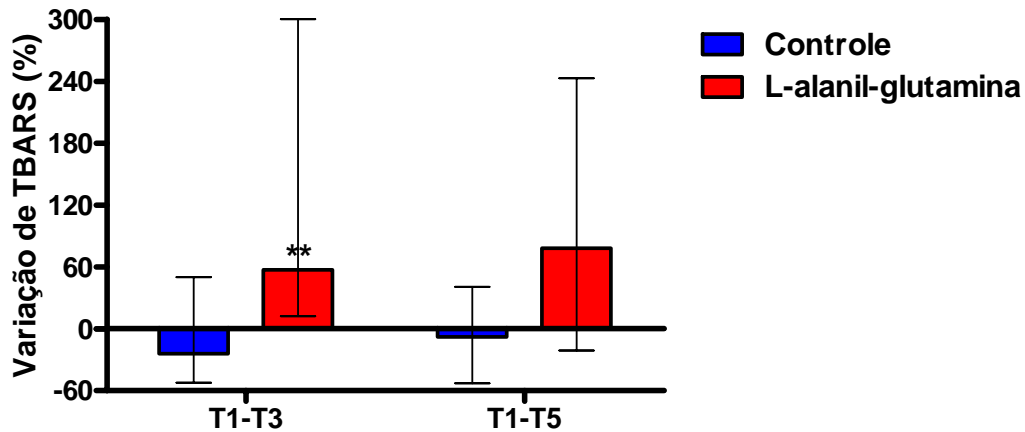


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de TBARS (Δ TBARS), em termos percentuais, calculada nos tempos T3 e T5 em função do valor de TBARS medido em T1, definido como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta TBARS = \frac{TBARS(T_i) - TBARS(T_1)}{TBARS(T_1)} \cdot 100$$

onde $TBARS(T_i)$ denota a concentração de TBARS mensurada em T3 ou T5 e $TBARS(T_1)$ corresponde ao valor de TBARS verificado em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: -24,242; -52,381 – 50,000; L-alanil-glutamina: 57,143; 12,000 – 300,000; **P = 0,0095) e T1-T5 (Controle -7,921; -52,941 – 40,741; L-alanil-glutamina: 78,125; -21,212 – 242,857; P = 0,1353), sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa no intervalo T1-T3.

Apêndice –W

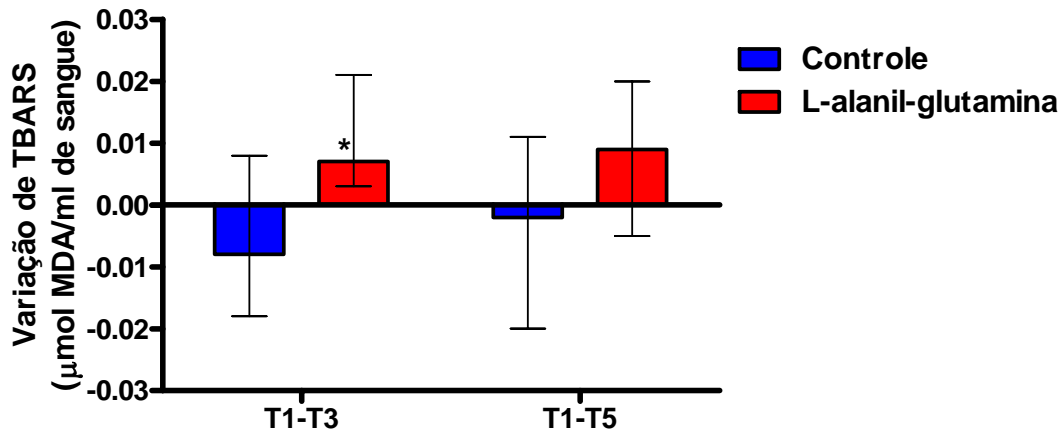


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de TBARS (Δ TBARS) calculada nos tempos T3 e T5 em função do valor de TBARS medido em T1, definido como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta TBARS = TBARS(T_i) - TBARS(T_1)$$

onde TBARS(T_i) denota a concentração de TBARS mensurada em T3 ou T5 e TBARS(T_1) corresponde ao valor de TBARS verificado em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos nos intervalos T1-T3 (Controle: -0,008; -0,018 – 0,008; L-alanil-glutamina: 0,007; 0,003 – 0,021; *P = 0,0143) e T1-T5 (Controle: -0,002; -0,020 – 0,011; L-alanil-glutamina: 0,009; -0,005 – 0,020; P = 0,1524), sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa no intervalo T1-T3.

Apêndice –X

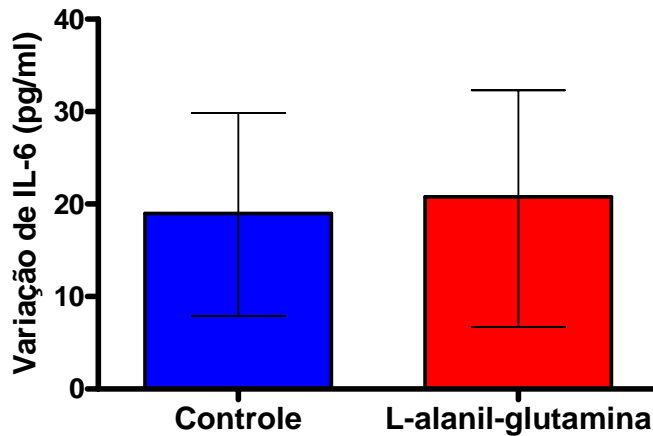


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de interleucina 6 ($\Delta IL6$) calculada no tempo T5 em função do valor de IL-6 medido em T1, definido como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta IL6 = IL6(T_5) - IL6(T_1)$$

onde $IL6(T_5)$ denota a concentração de IL-6 mensurada em T5 e $IL6(T_1)$ corresponde ao valor de IL-6 verificado em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle (18,968; 7,882 – 29,844) e L-alanil-glutamina (20,793; 6,714 – 32,312). O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos no intervalo T1-T5, não sendo constatada diferença estatisticamente significante ($P = 0,9669$).

Apêndice –Y

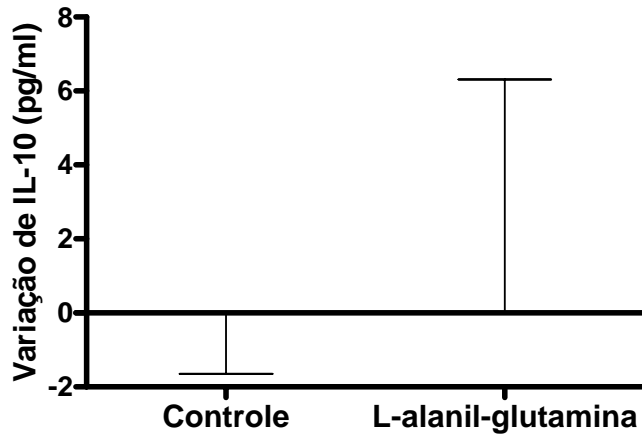


FIGURA – Variação da concentração sanguínea de interleucina 10 ($\Delta IL10$) calculada no tempo T5 em função do valor de IL-10 medido em T1, definido como a concentração basal, conforme a seguinte expressão:

$$\Delta IL10 = IL10(T_5) - IL10(T_1)$$

onde $IL10(T_5)$ denota a concentração de IL-10 mensurada em T5 e $IL10(T_1)$ corresponde ao valor de IL-10 verificado em T1.

Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 15 sujeitos dos grupos Controle (0,000; -1,646 – 0,000) e L-alanil-glutamina (0,000; 0,000 – 6,312). O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos no intervalo T1-T5, não sendo constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,2900$).

Apêndice –Z

TABELA – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sanguínea de interleucina 1 (IL-1) mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
T1	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 4,934	0,2989
T2	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	1,0000
T3	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	0,9720
T4	0,021	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–
T5	0,026	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–

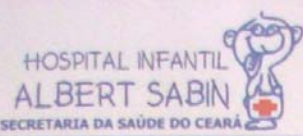

Apêndice –AA

TABELA – Valores da mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) da concentração sanguínea de TNF- α mensurada nos tempos T1, T2, T3, T4 e T5 em 15 sujeitos dos grupos Controle e L-alanil-glutamina. Dados analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

<i>Tempo</i>	<i>Controle</i>		<i>L-alanil-glutamina</i>		<i>Significância (valor P)</i>
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
T1	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–
T2	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	1,0000
T3	0,000	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–
T4	0,021	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–
T5	0,026	0,000 – 0,000	0,000	0,000 – 0,000	–

9 - Anexo

Anexo A

 <p>HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN SECRETARIA DA SAÚDE DO CEARÁ</p>	<p>HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN Rua Tertuliano Sales 544 – Vila União – Fortaleza – Ceará Fone/Fax: (85) 3101.4212 – 3101.4283</p>
Ofício Nº <u>38</u> /06	Fortaleza, 30 de maio de 2006
Registro no CEP: <u>51</u> /06	
Data da Aprovação: 29/05/06	
Pesquisador responsável: José Ferreira da Cunha	
Instituição / Serviço: Hospital Infantil Albert Sabin	
Título do Projeto: “O impacto da glutamina no estresse oxidativo no controle glicêmico e em parâmetro inflamatórios nos pacientes com fissuras lábio-palatais”.	
<p>Levamos ao conhecimento de V. S^a, que o Comitê de Ética em Pesquisa – COMEPE, do Hospital Infantil Albert Sabin – Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, aprovou o projeto supra.</p>	
<p> Dra. Ana Lúcia de Almeida Ramalho Coord^a. do Comitê de Ética em Pesquisa</p>	

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](#)