

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

KARLA PATRÍCIA PINTO DA SILVA AZEREDO

**A EFETIVIDADE DA SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES EM PACIENTES QUEIMADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE**

Maceió

2012

KARLA PATRÍCIA PINTO DA SILVA AZEREDO

**A EFETIVIDADE DA SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES EM PACIENTES QUEIMADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada, como requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição, à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Suzana Lima de Oliveira. Co-Orientador: Prof. Msc. Fabiano Timbó Barbosa.

**MACEIÓ
2012**

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 - 1767

- A993e Azeredo, Karla Patrícia Pinto da Silva.
A efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em
pacientes queimados : uma revisão sistemática com metanálise / Karla
Patrícia Pinto da Silva Azeredo. – 2020.
63 f. : il.
- Orientadora: Suzana Lima de Oliveira.
Co-orientadora: Fabiano Timbó Barbosa.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió,
2012.
- Bibliografia: f. 60-63.
1. Suplementos nutricionais. 2. Queimaduras. 3. Estresse oxidativo. 4.
Antioxidantes. 5. Metanálise. I. Título.

CDU: 612.39:615.279

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Siqueira
BR 134, km 14, Taboão dos Martins
Maceió-AL 57072-972
Fone/fax: 51 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

**"A EFETIVIDADE DA SUPLEMENTAÇÃO DE NUTRIENTES
ANTIOXIDANTES EM PACIENTES QUEIMADOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE"**

por

KARLA PATRÍCIA PINTO DA SILVA AZEREDO

A Banca Examinadora, reunida aos 30/07/2012, considera a
candidata **APROVADA**.

Profª Drª Suzana Lima de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Profª Drª Maria Lysete de Assis Bastos
Escola de Enfermagem
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

Profª Drª Terezinha da Rocha Almeida
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus filhos, João Rafael e Guilherme, que mesmo tão pequenos souberam, ao modo deles, compreender minhas ausências por noites e dias para chegarmos juntos a este momento. Vocês sempre me incentivarão a buscar o meu melhor.

Dedico a meus pais, Maria José e Eraldo, e a minha irmã, Katia, que sempre estiveram comigo, nas minhas decisões, nas minhas quedas e nas minhas vitórias. Ninguém nesse mundo sabe melhor que vocês dos obstáculos que passamos em nossas vidas e no quanto temos esperança e fé de que algo sempre melhor nos aguarda.

Ao meu marido Rafael que sempre acreditou na minha capacidade de estar aqui, reconstruindo o que por alguns anos deixei adormecido, mas que de algum modo me chamava de volta.

Amo vocês e tenham certeza que meu caminho foi muito mais suave porque vocês estavam comigo.

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço aos pacientes do Centro de Tratamento de Queimaduras/HGE que, em meio a tantos sofrimentos e esperança, serviram de estímulo a este projeto,

A Martha, Pró-reitora de Desenvolvimento Humano da UNCISAL, por acreditar na idéia do Mestrado Interinstitucional e defender a necessidade da capacitação profissional,

À Professora Suzana por ter aceitado meu convite na orientação, acreditando em um projeto novo também em sua vida, por sua torcida, preocupação durante minha caminhada e suas palavras de incentivo,

Às professoras Terezinha e Lysete que me acompanharam nas bancas de avaliação, orientando-me no desenvolvimento deste trabalho e torcendo por minha chegada,

A Denise amiga de todas as horas, que sempre esteve comigo nesta caminhada, pelo seu apoio nos nossos momentos difíceis e por estarmos juntas até o final,

Ao Fabiano Siqueira que me apresentou à proposta da Revisão Sistemática, pelos conselhos e sua ajuda durante o desenvolvimento desta,

Ao Professor Fabiano Timbó por sua colaboração na execução das etapas da revisão sistemática,

A Nassib Bueno que me ajudou no momento da metanálise,

Às nutricionistas do Hospital Escola Dr. Hέλvio Auto e do Hospital Geral do Estado Prof. Osvaldo Brandão Vilela, por reconhecerem a necessidade das minhas ausências na rotina, por acreditarem na minha capacidade e pelo incentivo,

E por fim aos meus colegas de mestrado turma 2010, pela amizade e carinho com que sempre me trataram,

Muito obrigada.

RESUMO

As queimaduras são lesões dos tecidos orgânicos causadas por trauma de origem física, química ou biológica, decorrente, por exemplo, da exposição a chamas, substâncias químicas, líquidos e superfícies quentes ou por ação de determinados animais e plantas. Entre os grupos mais susceptíveis aos riscos da queimadura estão os idosos (mulheres) e as crianças (homens). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), anualmente ocorrem 300.000 mortes no mundo decorrentes de queimaduras, 95% em países em desenvolvimento. Estima-se que, no Brasil, ocorram em torno de 1.000.000 de acidentes com queimadura, destes, apenas 10% dos pacientes procuram atendimento hospitalar, sendo o acidente por chama direta o maior responsável pelas internações. O tratamento destes pacientes sempre foi um grande desafio, tanto pela complexidade das lesões, quanto pela necessidade de cuidados intensivo e multidisciplinar. A agressão tecidual leva ao comprometimento da integridade e perda funcional da pele. Queimaduras maiores que 25% de Superfície Corporal Queimada (SCQ) cursam com respostas tanto local quanto sistêmica, promovendo produção exacerbada de radicais livres com inflamação intensa, dano tecidual e grande propensão à infecção, uma vez que há elevadas perdas de nutrientes antioxidantes pela diurese e maior ainda pela exsudação. Visando contribuir com a discussão do problema, esta dissertação apresenta duas partes: uma revisão da literatura com os principais aspectos fisiopatológicos das queimaduras, as principais variáveis determinantes da magnitude do catabolismo e o processo característico de instalação da inflamação sistêmica, que promove a manutenção do quadro de estresse oxidativo. Apresentam-se os principais sistemas de defesas antioxidantes, o envolvimento dos minerais e vitaminas nesta defesa, e o papel destes na melhora do quadro clínico, através de apresentação de pesquisas existentes na área. A segunda parte se refere a um artigo de resultados que objetivou avaliar a efetividade de suplementação de nutrientes antioxidantes, por meio de ensaios clínicos randomizados, categoria A ou B de sigilo de alocação. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise evidenciando a diminuição da taxa de infecção (especialmente da pneumonia) em adultos, quando suplementados, por via parenteral, com os minerais: cobre, zinco e selênio. Os dados para vitaminas ainda se apresentam inconclusivos para todas as faixas etárias.

Palavras-chave: Suplementação. Queimaduras. Estresse oxidativo. Antioxidantes. Metanálise.

ABSTRACT

Burns are injuries to the tissues caused by a physical, chemical or biological trauma, stemming, for example, from exposure to flames, chemicals, liquids, and hot surfaces or by the action of certain animals and plants. Among the most susceptible groups to the risks of sunburn are the elderly (women) and children (men). According to the World Health Organization (WHO), in the world, 300,000 deaths occur annually due to burns, 95% in developing countries. It is estimated that in Brazil, occur about 1,000,000 accidents with burning, and of these, only 10% of patients seek hospital care, the accident caused by direct flame is the most responsible for the admissions. The treatment of these patients has always been a great challenge, both by the complexity of the lesions and the need for intensive and multidisciplinary care. Aggression leads to impairment of tissue integrity and functional loss of the skin. Burns greater than 25% of Body Surface Burned course with both local and systemic response, promoting exacerbated production of free radicals with intense inflammation, tissue damage and high propensity to infection, since there is heavy loss of antioxidant nutrients by diuresis and increased further by exudation. To contribute to the discussion of the problem, this thesis has two parts: a literature review with key pathophysiological aspects, the main variables determining the magnitude of catabolism, the installation process of systemic inflammation, which promotes the maintenance of the oxidative stress; presents the major antioxidant defense system, the involvement of minerals and vitamins in this defense, and the role they have on improving the clinical, through presentation of research in the area. The second part refers to an article results that aimed to evaluate the effectiveness of supplementation of antioxidant nutrients through randomized clinical trials, category A or B for allocation concealment. For this purpose, we performed a systematic review and meta-analysis showing the decreased rate of infection (especially pneumonia) in adults, when supplemented by the parenteral route, with the minerals copper, zinc and selenium. Data for vitamins still an inconclusive for all age groups.

Keywords: Supplementation. Burns. Oxidative stress. Antioxidants. Meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma de execução da revisão sistemática.....	38
Figura 2- Fluxograma de seleção dos estudos componentes da revisão sistemática.....	42
Figura 3- Metanálise da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes no tempo de internação hospitalar de pacientes queimados.....	49
Figura 4- Análise da sensibilidade da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes no tempo de internação hospitalar de pacientes queimados.....	49
Figura 5- Metanálise da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes na taxa de infecção de pacientes queimados.....	50

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados..... 44
- Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados, segundo Escala de Jadad..... 48

LISTA DE SIGLAS

- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- SCQ** – Superfície Corporal Queimada
- CTQ** – Centro de Tratamento de Queimados
- CDC** – *Center for Disease Control and Prevention*
- TMB** – Taxa Metabólica Basal
- ATP** – adenosina trifosfato
- ERO** – Espécies Reativas de Oxigênio
- ERN** - Espécies Reativas de Nitrogênio
- SOD** – superóxido dismutase
- Cu²⁺** - cobre
- Zn²⁺** - zinco
- Mn²⁺**-manganês
- GPx** – glutathione peroxidase
- GR** – glutathione reductase
- GSH** – glutathione reduzida
- GSSG** – forma dimerizada da GSH
- O₂^{•-}** - ânion superóxido
- RO₂^{•-}** - radical peroxila
- LDL** – lipoproteína de baixa densidade
- UTI** – Unidade de Terapia Intensiva
- CRD** – *Center for Reviews and Dissemination*
- BMJ** – *British Medical Journal*
- SIRS** – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	10
2	REVISÃO	12
2.1	Estresse oxidativo não quadro das queimaduras.....	12
2.1.1	O processo da queimadura	12
2.1.2	Dano oxidativo e defesa antioxidante em pacientes queimados	17
3	ARTIGO DE RESULTADO	
	Suplementação de nutrientes antioxidantes no tratamento de queimaduras: uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálise	25
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
5	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO GERAL

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), anualmente ocorrem 300.000 mortes no mundo decorrentes de queimaduras, 95% em países em desenvolvimento. Estima-se que no Brasil anualmente ocorram em torno de 1.000.000 de acidentes com queimadura, apenas 10% destes pacientes procuram atendimento hospitalar, sendo que cerca de 2,5% chegam ao óbito por suas lesões (SANTOS *et al.*, 2009).

As queimaduras são feridas traumáticas, de origem térmica, química, radioativa, elétrica e por fricção, dentre outras (DEALEY, 2008); com repercussões sociais, econômicas, na saúde pública (LACERDA *et al.*, 2010) e emocionais. Pacientes queimados são caracterizados por elevado estresse oxidativo, intensa resposta inflamatória e longos meses de hipermetabolismo, sendo essas situações proporcionais à severidade da lesão (BERGER e SHENKIN, 2007), levando, portanto os casos mais graves à necessidade de tratamento especializado em Centro de Tratamento de Queimados (CTQ).

O estresse oxidativo promove alterações no equilíbrio dos antioxidantes endógenos enzimáticos, que tem como cofatores os minerais: cobre, zinco, selênio e manganês, e dos antioxidantes não enzimáticos (vitaminas C, E e o beta-caroteno). No quadro da queimadura, além desta redução sérica dos antioxidantes agravado pela redistribuição de líquidos, diluição secundária à fluidoterapia e ingestão inadequada, há também a diminuição em nível tecidual destes nutrientes por conta de perdas exsudativas via lesão durante balneoterapia, curativos e desbridamentos (BERGER, 2007), reforçando a redução do potencial de defesa orgânico.

O tratamento destes pacientes sempre foi um grande desafio, tanto pela complexidade das lesões, quanto pela necessidade de cuidados intensivo e multidisciplinar, envolvendo os mais diversos profissionais de saúde, como cirurgiões plásticos, clínicos, intensivistas, psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiros e auxiliares com especialização nesta área (GRECO JÚNIOR *et al.*, 2007). Nesse sentido, os melhores resultados que os estudos têm mostrado, com um progressivo aumento na sobrevida, são justificados pelos novos conhecimentos que se incorporam à eficiência das equipes multidisciplinares, maior conhecimento da

fisiopatologia com maior agressividade nos planos terapêuticos e por uma abordagem cirúrgica mais precoce, como o desbridamento e enxertia de pele (LIMA et al., 2006).

A pesquisa na área da nutrição relacionada às queimaduras mostra-se em fase inicial e com publicação de poucos trabalhos em nível nacional; tal situação foi evidenciada neste estudo ao aplicar a estratégia de busca para resgate de ensaios clínicos ou mesmo na busca de outras revisões sistemáticas na área. Segundo Gragnani e Ferreira (2009) existe atualmente um número reduzido de pesquisas em queimaduras, bem como um número pequeno de profissionais focados neste tipo de assistência, o que reflete numa baixa relação entre profissionais que realizam simultaneamente assistência e pesquisa.

A motivação para o presente estudo nasceu dos questionamentos na prática da Nutrição Clínica dentro do Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Geral do Estado Professor Osvaldo Brandão Vilela. De que forma a nutrição pode contribuir de maneira mais efetiva na melhora do quadro clínico da queimadura? Diminuindo o número de mortes associadas ao quadro? Melhorando a cicatrização? Diminuindo o tempo de permanência hospitalar? Reduzindo os episódios de infecção? Diminuindo a perda de enxertos, quando estes são necessários?

Desta forma, esta dissertação está dividida em duas partes, sendo a primeira um capítulo de revisão sobre os aspectos principais das queimaduras, sua fisiopatologia e o papel dos nutrientes antioxidantes na melhora do quadro clínico. A segunda parte é composta por um artigo de resultados em que, através da construção de uma revisão sistemática com metanálise, foi avaliada a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes no processo da queimadura, este será encaminhado posteriormente ao *American Journal of Clinical Nutrition* para publicação.

2 REVISÃO

2.1 Estresse oxidativo no quadro de queimaduras

2.1.1 O processo de queimadura

As queimaduras são lesões dos tecidos orgânicos causadas por trauma de origem física, química ou biológica, decorrente da exposição a chamas, frio extremo, substâncias químicas, radiações, atritos ou fricção, líquidos e superfícies quentes (BRUNNER e SUDDARTH, 2008; SANTOS et al., 2009), bem como por ação de animais como: lagarta-de-fogo, água viva e medusas, e ação do látex de certas plantas e urtigas. Entre os grupos mais susceptíveis aos riscos da queimadura estão os idosos (mulheres) e as crianças (homens) (BRUNNER e SUDDARTH, 2008; BRUSSELAERS et al., 2010); *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), 2010), porém os homens jovens representam os grupos mais freqüentemente atingidos, por conta da sua representação dentro da população em geral (BRUNNER e SUDDARTH, 2008), podendo muitas vezes estar relacionado ao trabalho (BRUSSELAERS et al., 2010). Agregado a estes grupos estão também a população pobre, em especial nas Américas e pessoas que vivem na área rural (CDC, 2010).

A maioria das queimaduras é causada pelos próprios pacientes em ocorrências domésticas com aquecedores, nas cozinhas e no uso de aparelhos elétricos. Acidentes com chamas (promovido por brincadeiras com fósforo (escolares), acidentes por uso de cigarros e utilização de álcool (adultos), escaldaduras (crianças e adultos), incluindo o vapor e queimaduras por contato foram as circunstâncias mais comuns encontradas por Brusselaers et al. (2010) em sua revisão sistemática sobre a etiologia, morbidade e mortalidade deste agravo na Europa. Além destes, o choque elétrico também é considerado causa comum destas lesões, principalmente em adolescentes do sexo masculino (BRUNNER e SUDDARTH, 2008). Apesar da população adulta ser mais acometida por acidentes por escaldadura, como dito anteriormente, a causa que mais leva à hospitalização, ainda é o contato direto por chama (BRUSSELAERS et al., 2010).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), anualmente ocorrem 300.000 mortes no mundo decorrentes de queimaduras, 95% em países em desenvolvimento. Estima-se que, no Brasil, ocorram em torno de 1.000.000 de

acidentes com queimadura, destes, apenas 10% dos pacientes procuram atendimento hospitalar e cerca de 2,5% chegam ao óbito por suas lesões (GOMES, 2001; SANTOS et al., 2009). Segundo Brusselaers et al., (2010), a taxa de mortalidade é cerca de 1,4% a 18% dentre os pacientes hospitalizados na Europa, onde vários estudos demonstraram que a idade avançada, aumento da Superfície Corporal Queimada (SCQ), e injúria por inalação são os três maiores fatores de risco para a mortalidade deste tipo de paciente.

O tratamento destes pacientes sempre foi um grande desafio, tanto pela complexidade das lesões, quanto pela necessidade de cuidados intensivo e multidisciplinar, envolvendo os mais diversos profissionais de saúde. Partindo-se deste entendimento e dos conhecimentos acumulados nas últimas décadas, em relação ao atendimento inicial ao queimado e ao manejo cirúrgico de suas feridas, desenvolveu-se o conceito dos Centros de Tratamento de Queimados (CTQ): unidades fechadas, com equipe multidisciplinar, especializada no tratamento de pacientes vítimas de queimaduras (GOMES, 2001; GRECO JÚNIOR et al., 2007).

As queimaduras são classificadas quanto à profundidade da lesão e à extensão da área da superfície da lesão. A profundidade da lesão depende da temperatura, do agente causador e do tempo de contato com esse agente, sendo descritas como: queimadura de espessura parcial superficial (similar às de 1º grau), de espessura parcial profunda (similar às de 2º grau) e de espessura total (similar às de 3º grau). Quanto à extensão, são avaliadas por diversos métodos, destacando-se entre os mais empregados a Regra dos Nove, o Método de *Lund e Browder* e o Método da Palma, utilizados no cálculo da área do trauma, denominada percentual de Superfície Corporal Queimada (%SCQ) (BRUNNER e SUDDARTH, 2008).

Na prática, a definição da queimadura torna-se completa quando se leva em consideração as seguintes variáveis: local de relevância (face, períneo, mãos e pés), agente etiológico, idade cronológica extrema, doenças agudas associadas (politraumatismo, hemorragia e lesões neurológicas), portadores de doenças crônicas e complicações derivadas da própria queimadura (choque hipovolêmico, insuficiência respiratória e insuficiência renal, entre outros) (MENEZES e SILVA, 2001).

Na queimadura ocorre a destruição da barreira epitelial e da microbiota residente na pele, comprometendo sua integridade funcional, responsável pela homeostase hidroeletrolítica, controle da temperatura interna, flexibilidade e

lubrificação da superfície corporal (BARBOSA et al., 2007; LIMA et al., 2006; VALE, 2005). Autores como Brunner e Suddarth (2008) referem que nas lesões com SCQ menor que 25% a resposta produzida é principalmente local, porém, queimaduras maiores que 25% SCQ cursam com respostas tanto local quanto sistêmica. Já Lima et al. (2006), considera que queimaduras $\geq 10\%$ já apresentem este tipo de resposta, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios (radicais livres, ácido aracdônico e complemento) no local da lesão, promovendo aumento da permeabilidade capilar e surgimento de edema em 24h, aproximadamente. O resultado desta resposta é a inflamação intensa, dano tecidual e grande propensão à infecção (PARIHAR et al., 2008).

Os primeiros mecanismos compensatórios da queimadura incluem diminuição progressiva do débito cardíaco e volume sistólico cardíaco, liberação de mediadores vasoconstritores como a vasopressina, barorreceptores e reflexos quimiorreceptores alterados e reabsorção de fluido. Além disso, acidose metabólica, hiperventilação e alcalose respiratória são características comuns das respostas metabólicas observadas em tais condições (PARIHAR et al., 2008).

A resposta ao estresse da queimadura é semelhante ao trauma ou nos cuidados intensivos, mas difere na sua gravidade e duração. A resposta inflamatória começa imediatamente após o trauma e persiste por quase cinco semanas após a queimadura (JESCHKE et al., 2007). Ocorre aumento expressivo da Taxa Metabólica Basal (TMB), podendo atingir cerca de 50% acima do normal, crescendo diretamente proporcional à extensão da lesão (%SCQ) (JESCHKE et al., 2007; WAITZBERG et al., 2006).

A resposta hipermetabólica, derivada do aumento da inflamação e da liberação acentuada de catecolaminas, é caracterizada por uma resposta hiperdinâmica, com aumento da temperatura corporal, do gasto de oxigênio e do consumo de glicose, da produção de CO₂, da glicogenólise, da proteólise e da lipólise, atingindo seu pico entre o segundo e quinto dia pós-trauma (JESCHKE et al., 2007; WAITZBERG et al., 2006), e finalizando em torno de 24 meses após o evento, o que acarreta perda de massa magra, perda de densidade óssea, fraqueza muscular e baixo poder cicatricial (JESCHKE et al., 2007). As exigências de energia são satisfeitas, portanto, através da mobilização de proteínas e aminoácidos, causando balanço nitrogenado negativo e a grande depleção de estoque de proteínas essenciais (características da doença

crítica) (JESCHKE et al., 2007; VALE, 2005). Aproximadamente 57% deste aumento no gasto energético parece ser derivado de reações que consomem Trifosfato de Adenosina (ATP), a outra parte é associada principalmente, a uma atividade alterada da Na (+) – K (+) – ATPase e a um aumento do extravasamento pela membrana mitocondrial (WAITZBERG et al., 2006).

Hart et al. (2000), em um estudo sobre determinantes no catabolismo do músculo esquelético após queimaduras graves, realizado com 151 pacientes internos, descreveu, em ordem decrescente, as seguintes variáveis como as mais significantes na determinação da magnitude do catabolismo (perdura até 9 meses após cicatrização completa): sepse, taxa metabólica prevista para o evento, o tempo entre ocorrência do evento e o primeiro desbridamento, peso do paciente na admissão e SCQ \leq 40%.

A resposta hipermetabólica, na queimadura, está diretamente relacionada com a SCQ (JESCHKE et al., 2007) e não com a profundidade da ferida, uma vez que as queimaduras de 2º e 3 graus se comportam de forma semelhante no estímulo inflamatório hormonal e na liberação de citocina, que é responsável pela estimulação da resposta catabólica (HART et al., 2000). Assim, quanto maior a área atingida, maior o hipermetabolismo, a inflamação persistente, catabolismo, alterações na composição corporal, produção de hormônios de estresse e a produção de insulina para controle da hiperglicemia derivada da alanina, mesmo frente à resistência hepática (JESCHKE et al., 2007).

Tais modificações são decorrentes de alteração da função hipotalâmica (aumento da secreção de glucagon, cortisol e catecolaminas), da deficiência da barreira gastrointestinal (passagem de bactérias e seus subprodutos para a circulação sistêmica), da contaminação bacteriana da área queimada (liberação sistêmica de bactérias e subprodutos), da perda de calor (evaporação através da ferida levando à hipotermia) e da perda de fluidos (desequilíbrio hidroeletrólítico) (VALE, 2005). Nessas condições, a estrutura e a função dos órgãos essenciais (coração e fígado), músculo esquelético, da pele, o sistema imunológico e as funções de transporte de membrana celular estão comprometidas (BULGER et al., 2001; JESCHKE et al., 2007; HEYLAND et al., 2005).

A sepse, evento que ocorre em cerca de 50% dos grandes queimados, é caracterizada por intolerância à dieta enteral promovendo distensão abdominal, alto resíduo gástrico ou diarreia incontrolável (HART et al., 2000) e por disfunção microvascular grave persistente, apesar de reposição do fluido (CEPINSKAS e WILSON, 2008). Tem como um dos principais sinais, a infiltração tecidual por células fagocíticas, com grande ativação de monócitos e macrófagos, respondendo a este estímulo através da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) como os radicais: superóxido, peróxido de hidrogênio, hidroxila, oxigênio singlete e ácido hipocloroso, além de espécies reativas de nitrogênio (RNS) (BERNAL et al., 2010; CEPINSKAS e WILSON, 2008; PARIHAR et al., 2008). A lesão cutânea cria isquemia e reperfusão, causador do estresse oxidativo, promovendo a translocação bacteriana intestinal, com posterior liberação de endotoxinas, levando a complicações sépticas e falência múltipla de órgãos. A hipoperfusão intestinal tem sido implicada como um dos eventos iniciais no desenvolvimento destas complicações (PARIHAR et al., 2008), por ser considerada uma região predominante na formação de ERO, e que, através da circulação sistêmica, por meio de ductos linfáticos, atinge e promove a falência de órgãos distantes, além de contribuir para a infecção, por favorecer a supressão da imunidade celular (HEYLAND et al., 2007).

A resposta inflamatória é crucial para a defesa orgânica, uma vez que regula mediadores anti-inflamatórios e enzimas antioxidantes (por exemplo, catalase, glutathione peroxidase, manganês superóxido dismutase), promovendo também ação microbiana e estimulando a cicatrização de feridas (CEPINSKAS e WILSON, 2008; PARIHAR et al., 2008). Porém, no caso das queimaduras, quando a inflamação é sistêmica, as células fagocíticas promovem uma hiper produção de Espécies Reativas de Oxigênio e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERN), como mecanismo de defesa contra microrganismos invasores, ocorrendo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a produção de antioxidantes, cursando com depleção dessas defesas (BIANCHI e ANTUNES, 1999; BULGER et al., 2001; CARRASCO et al., 2005; CEPINSKAS e WILSON, 2008; CLAEYSSSEN et al., 2008; PARIHAR et al., 2008), o que caracteriza o estresse oxidativo, ponto central da fisiopatologia da doença crítica (CLAEYSSSEN et al., 2008).

2.1.2 Dano oxidativo e defesa antioxidante em pacientes queimados

O equilíbrio redox supõe a presença de compostos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos capazes de destruir ou neutralizar os radicais livres. O desequilíbrio entre esta produção de ERO e antioxidantes endógenos, por ação de algum dano, exerce um *feedback* positivo, estimulando a produção de mais radicais livres, destruindo ou consumindo estes antioxidantes orgânicos (ANDERSEN et al., 2006).

Além de causar citotoxicidade direta, por causarem peroxidação lipídica na membrana celular, os radicais livres, em excesso, desempenham um papel de segundo mensageiro nas vias de sinalização intracelular das células inflamatórias (BERNAL et al., 2010; BULGER et al., 2001), atacando proteínas, polissacarídeos, ácidos nucléicos e ácidos graxos poliinsaturados, resultando assim, em danos celulares e consequente disfunção do tecido (ANDERSEN et al., 2006; BULGER et al., 2001; HEYLAND et al., 2005).

Bernal et al., 2010, ao realizarem uma revisão sobre a fisiopatologia básica do estresse oxidativo, consideraram quatro achados importantes: 1. Em pacientes criticamente enfermos, a manutenção do equilíbrio redox é fundamental, uma vez que estes pacientes mantêm níveis baixos de antioxidantes séricos (agravado pela redistribuição, perdas através de fluidos corporais, diluição secundária à fluidoterapia e ingestão inadequada), promovendo a síndrome da resposta inflamatória sistêmica na pancreatite, sepse aguda, queimaduras, trauma, choque hemorrágico e grande cirurgia; 2. Os fagócitos (macrófagos e neutrófilos) e a mitocôndria são as duas maiores fontes celulares do estresse oxidativo; 3. A mitocôndria é a organela principal de ocorrência e promoção do evento, sendo, portanto, alvo importante a considerar no controle da produção das espécies reativas; os componentes da mitocôndria na cadeia respiratória (nicotinamida-adenina-dinucleotídeo, ubiquinona e os citocromos) são reduzidos sob condições de baixo fluxo sanguíneo, como na isquemia e reperfusão (presente na queimadura), favorecendo o aumento da produção de ERO; 4. A resposta inflamatória promove disfunção endotelial, sendo a microcirculação também alvo no tratamento antioxidante.

Para reduzir os prejuízos causados pelo estresse oxidativo, o organismo lança mão de antioxidantes endógenos (enzimáticos e não enzimáticos) (ANDERSEN et al., 2006), que funcionam intimamente ligados uns aos outros.

São conhecidos três sistemas enzimáticos antioxidantes: o primeiro é composto por duas isoformas da enzima superóxido dismutase (SOD), que catalisam a conversão do radical ânion superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio; uma das isoformas localiza-se no citosol e contém os cofatores Cu^{2+} e Zn^{2+} , porém sua atividade não é afetada diretamente pelo estresse oxidativo, e a outra contém Mn^{2+} ,

com ação na mitocôndria, aumentando sua atividade com o estresse oxidativo. O segundo sistema de prevenção, mais simples, é formado pela enzima catalase, que atua na dismutação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em oxigênio e água. O terceiro sistema é composto pelas enzimas GPx (glutathione peroxidase) e GR (glutathione reductase), envolvendo a glutathione reduzida como cofator, no primeiro caso. A presença do selênio (selenocisteína) na GPx explica a importância como cofator deste metal e sua atuação como antioxidante nos seres vivos. Esse sistema também catalisa a dismutação do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, sendo que a glutathione (GSH) opera em ciclos entre sua forma oxidada e sua forma reduzida. A GSH reduz o H_2O_2 a H_2O em presença de GPx, formando-se uma ponte dissulfeto, o que gera a forma oxidada GSSG; em seguida, a GSH é regenerada pela GR (BARREIROS et al., 2006).

Os antioxidantes não enzimáticos compreendem algumas vitaminas, a exemplo das vitaminas E e C e da pró-vitamina A o β -caroteno (BARREIROS, et al., 2006; BULGER et al., 2001; HEYLAND et al., 2005). As vitaminas são compostos orgânicos presentes naturalmente em diminutas e diferentes quantidades nos alimentos, essenciais para a manutenção do metabolismo orgânico normal, desempenhando funções fisiológicas específicas (FERRINI et al., 2006).

O β -caroteno, além de se constituir o mais importante precursor da vitamina A, é tido como o composto natural mais reativo frente ao ânion superóxido, devido às múltiplas insaturações conjugadas, possuindo ação antioxidante e apresentando papel no sequestro e desativação de moléculas de oxigênio na forma de radical livre (BARREIROS et al., 2006; BIANCHI e ANTUNES, 1999; NEPOMUCENO, 2005). Ele forma um tipo incomum de agente redutor, desativando o ânion superóxido e

sequestrando o radical peroxila (RO_2^*), reduzindo a oxidação do DNA e dos lipídeos (BARREIROS et al., 2006).

Dentre os carotenóides, o β -caroteno igualmente ao licopeno, destaca-se por ter um papel mais reparador que preventivo, uma vez que é de natureza apolar, combatendo com mais eficiência no interior da membrana. Os retinóides (vitamina A), por possuírem grupos polares, estão localizados na membrana celular mais próxima à fase aquosa, porém seu poder antioxidante é cerca de cinco vezes menor que o do β -caroteno (BARREIROS et al., 2006).

A vitamina C, além de função anti-escorbútica, auxilia no metabolismo de aminoácidos, colesterol e folacina; é essencial no metabolismo do colágeno, hormônios adrenais, aminas vasoativas e carnitina; é necessária na função leucocitária, melhorando a imunidade celular; é transferidora de íons H^+ , participando assim, na regulação do potencial de oxirredução intracelular, inativando a maioria das ERO e ERN nos leucócitos ativados, na mucosa gástrica e pulmão; e aumenta a absorção e utilização do ferro (CERQUEIRA, 2007; FERRINI et al., 2006).

Como um antioxidante, a vitamina C pode reduzir a extensão da lesão tecidual causada pelo radical livre proveniente da queimadura; em cultura de células, demonstrou-se que pode também alterar a expressão gênica envolvida na resposta inflamatória celular, apoptose e diferenciação (GABY, 2010), além de regenerar o α -tocoferol, participando do mecanismo protetor contra a peroxidação lipídica (CERQUEIRA, 2007).

Em relação às queimaduras, pode-se dizer que, as vitaminas A e C séricas declinam significativamente após o evento e o retorno à normalidade, da vitamina A, está provavelmente associada mais à tolerância a uma dieta hiperproteica do que propriamente à suplementação desta (GABY, 2010).

A vitamina E, considerada um antioxidante biológico, tem como funções: manter a integridade das membranas celulares que contêm ácidos graxos poliinsaturados, evitando as reações de peroxidação causadas por radicais livres; tem função complementar ao selênio; atua na manutenção do tecido epitelial e na síntese da prostaglandina, além de proteger as hemácias da hemólise (FERRINI et al., 2006). Segundo Barreiros et al. (2006), estas substâncias agem como doadores de H^\bullet para

o radical peroxila, interrompendo a reação radicalar em cadeia. Cada tocoferol pode reagir com até dois radicais peroxila e, nesse caso, o tocoferol é irreversivelmente desativado. Para que eles não se desativem, necessitam do mecanismo de regeneração sinérgico com o ascorbato (forma mais comumente encontrada no organismo) nas membranas celulares e com a ubiquinona na membrana mitocondrial.

Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade superior do α -tocoferol de prevenir a peroxidação lipídica de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), principais responsáveis pelo transporte de ácidos graxos e colesterol do fígado para os tecidos periféricos, diminuindo a velocidade das reações em cadeia observadas (CERQUEIRA, 2007). Níveis séricos baixos de vitamina E foram achados juntamente com níveis séricos elevados de peroxidação lipídica (medida da atividade de radical livre). Estes achados foram evidentes em torno do 6º dia após a queimadura. Suplementação com 100UI/dia de vitamina E acelerou o reestabelecimento dos níveis normais deste micronutriente (GABY, 2010).

Nathens et al. (2002), em um ensaio clínico randomizado com paciente cirúrgico, após suplementação de vitamina C e α -tocoferol, observaram diminuição na incidência de falência orgânica e de morbidade pulmonar, além de uma tendência na redução da mortalidade, menor tempo de ventilação mecânica, redução de dias de internação e nenhum efeito adverso.

Barbosa (2006), após introduzir a suplementação das vitaminas C e E e de zinco no tratamento de crianças queimadas, internas em um CTQ em Florianópolis, observou que apesar do tempo de internação e de tratamento com antibióticos serem menores, seu efeito não foi significativo. Já o tempo de reepitelização teve uma diminuição significativa. Tal achado foi também descrito, em contexto experimental, por Rao et al. (2002), ao suplementarem ratos queimados com as mesmas vitaminas.

Considerando-se a condição peculiar do tratamento de pacientes vitimados por queimaduras, ainda que se trate de uma terapia adjuvante, os efeitos colaterais de uma oferta aumentada de substâncias antioxidantes ao organismo não poderiam ser descartados. A esse respeito, em pacientes críticos, alguns dados sobre a redução da mortalidade são ainda controversos, porém, na maioria dos estudos realizados, não houve danos associados com a suplementação de antioxidantes, quando o tempo de exposição foi pequeno (BERGER, 2007; HEYLAND et al., 2008) e os valores ofertados foram proporcionais às perdas séricas e teciduais (BERGER, 2007).

Além das vitaminas anteriormente descritas, os minerais: cobre, selênio, zinco, ferro e manganês também possuem ação antioxidante, uma vez que participam como cofatores de antioxidantes endógenos (enzimas), como já citado.

Os minerais são elementos com funções orgânicas essenciais e atuam tanto na forma iônica, como constituintes de enzimas, hormônios, secreções e proteínas do tecido orgânico. Atuam regulando o metabolismo enzimático, a irritabilidade nervosa e muscular e a pressão osmótica, e mantêm o equilíbrio acidobásico; facilitam a transferência de compostos pelas membranas celulares e compõem tecidos orgânicos. Têm função sinérgica entre si, uma vez que o excesso ou deficiência de um interfere no metabolismo de outro (BORGES et al., 2006).

O zinco, particularmente, atua como componente de metaloenzimas, é estabilizador de polissomos durante a síntese proteica e de membranas, para a circulação de elementos celulares; é essencial para a mobilização hepática da vitamina A; atua no crescimento e replicação celular, funções fagocitárias, imunitárias, celular e humoral, além de ser imprescindível na funções do paladar e apetite. O microelemento cobre, por sua vez, é indispensável junto com o ferro para a eritropoiese normal e serve de componente de metaloenzimas, incluindo algumas de função antioxidante (Citocromo C-oxidase, Monoamino-oxidase, Superóxido Dismutase, Tirosinase, Ferroxidase I e II, e Dopa- β -hidroxilase) (BORGES et al., 2006).

Dentre as funções do selênio pode-se citar: componente da enzima glutathione peroxidase, impedindo lesões ocasionadas pelos peróxidos oriundos da oxidação de lipídeos; antioxidante poupador de vitamina E em muitas reações metabólicas; promove o crescimento corpóreo e é importante na citotoxicidade de neutrófilos polimorfonucleares. O ferro, por outro lado, age como componente essencial de enzimas, da hemoglobina, mioglobina e desidrogenases do músculo esquelético, metaloenzimas teciduais de funções respiratórias, oxidativa e de fosforilação, responsável na neutralização de radicais tóxicos, participando também do transporte de elétrons para os citocromos. Por fim, o Manganês é cofator de metaloenzimas: superóxido dismutase e piruvato carboxilase; essencial para o metabolismo do colesterol, crescimento corpóreo e reprodução; importante para a síntese e ativação de protrombina na presença de vitamina K e das enzimas glicosiltransferases; participa da síntese de mucopolissacarídeos (BORGES et al., 2006).

O zinco e o cobre têm comprovadamente papel na cicatrização, estando suas necessidades presumivelmente aumentadas durante a fase de cura da lesão. O selênio, juntamente a estes minerais, também desempenha papel na função imune, promovendo a susceptibilidade às infecções, caso haja sua deficiência, situação comumente encontradas após queimaduras graves. A depleção plasmática de zinco, de cobre e de selênio pode ocorrer como resultado da excreção renal, de perdas através da pele queimada e desbridamentos. Durante os sete primeiros dias após lesão, cerca de 5-10% do zinco e 20-40% do cobre corporal pode ser perdido através da pele e esta severidade é diretamente proporcional à gravidade da lesão (GABY, 2010).

Estudos de intervenção em pacientes queimados têm demonstrado os efeitos benéficos da suplementação de elementos-traço/minerais em reduzir as complicações infecciosas, melhorar a cicatrização e encurtar o tempo de permanência hospitalar (CLAEYSSSEN et al., 2008). Além do zinco, outros oligoelementos, como cobre e selênio, têm sido associados à defesa contra as complicações da queimadura (BERGER, 2006).

Brodribb (1971), ao avaliar a suplementação de zinco (220mg/dia) por via oral em pacientes queimados, observou que, apesar da diminuição dos tempos de permanência hospitalar e cicatrização, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Berger et al., (1998), por outro lado, ao estudarem a suplementação de zinco (406 μ mol), cobre (40,4 μ mol) e selênio (2,9 μ mol) em adultos queimados, observaram, após 8 dias de oferta, que o número médio de infecções por paciente foi 39% mais baixa no grupo suplementado do que no grupo placebo; esta diminuição foi atribuída a uma redução de 80% no número de episódios de broncopneumonia. Além disso, a duração média de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), ajustados para o percentual de área de superfície corporal queimada, foi também 33% menor no grupo com intervenção.

Em estudo posterior, Berger (2006), ao agrupar dois ensaios de suplementação de selênio, zinco e cobre, verificou que, apesar de todos os pacientes queimados (41) participantes dos estudos terem apresentado no mínimo um episódio de infecção, o número de complicações infecciosas foi menor entre os pacientes suplementados, redução esta que pode ser atribuída à redução significativa de episódios de pneumonia, tanto nasocomial, quanto derivada da ventilação mecânica. Porém,

quando outros tipos de infecção foram avaliados (pele, sanguínea e urinária), não houve diferença estatística significativa. Por fim, a diminuição da permanência na hospitalar na UTI teve correlação inversa com o aumento da SCQ.

Em outro estudo de Berger et al. (2007), envolvendo os mesmos minerais e participantes semelhantes quanto à idade e SCQ, observou-se, além dos achados anteriores, que a cicatrização da lesão foi melhorada no grupo suplementado, necessitando de menor número de enxertias; porém, quando o desfecho observado foi a mortalidade, os dados foram inconclusivos, não tendo sido encontrada diferença significativa na implementação da intervenção proposta, quando comparada ao grupo controle.

Devido à importância reconhecida, em alguns trabalhos, das necessidades aumentadas de micronutrientes no processo de cicatrização e na resposta imunológica, algumas vitaminas como vitamina A, vitamina C e vitamina E, além do mineral zinco, têm sido indicadas, para o paciente queimado, em concentrações cerca de 6-10 vezes maior que a RDA (BARBOSA et al., 2007; SANTOS et al., 2009).

Diante do exposto, percebe-se que os dados existentes para a suplementação de pacientes queimados ainda suscitam dúvidas quanto à indicação do uso de nutrientes antioxidantes, como uma intervenção segura e eficaz na prática clínica.

Segundo Castro e Guidugli (2001) é ideal que a realização de um novo ensaio clínico venha sempre precedida de uma revisão sistemática da literatura existente, em que se avalia a situação atual em relação à intervenção que se deseja testar, definindo, portanto, a melhor evidência disponível.

As revisões sistemáticas têm por objetivo identificar, avaliar e resumir os resultados de estudos primários, tornando os dados disponíveis mais acessíveis para a prática clínica, além de fornecer estimativas confiáveis sobre os efeitos das intervenções, com conclusões substanciais, guiando assim, pesquisas futuras na área (CRD, 2009). Além disso, elas podem evidenciar a situação de insuficiência de provas para determinada terapêutica, identificando áreas onde são necessários mais estudos (BMJ, 2001).

As revisões sistemáticas existentes na área de pacientes críticos não nos dão uma evidência definitiva quanto ao uso de antioxidantes, pois a população dos estudos são analisadas de forma heterogênea (pacientes críticos: queimaduras,

trauma crânio encefálico, pancreatite, SIRS e grandes cirurgias), no que diz respeito à duração das alterações metabólicas e consequências da suplementação. Neste contexto, cabe a investigação da efetividade da suplementação de vitaminas e/ou minerais antioxidantes, independente da via de administração, no tratamento de pacientes queimados, quando comparados a um grupo controle e/ou placebo, objeto de estudo do artigo de resultados que será apresentado a seguir.

3 ARTIGO DE RESULTADOS

AZEREDO, KPPS; OLIVEIRA, SL; Suplementação de nutrientes antioxidantes no tratamento de queimaduras: uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálise.

Suplementação de nutrientes antioxidantes no tratamento de queimaduras: uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálise^{1,2}

Karla PPS Azeredo, e Suzana L Oliveira

RESUMO

Introdução: Queimaduras são lesões dos tecidos orgânicos causadas por trauma de origem física, química ou biológica; o comprometimento acima de 25% de Superfície Corporal Queimada cursa com resposta tanto local quanto sistêmica, promovendo intenso e prolongado hipermetabolismo e estresse oxidativo, ocasionando desequilíbrio entre produção de radicais livres e antioxidantes endógenos. Alguns ensaios clínicos aleatórios têm mostrado os benefícios da suplementação de minerais e vitaminas antioxidantes com este tipo de paciente, porém os dados ainda são controversos para se chegar a um consenso na prática clínica.

Objetivo: avaliar a efetividade da suplementação de vitaminas e/ou minerais antioxidantes no tratamento de pacientes queimados, comparados a um grupo controle/placebo.

Método: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise para avaliar as variáveis: mortalidade, tempo de cicatrização, tempo de hospitalização, taxa de infecção e perda de enxerto.

Resultados: avaliação qualitativa: os cinco estudos se mostraram com boa qualidade metodológica, quando avaliados pela Escala de Jadad. A metanálise foi realizada apenas para os quatro estudos com pacientes adultos, pois havia apenas um estudo que atendia aos critérios de inclusão com crianças. Análise quantitativa: realizada para

avaliação da efetividade dos minerais zinco, cobre e selênio, com efeito estatisticamente significativo para redução da taxa de infecção, especialmente pneumonias.

Conclusão: A suplementação dos minerais antioxidantes cobre, zinco e selênio é efetiva na redução na taxa de infecção, em especial pulmonar, em indivíduos adultos queimados. As evidências disponíveis são inconclusivas quanto à suplementação 28 minerais em crianças e de vitaminas em qualquer faixa etária.

DESCRITORES: suplementação, queimaduras, estresse oxidativo, antioxidantes, metanálise.

ABSTRACT

Background: Burns are injuries to the tissues caused by a physical, chemical or biological trauma; the damage above 25% of the Body Surface Burned courses with both local and systemic response, promoting intense and prolonged hypermetabolism and oxidative stress, causing an imbalance between radical free production and endogenous antioxidants. Some randomized trials have shown the benefits of minerals and antioxidant vitamins to this type of patient, but data are still controversial to reach a consensus on clinical practice.

Objective: evaluate the effectiveness in the supplementation of vitamins and/or antioxidant minerals in the treatment of burn patients, compared to a control/placebo group.

Design: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis to evaluate the variables: mortality, healing time, hospitalization, infection rate and graft loss.

Results: qualitative evaluation: the five studies presented a good methodological quality, when evaluated using the Jadad scale. The meta-analysis was used only for the four studies with adult patients, because there was only one study that met the inclusion criteria with children. Quantitative analysis: performed to assess the effectiveness of the minerals zinc, copper and selenium, with a statistically significant effect to reduce the rate of infection, especially pneumonia.

Conclusion: The supplementation of antioxidant minerals copper, zinc and selenium is effective in reducing the rate of infection, especially pulmonary, in burned adults. The available evidence is inconclusive regarding the supplementation of minerals and vitamins in children at any age.

KEYWORDS: Supplementation. Burns. Oxidative Stress. Antioxidants. Meta-Analysis.

INTRODUÇÃO

As queimaduras são lesões dos tecidos orgânicos causadas por trauma de origem física, química ou biológica, decorrente da exposição a chamas, frio extremo, substâncias químicas, radiações, atritos ou fricção, líquidos e superfícies quentes^(1,2), ocorrendo a destruição da barreira epitelial e da microbiota residente na pele; comprometendo, assim, sua integridade funcional, responsável pela homeostase hidroeletrólítica, controle da temperatura interna, flexibilidade e lubrificação da superfície corporal^(3,4), além de suas funções endócrinas e imune.

Queimaduras com Superfície Corporal Queimada (SCQ) maiores que 25% cursam com resposta tanto local quanto sistêmica⁽¹⁾, causando prolongado hipermetabolismo e estresse oxidativo⁽⁵⁾ derivado do desequilíbrio entre produção de radicais livres e antioxidantes endógenos. Como consequência, surge uma intensa inflamação, promovendo maior susceptibilidade à infecção⁽⁶⁾.

Para reduzir os prejuízos causados pelo estresse oxidativo, o organismo lança mão de antioxidantes endógenos enzimáticos (superóxido dismutase, catalase e glutationaperoxidase) e não enzimáticos (Vitamina C, E e β -caroteno)⁽⁷⁾. Porém, com o comprometimento da barreira da pele nestes pacientes, ocorrem grandes perdas exsudativas de micronutrientes antioxidantes como cobre, selênio, manganês e zinco, minerais estes, cofatores das enzimas antioxidantes, alterando, dessa forma, a cicatrização de feridas e o desempenho do sistema imune⁽⁵⁾.

Estudos como BERGER et al.⁽⁵⁾, através de suplementação de minerais antioxidantes em pacientes adultos queimados, têm demonstrado melhora na cicatrização e diminuição da mortalidade neste tipo de paciente.

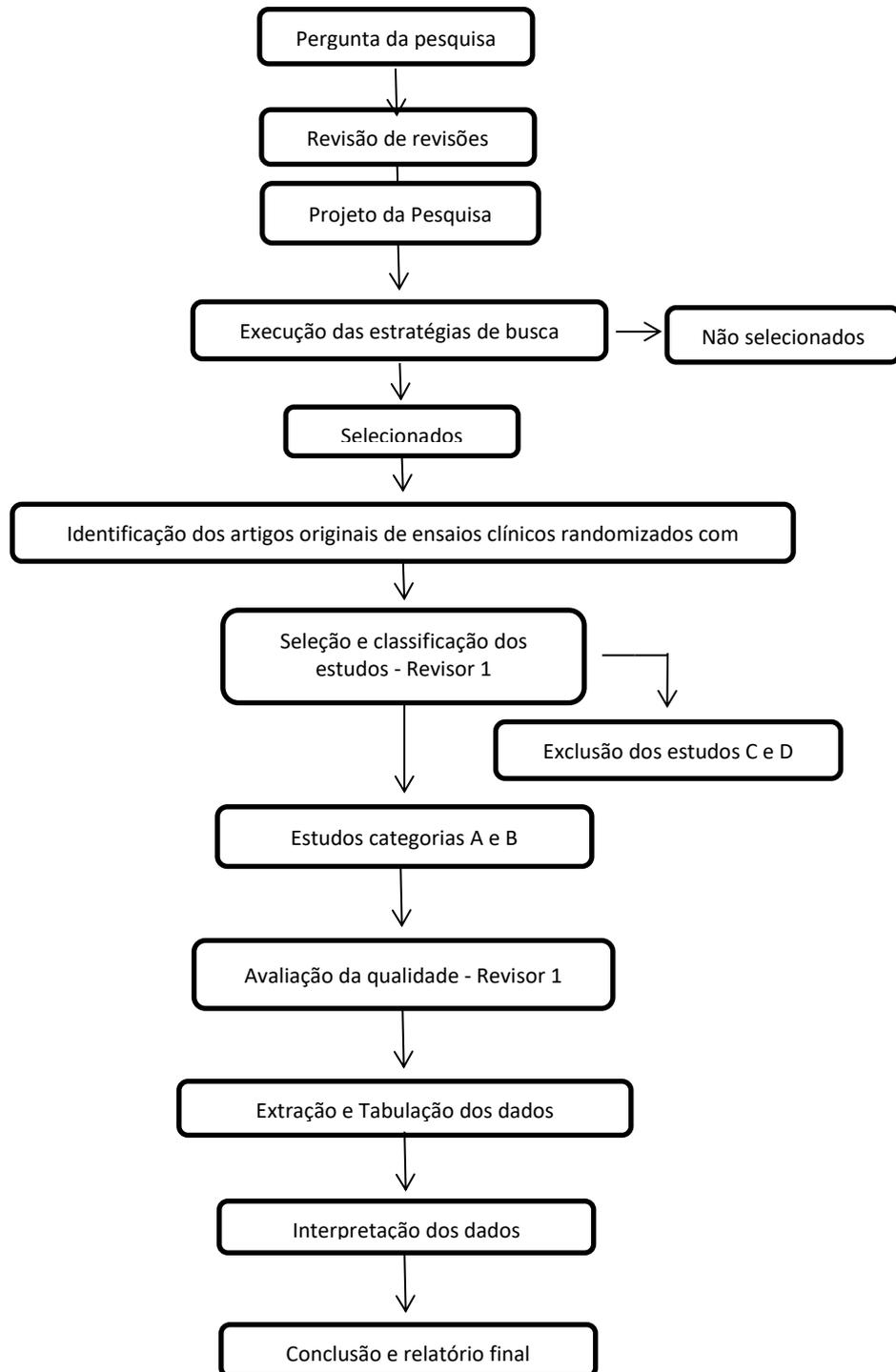
Diante do exposto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a efetividade da suplementação de vitaminas e/ou minerais antioxidantes no tratamento de pacientes queimados, quando comparados a um grupo controle e/ou placebo por meio da análise de ensaios clínicos randomizados.

MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise realizada conforme as recomendações propostas pela Colaboração Cochrane⁽⁸⁾(Figura 1). Como local de realização do estudo, utilizamos o Laboratório de Nutrição Experimental da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas. Não foi realizado cálculo amostral, pois foi utilizado o universo de estudos considerados conforme os critérios de inclusão e resgatados através da estratégia de busca.

O projeto desta revisão sistemática foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com o protocolo nº 016731/2011/89. Porém, o CEP relatou não poder se pronunciar quanto ao projeto uma vez que este tipo de estudo não se enquadra na Resolução 196/96 do CNS que o rege.

Figura 1. Fluxograma de execução da revisão sistemática.



Legenda:

Classificação dos estudos em categorias A, B, C e D:

A – o sigilo da alocação é adequado.

B – o sigilo da alocação não é descrito, mas é mencionado que o estudo é aleatório.

C – o sigilo da alocação é inadequado.

D – o estudo não é aleatório.

Estratégia de busca para identificação dos estudos

Nós procuramos identificar todos os ensaios clínicos randomizados para investigar a efetividade da suplementação de minerais e vitaminas antioxidantes em pacientes queimados através de estratégia de busca ampla e padronizada, modificando a sintaxe de acordo com as bases de dados eletrônicas consultadas, não havendo restrição de idioma ou data de produção, com limite até Junho de 2012. Com o objetivo de minimização de vieses de seleção dos estudos, foram consultadas várias bases referentes à grande área da saúde: Pubmed⁽⁹⁾ (Medline - NCBI), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde⁽¹⁰⁾ (LILACS), *Cochrane Central Register of Controlled Trials*⁽¹¹⁾ (CENTRAL), *Web of Knowledge*⁽¹²⁾ (Web of Science), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*⁽¹³⁾ (CINAHL) e SCOPUS⁽¹⁴⁾. A busca compreendeu os termos “burns”, “antioxidants”, “vitamins”, “mineral” e “clinical trial” tanto para *medical subject heading terms* (MeSH) quanto para palavras no texto (título, resumo e texto).

Crítérios de seleção

Para compor esta revisão, foram selecionados estudos através dos seguintes critérios: **inclusão**: estudos primários ou artigos originais de Ensaios Clínicos Randomizados com pacientes queimados submetidos à suplementação conjugada ou isolada de vitaminas e/ou minerais antioxidantes comparados a um grupo placebo/controle; **exclusão**: estudos que apresentaram aleatorização inadequada; estudos cuja descrição dos dados de condução da pesquisa estava incompleta; publicações duplicadas de um mesmo estudo, prevalecendo aquele que tinha os dados mais completos.

Seleção dos estudos

Para seleção dos estudos foi feita uma observação cuidadosa da descrição do processo de sigilo de alocação, determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias⁽¹⁵⁾:

- a) Categoria A: o processo de sigilo da alocação foi adequadamente relatado;
- b) Categoria B: o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto; c)

Categoria C: o sigilo de alocação foi inadequado; d) Categoria D: o estudo não é aleatório.

Depois de proceder a esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Somente os artigos classificados como A ou B participaram desta pesquisa.

A avaliação da qualidade destes estudos que compuseram a coleção de artigos A ou B foi feita pela escala de avaliação da qualidade de ensaios clínicos aleatórios⁽¹⁶⁾, que mede a validade interna do estudo.

A partir desta coleção de ensaios clínicos aleatorizados, foi realizada a coleta dos dados por meio de uma ficha padronizada de identificação dos autores e dados gerais dos estudos. Os dados coletados dos estudos foram: identificação, método, casualização, participantes, intervenções, variáveis, desfechos, notas.

Os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo o princípio da intenção-de-tratar: para cada desfecho dicotômico, o número de eventos pelo número do total de participantes em cada grupo; para os desfechos contínuos, cálculos de média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo.

As variáveis relevantes a esta pesquisa foram divididas em duas categorias: primárias: mortalidade, tempo de reepitelização, duração do tempo de internação hospitalar, taxa de infecção; secundária: perda de enxerto.

Método Estatístico

Análise Estatística

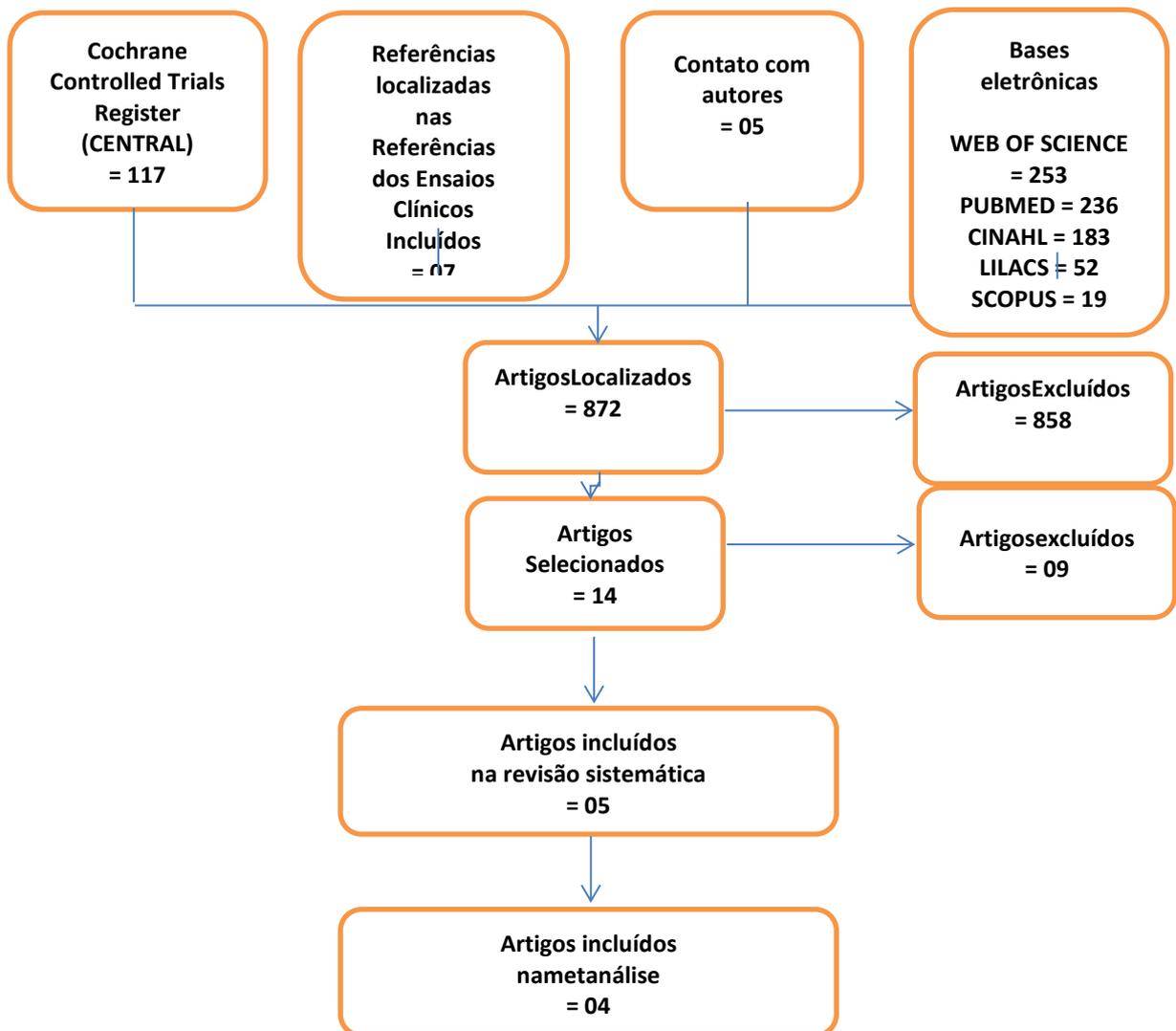
Os dados dos estudos incluídos foram combinados quantitativamente usando o *software* Review Manager 5.1.0.⁽¹⁷⁾, produzido pela Colaboração Cochrane. A heterogeneidade estatística foi aferida pelo teste Q de Cochran, em que valores de $P < 0,1$ foram considerados significativos e pelo índice de inconsistência I^2 , onde valores de $I^2 \geq 50\%$ foram considerados representativos de heterogeneidade entre os estudos⁽¹⁸⁾. Não foram avaliados vieses de publicação devido ao número baixo de estudos incluídos.

Para dados contínuos, foi utilizada a média das diferenças, com 95% de intervalo de confiança, e os cálculos foram baseados no modelo de efeito randômico.

RESULTADOS

O número dos estudos identificados em cada fonte está descrito na Figura 2. A data da última busca na literatura foi junho de 2012.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos componentes da revisão sistemática.



Descrição dos estudos

Dos catorze estudos selecionados, apenas cinco se mostraram potencialmente relevantes para analisar a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados. Os motivos para a exclusão dos 09 foram: 1) 5 foram encontrados em mais de uma das fontes de busca descritas, 2) 2 eram revisões sobre o tema 3) 1 não analisava as variáveis compreendidas nesta pesquisa, 4) 1 era agrupamento de dois ensaios clínicos, portanto não era estudo original.

Todos os estudos participantes foram publicados em língua inglesa, sendo um deles realizado na Inglaterra⁽¹⁹⁾, três outros na Suíça^(5,20,21) e por fim, BARBOSA et al.⁽²²⁾, conduzido no Brasil. Apesar de cumprir com os critérios de inclusão e permanecer nesta revisão, o estudo de BARBOSA et al.⁽²²⁾ não pôde ser combinado estatisticamente com nenhum dos outros estudos, pois a faixa etária deste compreendeu pacientes entre 2 a 15 anos, sendo, portanto, o único a analisar a suplementação em crianças. As características dos estudos incluídos estão dispostas na Tabela 01.

Não houve distinção entre os sexos em todos os estudos. O número de pacientes que compuseram o total do grupo intervenção foi de 57 sujeitos, e do grupo controle foi de 53 sujeitos. A faixa de SCQ compreendida foi de 5-85%, porém, em 60% dos estudos (03) analisaram-se sujeitos com SCQ >20%. A faixa de idade compreendida entre os grupos adultos foi de 16-65anos, sendo a suplementação destes especificamente de minerais, de forma isolada (25%), como no caso de BODRIBB e RICKETTS⁽¹⁹⁾, ou de forma combinada (75%), como em Berger et al.^(5,20,21) O estudo de BARBOSA⁽²²⁾ analisou conjuntamente mineral e vitaminas, porém não participou da metanálise. Desta forma, nenhuma análise sobre a efetividade das vitaminas antioxidantes nestes pacientes pôde ser feita.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados. (continua)

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO	PAÍS	IDADE (ANOS)	SGQ	Nº DE INDIVÍDUOS NO GRUPO INTERVENÇÃO	Nº DE INDIVÍDUOS NO GRUPO PLACEBO	NUTRIENTE(S) SUPLEMENTADOS	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	DESECHOS ANALISADOS
BRODRIBB e RICKETTS (1971)	Inglaterra	16-65	5-30%	13	12	Zn (220mg, 3 x dia) Via Oral	Não descrito.	1. Níveis séricos de zinco. 2. Conteúdo de zinco no cabelo. 3. Taxa de cicatrização. 4. Tempo de permanência hospitalar.
BERGER et al. (1996)	Suíça	18-65	30-85%	6	6	Cu (20,4µmol), Se (2,5µmol), Zn (306µmol) Via Parenteral	D1 a D8	1. Níveis séricos de zinco, cobre e selênio. 2. Parâmetros Imunológicos 3. Números de episódios de infecção/30 dias. 4. Excreção urinária de zinco, cobre e selênio

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados. (continuação e conclusão)

BERGER et al. (1998)	Suíça	40 ± 16	>30%	10	10	Cu (21µmol ± 0,3), Se (2,51µmol±0,07), Zn (298µmol ± 16) Via Parenteral	D0 a D8	1. Parâmetros imunológicos. 2. Tempo de permanência hospitalar. 3. Número de dias de utilização de antibiótico 4. Número de episódios de infecção. 5. Níveis séricos de zinco, cobre e selênio.
BERGER et al.(2007)	Suíça	16-65	>20%	11	10	Cu (59µmol), Se (4,8 µmol), Zn (574µmol) Via Parenteral	20-60% BQ: D0 a D14 >60%BQ:D0 a D21	1. Tempo de ventilação mecânica. 2. Tempo de permanência na UTI. 3. Cicatrização x enxerto. 4. Tempo de permanência hospitalar. 5. Infecção. 6. Concentração de minerais na pele.
BARBOZA et al. (2009)	Brasil	2-15	>10%	17	15	Vit C (1,5xUL): 1 a 18anos Vit E (1,35xUL): 1 a 18anos Zinco (2xUL): 1 a 18anos Via oral ou enteral	D1 a D8	1. Parâmetros imunológicos. 2. Níveis de vitamina E, vitamina C e Zinco plasmáticos. 3. Cicatrização.

Avaliação da qualidade dos estudos

Nenhum dos estudos apresentou cálculo para o tamanho da amostra, ou se houve preocupação em fazê-lo, sendo, portanto, feita amostra por conveniência com os sujeitos admitidos nos Centros de Tratamento de Queimados ou Unidades de Terapia Intensiva e que se enquadravam nos critérios de inclusão, durante o período de tempo da coleta de dados e que concordaram em participar do estudo. A análise dos dados na maioria dos estudos foi feita pela intenção de tratar (80%), apenas BRODRIBB e RICKETTS⁽¹⁹⁾ fizeram análise por protocolo, onde o N inicial foi de 32 sujeitos, sendo analisados ao final apenas 25.

Em relação à validade interna, 100% dos estudos apresentaram boa qualidade metodológica quando avaliados pela Escala de Jadad⁽¹⁶⁾, 80% (4) obtiveram 3 pontos e 20% (1) obteve 4 pontos por ter descrito o sigilo de alocação. A avaliação da qualidade destes estudos está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a efetividade da suplementação de nutrientes antioxidantes em pacientes queimados, segundo Escala de Jadad⁽¹⁶⁾.

ESTUDOS	SEQUENCIA DE ALOCAÇÃO	SIGILO DE ALOCAÇÃO	MASCARAMENTO	ADEQUAÇÃO DO MÉTODO	PERDAS DE SEGUIMENTO	TOTAL DE PONTOS
BRODRIBB e RICKETTS (1971)	A	B	A	B	A	3
BERGER et al. (1996)	A	B	A	B	A	3
BERGER et al. (1998)	A	B	A	B	A	3
BERGER et al. (2007)	A	A	A	B	A	4
BARBOSA et al. (2009)	A	B	A	B	A	3

A = descrito (+1); B = não descrito (0); C = descrição inadequada (-1).

Análise estatística

Das cinco variáveis propostas para análise da efetividade, apenas duas (tempo de internação hospitalar e taxa de infecção) puderam ser avaliadas estatisticamente, pois as demais não foram investigadas pelos estudos incluídos.

Na análise do tempo de internação hospitalar foram avaliados 4 estudos com 78 pacientes, sendo 40 eram do grupo experimental e 38 do grupo controle (Figura 3). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (-5,94 dias; 95% IC: -19,78 -- +7,89; P=0,40; I²=0%, P=0,83).

Como no estudo de BODRIBB e RICKETTS⁽¹⁹⁾ a suplementação havia sido ofertada por via oral e não parenteral, como nos outros três estudos, optou-se por realizar uma análise de sensibilidade, retirando-o (Figura 4). De maneira semelhante à primeira análise sobre tal desfecho, não houve significância estatística (-8,64 dias; 95% IC: -25,37-- +8,09; P=0,31; I²=0%, P=0,75).

Figura 3 - Metanálise da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes no tempo de internação hospitalar de pacientes queimados.

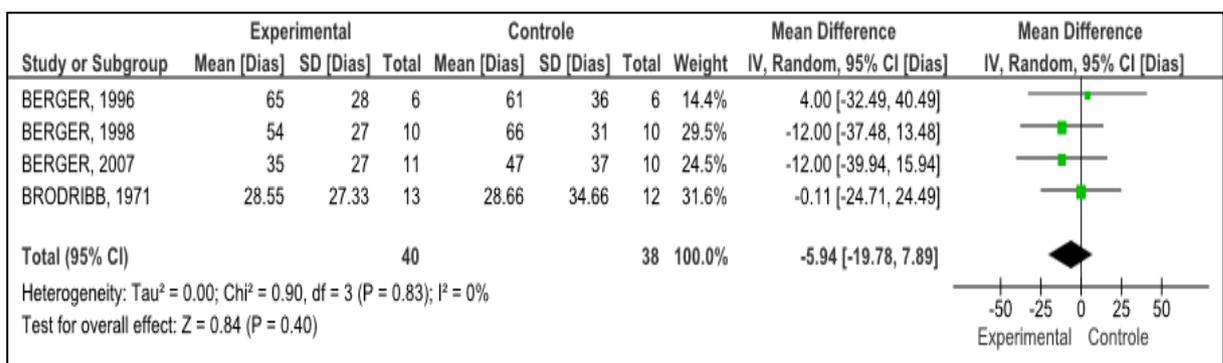
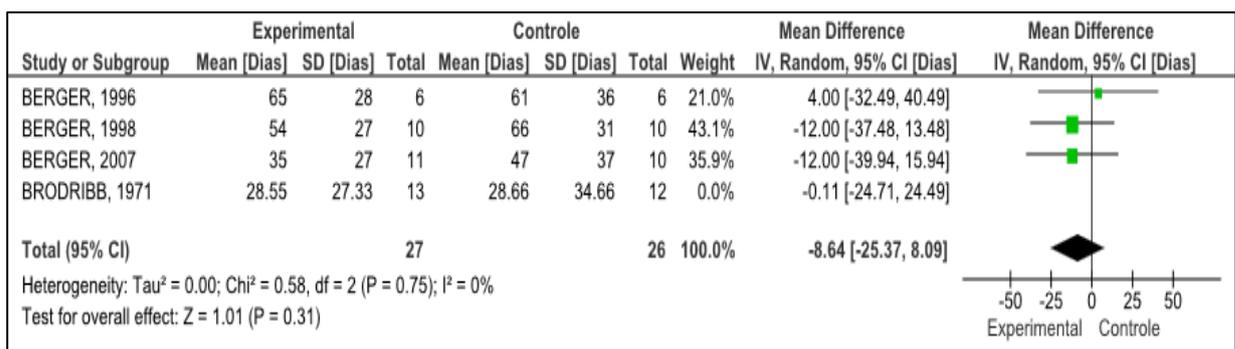
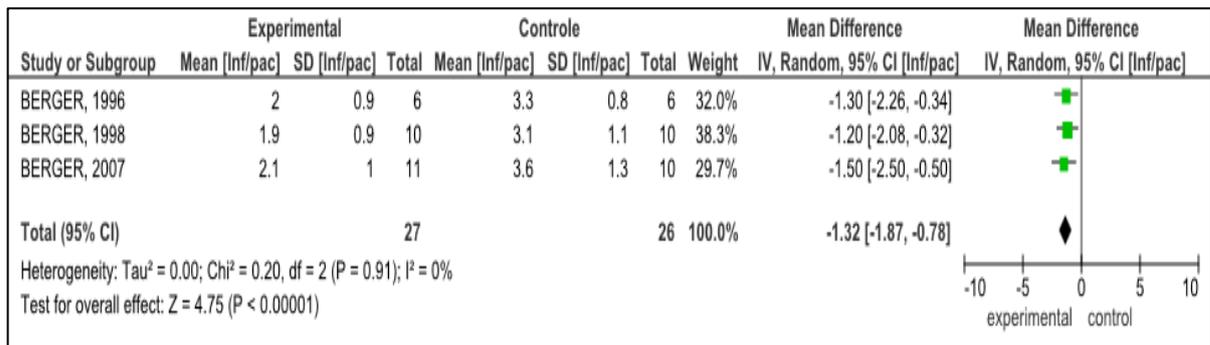


Figura 4. Análise da sensibilidade da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes no tempo de internação hospitalar de pacientes queimados.



Quando o desfecho analisado foi taxa de infecção, 75% (3) dos estudos foram combinados (Figura 5), todos executados pelo mesmo autor BERGER et al. (1996, 1998 e 2007). Dos 53 pacientes analisados, 27 pacientes eram do grupo experimental e 26 do grupo controle, apresentando resultado significativamente favorável à intervenção (-1,32 infecções/paciente; 95% IC: -1,87-- -0,78; P<0,00001; I²=0%, P=0,91).

Figura 5. Metanálise da efetividade da suplementação de minerais antioxidantes na taxa de infecção em pacientes queimados.



DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática que objetiva investigar a efetividade da suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes em pacientes queimados, para tanto, os dados utilizados foram provenientes de ensaios clínicos randomizados com categoria A ou B quanto ao sigilo de alocação. Entre as variáveis utilizadas para responder à pergunta da pesquisa, apenas tempo de internação hospitalar e taxa de infecção puderam ser analisadas por metanálise. Os dados disponíveis para tal são referentes apenas aos minerais antioxidantes: zinco, selênio e cobre.

Ao analisar a redução dos números de dias de internação hospitalar, os valores não se mostraram estatisticamente significativos, através dos quais foram obtidos por média para os grupos intervenção vs. controle, os seguintes dados respectivamente: 28,54 ±27,33 vs. 28,66 ±34,66⁽¹⁹⁾, 65,0 ±28 vs. 61,00 ±36⁽²⁰⁾, 54 ±27 vs. 66 ±31⁽²¹⁾ e 35 ±27 vs. 47±37⁽⁵⁾. Resultados semelhantes puderam ser vistos em BARBOSA⁽²²⁾ ao suplementar zinco associado à vitamina C e vitamina E por via oral/enteral.

Talvez um dos motivos para a expressão não significativa destes resultados esteja associado ao tempo de oferta da suplementação ou mesmo ao tempo de acompanhamento pós-intervenção. Dos quatro estudos analisados, três mostraram o tempo de suplementação, e destes, dois ofertaram os minerais por apenas oito dias, estabelecendo-se um tempo de acompanhamento pós-intervenção de somente trinta dias. Levando em consideração que pacientes com 2º e 3º graus em sua maioria, têm

uma permanência hospitalar média de $3,2 \pm 3,1$ meses^(23,24), não haveria tempo suficiente para a cicatrização destas lesões para uma possível constatação da alta.

Outro aspecto que pode ter contribuído para esse quadro talvez seja a característica multidisciplinar da assistência ao paciente queimado. Fatores como desbridamentos, anestésias, curativos, suporte nutricional maciço, acompanhamento psicológico, fisioterapia constante e cuidados específicos influenciam na completa cura e, conseqüentemente, na diminuição do tempo de permanência hospitalar⁽²³⁾, levando a crer que a suplementação de minerais consta de uma terapia adjuvante e que de forma isolada não tem um peso suficiente para determinar a mudança em um desfecho multicausal.

Ao se analisar a questão em contexto diverso, de países em desenvolvimento, há que se considerar que o problema deve ter uma condução ainda mais difícil, uma vez que os custos com investimentos em técnicas modernas de tratamento provavelmente ainda se apresentem bastante elevados para esses países arcarem⁽²⁴⁾. Ainda assim, o gasto diário no tratamento destes pacientes se apresenta mais elevado do que o destinado a terapias de outra natureza. JORGE e KOIZUME⁽²⁵⁾, por exemplo, ao avaliarem o gasto médio com agravos e causas externas em hospitais do estado de São Paulo, encontraram os valores de R\$650,00 para os casos não fatais/dia e de R\$1.620,00 para os que vão ao óbito/dia entre os pacientes queimados.

Os avanços no tratamento das queimaduras têm reduzido as taxas de letalidade e melhorado a qualidade de vida das vítimas, entretanto, as complicações infecciosas continuam sendo um desafio dentro deste panorama, com taxas de complicações em cerca de 28,6%, contribuindo com 75-80% dos óbitos dentro dos Centro de Tratamento de Queimados^(26,27). Fatores como: alteração estrutural na cobertura cutânea com grande carga de colonização bacteriana, produção excessiva de radicais livres, advindas do mecanismo de isquemia e reperusão na reposição necessária de fluidos, possibilidade de translocação bacteriana gastrintestinal, internação prolongada e procedimentos invasivos diagnósticos/terapêuticos, como cateteres e tubos, levam ao comprometimento das defesas naturais do paciente favorecendo a ocorrência de infecção^(26,28).

Ao se analisar o efeito da suplementação na taxa de infecção no paciente queimado, observou-se um resultado estatisticamente significativo favorável à intervenção ($P < 0,00001$). De modo geral, orienta-se a suplementação precoce dos

minerais cobre, selênio e zinco nos grandes queimados, especialmente na primeira semana, como forma

de compensar as perdas por exsudatos, derivadas da grande permeabilidade capilar observada nestes quadros, antecipando-se à depleção do estoque corporal. Desta forma, há uma chance maior de restauração de sua concentração sérica na fase aguda e uma melhora na atividade das enzimas antioxidantes, associados com a diminuição significativa de infecções, especialmente pulmonares, por contribuírem de forma direta na imunidade e replicação celular^(29,30,33).

AL JAWAD⁽³¹⁾, ao suplementar pacientes queimados observou uma elevação da taxa sérica de zinco em até três dias após o evento, mineral este associado à redução de pneumonias⁽³²⁾. O selênio também tem ação estabelecida na redução de complicações infecciosas, da falência múltipla de órgãos e da mortalidade⁽³⁰⁾.

Os dados coletados para os resultados analisados no presente trabalho originaram-se de um mesmo grupo, BERGER et al.^(5,20,21), que fizeram uso, portanto, de uma mesma linha metodológica para os estudos, diferindo apenas nas dosagens ofertadas, que foram gradualmente elevadas de acordo com os próprios resultados anteriores. Tais dados evidenciam uma redução importante dos episódios infecciosos, especificamente para as pneumonias que chegaram a reduzir cerca de duas a cinco vezes nos grupos tratamento. Os autores referem acreditar que o benefício específico para o pulmão deu-se pela escolha da via parenteral.

A via parenteral tem sido escolhida na maioria dos estudos como a melhor para oferta maciça de micronutrientes, devendo-se provavelmente à sua rapidez nos resultados e especificidade da ação. BERGER⁽³³⁾ refere que esta via é uma excelente escolha, quando se quer resultados nas primeiras duas semanas após a injúria.

Esta revisão sistemática não pode ser comparada com outra semelhante, pois, como afirmado anteriormente, não havia até o presente momento outra com os mesmos objetivos, sendo, portanto, única neste modelo. Os estudos incluídos apresentaram boa qualidade metodológica, segundo escala de Jadad⁽¹⁶⁾, e apresentaram dados homogêneos com $I^2=0\%$, permitindo uma análise direta das variáveis pesquisadas. Porém, apresentaram um número limitado de participantes em ambos os grupos (intervenção e controle), o que talvez tenha ocorrido por conta do perfil dos pacientes queimados e pela frequência do agravo.

Implicações para a prática clínica

A suplementação de doses de reposição de minerais antioxidantes se mostrou segura e efetiva quanto à redução de episódios de infecção, em especial da pneumonia nos pacientes queimados, podendo ser estendido à prática clínica, quanto mantido as doses testadas, os períodos e a via de administração.

Implicações para a pesquisa

Após análise dos ensaios clínicos randomizados nesta revisão sistemática, podem-se sugerir outros tópicos para a pesquisa com o intuito de elucidar as dúvidas existentes:

1. Suplementação de vitaminas em adultos e crianças, uma vez que as vitaminas têm papel antioxidante bem estabelecido;
2. Realizar pesquisas com crianças especificamente;
3. Testar outras vias de oferta para os nutrientes antioxidantes.

Em quaisquer dos casos, torna-se importante ressaltar a necessidade de se estabelecer um número mais elevado de participantes nos estudos e um maior tempo de coleta de dados.

CONCLUSÃO

A suplementação dos minerais antioxidantes cobre, zinco e selênio é efetiva na redução da taxa de infecção, em especial pulmonar, em indivíduos adultos queimados.

As evidências disponíveis são inconclusivas quanto à suplementação de minerais em crianças e vitaminas em qualquer faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. Brunner LS, Suddarth DS. Cuidados aos pacientes com lesão por queimadura. Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 12.ed.[S.l.]: Guanabara Koogan; 2008.
2. Santos ALB, Santos, MEN, Monteiro RSC, Assis EM. Abordagem nutricional em um paciente pediátrico gravemente queimado: relato de caso. Com Cienc Saúde 2009;20(3).
3. Vale ECS. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. Educação Médica Continuada. AnBrasDermat 2005;80(1).
4. Barbosa E, Moreira EAM, Faintuch J, Pereima, MJL. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. RevNutr Camp 2007;20(6).
5. Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients. Journal of trace elements in medicine and biology 2007; 21 Suppl 1: 44-48.
6. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury 2008;34.
7. Andersen M, Regueira T, Leighton F. Estré soxidativo en el paciente crítico. Rev Méd Chile 2006;134.
8. Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook. Review Manager [computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

9. Pubmed [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>.
10. Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<https://lilacs.bvsalud.org/>>
11. Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<http://www.thecochranelibrary.com>>.
12. Web of knowledge [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br/?option=com_pcollection&mn=70&smn=79&cid=81>.
13. Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<http://www.ebscohost.com/cinahl>>.
14. Scopus [Internet]. 2012 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
15. Guidugli F. Prevenção e tratamento da leptospirose: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálise [doutorado]. São Paulo :Universidade Federal de São Paulo; 2000.
16. Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Gavaghan DJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1).
17. Review Manager (RevMan) [computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

18. Higgins JPT, Green S, editores. Em: The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions [Internet]. 2011 [acesso 2012 jun]. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
19. Brodribb AJM, Ricketts CR. The effect of zinc the healing of burn. *Injury* 1971; 3(1).
20. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Reymond MJ, Schindler C, Tappy L et al. Clinical, immune and metabolic effects of trace elements supplements in burns: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Nutr* 1996; 15: 94-96.
21. Berger MM, Spertini F, Shenkin A. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial *Am J Clin Nutr* 1998; 68.
22. Barbosa E, Faintuch J, Machado M, Silva EAG, Pereima VRL, Fagundes MJM et al. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of burn care & research* 2009; 30(5): 859-866.
23. Lacerda LA, Carneiro AC, Oliveira AF, Gagnani A, Ferreira LM. Estudo epidemiológico da unidade de tratamento de queimaduras da Universidade Federal de São Paulo. *Rev Bras Queim* 2010;9(3):82-8.
24. Ahachi CN, Fadeyibi IO, Abikoye FO, Chira MK, Ugburo AO, Ademiluyi SA. The direct hospitalization cost of care for acute burns in Lagos, Nigeria: a one-year prospective study. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2011 Jun; xxiv(2).
25. Jorge MHPM, Koizumi MS. Gastos governamentais do SUS com internações hospitalares por causas externas: análise no Estado de São Paulo, 2000. *Rev Bras Epid* 2004; 17(2).

26. Macedo JLS, Santos JB. Complicações infecciosas em pacientes queimados. Rev Soc Bras Cir Plást 2006; 21(2): 108-111.
27. Rempel LCT, Tizzot MRPA, Vasco JFM. Incidência de infecções bacterianas em pacientes queimados sob tratamento em hospital universitário de Curitiba. Rev Bras Queim 2011;10(1):3-9.
28. Martins CBG, Andrade SM. Queimaduras em crianças e adolescentes: análise da morbidade hospitalar e mortalidade. Acta Paul Enferm 2007;20(4):464-469.
29. Berger MM, Chioloro R. Relation between copper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. Burns 1995; 21(7): 507-512.
30. Manzanares W, Hardy G. Suplementación com selenio e nel paciente crítico: aspectos farmacológicos y evidencia actual. Nutr Hosp 2009;24(4):429-436.
31. Al-Jawad FH, Sahib AS, Al-Kaisy AA. Role of antioxidants in the treatment of burn lesions. Annals of Burns and Fire Disasters 2008 Dec; xxi(4).
32. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. Rev Nutr Camp 2004;17(1):79-87.
33. Berger MM. Basics in clinical nutrition: Nutritional support in burn patients. European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 2009; 4: 308-312

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que o pacientes queimado apresenta um nível de estresse oxidativo elevado, decorrente da reposição fluídica maciça e necessária, somada à quebra da barreira funcional da pele, promovendo um desequilíbrio das defesas orgânicas antioxidantes,

Considerando as perdas teciduais pela diurese e por exsudação derivada da rotina de cuidados,

Considerando ainda que as evidências indiquem efetividade na suplementação de minerais antioxidantes em pacientes adultos, reduzindo a infecção, especialmente pneumonias,

A reposição de antioxidantes mostra ser um tratamento adjuvante promissor na melhora clínica do paciente queimado, fazendo-se necessários, estudos com maior número de pacientes, agregando outras faixas etárias e testando vitaminas.

5 REFERÊNCIAS

ANDERSEN M, REGUEIRA T, LEIGHTON F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. **Rev. Méd. Chile.**, v.134. 2006.

BARBOSA, E. **Efeito da suplementação de vitamina E, vitamina C e zinco no estresse oxidativo e no tempo de reepitelização em pacientes pediátricos queimados** [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

BARBOSA, E.; MOREIRA, E.A.M; FAINTUCH, J.; PEREIMA, M.J.L. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. **Rev. Nutr. Campinas.**, v. 20, n.6, 2007.

BARREIROS, ALBS; DAVID, JM; DAVID, JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova**, Vol. 29, No. 1, 113-123, 2006.

BERGER, M.M.; SPERTINI, F.; SHENKIN, A. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, 1998.

BERGER, M.M. Micronutrient antioxidants in trauma and burns: the evidence and practice. **Nutr. Clin. Pract.**, v.21, n.5, 2006.

BERGER, M.M.; BAINES, M.; RAFFOUL, W. Trace element supplements after major bourns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.85, 2007.

BERGER, M M; SHENKIN, A. Trace element requirements in critically ill burned patients. **Journal of trace elements in medicine and biology**. 21 Suppl 1, 2007, pg: 44-8.

BERGER, MM. Antioxidant Micronutrients in Major Trauma and Burns. Evidence and Practice. **Nutrition in Clinical Practice**. 21:438–449. 2006.

BERNAL, M; VARON, P; ACOSTA, P; MONTAGNIER, L. Oxidative stress in critical care medicine. **International Journal of Clinical Practice**. VOL. 64 (11): 1480-1488.

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

BORGES, VC, FERRINI, MT, WAITZBERG, DL, OLIVEIRA, GPC, BOTTONI, A. **Minerais. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. 3ª ed. Ed. Atheneu: 2006.

BRUNNER, L.S.; SUDDARTH, D.S. Cuidados aos pacientes com lesão por queimadura. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 12ª ed. Guanabara Koogan, 2008.

BRUSSELAERS, N; MONSTREY, S; VOGELAERS, D; HOSTE, E; BLOT, S. Severe burn injury in europeu: a sistematic review of incidence, etiology, morbidity, and mortality. **Critical Care**, 14:R188, 2010.

BRODRIBB, AJM; RICKETTS, CR. The effect of zinc the healing of burn. **Injury**, N1 vol 3. 1971.

BULGER, E.M.; MAIER, R.V. Antioxidants in critical illness [reprinted]. **Arch. Surg.**, v. 136, 2001. URL: www.archsurg.com

CARRASCO, R.; CASTILLO, R.; GUERRERO, J.; HUERTA, P.; RODRIGO, R.; CASTRO, J. Estrés oxidativo y sepsis. **Rev. Hosp. Clín. Universidad de Chile**. v.16, n.3, 2005.

CASTRO, A.A; GUIDUGLI, F. Projeto de pesquisa de uma revisão sistemática. **Planejamento da pesquisa clínica**. São Paulo: AAC; 2001. URL: <http://www.evidencias.com/lv4.htm>

CERQUEIRA, FM.; MEDEIROS, M.H.G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes Dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quim. Nova**, Vol. 30, No. 2, 441-449, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Online]. (2010). National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (producer). Available from: URL: www.cdc.gov/ncipc/wisqars. [Cited 2010 Sept 21].

CEPINSKAS, G., WILSON, J.X. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. V. 42, 2008.

CLAEYSSEN, R.; ANDRIOLLO-SANCHES, M.; ARNAUD, J.; TOUVARD, L.; ALONSO, A.; CHANCERELLE, Y.; ROUSSEL, A.M.; AGAY, D. Burn-induced oxidative stress is altered by a low zinc status: kinetic study in burned rats fed a low zinc diet. **Biol. Trace Elem. Rev.**, v.126, suppl 1, 2008.

Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2008 Published by **CRD**, University of York, January 2009.

DEALEY, C. Tratamento de pacientes com feridas agudas. In: **Cuidando de feridas**. São Paulo. Ed Atheneu, 2008.

FERRINI, MT, BORGES, VC, MARCO, D, AGUIAR, JE, BOTTONI, A, WAITZBERG, DL. **Vitaminas. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 3ª ed. Ed. Atheneu: 2006.

GABY, A. Nutritional Treatment for Burns. **Integrative Medicine.** Vol 9, 2010.

GOMES, D.R. Queimaduras no Brasil. **Condutas Atuais em Queimaduras,** Ed. Revinter: 2001.

GRAGNANI, A, FERREIRA, LM. Pesquisa em queimaduras. **Rev Bras Queimaduras.** 2009;8(3):91-6.

GRECO JUNIOR, J.B.; MOSCOZO, M.V.A.; LOPES FILHO, A.L.; MENEZES, C.M.G.G.; TAVARES, F.M.O.; OLIVEIRA, G.M.; et al. Tratamento de pacientes queimados internados em um hospital geral. **Rev. Soc. Bras. Cir. Plas.,** v.22, n.4, 2007.

HART, D.W., WOLF, S.E, CHINKES, D.L., GORE, D.C., MLCAK, R.P., BEAUFORD, R.B., et al. Determinants of skeletal muscle catabolism after severe burn. **Annals of Surgery,** v.232, 2000.

HEYLAND, D.K.; DHALIWAL, R.; SUCHNER, U.; BERGER, M.M. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. **Intensive Care Med.,** v.31, 2005.

JESCHKE, M.C.; MLCAK, R.P.; FINNERTY, C.C.; NORBURY, W.B.; GAUGLITZ, G.G.; KULP, G.A.; et al. Burn size determines the inflammatory and hipermetabolic response. **Critical Care,** v.11, n.4, 2007.

LACERDA, LA; CARNEIRO, AC; OLIVEIRA, AF; GRAGNANI, A; FERREIRA, LM. Estudo epidemiológico da Unidade de Tratamento de Queimaduras da Universidade Federal de São Paulo. **Rev Bras Queimaduras**. 2010;9(3):82-8.

LIMA, OS; SANTIAGO FILHO, F; LIMAVERDE, OSL. Queimados: alterações metabólicas, fisiopatologia, classificação e interseções com o tempo de jejum. In: **Medicina Perioperatória**, capítulo 91. 803-815. 2006.

NATHENS, A.V.; NEFF, M.J.; JURKOVICH, G.J.; KLOTZ, P.FARVER, K.; RUZINSKI, J.T. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. **Ann. Surg.**, v.236, n.6, 2002.

MENEZES, E.L.M., SILVA, M.J. O grande queimado. **Assistência de enfermagem do paciente gravemente queimado**. Org: Eliane de Araújo Cintra. Ed. Atheneu, 2001.

PARIHAR, A., PARIHAR, M.S., MILNER, S., BHAT, S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. **Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 34, 2008.

RAO, M.C.; GHOSH, A.; RAGHOTHAMA, C.; BAIRY, K.L. Does metronidazole reduce lipid peroxidation in burn injuries to promote healing? **Burns**, v.28, n.5, 2002.

SANTOS, A.L.B.; SANTOS, M.E.N.; MONTEIRO, R.S.C.; ASSIS, E.M. Abordagem nutricional em um paciente pediátrico gravemente queimado: relato de caso. **Com. Cienc. Saúde**, v.20, n.2, 2009.

VALE, E.C.S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. Educação Médica Continuada. **An. Bras. Dermat.**, v.80, n.1, 2005.

WAITZBERG, DL; SANCHES NETO, R; IEIRI,R. Queimaduras. In: **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**, 3ª edição, vol. 2. São Paulo, ed. Atheneu, 2006.