



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

MARA CINTHIA COELHO CAVALCANTE

**PRÉ-CONDICIONAMENTO COM L-ALANIL-GLUTAMINA, L-ARGININA E
ÔMEGAS 3, 6 E 9 SOBRE AS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES SUBMETIDAS À
ABDOMINOPLASTIA TOTAL**

FORTALEZA-CE

2014

MARA CINTHIA COELHO CAVALCANTE

**PRÉ - CONDICIONAMENTO COM L-ALANIL-GLUTAMINA, L-ARGININA E
ÔMEGAS 3, 6 E 9 SOBRE AS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES SUBMETIDAS À
ABDOMINOPLASTIA TOTAL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

FORTALEZA-CE

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

C364p Cavalcante, Mara Cinthia Coelho.

Pré-condicionamento com l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre as proteínas de choque térmico e marcadores inflamatórios em pacientes submetidas à abdominoplastia total./ Mara Cinthia Coelho Cavalcante. – 2014.

98f.: il. color., enc.; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2014.

Área de Concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

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

1. Abdominoplastia. 2. Inflamação. 3. Ácidos Graxos. 4. Arginina. 5. Glutamina. I. Título.

CDD 617.55

MARA CINTHIA COELHO CAVALCANTE

**PRÉ - CONDICIONAMENTO COM L-ALANIL-GLUTAMINA, L-ARGININA E
ÔMEGAS 3, 6 E 9 SOBRE AS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES SUBMETIDAS À
ABDOMINOPLASTIA TOTAL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profª. Dra. Maria Diana Moreira Gomes
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Ao Nosso Criador, porque por meio Dele
encontrei forças para alcançar mais um dos
meus objetivos.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Francisca das Chagas Rangel Coelho, que é mãe, pai e minha melhor amiga, por sempre acreditar em mim dando todo apoio, força e amor durante toda a minha vida, e pelas suas incansáveis orações.

Ao meu amado marido, Jorge Luís Pereira Cavalcante, pelo seu companheirismo, compreensão, paciência nas minhas ausências e apoio durante esse período, sem o qual eu não teria alcançado os meus objetivos.

À minha filha, Isadora Coelho Cavalcante, pelas vezes que me acompanhava nos estudos, cantando, conversando e dançando sem parar, com seus questionamentos e entendimento na minha falta, deixo meu eterno agradecimento.

Ao meu irmão Francisco Itamar Coelho Júnior (“Junim”) por ser esse anjo iluminando minha vida e por sua torcida para eu ser aprovada.

Ao Francisco Cavalcante Rangel Neto, meu irmão, pela amizade, por sua presença em minha vida, ajuda e paciência constante e credibilidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, Coordenador do Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, meu orientador, amigo e mestre, agradeço pela disponibilidade e atenção, além da oportunidade dada com credibilidade no decorrer do estudo, sendo minha fonte inspiradora.

Ao Dr. GEORGE RÉGIS BARROSO DO NASCIMENTO, Dr. JOÃO IRAN ROCHA e a toda a equipe clínica e hospitalar, por terem confiado em mim e permitido livre acesso no centro cirúrgico, além de todo apoio nas difíceis situações.

Ao diretor do Hospital São Carlos, Dr. JOSÉ WILSON MEIRELES DA TRINDADE, por toda confiança, dando-me livre acesso ao hospital, por toda atenção disponível e por ser um grande amigo.

A todos os professores da Pós-Graduação que contribuíram para minha formação nesse curso.

À amiga, Profª Drª KÁTIA VIRGÍNIA VIANA CARDOSO fisioterapeuta pela atenção e apoio nos momentos difíceis com palavras de incentivo.

À Profª Drª MARIA DIANA MOREIRA GOMES fisioterapeuta e amiga de tantos anos, que sem nenhum empecilho me ajudou em todos os momentos de angústias e dificuldades como uma verdadeira irmã e excelente profissional.

À amiga Nutricionista, mestre LUCIANA FUJIWARA AGUIAR, que mesmo à distância sempre esteve presente, fortalecendo-me e ajudando-me nos momentos mais inesperados com suas palavras e ações motivadoras.

Ao aluno MIGUEL MAYER VAZ, do curso de Medicina na Faculdade Federal do Ceará (UFC) e bolsista de iniciação científica, com toda sua calma e dedicação, a quem deixo meu agradecimento por todo apoio nas horas mais necessitadas do nosso estudo, sempre se mostrando amigo, companheiro e paciente e resolvendo tudo o que fosse possível.

À aluna voluntária do curso de Farmácia na Faculdade Federal do Ceará (UFC), CHRISTIANE MARIA MOREIRA SOARES por toda calma, interesse e presteza diante de tantos empecilhos, mas sempre presente.

À Dr^a BEATRIZ TORRES DE MELO CAVALCANTE, Mestre em Ciências médico-cirúrgicas, que se tornou uma grande amiga, confidente de todas as horas, com tantas palavras de motivação, acreditando em mim e dando todo apoio para que eu conseguisse alcançar mais uma conquista.

À amiga nutricionista Doutoranda em ciências médico-cirúrgicas GRACIANA TEIXEIRA COSTA, que se tornou uma amiga especial, entendendo todas as minhas dificuldades e me apoiando além de ter sido pessoa fundamental na ajuda para finalização desse meu objetivo.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, MARIA LUCIENE VIEIRA DE OLIVEIRA e MAGDA GOMES FONTENELE, por todo o apoio, compreensão, atenção, incentivo e dedicação permanente nos momentos de cansaço.

A todas as pacientes que voluntariamente confiaram e aceitaram participar do estudo; pela colaboração e por me dar a oportunidade de realizar esse trabalho, na esperança de contribuir com a ciência e ajudando-me a realizar este sonho.

A toda a Equipe do laboratório Pasteur que me acolheram com todo carinho, respeito e disponibilidade em ajudar sempre em todos os atendimentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização desse trabalho.

“Para ser grande, sê inteiro: Nada teu exagera
ou exclui.

Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no
mínimo que fazes.

Assim em cada lago a Lua toda brilha, porque
alta vive.”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

Pré-condicionamento com L-Alanil-Glutamina, L-Arginina e Ômega 3,6,e 9 sobre as proteínas de choque térmico e marcadores inflamatórios em pacientes submetidas à abdominoplastia total. **MARA CINTHIA COELHO CAVALCANTE. Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas). Abril, 2014. Orientador Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.**

A abdominoplastia consiste de lipectomia abdominal baixa, associada à reparação ou “plástica” músculo-fascial, através da plicatura das aponeuroses dos músculos retos abdominais. Caracteriza-se como um trauma cirúrgico, promovendo uma inflamação inserida no conceito mais amplo de “resposta ao estresse”. A nutrição pré-operatória pode minimizar as complicações pós-operatórias e melhorar os resultados cirúrgicos. No presente estudo foi ofertada uma vez ao dia às pacientes suplementação oral 1 (SNO1) ou suplementação oral 2 (SNO2), no período pré-operatório, durante 7 dias. A SNO1 é considerada como controle negativo, constitui uma bebida láctea com 0% de gordura, composta por 64% de carboidrato (100% maltodextrina) e 36% de proteína (100% caseinato de cálcio) com calorias totais igual a 37,4kcal/100ml. A SNO2 considerada como o grupo teste foi composta por 14% de carboidrato (25% maltodextrina e 75% frutose), 25% de proteína (60%L-alanil-glutamina e 40%L-arginina) e 61% de lipídios (mistura de óleos de girassol de alto teor oleico, canola, peixe e triglicerídeo de cadeia média (TCM) contendo ômega-9 (ω 9), ômega-6 (ω 6) e ômega-3 (ω 3), deste último na forma de ácido α -linolênico ALA, ácido eicosapentaenóico EPA e ácido docosahexaenóico DHA com relações ω -9/ ω -6 de 3,2:1 e ω -6/ ω -3 de 1,4:1, com calorias totais de 200kcal/100ml. Cada paciente ingeriu 200 ml de SNO1 ou SNO2, misturado a 50 gramas de sorvete diet. Foram selecionadas e acompanhadas um grupo de 25 pacientes adultas submetidas à abdominoplastia total que foram agrupadas, aleatoriamente, nos grupos SNO1 (N=11) e SNO2 (N=14). As variáveis avaliadas foram: HSP-27, HSP-70, IL-1 β , IL-6, PCR e TNF- α . As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas em quatro momentos: no pré-cirúrgico 1º dia (T0) de início da suplementação, com as pacientes em jejum por 12 horas; no 8º dia (T1) na indução anestésica da cirurgia, após confirmar que a paciente ingeriu por sete dias seguidos a suplementação; no 9º dia ou 1º PO (T2), 24h após o procedimento de abdominoplastia total; e no 11º dia ou 3º PO (T3), 72h após a cirurgia. Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos e os tempos. Portanto, a suplementação nutricional oral utilizando l-alanil-glutamina, arginina e misturas de óleos com elevada relação ω -9/ ω -6 e baixa relação ω -6/ ω -3 contendo os ácidos ω -3 ALA, EPA e DHA, não possui efeito pré-condicionante nutracêutico sobre proteínas de choque e nos mediadores inflamatórios aqui estudados no trauma cirúrgico.

Palavras-chave: Abdominoplastia; Inflamação; Ácidos Graxos; Arginina; L-alanil glutamina; Pré-condicionamento

ABSTRACT

Preconditioning with L-alanyl-glutamine, L-arginine and ω -3, ω -6 and ω -9 fatty acids on heat shock proteins and inflammatory mediators in patients submitted to total abdominoplasty
MARA CINTHIA COELHO CAVALCANTE. *Strictu Sensu* Post-graduation in Surgery, Department of Surgery, School of Medicine, Federal University of Ceará (Degree of Master of Medical and Surgical Sciences). April, 2014. Advisor: Prof. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

Abdominoplasty is a lower abdominal lipectomy combined with muscle fascia repair by plication of the aponeuroses of the rectus abdominis muscle. The procedure is traumatic and associated with stress-related inflammation. Preoperative administration of nutraceuticals is believed to reduce postoperative complications such as inflammation and improve surgical results. Once a day for 7 days prior to surgery, patients were supplemented with two diets: SNO1 (negative control) or SNO2. The former was a dairy drink containing 0% fat, 64% carbohydrate (100% maltodextrin) and 36% protein (100% calcium caseinate), corresponding to 37.4 kcal/100mL. The latter was a dairy drink containing 14% carbohydrate (25% maltodextrin, 75% fructose), 25% protein (60% L-alanyl-glutamine, 40% L-arginine) and 61% lipids in the form of a mixture of oleic acid-rich sunflower oil, canola oil, fish oil and medium-chain triglycerides containing ω -9, ω -6 and ω -3 fatty acids, the latter with α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, with a ω -9/ ω -6 ratio of 3.2:1 (antioxidant action) and a ω -6/ ω -3 ratio of 1.4:1 (anti-inflammatory action), corresponding to 200 kcal/100mL. Each patient ingested 200mL SNO1 or SNO2 blended with 50 g diet ice-cream. The sample consisted of 25 adult patients randomly assigned to SNO1 (n=11) or SNO2 (n=14) and submitted to total abdominoplasty. The study variables included HSP-27, HSP-70, IL-1 β , IL-6, PCR and TNF- α . Clinical and lab tests were performed on four occasions: T₀=on the 1st day of supplementation following a 12-hour fast; T₁=on the 8th day, upon induction of anesthesia, after confirming ingestion of study diet for 7 consecutive days; T₂=on the 9th day (POD 1), 24 hours after surgery; and T₃=on the 11th day (POD 3), 72 hours after surgery. No significant difference was observed between the groups at any of the four moments in time. In conclusion, oral nutraceutical supplementation with L-alanyl-glutamine, arginine and mixtures of oils with high ω -9/ ω -6 ratio and low ω -6/ ω -3 ratio has no significant preconditioning effect on inflammatory mediators in surgical trauma.

Key words: Abdominoplasty; Inflammation; Fatty acids; Arginine; L-alanyl glutamine; Preconditioning

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Fórmula estrutural da glutamina..... | 32 |
| Figura 2 | Principais funções da glutamina no organismo..... | 33 |
| Figura 3 | Metabolismo da L-arginina, papel no ciclo da uréia, na via metabólica do óxido nítrico e na síntese de poliaminas..... | 36 |
| Figura 4 | Mediadores bioquímicos potentes envolvidos na inflamação, infecção, lesão tecidual, modulação do sistema imune e agregação plaquetária..... | 38 |
| Figura 5 | Mediadores bioquímicos menos potentes que a cascata do ω -6, que atuam no processo anti-inflamatório e não inibem o sistema imune..... | 39 |
| Figura 6 | Estrutura dos ácidos graxos ω -3 e ω -6..... | 40 |
| Figura 7 | Esquema do desenho do estudo..... | 47 |
| Figura 8 | Variação Temporal da mediana de IL-1 β nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)..... | 60 |
| Figura 9 | Variação Temporal da mediana da IL-6 nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)..... | 61 |
| Figura 10 | Variação Temporal da mediana da IL-6 no grupo SNO1 (ng/mL)..... | 62 |
| Figura 11 | Variação Temporal da mediana da IL-6 no grupo SNO2 (ng/mL)..... | 62 |
| Figura 12 | Variação Temporal da mediana de TNF- α nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)..... | 63 |
| Figura 13 | Variação Temporal da mediana de HSP 27 nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)..... | 64 |
| Figura 14 | Variação Temporal da mediana de HSP 70 nos grupos SNO1 e SNO2 (μ M)..... | 65 |
| Figura 15 | Variação Temporal da mediana de PCR nos grupos SNO1 e SNO2 (mg/dL)..... | 66 |
| Figura 16 | Variação Temporal da mediana de PCR no grupo SNO2 (mg/dl)..... | 67 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|----------|--|----|
| Quadro 1 | Representação e abreviação de ácidos graxos insaturados..... | 37 |
| Quadro 2 | Efeitos dos ácidos graxos insaturados de cadeia longa na produção de citocinas..... | 41 |
| Quadro 3 | Comparação entre as formulações do SNO1 e SNO2..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| 5-HPETE | 5-Hidroperoxieicosatetraenóico |
| AA | Ácido Araquidônico |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico, do Inglês “Deoxyribonucleic Acid” |
| EDTA | Ácido Diamino Tetra-acético |
| DHA | Ácido Docosaexaenóico |
| EPA | Ácido Eicosapentaenóico |
| ETA | Ácido Eicosatrienóico |
| ω -6 | Ácido Linoléico; Ômega 6 |
| ω -9 | Ácido Oléico; Ômega 9 |
| ω -3 | Ácido α -Linolênico; Ômega-3 |
| AGCL | Ácidos Graxos de Cadeia Longa |
| AGMI | Ácidos graxos monoinsaturados |
| <i>PUFAs</i> | Ácidos graxos polinsaturados, do Inglês “Polyunsaturated fatty acids” |
| RNA | Ácido Ribonucleíco, do Inglês “Ribonucleic Acid” |
| AMPc | Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico |
| AS | Argininasuccinase |
| NK | Células <i>Natural Killer</i> |
| COX | Ciclooxigenase |
| CoA | Coenzima A |
| DP | Desvio padrão |

| | |
|-----------|---|
| TNF | Fator de Necrose Tumoral, do Inglês “Tumor necrosis factor” |
| NF-κB | Fator nuclear kappa B, do Inglês “Factor nuclear kappa B” |
| Gln | Glutamina |
| Gly- Gln | Glycil-glutamina |
| CRH | Hormônio Liberador de Corticotrofina |
| IL | Interleucinas |
| I/R | Isquemia/ Reperfusão |
| Ala-Gln | L-alanil-glutamina |
| PMN | Leucócitos Polimorfonucleares |
| LT | Leucotrienos |
| L-Gln | Levoglutamina |
| B | Linfócitos B |
| T | Linfócitos T |
| CD4+ | Linfócitos T helper |
| TH1 e TH2 | Linfócito T helper perfil 1 e 2 |
| LPS | Lipopolissacarídeo |
| LOX | Lipooxigenases |
| NE | Nutrição Enteral |
| NPT | Nutrição Parenteral |
| OCT | Ornitina Carbamoiltransferase |
| OD | Ornitina Decarboxilase |
| NO | Óxido Nítrico |

| | |
|-----------------|---|
| NOS | Óxido Nítrico Sintetase |
| PPAR | <i>Peroxisome proliferator activantig receptors</i> , em Português “Receptor ativado de proliferador de <i>peroxissomo</i> ” |
| pH | Potencial de Hidrogênio |
| PCI | Pré-condicionamento isquêmico |
| PO | Pós-operatório |
| PG | Prostaglandinas |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCR-US | Proteína C Reativa- ultra sensível |
| APR | Proteínas de Fase Aguda, do Inglês “Acute phase response” |
| HSPs | Proteínas do choque térmico, do Inglês “Heat Shock Proteins” |
| SIRS | Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica |
| SNO | Suplementação Nutricional Oral |
| PBS | Tampão Fosfato bicarbonato |
| T 0, 01, 02, 03 | Tempo zero, um, dois, três |
| TCM | Triglicerídeo de cadeia média |
| ATP | Trifosfato de Adenosina |
| TX | Tromboxanos |
| SST | Tubo separador de soro |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-------------------------------|------------------------|
| A | Alfa |
| B | Beta |
| -COOH | Carboxila |
| dL | Decilitros |
| Δ | Delta |
| D | Dia |
| LTDA | Firma ou razão social |
| Γ | Gama |
| G | Gramas |
| °C | Graus Celsius |
| $C_5H_{10}O_3N_2$ | Glicina |
| g/mol | Gramas/mol |
| -OH | Hidroxila |
| H | Horas |
| K | Kappa |
| kDa | Kilodaltons |
| L | Litros |
| > | Maior que |
| ® | Marca registrada |
| < | Menor que |
| CH ₃ - | Metila |
| μ L | Microlitro |
| μ m | Micrômetro |
| μ mol | Micromol |
| mL | Mililitro |
| Ng | Nanogramas |
| Nº | Número |
| Ω | Ômega |
| Bcl-2 | Oncoproteína |
| H ₂ O ₂ | Peróxido de hidrogênio |
| Kcal | Quilocalorias |
| % | Porcentagem |

Vs

Versus

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 1.1 | Abdominoplastia | 21 |
| 1.2 | Resposta Inflamatória ao Trauma Cirúrgico | 24 |
| 1.4 | As Proteínas de Choque Térmico [Heat Shock Proteins (HSPs)]..... | 26 |
| 1.4 | Citocinas..... | 28 |
| 1.5 | Pré-condicionamento..... | 29 |
| 1.6 | Fármacos Nutrientes..... | 31 |
| <i>1.6.1</i> | <i>Glutamina e L-Alanil-glutamina.....</i> | <i>31</i> |
| <i>1.6.2</i> | <i>Arginina.....</i> | <i>34</i> |
| <i>1.6.3</i> | <i>Ácidos graxos.....</i> | <i>36</i> |
| 1.7 | Justificativa..... | 41 |
| 2 | OBJETIVO..... | 43 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 43 |
| 3 | MÉTODO..... | 44 |
| 3.1 | Tipo de Estudo..... | 44 |
| 3.2 | Local do Estudo..... | 44 |
| 3.3 | Casuística..... | 44 |
| <i>3.3.1</i> | <i>Critérios de Inclusão e de Exclusão.....</i> | <i>44</i> |
| <i>3.3.2</i> | <i>Suplemento utilizado.....</i> | <i>45</i> |
| 3.4 | Desenho do Estudo..... | 47 |
| <i>3.4.1</i> | <i>Grupos Experimentais.....</i> | <i>48</i> |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.4.2 | <i>Método de Mascaramento</i> | 48 |
| 3.4.3 | <i>Método de Randomização</i> | 48 |
| 3.4.4 | <i>Intervenção</i> | 49 |
| 3.4.5 | <i>Tempos avaliados</i> | 50 |
| 3.4.6 | <i>Questionário</i> | 50 |
| 3.4.7 | <i>Avaliação e Acompanhamento laboratorial</i> | 51 |
| 4 | RISCOS E BENEFÍCIOS | 57 |
| 5 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 58 |
| 6 | ASPECTOS ÉTICOS | 59 |
| 7 | RESULTADOS | 60 |
| 7.1 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de IL-1β | 60 |
| 7.2 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre IL-6 | 61 |
| 7.3 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre TNF – α | 63 |
| 7.4 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de HSP 27 | 64 |
| 7.5 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre HSP 70 | 65 |
| 7.6 | Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre PCR | 66 |
| 8 | DISCUSSÃO | 68 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 9 | CONCLUSÃO..... | 76 |
| | REFERÊNCIAS..... | 77 |
| | APÊNDICES..... | 88 |
| | APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 89 |
| | APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO..... | 93 |
| | ANEXOS..... | 95 |
| | ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFC..... | 96 |
| | ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL SÃO CARLOS..... | 97 |
| | ANEXO C – TERMO DE CONCORDÂNCIA DO HOSPITAL SÃO CARLOS..... | 98 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Abdominoplastia

A abdominoplastia é um procedimento cirúrgico que vem sendo muito utilizado na prática clínica de cirurgias plásticas estéticas. As primeiras publicações a respeito de abdominoplastia datam de 1890 sendo inicialmente descrita por Demars e Marx como lipectomia abdominal. Este termo foi posteriormente modificado para abdominoplastia, que consiste de lipectomia abdominal baixa associada à reparação ou “plástica” músculo-fascial, por meio da plicatura das aponeuroses dos músculos retos abdominais. Refere-se às cirurgias em que há ressecção de pele e tecido subcutâneo em excesso, podendo estar associada ou não a vários outros procedimentos e técnicas em que se atua sobre a musculatura (como rotação e plicatura dos músculos oblíquos externos), a aponeurose e procedimentos complementares no tecido subcutâneo (como lipoaspiração ou ressecções segmentares) (PORCHAT *et al.*, 2004).

Dentre os vários tipos de intervenções cirúrgicas na área da estética, a abdominoplastia vem sendo uma importante estratégia de cirurgia plástica para indivíduos que apresentam gordura localizada, flacidez decorrente de grande emagrecimento ou gravidez múltipla (abdome em avental), flacidez aponeurótica, diástase abdominal, abaulamentos e hérnias. Entretanto, é importante bem avaliar que o abdome representa ainda uma importante área doadora de tecido para as mais variadas intervenções cirúrgicas reconstrutoras (GUIRRO, E.; GUIRRO, R., 2004).

Essa técnica cirúrgica baseia-se na remoção de uma grande elipse de pele e tecido adiposo para baixo da parede do abdome inferior, sendo dissecada no mesmo plano para cima até a borda costal e o umbigo é circunscrito e permanece na mesma posição (BOGGIO, 2011). A Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, de acordo com pesquisa Datafolha de 2009, afirma que a abdominoplastia é um dos procedimentos frequentemente realizados em todo mundo, tendo sido a terceira cirurgia estética mais realizada no Brasil em 2008 (DI MARTINO, 2010).

Os procedimentos operatórios utilizados para modificar o contorno e a forma do abdome incluem a abdominoplastia, ou a dermolipectomia clássica, a abdominoplastia modificada ou “miniabdominoplastia”, a abdominoplastia circunferencial ou em cinto; e a dermolipectomia. Esses procedimentos evoluíram ao longo do século XX desde as operações direcionadas à correção de problemas funcionais até o descolamento através de abordagem com incisões transversais inferiores mais encobertas, marcadas por descolamento extenso da

pele e camada adiposa. Essa técnica levou ao desenvolvimento da dermolipectomia clássica, ou abdominoplastia, que foi utilizada para tratar as formas mais pronunciadas de pele, o excesso de gordura e flacidez muscular (EVANS, 2007).

Um dos tipos de abdominoplastia é a dermolipectomia abdominal na qual é retirado o retalho cutâneo e a gordura da região inferior do abdome de maneira que o retalho do abdome superior recubra toda a extensão abdominal. Além disso, é feita a plicatura do músculo reto do abdome o que proporciona aproximação dos músculos oblíquos e promove acinturamento (TOURNIEUX, 1994 *apud* SOARES *et al.*, 2005). Esse procedimento estará restrito aos indivíduos que são bastante obesos, mulheres que desejam ter filhos ou problemas de saúde que sejam empecilhos a uma abordagem cirúrgica (MANG, 2006).

A seleção da técnica particular para o contorno da parede abdominal depende da deformidade exibida pelo paciente. O cirurgião deve saber se o paciente já se submeteu a uma cirurgia abdominal anterior e sob que condições. O exame físico revela a orientação em particular de qualquer incisão prévia. O cirurgião plástico também deve perguntar sobre a evolução da cicatriz e se houve alguma dificuldade com a cirurgia (EVANS, 2007).

A abdominoplastia é indicada nos casos em que a pele não tem mais capacidade de contração após uma considerável perda de peso ou após uma gravidez na qual ocorreu um estiramento em excesso da pele do abdome, e, como consequência disso, as fibras elásticas da pele foram deformadas (celulite) ou os músculos abdominais foram distendidos e se distanciaram um do outro na linha central do abdome, o que resulta em uma diástase com hérnia na linha média. Cicatrizes retraídas e dolorosas que aparecem depois de alguma cirurgia ginecológica (cesariana) podem também ser o motivo para uma dermolipectomia abdominal. Caso a paciente apresente um sobrepeso importante, a perda de peso antes da cirurgia é necessária. Em casos raros, a abdominoplastia pode ser combinada com lipoaspiração. O tipo de incisão depende do tipo e da quantidade de pele excedente (MANG, 2006).

Ainda segundo Mang (2006), em relação à técnica cirúrgica, além da dissecação precisa da fáscia abdominal com hemostasia imediata, a linha de incisão na área do biquíni deve ser demarcada de forma cuidadosa e o reposicionamento e reconstrução do umbigo deverão ser bem realizados, de maneira que não existam hérnias umbilicais, nem da parede abdominal.

Quando ocorre alteração da integridade da pele e aparece uma ferida se estabelece o processo de cicatrização (HESS, 2002). A cicatrização corresponde à substituição do tecido que foi destruído por um tecido cicatricial (conjuntivo neoformado). É necessário que haja eliminação dos agentes agressores, a manutenção do poder de regeneração das células e da

irrigação e nutrição adequada, para que a cicatrização seja completa (GONÇALVES *et al.*, 2000).

As feridas podem lesar apenas a epiderme, apenas uma parte da derme, ou toda a espessura da derme, e pode ainda se estender ao tecido subcutâneo (MANDELBAUM *et al.*, 2003; IRION, 2005). Quando ocorre lesão no tecido, as células locais vão produzir uma série de mensagens neuro-humorais que tem como objetivo restabelecer a integridade dos tecidos. Essas mensagens irão atrair as células de defesa e de cicatrização para o local, além de produzir condições mais propícias para que ocorram estes processos (GREVE; AMATUZZI, 1999).

O processo de reparação tecidual é dividido, de maneira didática, em três fases: inflamação, proliferação, e remodelamento. Cada fase é marcada por uma série de interações entre células, fatores de crescimento e matriz extracelular. As fases não ocorrem de maneira separada, mas se sobrepõem e se completam (BORGES, 2006).

A fase inflamatória é caracterizada por edema, eritema, calor e dor. Ela tem início no momento da lesão e dura de 4 a 6 dias (HESS, 2002). A inflamação que ocorre na fase de cicatrização é uma reação de defesa local restrita a área sujeita à agressão de agentes lesivos (BORGES, 2006). Durante essa fase acontece ativação do complemento, fazendo com que ocorra uma sequência de eventos da inflamação, incluindo o recrutamento de macrófagos e neutrófilos (IRION, 2005).

Após quatro dias do início da lesão, os macrófagos (células derivadas dos monócitos) irão migrar para o local para destruir as bactérias e limpar os resíduos celulares presentes na região da ferida (HESS, 2002). Os linfócitos aparecem no local da lesão somente uma semana após a mesma. Sua função não é bem definida, mas sabe-se que eles têm uma importante influência sobre os macrófagos, através das suas linfocinas (MANDELBAUM *et al.*, 2003). Nesta fase ocorre a regeneração da arquitetura tecidual e o retorno da função fisiológica ou formação de tecido cicatricial para restituir o que não pode ser reparado. Na cirurgia plástica o mecanismo de lesão vai ocorrer pelo trauma mecânico causado pelo instrumento cirúrgico (BORGES, 2006).

1.2 Resposta Inflamatória ao Trauma Cirúrgico

A inflamação, no contexto do trauma cirúrgico, está inserida no conceito mais amplo de “resposta ao estresse” (stress response), e compreende mudanças neuroendócrinas, metabólicas e imunológicas que estão presentes também em situações de trauma, queimaduras, infecção importante e exercício extenuante (BURTON *et al.*, 2004). Tal resposta parece ter se desenvolvido de forma a garantir a sobrevivência do indivíduo em situações de estresse, promovendo a mobilização de reservas energéticas por meio de um catabolismo exacerbado, além de incitar a ativação do sistema imune e de processos de reparo tecidual. No entanto, no contexto da assistência hospitalar e, principalmente, da prática cirúrgica, propõe-se que esse recurso é desnecessário, podendo o mesmo ser deletério ao organismo (DESBOROUGH, 2000). Assim, intensificou-se o interesse para avaliar e quantificar a resposta ao estresse relacionada à cirurgia, bem como por métodos para reduzir ou modificar esse fenômeno, incluindo o uso de técnicas cirúrgicas diferentes, métodos anestésicos sistêmicos e regionais, fisioterapia e nutrição (KELLIHER, 2011).

As descrições iniciais da resposta ao estresse focavam em uma sequência temporal de eventos ocorridos após a injúria, constituída das fases: *ebb*, em que há uma tentativa do organismo em manter a perfusão de órgãos nobres e controlar a perda sanguínea; *flow*, em que um estado de fluxo hiperdinâmico opera para remover excretas e suprir os locais danificados com nutrientes necessários ao reparo e uma fase de recuperação, em que o corpo reestabeleceria sua condição anterior à injúria. No entanto, as pesquisas sucessivas sobre o tema mostraram que tal modelo representava uma simplificação excessiva, incapaz de explicar adequadamente a resposta ao estresse (GIANNOUDIS *et al.*, 2006). No curso inicial da resposta ao estresse relacionada à cirurgia, estão a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, devido ao dano tecidual, e o estímulo de neurônios aferentes (KELLIHER, 2011). Esses dois eventos levam à ativação do sistema nervoso simpático e desencadeiam a secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo. O CRH e os neurônios noradrenérgicos interagem por um mecanismo de *feedback* positivo, de forma que um sistema contribui para a ativação do outro (O’CONNOR *et al.*, 2000).

Dentre várias complicações pós-operatórias, pode ocorrer o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com ou sem a presença de sepse. A imunomodulação devido à administração de ácidos graxos pode ter um efeito favorável sobre o resultado de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte, diminuindo a magnitude da resposta inflamatória por modulação à resposta imune (TSEKOS *et al.*, 2004).

Afirma Senkal (1999) que o trauma e a cirurgia podem induzir alterações graves no sistema imunológico, o que resulta em uma elevação das taxas de complicações pós-operatória, sépticas e inflamatórias. Até mesmo a imunonutrição pós-operatória realizada de forma agressiva não é capaz de prevenir a imunossupressão na primeira semana após o procedimento, podendo apenas melhorar, e não reverter, a resposta imunológica e catabólica ao trauma. Portanto, iniciar imunonutrição no período pré-operatório é, provavelmente, mais efetivo, por melhorar o estado nutricional e reduzir as complicações pós-operatórias (TAVARES, 2013).

O momento mais indicado para se iniciar uma suplementação parece ser antes do evento traumático, ou seja, no período pré-operatório. Vários ensaios mostraram efeito benéfico da suplementação de substâncias como arginina e ácidos graxos essenciais em período de 5 a 7 dias antes da cirurgia, promovendo diminuição de 30 a 50% nas taxas de complicações (MARTINDALE; McCLAVE; McCARTHY; 2013). Essa observação fortalece o conceito atual de que nutrientes capazes de modular funções imunológicas devem ser administrados antes da cirurgia, para que, no momento do trauma, já se tenha elevação de seus níveis teciduais e plasmáticos (TORRINHAS; RODRIGUES; WAITZBERG, 2013). A administração parenteral de suplementos com óleo de peixe em uma rotina clínica promoveu melhoras em pacientes após a cirurgia abdominal. Ademais, essa consideração parece ser particularmente verdadeira quando são utilizados os ácidos graxos poliinsaturados, como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) (TSEKOS *et al.*, 2004).

Atualmente, a adequação do balanço dietético de lipídeos tem motivado inúmeras investigações. Em pacientes com alterações das respostas metabólicas, o equilíbrio entre os lipídios da dieta tem como propósito controlar a resposta inflamatória exacerbada, por meio da relação entre os tipos de ácidos graxos polinsaturados ingeridos (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). Relação elevada de ácidos graxos ω -9/ ω -6 podem induzir ação antioxidante, enquanto relação baixa entre os óleos ω -6/ ω -3 promove ação anti-inflamatória (PINHEIRO *et al.*, 2011).

Dentre os componentes moleculares da inflamação os principais envolvidos são as citocinas pró-inflamatórias TNF- α (fator de necrose tumoral), as interleucinas (IL-1, IL-6) e as antiinflamatórias (IL-4, IL-10, IL-3); quimiocinas (citocinas com capacidade quimioatrativas); proteínas de fase aguda (APR); lipídeos bioativos, tais como eicosanóides produzidos nas vias metabólicas do ácido araquidônico, incluindo produtos da via cicloxigenase (prostaglandinas – PG e tromboxanos – TX) e da via lipooxigenase (leucotrienos – LT e lipoxinas) (AZEVEDO *et al.*, 2002).

A proteína C reativa (PCR), uma das principais proteínas de fase aguda, é considerada índice prognóstico diagnóstico e nutricional. Sua concentração pode aumentar precocemente de dez a cem vezes nas primeiras doze horas em processos infecciosos, inflamatórios, infarto do miocárdio e neoplasias (BOTTONI *et al*, 2007).

Adicionalmente, a suplementação perioperatória com dietas enterais reforça o sistema imunológico, promove o aumento dos linfócitos totais e linfócitos T e diminui os níveis de IL-6 e fator de TNF- α após a cirurgia. Estudos demonstraram uma melhora na capacidade fagocítica de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e da resposta de hipersensibilidade apresentadas em testes de pele (NAKAMURA, 2005).

1.3 As Proteínas de Choque Térmico [Heat Shock Proteins (HSPs)]

As proteínas do choque térmico – Heat Shock Proteins (HSPs) – são um conjunto de proteínas altamente conservadas, existindo em todos os organismos de bactérias à espécie humana e em vários compartimentos celulares (KREGEL, 2002). As HSPs foram inicialmente associadas ao fenômeno de termotolerância, que consiste na habilidade adquirida por células submetidas a um aumento de temperatura subletal em resistir a temperaturas mais intensas, que de outro modo seriam letais, curiosamente, tal fenômeno coincide com a indução de HSPs nessas células (MOSELEY, 1997).

Estudos subsequentes demonstraram que a termotolerância pode ser induzida por estímulos estressores diversos, promovendo proteção contra várias situações de risco para as células tais como: intoxicação por metais pesados, estresse oxidativo, abstinência de fatores de crescimento, exposição à radiação, óxido nítrico, ácido araquidônico e álcoois. Além disso, encontrou-se que a superexpressão constitutiva de HSPs confere por si só proteção contra vários agentes citotóxicos, apontando para os efeitos citoprotetores dessas proteínas (SAMALI; ORRENIUS, 1998). *In vivo*, a superexpressão de (HSP70) - 70 kDa – utilizando um vetor viral conferiu aumento da sobrevivência neuronal após oclusão arterial. Por outro lado, ratos deficientes em HSP70 submetidos a acidente vascular encefálico induzido mostraram áreas de infarto maiores e apresentaram pior prognóstico (YENARI *et al.*, 2005).

O principal papel atribuído às HSPs é o de chaperonas, que são moléculas responsáveis por regular e facilitar o enovelamento de proteínas, além de renovar corretamente proteínas desnaturadas, garantindo a adoção de uma estrutura terciária adequada. Juntamente com o sistema ubiquitina-proteassomo, que é responsável por degradar proteínas incorretamente enoveladas e agregados protéicos, sua função é de manter a homeostase protéica ou proteostase. Assim, há HSPs que são expressas constitutivamente de

forma a compor um sistema importante para o funcionamento da célula mesmo em situações fisiológicas (HARTL *et al.*, 2011). Situações de estresse levam ao enovelamento defeituoso de proteínas, sua desnaturação e formação de agregados protéicos, interferindo em vias de sinalização (LANNEAU *et al.*, 2008).

Uma das HSPs mais estudada é a HSP-70 – também chamada de HSP-70-1, HSP-72 e HSP-A1 ou HSP-A1A segundo a nomenclatura proposta por Kampinga *et al.* (2009). Sabe-se que essa HSP está localizada principalmente no citosol e é expressa em resposta a estresse, como já citado previamente. As proteínas da família HSP70 têm dois domínios responsáveis por sua função: um domínio aminoterminal de ligação ao ATP e um domínio carboxiterminal de ligação ao peptídeo. Assim, as proteínas dessa família funcionam de forma dependente de ATP, auxiliando o enovelamento de proteínas e seu transporte através de membranas. Já a HSP-27 (ou HSPB1, da família de small HSPs) tem como função principal em prevenir o acúmulo induzido por estresse de agregados protéicos e essa função independe da ligação com ATP. Seu funcionamento depende de sua oligomerização, que por sua vez é dependente de seu estado de fosforilação. Ao oligomerizar-se, em processo favorecido pela desfosforilação, acredita-se que a HSP-27 atue como reservatório para proteínas desnaturadas ou erroneamente enoveladas, facilitando a ubiquitinação e degradação de proteínas frente ao estresse em atividade que parece ter especificidade para algumas proteínas (LANNEAU *et al.*, 2010).

Vale a pena salientar que as HSPs têm importante papel na regulação do processo de apoptose, definida como uma via de morte celular controlada, em oposição à necrose, que é resultado de uma disfunção celular aguda devido a uma lesão intensa. Resumidamente, enquanto a necrose é um processo essencialmente passivo de morte celular por perda da regulação dos gradientes eletroquímicos, levando a ingurgitamento celular e citólise, a apoptose é um processo controlado de inativação e desmonte da estrutura celular, levando à morte programada da célula (SAMALI; ORRENIUS, 1998).

A expressão de proteínas do choque térmico também está relacionada a inibição da resposta inflamatória, estando associada a menor translocação nuclear de NF- κ B, maior resistência ao processo inflamatório induzido por TNF- α e menor produção de citocinas inflamatórias em resposta a endotoxinas (YENARI *et al.*, 2005).

Assim, a partir do achado de que a expressão de HSPs conferia proteção em diversos modelos experimentais de eventos estressores, como na sepse, na isquemia e reperfusão, modulando a resposta inflamatória, aumentou o interesse por encontrar um meio de induzir a produção dessas moléculas em um contexto clínico. No entanto, a maioria dos

métodos utilizados nos modelos experimentais de indução de HSPs eram inaceitável para o uso com pacientes, devido a seus efeitos tóxicos ou danosos. A nutrição com glutamina em doses farmacológicas surgiu como uma alternativa promissora, a partir de diversos experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo*, que demonstraram que a administração de doses elevadas de glutamina levam à expressão de HSP 72, protegendo contra eventos como estresse oxidativo, agressão térmica e administração de endotoxinas (WISCHMEYER, 2002).

1.4 Citocinas

As citocinas são definidas como polipeptídios produzidos e liberados pelas células em resposta a uma variedade de estímulos inflamatórios tais como vírus, parasitas, bactérias e seus produtos, ou em resposta a outras citocinas. Em geral, são liberadas numa sequência controlada a partir de vários tipos de células e são responsáveis pela produção dos mediadores finais envolvidos na indução de sinais e sintomas inflamatórios. Essas proteínas constituem um elo entre as lesões celulares ou reconhecimento imunológico e os sinais locais ou sistêmicos de inflamação (BLACKWELL; CHRISTMAN, 1996; DINARELLO, 1984; HOPKINS, 2003).

Estruturalmente, as citocinas possuem pesos moleculares baixos, entre 5 e 140 kD, algumas delas são glicoproteínas, sintetizadas geralmente quando moléculas precursoras de grandes dimensões são clivadas para produzir a forma ativa. Além disso, as citocinas podem atuar sobre os receptores das mesmas células que a produzem (efeito autócrino) ou nos receptores de outras células (efeito parácrino), e até mesmo circular e agir em tecidos distantes (efeito hormonal) (VERRI *et al.*, 2006).

Citocinas como o TNF- α e IL-1 β são mediadores pró-inflamatórios primários, que iniciam a elaboração e liberação de outras citocinas. Adicionalmente, TNF- α e IL-1 β apresentam efeitos semelhantes, apesar de agirem em diferentes receptores e diferentes vias de sinalização intracelular. Sabe-se que o TNF- α é sintetizado principalmente por macrófagos, sendo expresso como uma proteína de membrana de 26 kD, a partir do qual uma proteína de 17 kD de TNF é clivada pela TNF-convertease, uma metaloproteinase. Em modelos animais, a administração intravenosa de doses elevadas de TNF- α causa hipotensão, taquicardia, taquipnéia, acidose láctica, hemoconcentração, hipercalemia e hiperglicemia, seguido por hipoglicemia (TRACEY *et al.*, 1986). Em humanos, doses baixas de TNF- α provocam alguns sinais e sintomas de sepse, incluindo hipotensão, febre, fadiga e anorexia (CHAPMAN *et al.*, 1987). O TNF- α também aumenta a adesão de leucócito às células endoteliais, estimula

secreção de quimiocina e induz a ativação dos neutrófilos. IL-1 β , quando infundido em seres humanos, induz muitos dos efeitos atribuídos ao TNF- α , entretanto bloqueio de IL-1 β e TNF- α atenua a inflamação (DINARELLO, 1997).

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória, é secretada por monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e B, células endoteliais, células de músculo liso e fibroblastos. Essa citocina está envolvida na ativação de células B e T, na estimulação de células-tronco hematopoiéticas e provavelmente o mais importante efeito *in vivo*, a indução da produção hepática das proteínas de fase aguda da inflamação. Vale salientar que a IL6 é estimulada por TNF- α , IL-1 β , lipopolissacarídeo (LPS), fator de crescimento derivado de plaquetas, interferon- γ , granulócito/macrófago, fator estimulador de colônias, prostaglandina E (PGE2) e bradicinina. Nas respostas inflamatória, infecciosa ou auto-imune, a elevação dos níveis séricos de IL-6 é mais consistente do que a elevação de TNF- α ou IL-1 β (DINARELLO, 1997).

1.5 Pré-condicionamento

Pré- acondicionamento é um termo que se refere a uma exposição prévia e intencional do organismo a uma situação adversa, com o fim de proporcionar maior resiliência, tolerância ou proteção subsequente. Nesse contexto, a vacinação, atividades físicas e cuidados nutricionais são exemplos comuns de pré- condicionamento (PINHEIRO, 2011).

Ademais, o pré-condicionamento nutracêutico é uma intervenção na qual se utiliza suplementos alimentares contendo a forma concentrada de um ou mais compostos bioativos, em doses que excedem aquelas encontradas em alimentos, e que tem por fim melhorar a resposta do organismo frente a uma situação adversa (ZEISEL, 1999). Dessa forma é conveniente afirmar que os nutracêuticos atuam na prevenção e tratamento de doenças (ANDLAUER; FÜRST, 2002). Em particular, os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 têm efeitos comprovados em doenças com intenso caráter inflamatório, como arteriosclerose, artrite reumatóide e psoríase, com dados indicando também efeitos no eczema, na asma, na doença pulmonar obstrutiva crônica, na retocolite ulcerativa e na doença de Crohn. Outros exemplos de nutracêuticos incluem o uso de pré-bióticos na retocolite ulcerativa e na doença de Crohn (CALDER *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer, dentre eles podemos citar os suplementos orais, nutrição enteral e parenteral e estimulantes do apetite (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).

É interessante ressaltar que a desnutrição é geralmente associada a uma depressão de funções imunológicas, o que contribui para uma resposta inflamatória desequilibrada e um atraso ou falha do processo de cicatrização, portanto, no período pré-operatório o uso do pré-condicionamento com solução nutricional oral pode atuar minimizando as complicações pós-operatórias e melhorando os resultados cirúrgicos (OKAMOTO *et al.*, 2009).

Estudo têm sido arquitetado de forma a avaliar a eficácia de fórmulas nutricionais contendo altas taxas de ácidos graxos poli-insaturados como o ômega-6 e aminoácidos nos contextos peri-operatório, pré-operatório e pós-operatório. Os ácidos graxos derivados de lipídios, nesse papel, não são utilizados apenas como substratos para o fornecimento de energia, mas principalmente por efeitos farmacológicos que podem influenciar em processos de cura e evolução de pacientes, provavelmente via modulação da resposta inflamatória (TSEKOS *et al.*, 2004).

Em estudo feito por Braga *et al.* (2002a), foram avaliados os efeitos de dieta líquida suplementada com arginina e ômega-3 em pacientes mal nutridos com neoplasia do trato gastrointestinal e candidatos a cirurgia. Neste estudo, os pacientes que receberam nutrição enteral suplementada peri-operatória tiveram menores índices de complicações pós-operatórias e menor duração de internação hospitalar do que o grupo que recebeu a mesma dieta somente no pré-operatório. Em estudo semelhante com pacientes candidatos a cirurgia por câncer colorretal e sem má nutrição como critério de inclusão, os mesmos autores compararam os efeitos da administração peri-operatória ou pré-operatória de dieta líquida suplementada com arginina e ômega-3 em parâmetros imunometabólicos e na evolução clínica dos pacientes. Os pacientes que receberam a dieta suplementada, quando comparados com os pacientes dos grupos controle, apresentaram após a cirurgia, células polimorfonucleares com melhor capacidade fagocítica *ex vivo*, recuperação mais rápida da resposta de hipersensibilidade retardada, menor aumento dos níveis séricos de IL-6 e melhor microperfusão e oxigenação colônicas. Os pacientes dos grupos pré- e peri-operatório também apresentaram menor taxa de complicações infecciosas, menor duração da antibioticoterapia nos casos de infecção e menor tempo de internação hospitalar. A continuação da oferta da dieta suplementada no período pós-operatório não implicou nenhuma vantagem adicional (BRAGA *et al.*, 2002b). A melhora do curso clínico também foi relatada em outro estudo feito com pacientes portadores de câncer gastrointestinal, nos quais tanto a nutrição pré-operatória quanto a pós-operatória se mostraram eficazes de forma semelhante (GIANOTTI *et al.*, 2002).

Tsekos *et al* (2004) demonstraram benefícios na evolução clínica de pacientes submetidos a grandes procedimentos abdominais quando foi feita adição de óleo de peixe rico em ômega-3 à nutrição endovenosa, constatando que o efeito da suplementação peri-operatória foi superior ao efeito da suplementação pós-operatória. Ademais, a melhora do perfil imune, atenuação da resposta inflamatória sistêmica e redução de complicações infecciosas no pós-operatório foram relatadas com o uso pré-operatório de dieta imunomoduladora contendo arginina e ácidos graxos ômega-3 em pacientes com câncer gástrico (OKAMOTO *et al.*, 2009).

Vale a pena ressaltar que esses estudos utilizaram dieta imunomoduladora contendo arginina e ômega-3, entretanto, de acordo com Moraes e Colla (2006), o termo “nutracêutico” faz referência a um alimento, ou parte de um alimento, capaz de proporcionar benefícios à saúde, incluindo prevenção e/ou tratamento de doenças. Esses produtos podem abranger desde nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de dietas e cápsulas, até produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas. Podem também ser classificados como nutracêuticos as fibras dietéticas, ácidos graxos poliinsaturados, proteínas, peptídios, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas antioxidantes e outros antioxidantes.

Em suma, são substâncias de ocorrência natural, com evidente efeito benéfico à saúde, que fazem parte, como componentes, de alimentos específicos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares. A realização de estudos utilizando essas substâncias sob a forma de suplementos orais contendo nutrientes isolados ou combinados, em doses farmacológicas, é necessária a fim de elucidar, além dos possíveis benefícios clínicos, os mecanismos pelos quais os nutracêuticos efetuam sua ação protetora pré-condicionante (MORAES e COLLA, 2006).

1.6 Fármacos Nutrientes

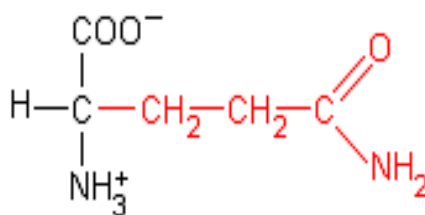
1.6.1 Glutamina e L-Alanil-Glutamina

Em 1873, a existência da glutamina (Gln) foi considerada, quando sugeriram que a amônia encontrada em hidrolisados protéicos era o resultado da sua liberação a partir de glutamina e asparagina (CURTHOYS; WATFORD, 1995). Em 1932 esse aminoácido foi obtido de um hidrolisado de proteína da gliadina (WATFORD, 1993). Pesquisas realizadas

por Sir Hans Krebs (1935), utilizando rins de cobaias e ratos, identificou a presença de enzimas que catalisam a síntese e a hidrólise de glutamina.

A fórmula empírica da glutamina é igual a sua formula molecular- $C_5H_{10}O_3N_2$ (Figura 1). Seu peso molecular é de 146,14 g/mol e pode ser sintetizada virtualmente por todos os tecidos do organismo. Na sua composição química encontra-se: carbono (41,09%), hidrogênio (6,9%), oxigênio (32,84%) e nitrogênio (19,17%) (SMITH, 1990).

Figura 1 – Fórmula estrutural da glutamina (Gln)

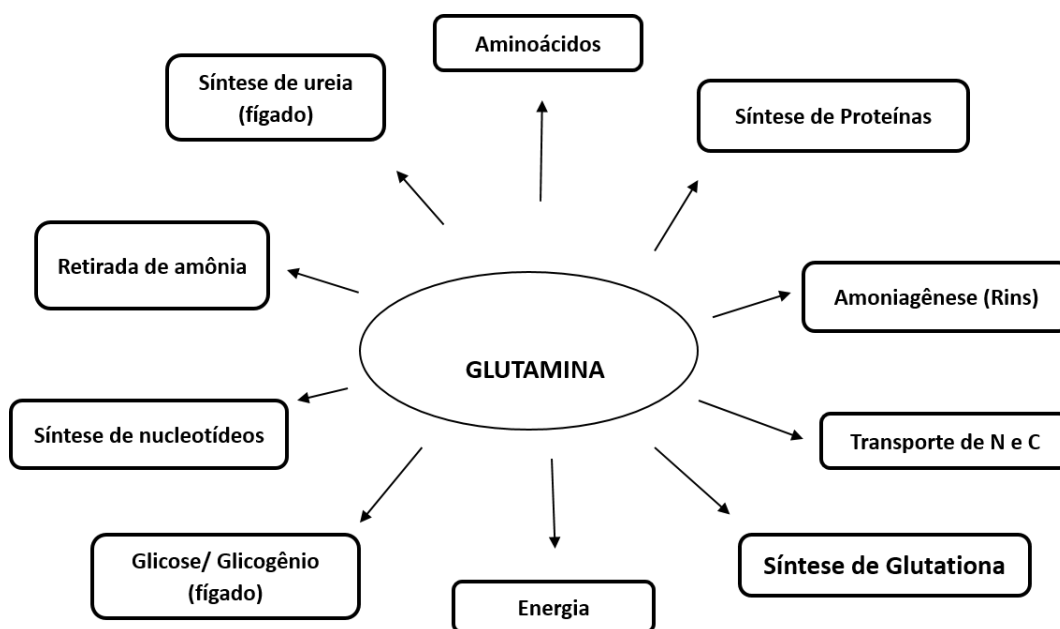


Atualmente sabe-se que as proteínas representam um grupo importante de substâncias químicas para a estrutura e fisiologia celulares e exercem funções e atividades biológicas diversas. Essas funções incluem atividades orgânicas específicas, como a síntese de novas células, transferência das características hereditárias, transporte molecular, atividades enzimáticas e hormonais, transporte de oxigênio, utilização do nitrogênio para a síntese de aminoácidos não essenciais, de purina, pirimidinas e creatina (SOUBA, 1993).

A glutamina, substrato para gliconeogênese hepática, é o aminoácido mais comumente encontrado no organismo, correspondendo a 25% dos aminoácidos livres e considerada um aminoácido não essencial por ser sintetizada pelo organismo (NOGUEIRA, 2006). Além disso, apresenta a capacidade de ser utilizada de diferentes formas nos mais diversos tecidos (LABOW; SOUBA, 2000). Sua biossíntese ocorre a partir do ácido α -cetoglutarico, valina e isoleucina, principalmente no fígado (hepatócitos periportais) no músculo esquelético, nos pulmões e no tecido adiposo (CHAMPE, 1996; ALFACE, 1997; CURTHOYS; WATFORD, 1995; RODWELL, 1998).

Esse aminoácido apresenta diversas funções, tais como: substrato para síntese protéica, precursor anabólico no crescimento muscular, regulador renal do equilíbrio acidobásico, substrato para gliconeogênese hepática e renal, combustível oxidativo para o intestino e células do sistema imune, transportador de nitrogênio entre os órgãos, precursor na síntese de neurotransmissores, ácidos nucleicos e nucleotídeos, bem como na síntese de glutatona (Figura 2) (NEWSHOLME *et al.*, 2003).

Figura 2 – Principais funções da glutamina no organismo.



Fonte: Adaptada de LABOW; SOUBA (2000).

A Levoglutamina (L-Gln) é um aminoácido neutro, glicogênico, em condições normais é sintetizado por vários tecidos orgânicos e aminoácido estimula a proliferação de linfócitos, produção de IL-1 e a fagocitose dos macrófagos. É conhecida também por aumentar a resposta imunológica, apresentando também a função de aperfeiçoar o balanço nitrogenado e manter a síntese de proteína muscular (ALVES *et al.*, 2003). A diminuição das concentrações plasmáticas de glutamina aliada ao aumento do metabolismo deste aminoácido ocorre de modo marcante em muitas doenças catabólicas, como nos pós-operatório, infecções sistêmicas e transplante de medula óssea. Estas características fizeram com que a classificação da glutamina como um aminoácido não essencial fosse reconsiderada, passando a ser classificada como condicionalmente essencial (ALVES *et al.*, 2003; TORRES *et al.*, 2003).

Estudo realizado por Curi (2000) contribuiu significativamente para a elucidação do papel metabólico e funcional da glutamina para linfócitos, macrófagos, enterócitos, fibroblastos, células tumorais e células neuronais, assim como evidenciaram a capacidade de utilização desse aminoácido por células endoteliais, adipócitos e neutrófilos. Trata-se, portanto, de um ácido carboxílico biaminado, característica que compartilha com a asparagina

e a lisina (ROSKOSKI, 1997), alinhando-se na categoria dos aminoácidos com grupos polares sem carga (BAYNES; DOMINICZAK, 2009; NELSON; COX, 2005).

Devido às propriedades físico-químicas da glutamina, o seu uso apresenta algumas restrições, uma vez que apresenta pouca solução aquosa e baixa estabilidade em pH baixo e temperaturas elevadas. O dipeptídeo pode sofrer conversão espontânea no organismo, formando piroglutamato e amônia, produtos tóxicos ao organismo humano (LABOW; SOUBA, 2000).

Tendo em vista as propriedades citadas, a opção de uso deste aminoácido na forma de peptídeos, tais como a glycyl-glutamina (Gly-Gln) ou a L-alanil-glutamina (Ala-Gln), tem sido a alternativa adotada por vários pesquisadores em virtude de sua alta solubilidade em água e estabilidade durante os procedimentos de preparo, armazenamento e administração das soluções nutricionais (BEZERRA FILHO *et al.*, 2002; TORRES *et al.*, 2003; CAMPOS *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2003; GUIMARÃES FILHO *et al.*, 2004). Quando em corrente sanguínea, o dipeptídeo, L-alanil-glutamina sofre hidrólise liberando moléculas de aminoácidos livres alanina e glutamina (SOUBA, 1993).

Recentemente, o tratamento prévio com L-alanil glutamina (Ala-Gln) endovenosa demonstrou proteger contra lesão local e a distância, provocada pela isquemia reperfusão de membro pélvico em modelo murino (MURPHY *et al.*, 2007). Entretanto o mecanismo de ação permanece desconhecido, embora se suspeite que a Ala-Gln atue tal qual o pré-condicionamento isquêmico (PCI), induzindo as proteínas do choque térmico (HSPs) e, com isso, melhore a tolerância ao estresse tecidual local e remoto (WISCHMEYER, 2002; WISCHMEYER *et al.*, 2003; SINGLETON *et al.*, 2005). Além das ações citadas anteriormente, esse aminoácido atenua o efeito de citocinas pró-inflamatórias (WISCHMEYER *et al.* 2003).

1.6.2 Arginina

É um aminoácido condicionalmente essencial durante a sepse e o trauma, que acelera a excreção de somatotrofina, prolactina, insulina e outros hormônios. Acredita-se que estes hormônios promovem anabolismo após o trauma, estimulando a proliferação de células-T, a produção de IL-2, os efeitos citotóxicos das células natural killer e a geração de linfocinas. Também produz óxido nítrico que aumenta os efeitos dos macrófagos e atividade bactericida, além de melhorar a cicatrização da ferida cirúrgica e proteger contra infecção e injúria por isquemia-reperfusão (XU *et al.*, 2006; WAITZBERG *et al.*, 2006; ZHENG *et al.*, 2007).

A arginina apresenta um importante papel como componente de proteínas do organismo de mamíferos, além de ser essencial em diversos processos metabólicos, servindo como fonte de nitrogênio para vários compostos não protéicos. Atualmente, classifica-se a arginina como um aminoácido semi-essencial ou condicionalmente essencial, pois, apesar de ser sintetizada *in vivo*, a capacidade de síntese do organismo é incapaz de suprir a demanda durante certas fases do desenvolvimento ou quando submetido a situações estressantes (NIEVES JR; LANGKAMP-HENKEN, 2002).

A arginina livre no organismo é originada de três fontes: a dieta, a degradação de proteínas do corpo (*turnover* de proteínas) e a síntese endógena. Os níveis plasmáticos de arginina em humanos adultos saudáveis são de aproximadamente 80-120 μmol , e estima-se que a síntese endógena contribua com 5-15% de todo o influxo plasmático de arginina. A maior parte da sua síntese *de novo* no organismo ocorre no chamado eixo intestinal-renal, em que o intestino libera no plasma citrulina, um aminoácido e intermediário importante do ciclo da ureia, que é extraído pelos rins para síntese de arginina. O bloqueio da síntese intestinal de citrulina por inibidores das enzimas ornitina aminotransferase e ornitina transcarbamilase, bem como a ressecção de grandes segmentos do intestino delgado, causam deficiência de arginina, demonstrando o papel do intestino nesse processo (MORRIS, 2007). Os rins são responsáveis por 60% da síntese de arginina em mamíferos adultos, com a conversão de citrulina em arginina pela ação das enzimas argininosuccinato sintase e argininosuccinato liase, nas células dos túbulos contorcidos proximais. Apesar de uma alta taxa de formação de arginina no fígado, não há produção líquida nesse órgão devido à sua rápida hidrólise pela alta atividade de arginase (WU; MORRIS, 1998).

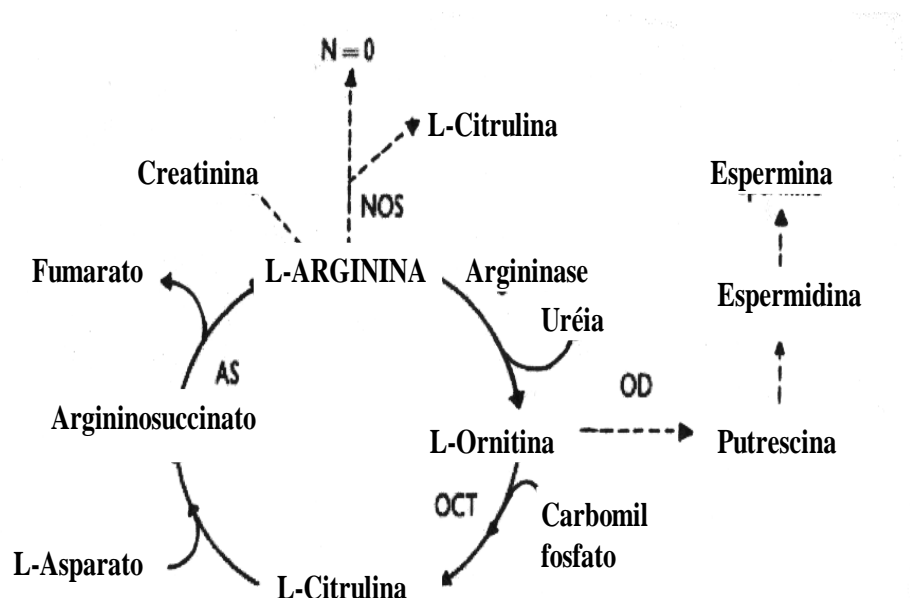
As vias de metabolização da arginina influenciam de modos distintos, e por vezes opostos, os processos inflamatórios e imunes. Poliaminas geradas a partir da catabolização pelas enzimas arginase e ornitina-descarboxilase suprimem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a síntese de prolina a partir de arginina pode ajudar na cicatrização de feridas (PERANZONI *et al.*, 2008).

A suplementação de arginina, seja em dieta enteral ou parenteral, tem sido relacionada à melhora da disfunção endotelial relacionada a doenças cardiovasculares e seus fatores de risco. As funções pulmonar, renal, gastrointestinal, hepática, imune e a cicatrização de feridas também parecem beneficiar-se de suplementação com arginina (FLYNN *et al.*, 2002). Vários estudos com suplementação de arginina, em geral associada aos ácidos graxos ômega-3, no período peri-operatório, demonstraram aumento em parâmetros como resposta de linfócitos a mitógenos, número de células T CD4+ circulantes, capacidade fagocítica de

células polimorfonucleares, taxa de complicações infecciosas, gravidade de complicações infecciosas, redução de tempo de permanência hospitalar, dentre outras (EVOY *et al.*, 1998; BRAGA *et al.*, 1998; BRAGA *et al.*, 2002b; TSEKOS *et al.*, 2004). Esses resultados demonstram um importante papel da arginina na imunomodulação em pacientes cirúrgicos, com repercussões clínicas significativas (OKAMOTO *et al.*, 2009).

O processo de síntese da arginina, a partir da citrulina, possui uma etapa intermediária: citrulina se une ao aspartato na presença de ATP e íon magnésio para originar arginino-succinato; que por intermediação da enzima arginino-succinase produz arginina e fumarato (Figura 3).

Figura 3 – Metabolismo da L-arginina, papel no ciclo da uréia, na via metabólica do óxido nítrico e na síntese de poliaminas.



Fonte: BRITTENDEN *et al.* (1994)

N=O, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintetase; AS Argininasuccinase; OCT, ornitina carbamoiltransferase; OD, ornitina decarboxilase.

1.6.3 Ácidos Graxos

Durante as duas últimas décadas foi percebido que a quantidade e o tipo de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) podem influenciar profundamente as respostas imunológicas (ALEXANDER, 1998).

Os óleos e as gorduras apresentam um importante papel, utilizados com fins farmacológicos, industriais e nutricionais. Constituem interessantes fontes de componentes bioativos e nutrientes funcionais, tais como vitaminas e ácidos graxos insaturados essenciais

com benefícios para a saúde. Os relatórios têm descrito diversas atividades farmacológicas importantes dos óleos fixos, incluindo ação antimutagênica, anti-inflamatória, anti-viral, antioxidantes e antimicrobiana, obtidos a partir de plantas, ervas e sementes usadas na medicina popular (ROSA *et al.*, 2012).

Vale a pena salientar que existem três famílias importantes de ácidos graxos comumente consumidos na dieta: ômega-9 (ω -9), ômega-6 (ω -6) e ômega-3 (ω -3), sendo que apenas as duas últimas representam os ácidos graxos essenciais para o organismo. Os lipídios de 18 átomos de carbonos que pertencem a essas famílias – ácido α -linolênico (18:3 ω -3), ácido linoléico (18:2 ω -6) e ácido oléico (18:1 ω -9) – sofrem ação das mesmas enzimas - dessaturases (Δ 6 e Δ 5) e uma elongase – para sintetizar seus derivados com 20 átomos de carbonos: ácido eicosapentaenóico (EPA) (20:5 ω -3), ácido araquidônico (AA) (20:4 ω -6) e ácido eicosatrienóico (ETA) (20:3 ω -9). Em ordem de preferência, os substratos para essas enzimas são: ω -3 > ω -6 > ω -9. Entretanto, existem duas classes de lipídios essenciais para a síntese dos eicosanóides: ω -3 e ω -6 por meio dos seus derivados ácidos eicosapentaenóico e araquidônico (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). Assim, devido à importância do balanço entre os ácidos graxos das famílias ω -3 e ω -6 na resposta inflamatória, estes serão abordados na discussão deste texto.

Os ácidos graxos são geralmente representados por símbolos numéricos, tais como o ácido oléico, C18:1 (9), e o ácido linoléico, C18:2 (6,9), onde o número justaposto ao símbolo C indica o número de átomos de carbono e o segundo número indica a quantidade de duplas ligações (Quadro 1).

Quadro 1 – Representação e abreviação de ácidos graxos insaturados

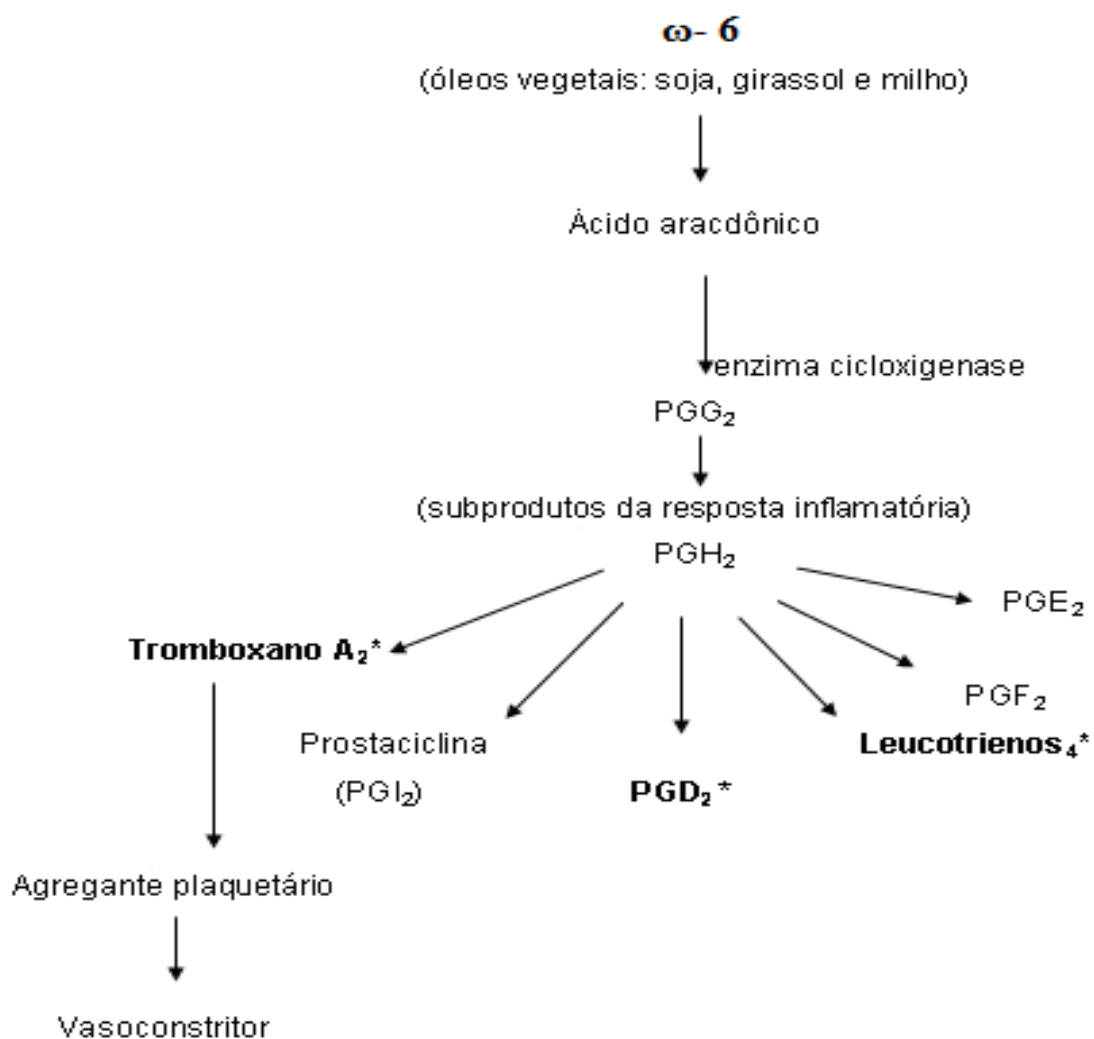
| Nome descritivo | Representação numérica | N | Família ω |
|------------------|------------------------|----------|------------------|
| Ácido oléico | 18:1 (9) | 18:1 n-9 | ω -9 |
| Ácido linoléico | 18:2 (6, 9) | 18:2 n-6 | ω -6 |
| Ácido Linolênico | 18:3 (3, 6, 9) | 18:3 n-3 | ω -3 |

Fonte: Pinheiro (2011, p.27)

Existe uma competição entre os ácidos graxos essenciais ω -3 e ω -6 pela enzima de dessaturação Δ 6-dessaturase, que é comum para ambas as vias metabólicas, sendo que estas têm maior afinidade pelo ácido linolênico em detrimento do ácido linoléico (HIRAYAMA *et al.*, 2006; BARBOSA *et al.*, 2007) (Figura 4). Assim, os ácidos graxos EPA e DHA, produtos da conversão do ácido graxo α -linolênico (ω -3), bloqueiam a ação da Δ 6

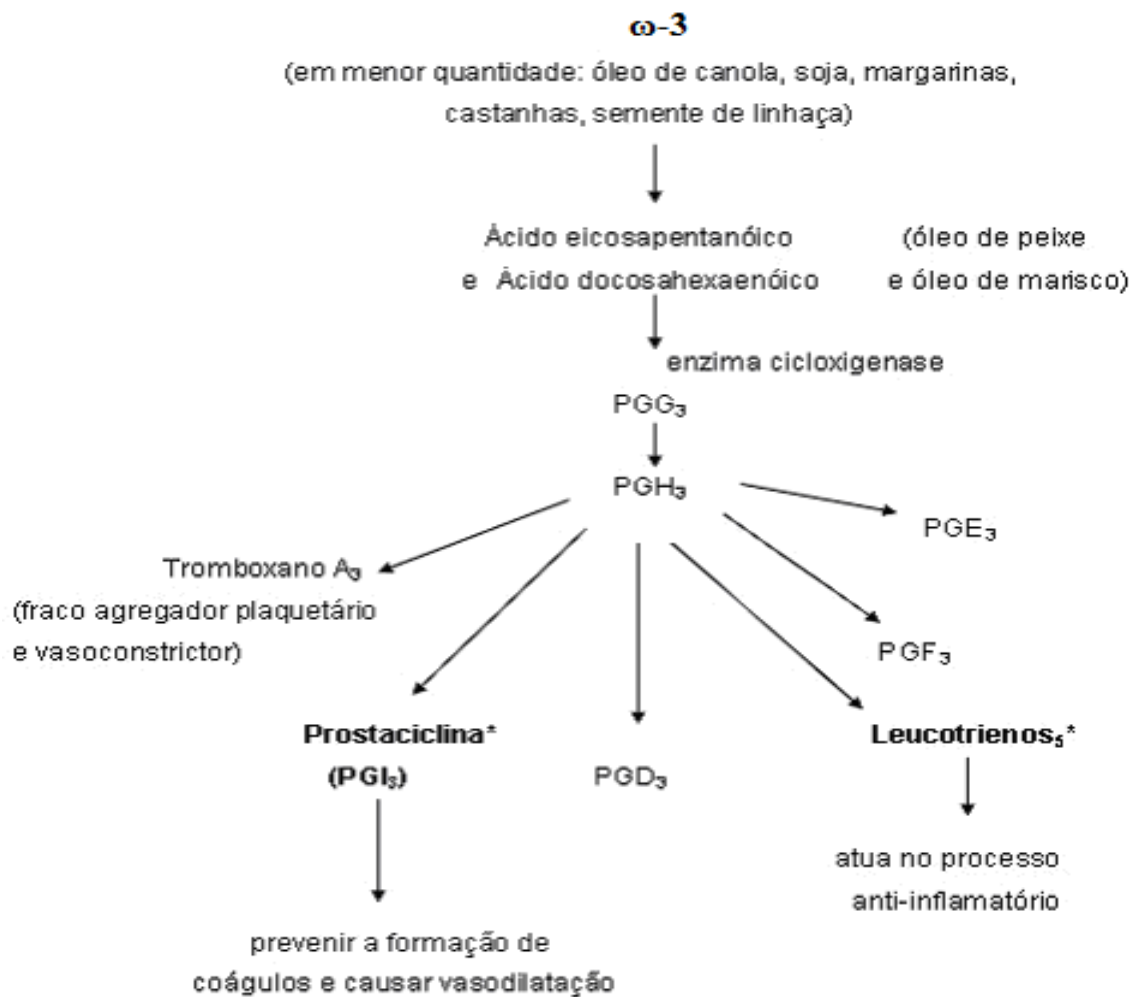
dessaturase, inibindo a conversão do ácido linoléico (ω -6) a ácido araquidônico e, conseqüentemente, a produção de eicosanóides da série par, como prostaglandinas 2 e leucotrienos 4 (Figura 4). Dessa forma, os ácidos graxos ω -3 exercem um efeito protetor, impedindo os eicosanóides da série par de exercerem seus efeitos nocivos (BARBOSA *et al.*, 2007) (Figuras 4 e 5).

Figura 4 – Mediadores bioquímicos potentes envolvidos na inflamação, infecção, lesão tecidual, modulação do sistema imune e agregação plaquetária.



Fonte: Hirayama *et al.* (2006)

Figura 5 – Mediadores bioquímicos menos potentes que a cascata do ω -6, que atuam no processo anti-inflamatório e não inibem o sistema imune.



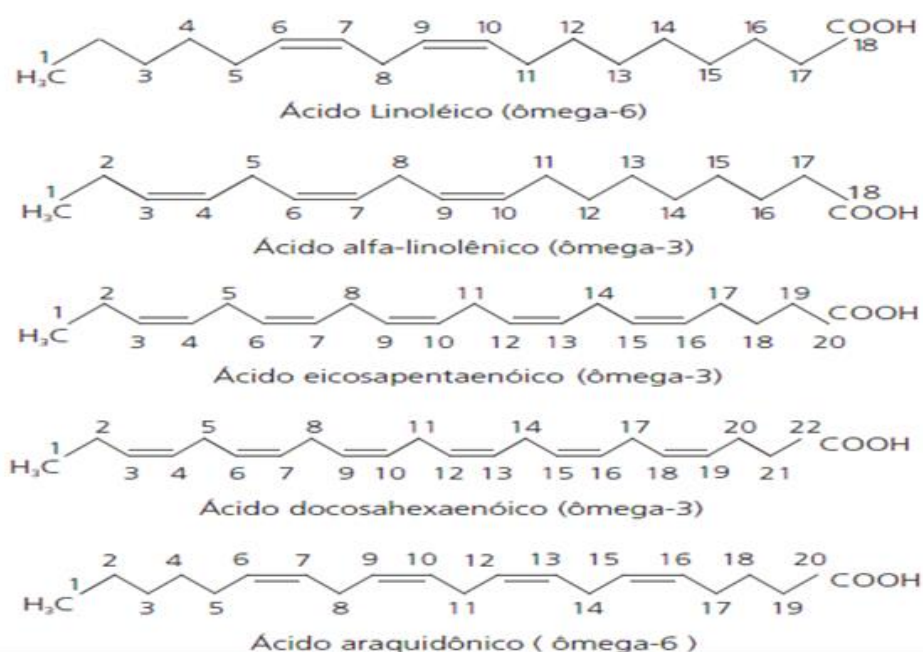
Fonte: Hirayama *et al.* (2006)

Os ácidos graxos ômega-3 (ω -3), dentre outras substâncias lipofílicas como, esteróides (vitaminas A e D) e drogas, são agonistas do PPAR (*peroxissome proliferator activantig receptors*) α e γ com ação hipolipêmica e antiinflamatória por inibir o NF-kB. Os PPAR são receptores nucleares cujos efeitos nos processos celulares e metabolismo incluem aumento da proliferação peroxissomal, aumento da oxidação de ácidos graxos e níveis plasmáticos reduzidos de triglicerídeos (UAUY; VALENZUELA, 2000).

Os ácidos graxos monoinsaturados são oriundos de fontes vegetais (óleo de oliva extra-virgem, canola, açafrão e amendoim). No óleo de oliva predomina o ácido oléico (ômega 9), além do alto teor de α -tocoferol, isômero ativo da vitamina E. O fato da estrutura molecular do ácido oléico ter somente uma dupla ligação, juntamente com a presença de

vitamina E, confere ao óleo de oliva maior proteção contra a peroxidação lipídica. Os ácidos graxos polinsaturados como ácido araquidônico (AA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA) que contém 4, 5 e 6 duplas ligações respectivamente, são muito menos estáveis que o ácido linoléico e linolênico (duas e três duplas ligações respectivamente), isso se deve à força de ligação dos hidrogênios vizinhos a duplas ligações na cadeia carbônica, a qual diminui com o aumento do número de duplas ligações (LIMA *et al*, 2002) (Figura 6).

Figura 6 – Estrutura dos ácidos graxos ω -3 e ω -6



Fonte: Adaptado de Perini *et al.* (2010)

As membranas plasmáticas, ricas em ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) são menos susceptíveis a oxidação por radicais livres do que as membranas ricas em ácidos graxos saturados (BITTENCOURT; SENNA, 2002).

Nesse contexto, as dietas ancestrais eram ricas em vegetais, frutas, carnes e peixes e continham proporções similares de PUFA ω -6 e ω -3. Já as dietas ocidentais atuais tem uma razão mais próxima de 10 a 20 para 1, devido principalmente a um aumento do consumo de óleos vegetais e gordura saturada e uma redução no consumo de peixe (DAHELE; FEARON, 2006). Membros da família ω -6 de AGCL são mais prevalentes na dieta do que os ω -3. Estes ácidos graxos nos óleos vegetais são primariamente encontrados na forma de ácido alfa-linolênico. Óleo de peixe marinho possui um conteúdo consideravelmente maior de ω -3, mas

estes principalmente na forma de EPA e DHA (ALEXANDER, 1998). Em uma dieta Norte-Americana consome-se 89% dos ácidos graxos polinsaturados como ácido linoléico, enquanto 9% é ácido alfa-linolênico. (GARÓFALLO; PETRILLI, 2006).

Estudo clínico e experimental mostraram efeitos benéficos da nutrição enteral precoce em condições críticas, quando comparados à nutrição parenteral ou enteral tardia. Resultados promissores foram obtidos adicionando nutrientes específicos às formulas enterais e parenterais padrão. Os mecanismos de proteção do hospedeiro são mediados pela capacidade dos imunonutrientes em modular mecanismos de defesa, resposta inflamatória, oxigenação de tecidos, metabolismo de nitrogênio e lesão de isquemia/reperfusão. Dentre os nutrientes mais interessantes e cuidadosamente investigados, estão justamente os ácidos graxos poliinsaturados derivados do óleo de peixe, potentes agentes antiinflamatórios, atuando na modulação da síntese de eicosanóides e regulando positivamente a resposta imune (BRAGA *et al.*, 1998) (Quadro 2).

Quadro 2 – Efeitos dos ácidos graxos insaturados de cadeia longa na produção de citocinas.

| | $\omega 3$ | $\omega 6$ | $\omega 9$ |
|----------------|------------|------------|------------|
| IL-1 | ↓ | ↑ | – |
| IL-6 | ↓ | – | – |
| IL-10 | ↑ | – | – |
| TNF – α | ↓ | ↑ | ↓ |

Fonte: Adaptado de Alexander (1998)

1.7 Justificativa

Apresentando a importância do pré-condicionamento de vários estudos que utilizem o pré-condicionamento nutracêutico pré-operatório, podem vir a ser realizados com a finalidade de esclarecer formas alternativas para diminuir a fase inflamatória. Dietas ricas em ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), especialmente EPA e DHA, podem prevenir o desenvolvimento de doenças inflamatórias (PINHEIRO *et al.*, 2011) ou atenuar processos inflamatórios já em curso (CAMPELO, 2012).

Na literatura consultada, não há trabalhos utilizando pré-condicionamento cirúrgico com L-alanil-glutamina, arginina e ácidos graxos ômega 3, 6 e 9, por meio de uma suplementação oral em pacientes submetidas à abdominoplastia total.

No presente estudo foram utilizadas L-alanil-glutamina, arginina e misturas de óleos em concentrações nutracêuticas, com alta razão de ω -9/ ω -6 com ação antioxidante e baixa razão de ω -6/ ω -3 que favorece uma ação anti-inflamatória, conforme estudos apresentados em outras situações biológicas (ALLAYEE; ROTH; RODIS, 2009; SIMOPOULOS, 2002). O uso destas misturas, por via oral, já foi implementado após a instalação da lesão (CAMPELO, 2012) ou como pré-condicionante, ou seja, antes do evento, seja ele trauma (NAKAMURA *et al.*, 2005), isquemia/reperfusão (PINHEIRO *et al.*, 2011) ou indução de inflamação crônica (VASCONCELOS, 2013).

Estudos utilizando nutracêuticos com fins pré-condicionantes devem ser realizados já que há indícios de seus benefícios na redução de complicações pós-operatórias (BRAGA *et al.*, 1998, 2002a, 2002b; NAKAMURA, 2005; TSEKOS, 2004; OKAMOTO, 2009).

Portanto, estudos buscando compreender o impacto do uso de soluções contendo aminoácidos e ácidos graxos, ofertadas antes do estabelecimento do processo inflamatório (pré-condicionamento), devem ser realizados a fim de elucidar os diversos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da inflamação e suas manifestações secundárias.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Estudar a ação pré-condicionante de uma suplementação pré-operatória contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ácidos graxos com alta relação ω -9: ω -6 e baixa relação ω 6: ω 3, sobre a expressão das proteínas de choque térmico e a imonumodulação da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico em uma população de pacientes submetidas à abdominoplastia total.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego.

3.2 Local do estudo

Hospital São Carlos, situado na Avenida Pontes Vieira, nº 2551, Fortaleza – Ceará (ANEXO B e C).

3.3 Casuística

Entre Junho de 2013 à Março de 2014 foram selecionadas e acompanhadas um grupo de 25 pacientes adultas submetidas à abdominoplastia total.

3.3.1 Critérios de Inclusão e de Exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes com indicação de abdominoplastia total;
- Estar hemodinamicamente estável e com contagem de plaquetas dentro da faixa de normalidade;
- Ser maior de 18 anos;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do médico e familiares/responsáveis pelo paciente (APÊNDICE A).

Critérios de exclusão:

- Pacientes submetidos à terapia imunossupressora;
- Plaquetopênicos e/ou utilizando medicamentos antiagregantes plaquetários potentes (Clopidogrel, Heparina, Aspirina com uso crônico);
- Pacientes com Diabetes *Melittus*;
- Pacientes com insuficiência renal;
- Pacientes com insuficiência hepática;
- Pacientes cardiopatas e/ou submetidos à angioplastia com *stent*;
- Dislipidêmicos ou em uso de estatina;
- Hepatopatas;
- Pancreatite;

Os critérios de inclusão e exclusão foram observados também no decorrer da pesquisa, sendo os pacientes reavaliados continuamente considerando-se a sua evolução clínica, com a finalidade de observar qualquer modificação que possa ocorrer. Caso o paciente tenha apresentado alguma ocorrência ou se apresentou hemodinamicamente instável, este foi imediatamente excluído do estudo, conforme os critérios previamente estabelecidos.

3.3.2 Suplemento Utilizado

A suplementação foi realizada como mostrado a seguir:

Suplementação Nutricional Oral 1 (SNO 1): Controle negativo – Bebida láctea com 0% de gordura, sendo composta por 64% de Carboidrato (100% maltodextrina) e 36% de proteína (100% caseinato de cálcio) com calorias totais e 37,4 kcal/100mL. Cada paciente ingeriu 200 mL do suplemento por dia liquidificado com 50 gramas sorvete diet.

Suplementação Nutricional Oral 2 (SNO 2): Suplemento hiperlipídico composto por 14% de carboidrato (25% maltodextrina e 75% frutose), 25% de proteína (60% L-alanil-glutamina e 40% L-arginina) e 61% de lipídios (mistura de óleos de girassol de alto teor oleico, canola, peixe e TCM – triglicerídeo de cadeia média contendo ω 9, ω 6 e ω 3, deste último na forma de ácido α -linolênico ALA, ácido eicosapentaenóico EPA e ácido docosahexaenóico DHA com relação ω 9: ω 6 de 3,2:1 - ação antioxidante e ω 6: ω 3 de 1,4:1 - ação anti-inflamatória) com calorias totais de 200 Kcal/100mL liquidificado com 50 gramas de sorvete diet.

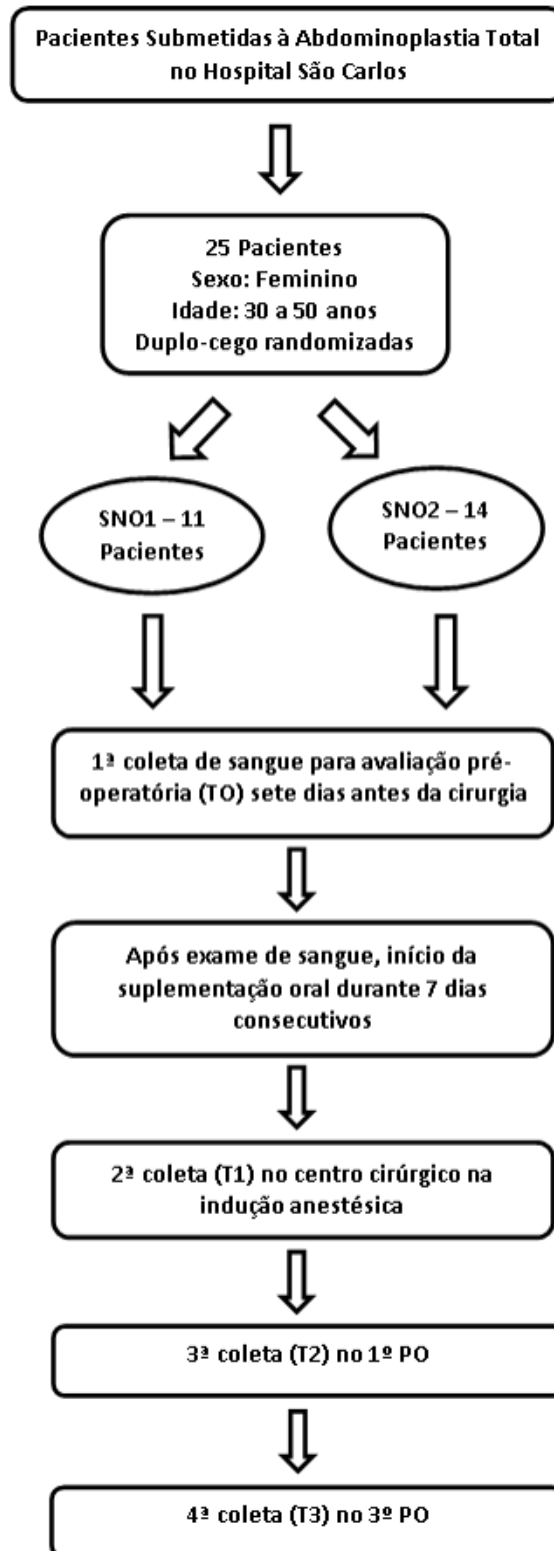
Quadro 3 – Comparação entre as formulações do SNO 1 e SNO2:

| SNO1 | | SNO 2 | |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| Nutrientes | Composição em 200 mL | Nutrientes | Composição em 200 mL |
| Calorias totais (kcal) | 74,8 | Calorias totais (kcal) | 400 |
| Carboidrato (g) | 12 | Carboidrato (g) | 14,26 |
| Proteínas (g) | 6,72 | Proteínas (g) | 25 |
| Lipídios (g) | 0 | Lipídios (g) | 27 |
| L-arginina (g) | 0 | L-arginina (g) | 10 |
| L-alanil-glutamina (g) | 0 | L-alanil-glutamina (g) | 15 |
| $\omega 3$ (g) | 0 | $\omega 3$ (g) | 3,24 |
| Relação $\omega 6:\omega 3$ | 0 | Relação $\omega 6:\omega 3$ | 1,4:1 |
| Relação $\omega 9:\omega 6$ | 0 | Relação $\omega 9:\omega 6$ | 3,2:1 |

Fonte: próprio autor.

3.4 Desenho do Estudo

Figura 7 – Esquema do desenho do estudo.



Fonte: próprio autor.

3.4.1 Grupos experimentais

Os participantes foram randomizados e alocados em 2 grupos distintos: SNO 1 e SNO 2, sendo que o SNO 1 recebeu suplemento a base de maltodextrina e caseinato de cálcio e o SNO 2 recebeu suplemento contendo farmaconutrientes em doses nutracêuticas a base de mistura de óleos $\omega 3$, $\omega 6$ e $\omega 9$ adicionado de L-arginina e L-alanil-glutamina.

Foram analisadas amostras sanguíneas nos tempos T0 (tempo zero), o tempo prévio a suplementação – 7 dias antes do procedimento cirúrgico; T1 (tempo um), no momento de preparo anestésico da paciente para a cirurgia, coletado dentro do centro cirúrgico; T2 (tempo dois) coletado 24h após o procedimento e T3 (tempo 3) coletado 72h após cirurgia.

3.4.2 Método de mascaramento

Os suplementos SNO 1 e SNO 2 foram produzidos pela Nutrimed Industrial LTDA, (Fortaleza, Ceará-Brasil) empresa especializada em fabricação de nutrição enteral. As formulações foram desenvolvidas de modo que não se puderam identificar quais as composições de cada produto antes da abertura dos dados. Todos os controles de produção/fórmula ficaram a cargo de um nutricionista funcionário da fábrica, não envolvido diretamente no estudo, para garantir o caráter duplo-cego do estudo. Ao final da coleta de dados e análise estatística, foi descrito qual a real formulação do SNO 1 e SNO 2 para descrição dos resultados. Após produção, os produtos passaram por análise microbiológica e foram liberados para administração aos pacientes com as mesmas características sensoriais e mesma embalagem, diferenciando apenas o lote de produção e a impressão de SNO 1 ou SNO 2 na garrafa plástica.

3.4.3 Método de randomização

Foi realizado mediante geração de números aleatórios pelo site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/RandMenu.cfm>. O processo de randomização seguiu o procedimento do *Concealment* – onde nem o pesquisador, nem o participante, nem outra pessoa envolvida diretamente no cuidado do paciente soube a que formulação o paciente havia ingerido.

3.4.4 Intervenção

Foi realizado um contato prévio com o médico cirurgião responsável pelo procedimento, quinze dias antes da cirurgia, quando normalmente é feita a consulta para avaliar a indicação cirúrgica. A partir de então, foi verificado se o paciente se adequou aos critérios de inclusão. A participante apto a iniciar a pesquisa foi imediatamente esclarecida a respeito, por meio de contato pessoal do pesquisador, quando foi explicado o objetivo do estudo, e se autorizado, foi coletada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1).

Após a seleção, os indivíduos participantes do estudo:

1. Foram orientados a manter os seus hábitos de vida durante todo o período de suplementação. Deveriam manter atividade física e alimentação habitual, ou seja, não poderiam iniciar dietas ou restrições alimentares e tampouco, suspender ou iniciar atividade física durante o período do estudo.
2. Não poderiam utilizar durante o estudo as medicações e alimentos listados nos critérios de exclusão. No caso da necessidade de uso desses compostos, o indivíduo foi prontamente desligado da pesquisa.
3. A paciente que aceitou participar da pesquisa marcou horário no consultório do pesquisador durante os sete dias que antecederam a cirurgia, para administração do suplemento.
4. O preparo da bebida para suplementação consistiu da mistura do SNO 1 ou SNO 2 de acordo com a tabela de randomização com 100g de sorvete diet sabor creme e/ou morango. A mistura com o produto da suplementação e o sorvete foi realizada por uma funcionária, adequadamente treinada, utilizando um liquidificador e foi administrada para as pacientes em copos descartáveis opacos de 300mL por 7 dias, sendo ingerido diariamente.
5. A suplementação foi oferecida imediatamente após o preparo e o indivíduo somente deixava o recinto após a ingestão completa de toda a suplementação.
6. Durante o período de suplementação, os indivíduos eram indagados sobre a manifestação de algumas intercorrências e em caso de resposta afirmativa, eram encaminhados para avaliação pelo pesquisador no mesmo dia.
7. As coletas laboratoriais foram realizadas nos tempos descritos em 3.4.5 e realizadas com os indivíduos em jejum mínimo de 12 horas. Foram coletados, de cada paciente, 60mL de

sangue, a partir de veia periférica em procedimento realizado por técnicos do laboratório Pasteur experientes e treinados. Para cada paciente foram coletados, em cada ocasião, 3 amostras de sangue, acondicionados em tubos BD Vacutainer com EDTA para a separação do plasma (1 amostra) e tubos BD Vacutainer com gel para separação de soro (SST, *serum-separating tubes*; 2 amostras). Após a coleta, as amostras nos tubos BD Vacutainer SST e W das amostras nos tubos BD Vacutainer com EDTA foram centrifugadas, para obtenção, respectivamente, de soro sanguíneo e plasma. Uma amostra de soro e uma amostra de plasma foram transferidas para tubos de ependorffs identificados com nome da paciente, caráter da amostra e data da coleta e imediatamente armazenadas em tambor de gás nitrogênio líquido. As amostras restantes de soro, plasma e sangue total foram encaminhadas para análise bioquímica envolvendo hemograma completo, lipidograma e PCR-ultra sensível.

8. Foram preenchidas fichas com dados do paciente e sua evolução clínica. Estes dados foram obtidos pelos investigadores, a partir do médico, do enfermeiro e do nutricionista responsáveis pelo paciente, bem como dados do prontuário (APÊNDICE 2).

3.4.5 Tempos avaliados

As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas em quatro momentos: no pré-cirúrgico 1º dia (T0) de início da suplementação, com as pacientes em jejum por 12 horas, no 8º dia (T1) antes da indução anestésica da cirurgia, após confirmar que a paciente ingeriu por sete dias seguidos a suplementação, no 9º dia ou 1º PO (T2) sendo 24 hs após o procedimento de abdominoplastia total e no 3º PO (T3) sendo 72 hs após a cirurgia. O período de 7 dias de suplementação foi atribuído por acreditar-se que é tempo suficiente para permitir que a imunonutrição funcione completamente (XU *et al.*, 2006), sendo o padrão de 5 a 7 dias de terapia nutricional pré-operatória seguido na maior parte do estudo (WAITZBERG *et al.*, 2006).

3.4.6 Questionário

Foram preenchidas fichas com dados da paciente e sua evolução clínica. Estes dados foram obtidos pelos investigadores, a partir do médico, e da profissional responsável pela paciente, bem como dados do prontuário (APÊNDICE 2).

3.4.7 Avaliação e acompanhamento laboratorial

O exame bioquímico de PCR- ultrasensível foi coletado no Laboratório de análises clínicas LabPasteur (licença de funcionamento: 312467/3), porém os exames específicos de kits de dosagem de IL-1, IL-6, TNF- α , HSP 27 e HSP 70 foram analisados no laboratório Genese em São Paulo.

A análise dos parâmetros avaliados foi realizada através das amostras sanguíneas de 15 mL retiradas em quatro momentos distintos: no pré-cirúrgico, na indução anestésica, no 1° e 3° pós-operatório, totalizando 60 mL no decorrer de aproximadamente 11 dias para dosagem de marcador inflamatório PCR-US.

Análise dos parâmetros para avaliação de sangue:

- Inflamatórios: PCR, IL-1, IL-6 e TNF- α .
- Pré-condicionamento: *Heat Shock Proteins* 70 e 27

Método de Análise Citocinas:

Dosagem de Citocinas/ Luminex® xMAP

A dosagem de citocinas (IL-1b, IL-6 e TNF-alfa) foi realizada no Instituto Genesis de Analises Cientificas (São Paulo), através do método Luminex® (Milliplex map Kit – *High Sensitivity Human Cytokine Magnetic Bead Kit*, Millipore). O princípio da técnica se baseia na tecnologia Luminex®, uma das mais respeitadas tecnologias *multiplex*, capaz de executar uma variedade de bioensaios, incluindo imunoensaios sobre a superfície de esferas magnéticas codificadas por fluorescência, as microesferas *Magplex-C*.

Luminex® usa técnicas próprias para codificar por coloração as microesferas com dois corantes fluorescentes. Através de precisas concentrações desses corantes, 100 conjuntos distintos de esferas coradas podem ser criados, cada um dos quais revestido com um anticorpo de captura específico. Depois de ser capturado pela microesfera, o analito da amostra teste, é introduzido um anticorpo de detecção biotilado.

A mistura da reação então é incubada com Estreptavidina-Ficoeritrina (*Streptavidin – Phycoerythrin*), para completar a reação na superfície de cada microesfera.

As microesferas são passadas rapidamente através de um *laser*, que excita os corantes internos que marcam o conjunto de microesferas. Um segundo *laser* excita a ficoeritrina, o corante fluorescente. Por fim, processadores de sinais digitais de alta velocidade

identificam cada microesfera e quantificam o resultado do bioensaio, baseado em sinais fluorescentes.

O procedimento do imunoensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante, descritas a seguir:

- 1- Em cada poço da placa adicionou-se 200 μ L de Tampão de Lavagem (*Wash Buffer*). Foi vedado e misturado em agitador de placa durante 10 minutos em temperatura ambiente (20-25°C);
- 2- Decantou-se o Tampão de Lavagem e removeu-se a quantidade residual de todos os poços invertendo a placa e batendo suavemente em toalha absorvente;
- 3- Colocou-se o Frasco de Mistura (*Mixed Bottle*) em um vórtice para agitar e adicionou-se 25 μ L de Microesferas Misturadas (*Mixed Beads*) em cada poço. (Nota: Durante a adição das microesferas, agitou-se em vórtice o frasco das Microesferas intermitentemente para evitar sedimentação);
- 4- Removeu-se gentilmente o conteúdo dos poços e lavou-se a placa duas vezes, deixando-a repousar sobre suporte magnético durante 1 minuto para permitir a sedimentação completa das microesferas magnéticas. Removeu-se o conteúdo dos poços por aspiração. Lavou-se a placa com 200 μ L de Tampão de Lavagem em cada poço, deixando novamente as microesferas em repouso por 1 minuto e removendo o Tampão de Lavagem por aspiração após cada lavagem;
- 5- Adicionou-se 50 μ L de cada Padrão (*Standart*) ou Controle (*Background*) nos poços destinados;
- 6- Adicionou-se 50 μ L de Tampão de Ensaio (*Assay Buffer*) no poço padrão 0pg/ml e poços do ensaio;
- 7- Adicionou-se 50 μ L da solução matriz apropriada ao poço de experimento, padrão e controles (*Standart e Background*);
- 8- Adicionou-se 50 μ L da Amostra de plasma nos poços apropriados;
- 9- Vedou-se a placa com um selador adesivo, envolveu-se a placa em papel alumínio e deixou-se incubar em agitador de placa durante a noite (de um dia para outro) a 4°C;
- 10- Removeu-se gentilmente o conteúdo dos poços e lavou-se a placa duas vezes (seguindo as instruções do passo 4);
- 11- Adicionou-se 50 μ L de Anticorpos de Detecção em cada poço (Nota: permitiu-se que os Anticorpos de Detecção ficassem em temperatura ambiente antes de adicioná-los);
- 12- A placa foi vedada, coberta com papel alumínio e incubada em agitador de placa por 1 hora em temperatura ambiente;

- 13- Adicionou-se 50 μ L de Estreptavidina-Ficoeritrina em cada poço contendo os 50 μ L de Anticorpos de Detecção;
- 14- Vedou-se, cobriu-se com papel alumínio e deixou-se incubar em agitador de placa por 30 minutos em temperatura ambiente;
- 15- Removeu-se gentilmente o conteúdo dos poços e lavou-se a placa duas vezes, novamente seguindo as instruções do passo 4;
- 16- Adicionou-se 150 μ L do fluido do invólucro (*Sheat Fluid*) em cada poço. As microesferas foram novamente suspensas em agitador de placa por 5 minutos;
- 17- A placa foi executada em Luminex 200, HTS FLEXMAP 3D ou MAGPIX® com o *software* xPONENT (Na UFRN, o aparelho era modelo Bioplex 200 e *software* Bioplex 4.1);
- 18- Os dados de Intensidade Fluorescente Média (MFI) foram salvos e analisados usando uma equação logística de cinco parâmetros ou método de ajuste de curva para calcular a concentração de citocina nas amostras.

Método de Análise: Dosagem de HSP-27

A dosagem de Proteínas de Choque Térmico (HSP – 27) também foi realizada no Instituto Genesis de Análises Científicas (São Paulo), através do método ELISA.

O procedimento do imuno ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante, descritas a seguir:

- 1- Soro Utilização de um tubo de separador de soro (SST) e permitir que as amostras coagular durante duas horas à temperatura ambiente ou durante a noite a 4 ° C antes da centrifugação durante 15 minutos a 1000 x g . Remover o soro e ensaio imediatamente ou alíquota e armazenar as amostras à temperatura de -20 ° C ou -80 ° C. Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.
- 2- Plasma Recolha plasma utilizando EDTA , ou heparina como um anticoagulante . Centrifugar durante 15 minutos a 1000 xg, 2 - 8 ° C dentro de 30 minutos após a coleta. Ensaio imediatamente ou alíquotas e armazenam as amostras a -20 ° C ou -80 ° C. Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos. Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio .
- 3- Homogeneizados de tecido tecido 100mg foi enxaguado com 1X PBS , homogeneizados em 1 ml de PBS 1X e armazenada durante a noite a -20 ° C. Depois de dois ciclos de congelamento-descongelamento foram realizadas para romper as membranas celulares, os homogenatos foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a 2 - 8 ° C. O sobrenadante

foi removido e testado imediatamente . Alternativamente, alíquotas e armazenam as amostras a -20°C ou -80°C . Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio. Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

4- Celular Lysates (1) de células aderentes: Remova a mídia e lavar as células uma vez com PBS gelado (pH 7,2 - 7,4). Raspe as células fora da placa e transferir para um tubo apropriado. Dilui-se a suspensão de células com 1xPBS (pH 7,2 , 7,4) , até que a concentração de células atingiu 100 milhões / ml . Em seguida, armazenar durante a noite a -20°C . Depois de dois ciclos de congelamento e descongelamento para romper as membranas celulares , os lisados celulares foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Recolhe-se o sobrenadante . Os lisados das células deve ser ensaiada imediatamente ou em alíquotas e armazenado a -20°C . Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos. (2)

5- Suspensão celular : Coletar as células com tubo apropriado , centrifugar durante 5 minutos a 1000x g, $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Remover as células sobrenadante e ressuspender com 1xPBS (pH 7,2 - 7,4) . Centrifugar durante 5 minutos a 1000 x g , $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Remover o sobrenadante . Diluir célula com 1xPBS (pH 7,2 , 7,4) , até que a concentração das células foi de 100milhões / ml. Em seguida, armazenar durante a noite a -20°C . Depois de dois ciclos de congelamento e descongelamento para romper as membranas celulares , os lisados celulares foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Recolhe-se o sobrenadante . Os lisados das células deve ser ensaiada imediatamente ou em alíquotas e armazenado a -20°C . Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

Método de Análise: Dosagem de HSP-70

A dosagem de Proteínas de Choque Térmico (HSP – 70) também foi realizada no Instituto Genesis de Análises Científicas (São Paulo), através do método ELISA.

O procedimento do imuno ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante, descritas a seguir:

1- Soro Utilização de um tubo de separador de soro (SST) e permitir que as amostras coagular durante duas horas à temperatura ambiente ou durante a noite a 4°C antes da centrifugação durante 15 minutos a 1000 x g . Remover o soro e ensaio imediatamente ou alíquota e armazenar as amostras à temperatura de -20°C ou -80°C . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

2- Plasma Recolha plasma utilizando EDTA , ou heparina como um anticoagulante . Centrifugar durante 15 minutos a 1000 xg , 2 - 8 ° C dentro de 30 minutos após a coleta. Ensaio imediatamente ou alíquotas e armazenam as amostras a -20 ° C ou -80 ° C. Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos. Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio .

3- Homogeneizados de tecido 100mg foi enxaguado com 1X PBS , homogeneizados em 1 ml de PBS 1X e armazenada durante a noite a -20 ° C. Depois de dois ciclos de congelamento-descongelamento foram realizadas para romper as membranas celulares , os homogenatos foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a 2 - 8 ° C. O sobrenadante foi removido e testado imediatamente . Alternativamente, alíquotas e armazenam as amostras a -20 ° C ou -80 ° C. Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

4- Celular Lysates (1) de células aderentes : Remova a mídia e lavar as células uma vez com PBS gelado (pH 7,2 - 7,4). Raspe as células fora da placa e transferir para um tubo apropriado. Dilui-se a suspensão de células com 1xPBS (pH 7,2 , 7,4) , até que a concentração de células atingiu 100 milhões / ml . Em seguida, armazenar durante a noite a -20 ° C. Depois de dois ciclos de congelamento e descongelamento para romper as membranas celulares , os lisados celulares foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a 2 - 8 ° C. Recolhe-se o sobrenadante . Os lisados das células deve ser ensaiada imediatamente ou em alíquotas e armazenado a -20 ° C. Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos. (2)

5- Suspensão celular : Coletar as células com tubo apropriado , centrifugar durante 5 minutos a 1000x g, 2 - 8 ° C. Remover as células sobrenadante e ressuspender com 1xPBS (pH 7,2 - 7,4). Centrifugar durante 5 minutos a 1000 x g , 2 - 8 ° C. Remover o sobrenadante. Diluir célula com 1xPBS (pH 7,2 , 7,4) , até que a concentração das células foi de 100milhões / ml. Em seguida, armazenar durante a noite a -20 ° C. Depois de dois ciclos de congelamento e descongelamento para romper as membranas celulares , os lisados celulares foram centrifugados durante 5 minutos a 5000 xg, a 2 - 8 ° C. Recolhe-se o sobrenadante . Os lisados das células deve ser ensaiada imediatamente ou em alíquotas e armazenado a -20 ° C. Centrifugar novamente a amostra , após a descongelação antes do ensaio . Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

Método de Análise: Dosagem de PCR

Através de uma coleta de sangue total, separa-se o soro para a dosagem do marcador inflamatório da Proteína C Reativa (PCR – Ultra sensível) é usualmente realizada nos laboratórios clínicos por imunonefelometria ou imunoturbidimetria, métodos reprodutíveis, capazes de medir a PCR com limites de detecção baixos. Aparelho utilizado pelo laboratório é COBAS- INTEGRAS 400 Plus.

4 RISCOS E BENEFÍCIOS

Acredita-se que o pré-condicionamento com suplemento hiperlipídico com alta relação ω -9: ω -6 de 3,2:1 (ação antioxidante) e baixa relação ω -6: ω -3 de 1,4:1 (ação anti-inflamatória), pode ser capaz de promover alarme de genes importantes na formação de proteínas protetoras e mediadores capazes de reduzir o estresse metabólico em resposta ao trauma cirúrgico, modulando a resposta inflamatória e possibilitando um pós-operatório com menor risco de complicações. Como é ofertado um suplemento, mesmo em doses farmacológicas não encontradas em uma dieta usual, não há quase nenhum tipo de risco para os envolvidos no desenvolvimento do trabalho. Recomenda-se apenas que sejam excluídos pacientes com risco de sangramento por conta da oferta de óleos ômega-3, que reduzem a adesividade plaquetária. Outras situações de risco encontram-se descritas nos critérios de exclusão do estudo.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados do estudo foram digitados no Excel for Windows, versão 2007 da Microsoft e analisados no software Graphpad Prism versão 5.0 para Windows.

Foi aplicado o teste de Shapiro Wilk para verificação da normalidade dos dados. Variáveis que obedeceram à curva de normalidade foram submetidos a testes paramétricos (Análise de variância – ANOVA e pós-teste de comparação múltipla de Tukey) e os resultados apresentados com média + desvio padrão (média+DP). Os dados que não obedeceram à curva de normalidade foram analisados por meio do teste não paramétrico de Mann Whitney. Os resultados foram apresentados em mediana e intervalos interquartis. Foram realizadas comparações intragrupos e intergrupos. A significância estatística foi observada quando obtido o valor de $p < 0,05$.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC e do Hospital São Carlos (Nº 176/11) (ANEXO A e B).

As pacientes foram informadas e esclarecidas sobre os objetivos, bem como a forma de execução deste trabalho, sendo apresentado um termo de consentimento e solicitado, então, a autorização por escrito para que a paciente possa participar do referido estudo.

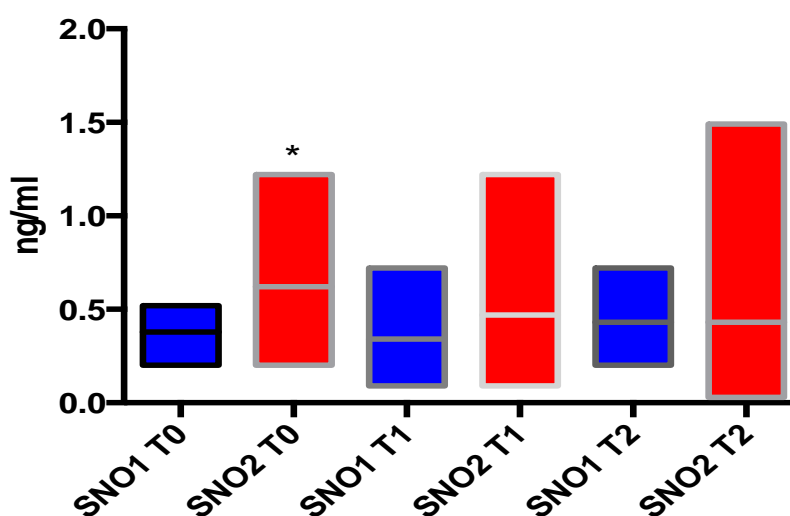
A participação do estudo foi voluntária e confere-se o direito a paciente, por meio dos seus representantes, recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para as partes envolvidas (APÊNDICE 1).

7 RESULTADOS

7.1 Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de IL-1 β

Como mostra a Figura 8, a administração de suplementação promoveu diferença estatística significativa (*p = 0,0456) nas concentrações séricas da IL-1 β entre os grupos experimentais SNO1 T0 (0,3800 ng/mL) e SNO2 T0 (0,6200 ng/mL).

Figura 8 – Variação Temporal da mediana de IL-1 β nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)



Variação Temporal da mediana de IL-1 β (ng/mL) nos grupos SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney. * p < 0,05; há diferença significativa (SNO1 vs. SNO2).

| IL-1 β | SNO1 T0 | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 14 |
| Minimum | 0,52 | | 0,62 | 0,72 | 0,52 | 1,49 |
| 25% Percentile | | 1,22 | | 0,42 | | 0,52 |
| Median | 0,42 | 0,96 | 0,72 | 1,22 | 0,72 | 0,72 |

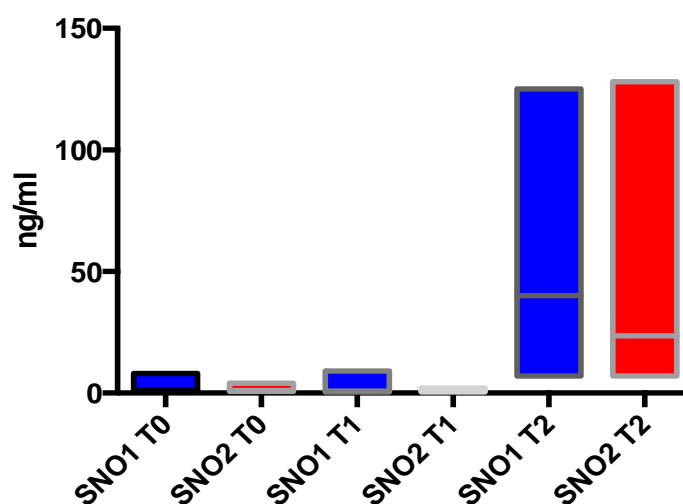
Legenda: TO: 7 dias antes da cirurgia; T1: Momento antes da cirurgia; T2: 1º PO; T3: 3ºPO.

Polimorfismo ou alguma característica que passou despercebido. Aqui foi antes da administração da dieta, ou seja, não há contribuição da solução nutricional.

7.2. Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de IL-6

Como demonstra a Figura 9, a administração de suplementação oral não promoveu diferença estatística significativa nas concentrações séricas de IL-6 entre os grupos experimentais SNO1 (T0-T1) vs SNO2 (T0-T1).

Figura 9 – Variação Temporal da mediana da IL-6 nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)



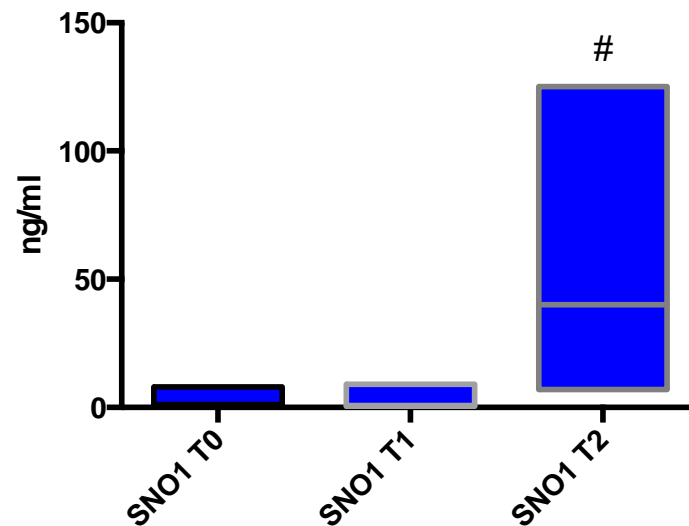
Variação Temporal da mediana da IL-6 (ng/mL) nos grupos SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney.

| IL-6 | SNO1 T0 | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 14 |
| Minimum | 0,4 | 0,63 | 0,4 | 0,4 | 7 | 7 |
| 25% Percentile | 0,63 | 0,865 | 0,4 | 0,5725 | 17 | 14,5 |
| Median | 1,2 | 1 | 0,76 | 0,9 | 40 | 23,5 |

Mesmo a mediana de SNO2T2 sendo menor que a SNO1T2 não houve diferença estatística.

Como demonstra a Figura 10, a administração de suplementação oral promoveu diferença estatística significativa ($\#p < 0,0001$) das concentrações séricas de IL-6 do grupo experimental SNO1 entre T1 (0,7600 ng/mL) e T2 (40,55 ng/mL).

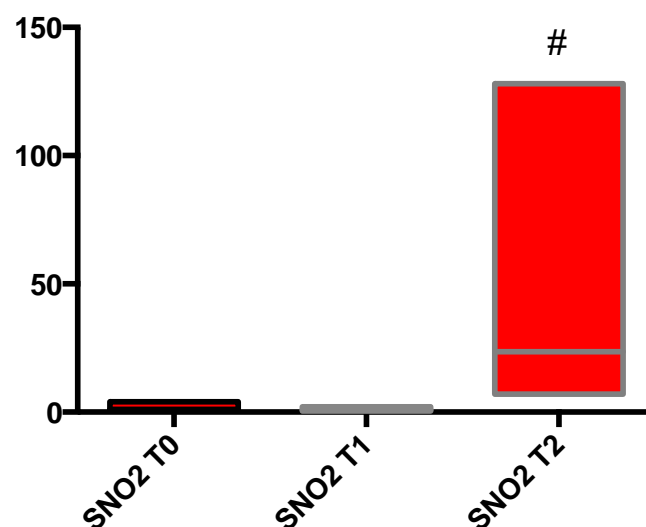
Figura 10 – Variação Temporal da mediana da IL-6 no grupo SNO1 (ng/mL)



Variação Temporal da mediana da IL-6 (ng/mL) no grupo SNO1. Teste de Mann-Whitney. $\#p < 0,0001$.

Como demonstra a Figura 11, a SNO2 promoveu diferença estatística significativa ($\#p < 0,0001$) nas concentrações séricas de IL-6 entre T1 (0,9000 ng/mL) e T2 (24,03 ng/mL). Este aumento de IL-6 é esperado, já que houve trauma, ou seja, em 24 horas o processo cirúrgico promoveu o aumento desta interleucina.

Figura 11 – Variação Temporal da mediana da IL-6 no grupo SNO2 (ng/mL)



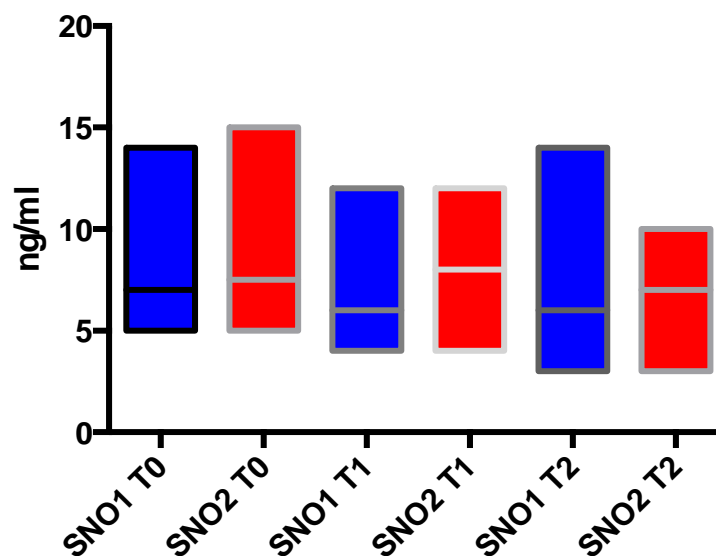
Variação Temporal da mediana da IL-6 (ng/mL) no grupo SNO2. Teste de Mann-Whitney. $\#p < 0,0001$.

Este aumento de IL-6 é esperado, já que houve trauma, ou seja, em 24 horas o processo cirúrgico promoveu o aumento desta interleucina.

7.3 Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de TNF - α

Como demonstra a Figura 12, a suplementação oral não promoveu diferença estatística significativa nas concentrações séricas de TNF- α (ng/mL) entre os grupos de SNO1 (T0-T1-T2) vs SNO2 (T0-T1-T2).

Figura 12 – Variação Temporal da mediana de TNF- α nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)



Variação Temporal da mediana de TNF- α (ng/mL) nos grupos de SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney. Teste de Mann-Whitney.

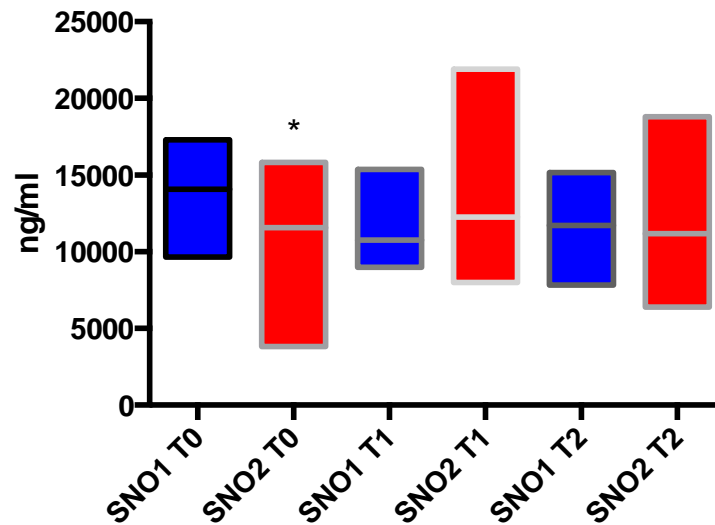
| TNF- α | SNO1 T0 | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 14 |
| Minimum | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 |
| 25% Percentile | 6 | 6 | 5 | 6 | 4 | 5 |
| Median | 7 | 7,5 | 6 | 8 | 6 | 7 |

A maior parte das pacientes está no percentual de 7,5.

7.4 Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre as taxas de concentração de HSP 27

Como demonstra a Figura 13, a suplementação oral promoveu diferença significativa (*p = 0,0441) nas concentrações séricas de HSP 27 entre os grupos experimentais SNO1 T0 (14063 ng/mL) e SNO2 T0 (11577 ng/mL).

Figura 13 – Variação Temporal da mediana de HSP 27 nos grupos SNO1 e SNO2 (ng/mL)



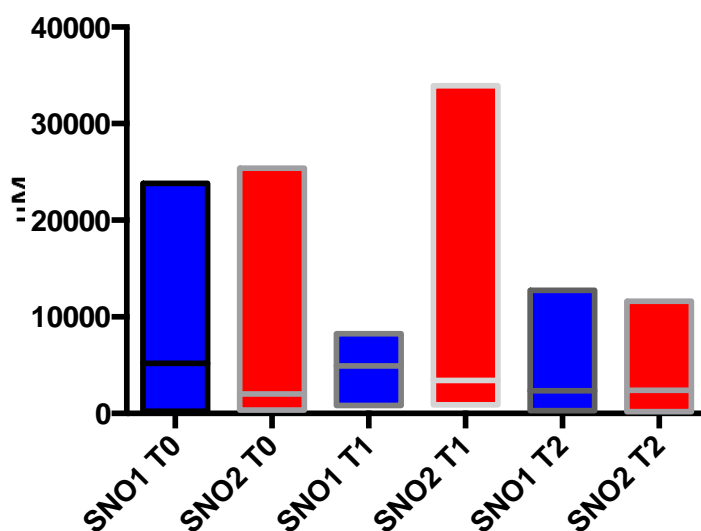
Variação Temporal da mediana de HSP 27 (ng/mL) nos grupos SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney. * p < 0,05: há diferença significativa (SNO1 vs. SNO2).

| HSP-27 | SNO1 T0 | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 14 |
| Minimum | 9648 | 4409 | 10157 | 10118 | 7856 | 10871 |
| 25% Percentile | 12918 | 3825 | 10751 | 8534 | 8043 | 8992 |
| Median | 16806 | 15725 | 11719 | 21906 | 11719 | 14321 |

7.5 Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre HSP 70:

Como demonstra a Figura 14, a suplementação oral não promoveu diferença estatística significativa das concentrações séricas de HSP 27 entre os grupos experimentais SNO1 (T0-T1-T2) *vs* SNO2 (T0-T1-T2).

Figura 14 – Variação Temporal da mediana de HSP 70 nos grupos SNO1 e SNO2 (μM)



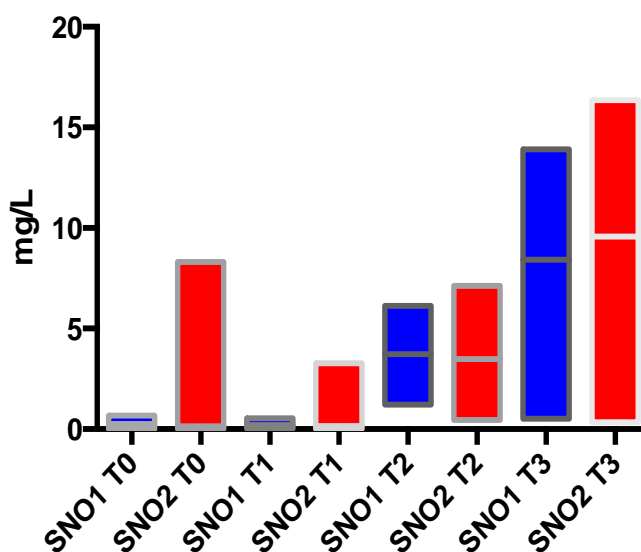
Variação Temporal da mediana de HSP 70 (μM) nos grupos SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney.

| HSP-70 | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 |
| Minimum | 1189 | 1189 | 3417 | 1061 | 1944 |
| 25% Percentile | 6160 | 4448 | 4733 | 773 | 883 |
| Median | 5129 | 8265 | 3073 | 12759 | 175 |

7.6 Efeito do pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo l-alanil-glutamina, l-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre PCR:

Como demonstra a Figura 15, a suplementação oral não promoveu diferença estatística significativa das concentrações séricas de PCR entre os grupos experimentais SNO1 (T0-T1) vs SNO2 (T0-T1).

Figura 15 – Variação Temporal da mediana de PCR nos grupos SNO1 e SNO2 (mg/dl)

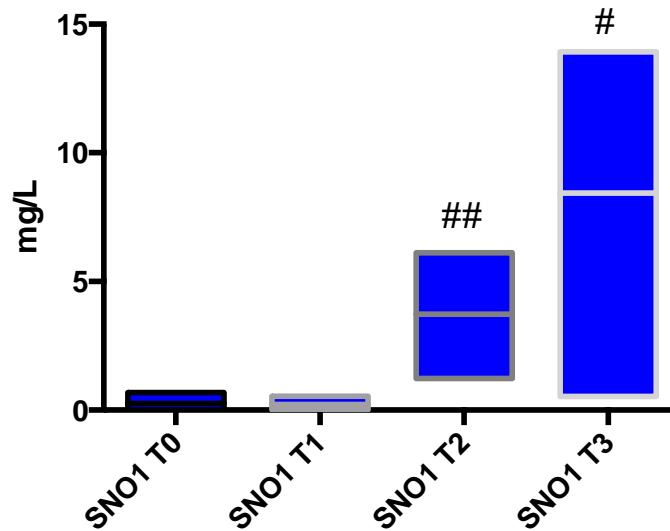


Variação Temporal da mediana de PCR (mg/dl) nos grupos SNO1 e SNO2. Teste de Mann-Whitney.

| PCR | SNO2 T0 | SNO1 T1 | SNO2 T1 | SNO1 T2 | SNO2 T2 | SNO1 T3 | SNO2 T3 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Number of values | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 | 14 | 11 |
| Minimum | 0,14 | 0,215 | 0,12 | 4,139 | 3,606 | 8,481 | 9,425 |
| 25% Percentile | | 0,047 | 0,805 | 6,121 | 3,387 | 10,466 | 7,461 |
| Median | 0,02 | 0,073 | 0,08 | 2,601 | 5,07 | 8,298 | 16,351 |

Como demonstra a Figura 16, a suplementação oral promoveu diferença estatística significativa das concentrações séricas de PCR no grupo experimental SNO1 entre T1 (0,2150 mg/dl) e T2 (3,730 mg/dl) ($^{##}p < 0,0001$) e T2 (3,730 mg/dl) e T3 (8,426 mg/dL) ($^{#}p < 0,0028$).

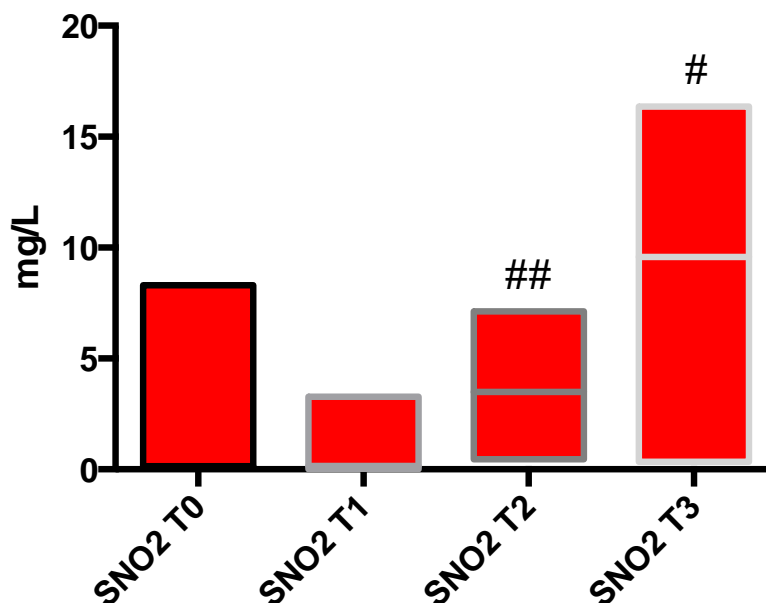
Figura 16 – Variação Temporal da mediana de PCR no grupo SNO1 (mg/dl)



Variação Temporal da mediana de PCR (mg/dl) no grupo SNO1. Teste de Mann-Whitney; [#]p < 0,0028, ^{##}p < 0,0001 (T vs. T).

Entretanto, como demonstra a Figura 17, a suplementação oral promoveu diferença estatística significativa das concentrações séricas de PCR no grupo experimental SNO2 entre T1 (0,1650 mg/dl) e T2 (3,497 mg/dl) (^{##}p < 0,0001) e T2 (3,497 mg/dl) e T3 (9,571 mg/dl) ([#]p < 0,0014).

Figura 17 – Variação Temporal da mediana de PCR no grupo SNO2 (mg/dl)



Variação Temporal da mediana de PCR (mg/dl) no grupo SNO2. Teste de Mann-Whitney; [#]p < 0,0014, ^{##}p < 0,0001 (T vs. T).

8 DISCUSSÃO

A ação nutracêutica do suplemento utilizado neste estudo parece suportar a prerrogativa de modulação do quadro inflamatório gerado no pós-cirúrgico de abdominoplastia total. Porém, o estudo em questão de investigação sobre os efeitos da suplementação pré-operatória com elevada relação ω -9: ω -6 e baixa relação ω -6: ω -3, contendo os ácidos ω 3 (ALA, EPA e DHA), L-alanil-glutamina, L-arginina, sobre a modulação da resposta inflamatória no trauma cirúrgico advindo de abdominoplastia, parece ser um dos primeiros a ser realizados, não tendo sido encontrados estudos semelhantes na literatura consultada.

No experimento desta pesquisa foi utilizada uma mistura de óleos com potencial nutracêutico, hiperlipídico, denominado SNO2 para o tratamento de um grupo, e uma outra mistura sem potencial nutracêutico (bebida láctea 0% de gordura), denominado SNO1 para o grupo controle. Estes suplementos foram administrados 7 dias antes do procedimento cirúrgico, por acreditar-se que é tempo suficiente para permitir que a imunonutrição funcione completamente (XU *et al.*, 2006), sendo o padrão de 5 a 7 dias de terapia nutricional pré-operatória seguido na maior parte dos estudos. (WAITZBERG *et al.*, 2006).

Nutrientes terapêuticos são nutrientes isolados ou combinados que, em doses farmacológicas, podem modificar a resposta biológica do hospedeiro, sendo mais comumente utilizados os antioxidantes, ácidos graxos ω -3 (EPA e DHA), glutamina, arginina e nucleotídeos. (ZHOU; MARTINDALE, 2007).

Nesse contexto, podemos ainda citar que estudos recentes têm demonstrado o aumento da atividade glicolítica após administração de L-glutamina ou L-alanil-glutamina em diferentes situações de estresse. Este fato se deve, provavelmente, à via de ativação do ciclo malato-aspartato, dada a maior oferta de glutamato (BEZERRA FILHO *et al.*, 2002; TORRES *et al.*, 2003; BARBOSA *et al.*, 2003; ALVES *et al.*, 2003).

Devido às limitações referentes ao uso da L-glutamina, dada a sua baixa solubilidade em meio aquoso e alta instabilidade em baixo pH e altas temperaturas, recomenda-se a administração deste aminoácido em sua forma precursora: glicil-glutamina (Gly-Gln) ou a L-alanil-glutamina (L-Ala-Gln) que apresenta alta solubilidade em água e estabilidade durante os procedimentos de preparo, armazenamento e administração das soluções nutricionais. A hidrólise acontece imediatamente quando o dipeptídeo L-alanil-glutamina chega à corrente sanguínea, sendo liberada alanina e glutamina. Recentes estudos

têm utilizado a L-alanil-glutamina como eventual opção terapêutica coadjuvante no tecido isquêmico. (SOUBA *et al.*, 1993; BARBOSA *et al.*, 2003; ALVES *et al.*, 2003).

A suplementação com glutamina é, provavelmente, a que melhora as taxas de mortalidade dos pacientes graves (HEYLAND; DHALIWAL, 2005) e não existem evidências ou relatos sobre efeitos adversos e negativos atribuídos à sua suplementação. Alguns estudos mostram a segurança de uso deste aminoácido em dose nutracêutica por via enteral, parenteral e oral, com boa tolerância clínica e nenhum efeito adverso, não existindo, portanto, restrições ou contra-indicações para o uso de glutamina em doses nutracêuticas em indivíduos doentes (ZIEGLER *et al.*, 1990; ZHI-MING, J.; JIANG, Z.; JIANG, H.; FÜRST, 2004; GARCÍA-DE-LORENZO *et al.*, 2003; SENKAL *et al.*, 1999; HEYLAND; DHALIWAL, 2005).

De acordo com Calder (2006), o resultado global fisiológico ou fisiopatológico à resposta inflamatória dependerá das células presentes, da natureza do estímulo, do momento da geração do eicosanóide, das concentrações dos diferentes eicosanóides gerados e da sensibilidade das células-alvo e tecidos para os eicosanóides produzidos.

Uma etapa fundamental do processo inflamatório é a migração dos leucócitos da circulação sanguínea para o tecido afetado. O recrutamento de leucócitos ocorre através da interação entre moléculas de adesão presentes nos mesmos e nas células endoteliais e por fatores quimioatraentes produzidos em resposta à infecção (FUHLBRIGGE; WEISHAUP, 2007). Há aumento da expressão das moléculas de rolamento na superfície das células endoteliais, a selectinas em resposta aos patógenos ou a citocinas produzidas pelos macrófagos ativados, principalmente TNF- α e IL-1 β . O TNF- α e IL-1 β também promovem aumento da expressão endotelial de ligantes das integrinas (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

IL-6 é uma citocina pleiotrópica com uma abrangente gama de atividades biológicas em diversos alvos celulares, dentre os quais se destacam a regulação das respostas imune e inflamatórias. (NAKA; NISHIMOTO; KISHIMOTO, 2002). Verri *et al.* (2006) relatam que a inibição da IL-6 melhora a artrite induzida por colágeno, mimetizando uma doença que apresenta uma acentuada inflamação o que gera hipernocicepção. Estudos indicam que a IL-6 induz a produção de IL-1 β na hipernocicepção mecânica inflamatória em ratos. Neste estudo foi demonstrado ainda que a inibição da IL-6, através da utilização de anti-corpo contra a IL-6 inibiu o TNF- α , reponsavel pela hipernocicepção mecanica plantar. O efeito antinociceptivo é devido a inibição da cascata de citocina subjacente à IL-6 (CUNHA *et al.*, 1992a). Desta forma, aparenta que o TNF- α , IL-6 e IL-1 β sequencialmente antecedem a

liberação de eicosáides para induzir hipernocicepção em ratos. A IL-6 pode ser uma alternativa para controlar a hipernocicepção inflamatória (VERRI *et al.*, 2006).

Estudos com culturas de células mostraram que o EPA e o DHA podem inibir a produção de IL-1 β por monócitos e de IL-6 e IL-8 por células endoteliais. A alimentação com óleo de peixe diminui a produção “ex-vivo” de IL-1 β e IL-6 em macrófagos de roedores. A suplementação da dieta em humanos saudáveis com óleo de peixe fornecendo mais de 2g EPA + DHA/dia mostrou um decréscimo na produção de IL-1 β e IL-6 em alguns estudos (CALDER, 2002). Tepaske *et al.* (2001), em estudo com 45 idosos (70 anos ou mais) submetidos à cirurgia de revascularização, administraram suplementação oral imunomoduladora por no mínimo 5 dias, encontrando-se concentrações significativamente mais baixas de IL-6 no grupo tratado. Nakamura *et al.* (2005), em seu estudo com 26 pacientes submetidos à cirurgia de câncer gastrointestinal, realizaram suplementação nutricional oral pré-operatória com 12,8g de arginina/dia, 4g de ω -3/dia e 1,3g de RNA/dia. O grupo controle recebeu dieta padrão. Após a cirurgia, os dois grupos receberam NPT e nutrição enteral (NE) padrão. Foram coletadas amostras em diversos tempos antes e após a cirurgia. Após o procedimento, os níveis de IL-6 e IL-8 aumentaram e atingiram um pico no 1º e 3º PO, respectivamente, entretanto a IL-8 foi significativamente mais baixa no grupo suplementado. Os níveis de IL-6 foram similares entre os grupos. Ademais, no estudo de Gianotti *et al.* (1999), com 50 pacientes divididos em 2 grupos, que utilizou dieta padrão *versus* imunomoduladora com arginina, ω -3 e nucleotídeos, durante a semana pré-operatória, e reiniciando as mesmas fórmulas 6 horas após a cirurgia por sonda nasointestinal, dando continuidade por 7 dias, encontrou-se como resultado que durante a semana de imunonutrição pré-cirúrgica não houve diferença nos parâmetros IL-1 e IL-6. Entretanto, no 1º dia PO, houve uma acentuada elevação dos níveis de IL-1 e IL-6, e, no 8º dia PO, a expressão de IL-6 foi mais alta no grupo controle. Em ensaio prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado por Braga *et al.* (1998) com 30 pacientes submetidos à cirurgia de câncer no estômago, utilizou-se dieta imunomoduladora semelhante por 7 dias consecutivos antes da cirurgia e durante a semana pós-operatória. O grupo controle recebeu a fórmula apenas no pós-operatório. A IL-6 plasmática teve um pico de liberação no 1º PO, e sua produção no grupo da suplementação perioperatória foi menor. Os níveis plasmáticos começaram a diminuir no 4º PO, isto é, a recuperação da resposta imunológica ocorreu tardiamente após a cirurgia.

Em nossa pesquisa, tal qual no estudo de Gianotti *et al.* (1999), não foram observadas diferenças significativas nos níveis de IL-1 e IL-6 entre os grupos SNO1 e SNO2 no período de suplementação pré-operatória (T1). Não observou-se diferença nos níveis

dessas citocinas após o 1º dia PO entre os dois grupos. É possível que, com um tempo maior de seguimento, fosse possível observar-se uma diferença significativa entre os grupos, tal como no estudo de Braga *et al.*, em que a IL-6 começou a reduzir a partir do 4º dia PO. Por outro lado, talvez a dimensão da cirurgia e estado geral dos pacientes expliquem a diferença nos resultados, já que, tanto no estudo de Gianotti *et al.* como no de Braga *et al.*, os pacientes foram submetidos a cirurgia por câncer gástrico, denotando um contexto inflamatório mais importante e um trauma cirúrgico mais intenso do que o das pacientes submetidas a abdominoplastia. A diferença inicial nos níveis de IL-1 β entre os grupos SNO1 e SNO2, encontrada no nosso estudo, também pode ter contribuído para mascarar resultados nos tempos T1 e T2.

O TNF- α é uma proteína produzida principalmente por fagócitos, que, ao ligar-se aos receptores de TNF I e II, induz várias respostas importantes para o processo inflamatório. Especialmente importantes são os efeitos sobre células endoteliais, induzindo a expressão de moléculas de adesão que permitem a chegada de granulócitos nos locais de inflamação, e sobre os neutrófilos, ativando-os. O TNF também é o mais importante mediador no choque séptico. (COMMINS, 2009).

Os resultados de Wischmeyer (2007) mostraram que a glutamina melhora as funções metabólicas tissulares, atenua o estresse oxidativo e reduz o efeito de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), reduzindo a resposta inflamatória sistêmica. Outro estudo reportou redução espontânea na produção de TNF- α e IL-6 depois da administração de um suplemento com 3g de ω -3/L. Outros ensaios referiram menores concentrações circulantes de IL-6 no grupo de suplemento, enquanto também existem referências de concentrações menores de TNF- α . Vários estudos em voluntários saudáveis revelaram efeitos imunomodulatórios significantes dos ácidos graxos de cadeia longa ω -3. Fornecendo mais de 2,3g de EPA + DHA por dia, a produção *in vitro* de TNF- α , IL-1 e IL-6 por células mononucleares foi reduzida. Todavia, outros trabalhos indicam que a adição generosa de óleo de peixe na dieta não afeta atividades imunológicas ou inflamatórias. As conclusões diversas podem estar relacionadas aos diferentes protocolos experimentais utilizados, particularmente os que envolvem preparação e cultura de células, ou ensaios de citocinas e/ou diferentes características dos sujeitos (gênero, idade, dieta habitual). (CALDER; GRIMBLE, 2002).

No estudo de Nakamura *et al.* (2005), com 26 pacientes submetidos à cirurgia de câncer gastrointestinal, os níveis plasmáticos de TNF- α também foram analisados. Não houve diferença entre os grupos em nenhum dos tempos; no entanto, os níveis de receptores solúveis

de TNF- α foram significativamente menores no grupo suplementado após a cirurgia, indicando menor produção de TNF- α a nível tecidual, já que os receptores solúveis agem como inibidores específicos do TNF- α ao competir com os receptores celulares, confinando a reação inflamatória ao tecido em que o TNF- α é produzido.

Embora várias dessas observações se encaixem com os efeitos dos ω -3 encontrados em estudos de cultura de células, animais e indivíduos saudáveis, e pudessem ser utilizados como evidencia da eficácia dos AGPI ω -3 no trauma e pós-operatório, a natureza complexa da fórmula impede uma interpretação clara. Os efeitos podem ser atribuídos a qualquer um dos nutrientes especificados (arginina, RNA, ω -3), ou devido à combinação desses nutrientes. Existe falta de consistência em vários desses resultados. Ao contrário dos estudos usando NPT, não é possível atribuir esses efeitos aos AGPI ω -3, uma vez que a formula contém vários outros imunonutrientes. Os resultados neles observados podem ser decorrentes de qualquer um desses nutrientes ou da combinação de dois ou mais (CALDER, 2003). No presente estudo, pôde-se separar o efeito arginina, o que não aconteceu em outros ensaios clínicos aqui descritos. Segundo o levantamento bibliográfico realizado, o efeito da arginina parece ser potencializado pela presença de ω -3.

Assim, a semelhança entre os grupos SNO1 e SNO2 deste estudo, em relação aos níveis plasmáticos de TNF- α , pode ser devido ao caráter local de expressão dessa citocina, à sua meia-vida curta ou a diferenças na sensibilidade e especificidade dos ensaios utilizados pelos diferentes estudos. A quantidade de nutrientes utilizada também pode interferir, já que em humanos utiliza-se menos óleo de peixe do que a maioria dos estudos em animais.

Contudo, outros estudos também falharam em demonstrar efeitos dos PUFAS ω -3 na produção de citocinas pró-inflamatórias em humanos. Não está claro por qual razão existem estas discrepâncias na literatura, mas é provável que fatores técnicos contribuam para isso. Outro fator recentemente identificado foi o polimorfismo genético afetando a produção de citocinas. Estudos demonstraram que o efeito do óleo de peixe na produção de citocinas por células mononucleares de humanos foi dependente da natureza do polimorfismo (308 TNF- α e +252 TNF- β), levantando a possibilidade de identificação daqueles que são mais e menos prováveis a experimentar efeitos anti-inflamatórios específicos do óleo de peixe. (CALDER, 2003; 2006)

A proteína C-reativa ou PCR é um marcador de fase aguda que se eleva especialmente em processos inflamatórios e infecciosos. É um tipo especial de proteína que é produzida pelo fígado, e o rápido aumento em sua síntese após lesão tecidual indica que ela seja parte da resposta do sistema imune inato, contribuindo para a defesa do organismo.

(CUNHA FILHO, 2011). Embora não chegue a ser um exame específico, a proteína C-reativa (PCR) indica, de forma geral, a existência de um processo inflamatório e infeccioso agudo. Nos métodos de análise rotineiros, o limite de detecção da proteína C-reativa (PCR) é de 0,4 a 0,5 mg/dL, enquanto que, se empregarmos os métodos ultra-sensíveis, é possível detectar níveis de proteína C-reativa a partir de 0,09mg/dL (HISSA, 2008).

Em estudo realizado por Cunha Filho *et al.* (2011), 30 pacientes de 2 a 10 anos de idade com indicação de cirurgia para reparo de fissura labiopalatal foram randomizados, de forma que um grupo recebeu por infusão intravenosa solução salina e outro grupo recebeu uma solução com 20% de L-Ala-Gln, durante um período de três horas antes do procedimento cirúrgico. As dosagens de PCR em amostras de sangue venoso dos pacientes mostraram que, em pacientes do grupo controle, os níveis de PCR 12h após o procedimento foram significativamente mais elevados do que antes do procedimento. Já nos pacientes do grupo teste, não houve diferença significativa entre os dois tempos. Esses resultados apontam para uma possível atenuação dos efeitos do trauma cirúrgico nas crianças tratadas com glutamina, diminuindo a produção de PCR em resposta à lesão tecidual e inflamação.

No presente ensaio, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos níveis do PCR entre os grupos SNO1 e SNO2. Observou-se, entretanto, elevação das concentrações de PCR no período pós-operatório em ambos os grupos, provavelmente como consequência do efeito traumático da cirurgia.

Sabe-se que as HSPs são proteínas com capacidade citoprotetora, tendo sua concentração aumentada após eventos estressores (MOSELEY, 1997). Estudos avaliados utilizando fórmulas com Ala-Gln estimam uma hipótese para justificar um efeito protetor da glutamina a partir de sua propriedade de induzir as proteínas do choque térmico (HSPs), responsáveis pela proteção contra diversas formas de lesão celular, tais como choque e I/R. Numerosos estudos demonstraram que a glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial, pode aumentar a expressão *in-vitro* das proteínas do choque térmico e aumentar a sobrevivência celular contra vários estímulos de estresse (WISCHMEYER, 2002; WISCHMEYER *et al.*, 2003; SINGLETON *et al.*, 2005).

Singleton *et al.* (2005) demonstraram que, em pacientes com choque séptico, uma única dose de glutamina pode aumentar a expressão da proteína do choque térmico – 70 (HSP-70) nos macrófagos e células epiteliais pulmonares, reduzindo, com isso, a disfunção metabólica pulmonar. Ademais a glutamina também foi eficaz em induzir a expressão de HSP 72 em células mononucleares de sangue periférico humano, atenuando a produção de TNF- α em resposta a endotoxina (WISCHMEYER *et al.* 2003). Esses mecanismos podem estar

envolvidos nos resultados obtidos perante a administração perioperatória de fórmulas nutricionais ricas em glutamina, diminuindo marcadores inflamatórios e complicações, e encurtando o tempo de internação pós-operatório. A administração de glutamina parenteral também foi eficaz em induzir HSPs em pacientes críticos, segundo estudo randomizado duplo-cego realizado por Ziegler *et al.* (2005).

No entanto, apesar desses resultados e dos outros já citados em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*, neste trabalho não foi verificada diferença significativa entre o grupo suplementado com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ômega 3, 6 e 9 e o grupo controle, no que concerne às concentrações séricas de HSP 70. Em relação à concentração sérica de HSP 27, houve menor concentração no grupo teste no tempo T0, anterior à suplementação. Dessa forma, esse resultado não pode ser explicado pela suplementação oral. A clara diferença na concentração inicial de HSP 27, no entanto, pode ter contribuído para mascarar o aumento esperado da concentração dessa proteína, após a suplementação no grupo teste.

No presente estudo, apesar de nenhum dos pacientes apresentar intercorrências, relacionadas à dieta ou não, (febre, diarreia, vômitos, SIRS ou choque), os possíveis benefícios citados na literatura associados aos imunomoduladores utilizados não foram encontrados em IL-6 nem PCR. Entretanto, acredita-se que isto pode ter ocorrido principalmente devido ao tamanho reduzido da amostra (25 pacientes divididos em dois grupos).

A inibição da migração de células polimorfonucleares e, conseqüentemente a inibição da sequência de liberação de mediadores da hipernocicepção inflamatória iniciados pelo TNF- α , provoca liberação de IL-1 β e quimiocinas que, por sua vez, estimulam a liberação direta de mediadores como prostaglandinas, que atuam no nociceptor, sendo elementos importantes para a produção de hipernocicepção. (CUNHA *et al.*, 1992b; ZARPELON *et al.*, 2013). Neste trabalho, tanto TNF- α , como a IL-1 β , não mostraram diferença temporal significante entre os grupos SNO1 e SNO2.

Por fim, relatos de outros autores, mesmo de encontro aos achados no presente estudo, a respeito do uso pré-condicionante de nutracêuticos revelaram ter estes nutrientes princípios ativos anti-inflamatórios, podendo potencialmente ser utilizados em inúmeras doenças ou condições inflamatórias agudas. No presente estudo, uma solução contendo L-alanil-glutamina, L-arginina e ácidos graxos, ofertada por 7 dias antes do trauma cirúrgico, não foi capaz de exercer ação pré-condicionante anti-inflamatória. Ressalte-se que a população estudada foi pequena, e que possivelmente estudos envolvendo um maior número

de pacientes possam vir a mostrar proteção pré-condicionante frente à resposta inflamatória no trauma cirúrgico semelhante ao da abdominoplastia. Estudos randomizados controlados que elucidem os mecanismos de ação dos nutracêuticos, quer em sua ação pré-condicionante ou em sua ação moduladora da resposta imuno-metabólica, precisam ser realizados. Dentre estes mecanismos destaca-se a via nitrérgica, pela atividade da iNOS, e o papel de fatores indutores de inflamação, tais como o NF-kB, já evidenciados com papel importante em estudos experimentais de inflamação aguda (CAVALCANTE, 2014).

9 CONCLUSÃO

O pré-condicionamento com solução nutricional oral contendo L-alanil-glutamina, l-arginina e misturas de óleos com elevada relação $\omega 9:\omega 6$ e baixa relação $\omega 6:\omega 3$, contendo os ácidos $\omega 3$ (ALA, EPA e DHA), não apresenta efeito protetor, quer seja pela modulação das proteínas de choque térmico, ou por ação redutora da expressão de marcadores inflamatórios, na população de pacientes submetidas à abdominoplastia estudada.

REFERÊNCIAS

- ALLAYEE, H.; ROTH, N.; HODIS, H. N. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: implications for nutrigenetics. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**. v.2, p.140-148, 2009.
- ALEXANDER, J. W. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. **Nutrition**. v. 14(7-8), p. 627-633, 1998.
- ALFACE, J. L. S. Metabolismo dos aminoácidos. In: HALPERN, M. J. **Bioquímica**. Lisboa: Lidel, 1997.
- 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 Cirúrgica Brasileira**. v. 18, p. 0-, 2003.
- ANDLAUER, W.; FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**. v. 35(2-3), p. 171-6, 2002.
- AZEVEDO, R. B.; *et al.* Controle da Resposta Inflamatória por Ácidos Graxos. In: CURI, R. **Entendendo a Gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002. cap. 27, p. 381-392.
- BARBOSA, K. B.; VOLP, A. C.; RENHE, I. R.; STRINGHETA, P. C. Omega-3 and 6 fatty acids and implications on human health. **Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**. n. 32, p. 129-145, 2007.
- BARBOSA, R. C. C.; BOTELHO, S. B.; VASCONCELOS, P. R. C.; CHAVES, C. R.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeito metabólico da glutamina em ratos submetidos à queimaduras por água fervente (escaldura). **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 18, n. 2, p. 527-533, 2003.
- BAYNES J.; DOMINICZAK, M. H. **Medical Biochemistry**. UK: Elsevier Health Sciences, 2009.
- BEZERRA FILHO, J. E.; GUIMARÃES, S. B.; CHAVES, C. R.; QUEIROZ, D. A. F.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Effects of L-alanyl-glutamine on in vivo kidney and blood concentrations of glucose, pyruvate and lactate in rats subjected to unilateral renal ischemia and reperfusion. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. v. 17, n. 4, p. 122-125, 2002.
- BIRNBAUM, Y.; HALE, S. L.; KLONER, R. A. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. **Circulation**. v. 96(5), p. 1641-6, 1997.
- BITTENCOURT, P. I. H.; SENNA, S. M. Ácidos graxos e aterosclerose. In: CURI, R. **Entendendo a Gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002. cap. 27, p. 381-392.
- BLACKWELL, T. S.; CHRISTMAN, J. W. Sepsis and cytokines: current status. **British Journal of Anaesthesia**. v. 1, n. 77, p. 110-117, 1996.

BOGGIO, R. F.; DE ALMEIDA, F. R.; BAROUD, R. Pontos de adesão na cirurgia do contorno corporal. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. v. 26(1), 2011 .

BORGES, Fábio dos Santos. **Dermato-funcional: modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas**. São Paulo: Phorte, 2006. 541 p.

BOTTONI, A.; ZATELLI, M. C.; FERRACIN, M.; TAGLIATI, F.; PICCIN, D.; VIGNALI, C.; *et al.* Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. **Journal of cellular physiology**. v. 210(2), p. 370-7, 2007.

BRAGA, M.; GIANOTTI, L.; NESPOLI, L.; RADAELLI, G.; DI CARLO, V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. **Archives of surgery**. v. 137(2), p. 174-80, 2002a.

BRAGA, M.; GIANOTTI, L.; VIGNALI, A.; DI CARLO, V. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. **Surgery**. v. 132(5), p. 805-14, 2002b.

BRAGA, M.; GIANOTTI, L.; VIGNALI, A.; DI CARLO, V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. **Nutrition**. v. 14(11-12), p. 831-5, 1998.

BRITTENDEN *et al.* Nutritional pharmacology: effects of L-arginine on host defences, response to trauma and tumour growth. **Clinical Science**. v. 86, n. 2, p. 124, 1994.

BURTON, D.; NICHOLSON, G.; HALL, G. Endocrine and metabolic response to surgery. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**. v. 4(5), p. 144-7, 2004.

CALDER, P. C.; ALBERS, R.; ANTOINE, J. M.; BLUM, S.; BOURDET-SICARD, R.; FERNS, G. A.; *et al.* Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. **The British journal of nutrition**. v. 101, suppl. 1, p. S1-45, 2009.

CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **European journal of clinical nutrition**. v. 56, suppl. 3, p. S14-9, 2002.

CALDER, P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 36, n. 4, 2003.

CALDER, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. **The American journal of clinical nutrition**. v. 83, n. 6(supl), p. 1505s-19s, 2006.

CAMPELO, A. P. B. S. **Óleos ômega 9, 6 e 3 em pele de ratos submetidos a queimadura térmica**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2012. Dissertação de Mestrado em Cirurgia.

CAMPOS, E. B. P.; YOSHIDA, W. B. O papel dos radicais livres na fisiopatologia da isquemia e reperfusão em retalhos cutâneos: modelos experimentais e estratégias de tratamento. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 3, n. 4, p. 357-66, 2004.

CAVALCANTE, B. T. M. Pré-condicionamento nutracêutico com misturas de óleos ômega 3, 6 e 9 na artrite aguda induzida por zymosan em ratos. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2014

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. **Bioquímica Ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 1996.

CHAPMAN, P. B.; LESTER, T. J.; CASPER, E. S.; GABRILOVE, J. L.; WONG, G. Y.; KEMPIN, S. J.; GOLD, P. J.; WELT, S.; WARREN, R. S.; STARNES, H. F.; SHERWIN, S. A.; OLD, L.J.; OETTGEN, H. F. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v. 12, n. 5, p. 1942-1951, 1997.

CHOI, S. Y.; CHAE, H. D.; PARK, T. J.; HA, H.; KIM, K. T. Characterization of high affinity neurotensin receptor NTR1 in HL-60 cells and its down regulation during granulocytic differentiation. **British journal of pharmacology**. v. 126(4), p. 1050-6, 1999.

COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 125(2), supl. 2, p. S53-S72, 2010.

CUNHA FILHO, J. F.; GONCALVES, I. I.; GUIMARAES S. B.; JAMACARU, F. V.; GARCIA, J. H.; VASCONCELOS, P. R. L-alanyl-glutamine pretreatment attenuates acute inflammatory response in children submitted to palatoplasty. **Acta Cirurgica Brasileira**. v. 26(1), p. 72-76, 2011.

CUNHA, F. Q.; MONCADA, S.; LIEW, F. Y. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 182(3), p. 1155-9, 1992a

CUNHA, F. Q.; POOLE, S.; LORENZETTI, B. B.; FERREIRA, S. H. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. **British Journal of Pharmacology**. v. 3, n. 107, p. 660-664, 1992b.

CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.

CURTHOYS, N. P.; WATFORD, M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. **Annual review of nutrition**. v. 15, p. 133-59, 1995.

DAHELE, Max.; FEARON, C. H. K. Imunomodulação lipídica e câncer. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. cap. 76, p:679-688.

DESBOROUGH, J. P. The stress response to trauma and surgery. **British Journal of Anaesthesia**. v. 85(1), p. 109-17, 2000.

DI MARTINO, M.; *et al.* Seroma em lipoabdominoplastia e abdominoplastia: estudo ultrassonográfico comparativo. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. v. 25, n. 4, 2010 .

DINARELLO, C. A. Interleukin 1 as mediator of the acute-phase response. **Survey of Immunologic Research**. v. 3, p. 29-33, 1984.

DINARELLO, C. A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. **Chest**. v. 112, p. 321-329, 1997.

EVANS, G. R. D. Cirurgia plástica estética e reconstrutora. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

EVOY, D.; LIEBERMAN, M. D.; FAHEY III, T. J.; DALY, J. M. Immunonutrition: the role of arginine. **Nutrition**. v. 14(7-8), p. 611-7, 1998.

FLYNN, N. E.; MEININGER, C. J.; HAYNES, T. E.; WU, G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 56(9), p. 427-38, 2002.

FUHLBRIGGE, R. C.; WEISHAUPT, C. Adhesion molecules in cutaneous immunity. **Seminars in Immunopathology**. v. 1, n. 29, 2007.

GARCÍA-DE-LORENZO, A.; ZARAZAGA, A.; GARCIA-LUNA, P. P.; GONZALEZHUIX, F.; LOPEZ-MARTINEZ, J.; MIJAN, A.; QUECEDO, L.; CASIMIRO, C.; USAN, L.; LLANO, J. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. **Nutrition**. v. 19, p. 805-811, 2003.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista de Nutrição**. v. 19, p. 611-21, 2006.

GHO, B. C.; SCHOEMAKER, R. G.; VAN DEN DOEL, M. A.; DUNCKER, D. J.; VERDOUW, P. D. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. **Circulation**. v. 94(9), p.2193-200, 1996.

GIANNOUDIS, P. V.; DINOPOULOS, H.; CHALIDIS, B.; HALL, G. M. Surgical stress response. **Injury**. v. 37, supl. 5(0), p. S3-S9, 2006.

GIANOTTI, L.; BRAGA, M.; FORTIS, C.; SOLDINI, L.; VIGNALI, A.; COLOMBO, S.; *et al.* A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v. 23(6), p. 314-320, 1999.

GIANOTTI, L.; BRAGA, M.; NESPOLI, L.; RADAELLI, G.; BENEDUCE, A.; DI CARLO, V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. **Gastroenterology**. v. 122(7), p.1763-70, 2002.

GONÇALVES, Raquel Calvo; SAY, Karina Gramani; RENNÓ, Ana Cláudia Muniz. **Ação do laser de baixa intensidade no tratamento das úlceras cutâneas**. **Revista Praxisterapia**, Cruz Alta, RS: v.3,n. 3, p.11-15 dezembro 2000.

GREVE, Júlia Maria D'Andréa; AMATUZZI, Mauro Martins. **Medicina de Reabilitação Aplicada à Ortopedia e Traumatologia**. São Paulo: Roca, 1999.

GUIMARÃES FILHO, A.; GUIMARÃES, S. B.; VASCONCELOS, P. R. C.; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos metabólicos da oferta endovenosa de L-alnil-glutamina no sangue e fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. v. 19, n. 2, p. 54-58, 2004.

GUIRRO, E.; GUIRRO, R. Fisioterapia Dermatofuncional: Fundamentos, Recursos e Patologias. Barueri: Manole, 2004.

HARKIN, D. W.; BARROS, D'Sa A. A. B.; McCALLION, K.; HOPER, M.; CAMPBELL, F. C. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia—reperfusion protects against acute lung injury. **Journal of Vascular Surgery**. v. 35(6), p. 1264-73, 2002.

HARTL, F. U.; BRACHER, A.; HAYER-HARTL, M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. **Nature**. v. 475(7356), p. 324-32, 2011.

HESS, C. T. **Tratamento de feridas e úlceras**. 4.ed Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso editores, 2002. 226 p. (Enfermagem prática)

HEYLAND, D.; DHALIWAL, R. Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. **Intensive care medicine**. v. 31(4), p. 501-3, 2005.

HIRAYAMA, K. B.; SPERIDIÃO, P. G. L.; NETO, U. F. Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. **The Eletronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases**. v. 10(3), p. 1-10, 2006.

HISSA, M. N. **O uso pre-operatorio da l-alanil–glutamina em pacientes Submetidos a revascularizacao cardiaca com circulação Extracorporea e sua repercussao sobre as Concentracoes sericas de indicadores do estresse Oxidativo, de mediadores inflamatorios, de metabolitos e Sobre o controle glicêmico**. Universidade Federal do Ceará: Fortaleza, 2008.

HOPKINS, S. J. The pathophysiological role of cytokines. **Legal Medicine**. v. 5, p. 45-57, 2003.

IRION, Glenn. **Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 390 p.

KAMPINGA, H. H.; HAGEMAN, J.; VOS, M. J.; KUBOTA, H.; TANGUAY, R. M.; BRUFORD, E. A.; *et al.* Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. **Cell stress & chaperones**. v. 14(1), p. 105-11, 2009.

KANORIA, S.; JALAN, R.; DAVIES, N. A.; SEIFALIAN, A. M.; WILLIAMS, R.; DAVIDSON, B. R. Remote ischaemic preconditioning of the hind limb reduces experimental liver warm ischaemia-reperfusion injury. **The British journal of surgery**. v. 93(6), p. 762-8, 2006.

KELLIHER, L. Surgery: a stressful business. **British journal of hospital medicine**. v. 72(12), p. 702-6, 2011.

KIM, P. K.; DEUTSCHMAN, C. S. Inflammatory responses and mediators. **Surgical Clinics of North America**. n. 80, v. 3, p. 885-894, 2000.

KREGEL, K. C. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. **Journal of applied physiology**. v. 92(5), p. 2177-86, 2002.

LABOW, B. I.; SOUBA, W. W. Glutamine. **World journal of surgery**. v. 24(12), p. 1503-13, 2000.

LAI, I. R.; CHANG, K. J.; CHEN, C. F.; TSAI, H. W. Transient limb ischemia induces remote preconditioning in liver among rats: the protective role of heme oxygenase-1. **Transplantation**. v. 81(9), p. 1311-7, 2006.

LANDIM, E. R. **Efeito do pré-tratamento com l-alanil glutamine e condicionamento isquêmico em modelo de isquemia/reperfusão de membros pélvicos em ratos**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2008

LANNEAU, D.; BRUNET, M.; FRISAN, E.; SOLARY, E.; FONTENAY, M.; GARRIDO, C. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v. 12(3), p. 743-61, 2008.

LANNEAU, D.; WETTSTEIN, G.; BONNIAUD, P.; GARRIDO, C. Heat shock proteins: cell protection through protein triage. **The Scientific World Journal**. v. 10, p. 1543-52, 2010.

LI, G.; LABRUTO, F.; SIRSJO, A.; CHEN, F.; VAAGE, J.; VALEN, G. Myocardial protection by remote preconditioning: the role of nuclear factor kappa-B p105 and inducible nitric oxide synthase. **European journal of cardio-thoracic surgery**. v. 26(5), p. 968-73, 2004.

LIMA, M. M.; *et al.* Ácidos Graxos e Câncer. In: CURI, R. **Entendendo a Gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002. cap. 37, p. 523-538.

MANDELBAUM, Samuel Henrique; SANTIS, Érico Pampado; MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. **Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. Revista Brasileira de Dermatologia**. Vol. 78, nº 4, Rio de Janeiro, Jul./Ago. 2003.

MANG, W. L. Tradução de Ely, P. B.; Nora, D. L. S. Manual de Cirurgia Estética. Porto Alegre: Artmed, 2006.

MARTINDALE, R. G.; McCLAVE, S. A.; MCCARTHY, M. S. Modulação Imunológica e Metabólica com Terapia Nutricional no paciente cirúrgico. In: CAMPOS, A. C. **Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2013. cap. 11, p. 94-99.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 3(2), p. 109-22, 2006.

MORRIS JR, S. M. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. **The Journal of nutrition**. v. 137(6), supl. 2, p. 1602s-9s, 2007.

MOSELEY, P. L. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. **Journal of applied physiology**. v. 83(5), p. 1413-7, 1997.

MURPHY, C. G.; CHEN, G.; WINTER, D. C.; BOUCHIER-HAYES, D. J. Glutamine preconditioning protects against tourniquet-induced local and distant organ injury in a rodent ischemia-reperfusion model. **Acta orthopaedica**. v. 78(4), p. 559-66, 2007.

NAKAMURA, K.; KARIYAZONO, H.; KOMOKATA, T.; HAMADA, N.; SAKATA, R.; YAMADA, K. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. **Nutrition**. v. 21(6), p. 639-49, 2005.

NAKA T.; NISHIMOTO, N.; KISHIMOTO, T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. **Arthritis research**. v. 4, suppl. 3, p. S233-42, 2002.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. USA: W. H. Freeman, 2005.

NEWSHOLME, P.; LIMA, M. M.; PROCOPIO, J.; PITHON-CURI, T. C.; DOI, S. Q.; BAZOTTE, R. B.; *et al.* Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian journal of medical and biological research**. v. 36(2), p. 153-63, 2003.

NG, T. H.; BRITTON, G. J.; HILL, E. V.; VERHAGEN, J.; BURTON, B. R.; WRAITH, D. C. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10. **Frontiers in Immunology**. v. 4, p. 129, 2013.

NIEVES JR, C.; LANGKAMP-HENKEN, B. Arginine and immunity: a unique perspective. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 56(10), p. 471-82, 2002.

NOGUEIRA F. S.; POMPEU F. A. M. S. Modelos para predição da carga máxima no teste clínico de esforço cardiopulmonar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87, n. 2, 2006.

O'CONNOR, T. M.; O'HALLORAN, D. J.; SHANAHAN, F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. **QJM : monthly journal of the Association of Physicians**. v. 93(6), p. 323-33, 2000.

OKAMOTO, Y.; OKANO, K.; IZUISHI, K.; USUKI, H.; WAKABAYASHI, H.; SUZUKI, Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. **World journal of surgery**. v. 33(9), p. 1815-21, 2009.

OLGUNER, C.; KOCA, U.; KAR, A.; KARCI, A.; ISLEKEL, H.; CANYILMAZ, M.; *et al.* Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**. v. 50(2), p. 150-5, 2006.

PARTRICK, D. A.; MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; BIFFL, W. L.; SAUAIA, A.; BARNETT, C. C. J. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. **American Journal of Surgery**. v. 5, n. 172, p. 425-429, 1996.

PERANZONI, E.; MARIGO, I.; DOLCETTI, L.; UGEL, S.; SONDA, N.; TASCHIN, E.; *et al.* Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology. **Immunobiology**. v. 212(9–10), p. 795-812, 2008.

PERINI, J. A. L.; STEVANATO, F. B.; SARGI, S. C.; VISENTAINER, J. E. L.; DALALIO, M. M. O.; *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**. v. 23(6), p. 1075-1086, 2010.

PINHEIRO, P. M. A. **Pré-condicionamento nutricional com misturas de óleos ômega-3, 6 e 9 na isquemia e reperfusão cerebral em ratos**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2011.

PRZYKLENK, K.; BAUER, B.; OVIZE, M.; KLONER, R. A.; WHITTAKER, P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. **Circulation**. v. 87(3), p. 893-9, 1993.

PORCHAT, C. A.; SANTOS, E. G.; BRAVO NETO, G. P.. Complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à abdominoplastia isolada e combinada à outras cirurgias do abdome. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**. v. 31, n. 6, 2004 .

RODWELL, V. W. Biosíntese de aminoácidos nutricionalmente não essenciais. In: MURRAY, R. K. *et al.* **Harper: Bioquímica**. 8.ed. São Paulo: Ateneu, 1998.

ROSA, A.; *et al.* Chemical composition and effect on intestinal Caco-2 cell viability and lipid profile of fixed oil from *Cynomorium coccineum* L. **Food and Chemical Toxicology**. v. 10(50), p. 799-807, 2012.

ROSKOSKI JR, R. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

SAMALI, A.; ORRENIUS, S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. **Cell stress & chaperones**. v. 3(4), p. 228-36, 1998.

SENKAL, M.; ZUMTOBEL, V.; KARL-HEINZ, B.; MARPE, B.; WOLFRAM, G.; FREI, A.; EICKHOFF, U.; KEMEN, M. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. **Archives of Surgery**. v. 134, p. 1309-1316, 1999.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**. v. 3, n. 18, p. 385-405, 2004.

SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v. 56(8), p. 365-79, 2002.

SINGLETON, K. D.; SERKOVA, N.; BANERJEE, A.; MENG, X.; GAMBONI-ROBERTSON, F.; WISCHMEYER, P. E. Glutamine attenuates endotoxin-induced lung metabolic dysfunction: Potential role of enhanced heat shock protein 70. **Nutrition**. v. 21(2), p. 214-23, 2005.

SMITH, R. J. Glutamine metabolism and its physiologic importance. **Journal of parenteral and enteral nutrition**. v. 14, supl. 4, p. 40s-4s, 1990.

SOARES, L. M. A.; SOARES, S. M. B.; SOARES, A. K. A. Estudo comparativo da eficácia da drenagem linfática manual e mecânica no pós-operatório de dermolipectomia. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**. v. 18, n. 4, p. 199-204, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLÁSTICA. Pesquisa Datafolha, 2009.

SOUBA, W. W. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 4(1), p. 2-9, 1993.

TARDINI, D. M. S.; YOSHIDA, W. B. Lesões cerebrais decorrentes da isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 2(2), p. 119-28, 2003.

TAVARES, L. L. **Pré-condicionamento nutracêutico com arginina e mistura de óleos sobre mediadores inflamatórios em pacientes submetidos à prostatectomia radical**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2013.

TEPASKE, R. *et al.* Effect of oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. **The Lancet**. v. 358, n. 9283, p. 696-701, 2001.

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 Cirurgica Brasileira**. v. 18, p. 01-14, 2003.

TORRINHAS, R. S.; RODRIGUES, L. S.; WAITZBERG, D. L. Ácidos Graxos em cirurgia. In: CAMPOS, A. C. **Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2013. cap. 14, p. 114-121.

TSEKOS, E.; REUTER, C.; STEHLE, P.; BOEDEN, G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. **Clinical nutrition**. v. 23(3), p. 325-30, 2004;.

TRACEY, K. J.; BEUTLER, B.; LOWRY, S. F.; MERRYWEATHER, J.; WOLPE, S.; MILSARK, I. W.; HARIRI, R. J.; FAHEY, T. J.; ZENTELLA, A.; ALBERT, J. D.; SHIRES, T.; CERAMI, A. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. **Science**. v. 234, n. 4775, p. 470-474, 1986.

UAUY, R.; VALENZUELA, A. Marine oils: the health benefits of n-3 fatty acids. **Nutrition**. v. 16(7-8), p. 680-4, 2000.

VASCONCELOS, C. P. P. **Pré-condicionamento e tratamento com misturas de óleos de ômega-3, 6 e 9 sobre a inflamação e a reabsorção óssea na doença periodontal experimental**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2013. Dissertação de Mestrado em Cirurgia.

VERRI, W. A. J.; CUNHA, T. M.; PARADA, C. A.; POOLE, S.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development?. **Pharmacology and Therapeutics**. v. 1, n. 112, p. 116-138, 2006.

WAITZBERG, D. L.; SAITO, H.; PLANK, L. D.; JAMIESON, G. G.; JAGANNATH, P.; HWANG, T. L.; *et al.* Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. **World journal of surgery**. v. 30(8), p. 1592-604, 2006.

WATFORD, M. Hepatic glutaminase expression: relationship to kidney-type glutaminase and to the urea cycle. **FASEB journal**. v. 7(15), p. 1468-74, 1993.

WISCHMEYER, P. E. Glutamine: mode of action in critical illness. **Critical Care Medicine**. v. 35, p. S541-S544, 2007.

WISCHMEYER, P. E. Glutamine and heat shock protein expression. **Nutrition**. v. 18(3), p. 225-8, 2002.

WISCHMEYER, P. E.; RIEHM, J.; SINGLETON, K. D.; REN, H.; MUSCH, M. W.; KAHANA, M.; *et al.* Glutamine attenuates tumor necrosis factor- α release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. **Nutrition**. v. 19(1), p. 1-6, 2003.

WU, G.; MORRIS JR, S. M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **The Biochemical journal**. v. 336(1), p. 1-17, 1998.

XU, J.; ZHONG, Y.; JING, D.; WU, Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. **World journal of surgery**. v. 30(7), p. 1284-9, 2006.

YENARI, M. A.; LIU, J.; ZHENG, Z.; VEXLER, Z. S.; LEE, J. E.; GIFFARD, R. G. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1053, p. 74-83, 2005.

ZARPELON, A. C.; SOUZA, G. R.; CUNHA, T. M.; SCHIVO, I. R.; MARCHESI, M.; CASAGRANDE, R.; PINGE-FILHO, P.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H.; MIRANDA, K. M.; VERRI, W. A. J. The nitroxyl donor, Angeli's salt, inhibits inflammatory hyperalgesia in rats. **Neuropharmacology**, v. 71, p. 1-9, 2013.

ZEISEL, S. H. Regulation of "Nutraceuticals". **Science**. v. 285(5435), p. 1853-5, 1999.

ZHENG, Y.; LI, F.; QI, B.; LUO, B.; SUN, H.; LIU, S.; *et al.* Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**. v. 16, suppl. 1, p. 253-7, 2007.

ZHI-MING, J.; JIANG, H.; FÜRST, P. The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. **Clinical Nutrition Supplements**, v. 1, p. 17 – 23, 2004.

ZHOU, M.; MARTINDALE, R. G. Immune-modulating enteral formulations: optimum components, appropriate patients, and controversial use of arginine in sepsis. **Current gastroenterology reports**. v. 9(4), p. 329-337, 2007.

ZIEGLER, T. R.; BENFELL, K.; SMITH, R. J.; YOUNG, L. S.; BROWN, E.; FERRARI-BALIVIERA, E.; *et al.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. **Journal of parenteral and enteral nutrition**. v. 14(4 suppl), p. 137s-46s, 1990.

ZIEGLER T. R.; OGDEN, L. G.; SINGLETON, K. D.; LUO, M.; FERNANDEZ-ESTIVARIZ, C.; GRIFFITH, D. P.; *et al.* Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. **Intensive care medicine**. v. 31(8), p. 1079-1086, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ****FACULDADE DE MEDICINA****DEPARTAMENTO DE CIRURGIA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Familiares ou Responsáveis pelo paciente**

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

A pesquisa “Pré-condicionamento com L-alanil-glutamina, l-arginina e ômega 3, 6 e 9 sobre as proteínas de choque térmico e marcadores inflamatórios em pacientes submetidas à abdominoplastia total” tem por objetivo identificar, após a cirurgia, se existe benefício na ingestão de um suplemento nutricional recebido durante os 7 dias antes da cirurgia, analisando a contribuição do suplemento para uma melhor resposta cirúrgica e de qualidade da pele, medidos por exames de sangue, e estudo de tecido que podem ser melhorados nos primeiros dias após a cirurgia. Tais informações são importantes porque poderão contribuir para melhorar a sua resposta inflamatória após a cirurgia, e também é importante conhecer seu efeito para que outros pacientes possam se beneficiar. Em outros estudos, esses benefícios refletiram em menores complicações cirúrgicas e menor tempo de permanência hospitalar. Assim, convidamos você a participar desta pesquisa, na qual você receberá uma dose de 200 ml ao dia, de um produto que poderá conter o nutriente relacionado aos benefícios acima citados durante o período pré-operatório (7 dias), na presença de um responsável pela pesquisa. Entretanto, não saberemos (nem o pesquisador, nem o participante) qual produto será ofertado (se contém o nutriente ou não). Por esse motivo os candidatos não serão escolhidos, sendo a distribuição do produto realizada de forma aleatória. Nenhum produto oferecido lhe causará mal, pelo contrário, poderá reduzir a inflamação e estresse após a cirurgia. Você deverá permitir a retirada de pequenas amostras do seu sangue (10ml) em quatro momentos: 7 dias antes da cirurgia, no momento da operação, no 1º e 3º dia pós-operatório, para dosagem dos parâmetros já descritos acima de avaliação. Essa coleta já fará parte de sua rotina no hospital, e será realizada por técnico de laboratório habilitado, com material descartável, sendo o procedimento padrão de retirada de sangue, sem acarretar

nenhum risco ou desconforto maior ao participante. O seu cirurgião também está informado sobre todo o estudo. Informamos que a pesquisa não traz risco à sua saúde e que você poderá recusar-se a continuar participando e, também retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. Por ser uma participação voluntária, você não receberá pagamento nem pagará nada por esta participação. Garantimos que as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

Agradecemos sua colaboração e estamos à sua disposição para qualquer esclarecimento sobre a pesquisa, os quais poderão ser prestados por:

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Nome: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos (Orientador)

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Endereço: Rua Prof. Costa Mendes, 1608

Telefones p/contato: (85) 3366-8063

Nome: Mara Cinthia Coelho Cavalcante (Mestranda)

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Endereço: Av. Desembargador Moreira, 1675

Telefones p/contato: (85) 3268-1011

Nome: George Régis (Cirurgião Plástico)

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Endereço: Rua: Marcos Macêdo, 1333, salas 1708,1709,1710

Telefones p/contato: (85) 3267-6067

Nome: Miguel Mayer Vaz (Aluno de iniciação científica – bolsista)

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua: Prof. Costa Mendes,1608

Telefones p/contato: (85) 3366-8063

Nome: Christiane Maria Moreira Soares (Aluno de iniciação científica – voluntária)

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua: Prof. Costa Mendes,1608

Telefones p/contato: (85) 3366- 8063

ATENÇÃO: Para informar qualquer questionamento durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará

Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo

Telefone: 3366.8344

Consentimento Livre e Esclarecido

O abaixo-assinado, _____, ____ anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste Termo.

Fortaleza, ____/____/____

| | | |
|---------------------------|-------------|-------------------|
| | | |
| Nome do voluntário | Data | Assinatura |

| | | |
|----------------------------|-------------|-------------------|
| | | |
| Nome do pesquisador | Data | Assinatura |

| | | |
|---|-------------|-------------------|
| | | |
| Nome do profissional que aplicou o | Data | Assinatura |

TCLE

APÊNDICE B – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO**FICHA DE IDENTIFICAÇÃO****IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE****Ficha n.º:** _____

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Telefone: _____

Endereço: _____

Nome do Médico: _____

Data da primeira intervenção: ____/____/____

Data da segunda intervenção: ____/____/____

Data da terceira intervenção: ____/____/____

Data da quarta intervenção: ____/____/____

ASPECTO CLÍNICO-NUTRICIONAL

1) Estado Nutricional: _____

2) Alimentação recebida:

() suporte enteral () suporte parenteral () alimentação via oral

3) Morbidade referida durante o acompanhamento:

Diarréia () Febre () Vômitos () Processos inflamatórios () Choque () SRIS ()

Outras () Especificar: _____

4) Exames laboratoriais realizados oito dias antes da intervenção e os resultados:

| Tipo | Resultado |
|-------------|------------------|
| | |

5) Exames laboratoriais realizados na indução anestésica e resultados:

| Tipo | Resultado |
|-------------|------------------|
| | |

6) Exames laboratoriais realizados no 1º pós-operatório e resultados:

| Tipo | Resultado |
|-------------|------------------|
| | |

7) Exames laboratoriais realizados no 3º pós-operatório e resultados:

| Tipo | Resultado |
|-------------|------------------|
| | |

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFC

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 355/11

Fortaleza, 18 de novembro de 2011

Protocolo COMEPE nº 176/ 11

Pesquisador responsável: Mara Cinthia Coelho Cavalcante

Título do Projeto: "Pré-condicionamento nutricional utilizando suplementação oral hiperlipídica, com elevada relação ômega 9: ômega 6 e baixa relação ômega 6: ômega 3, em pacientes a serem submetidas a abdominoplastia total"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, 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 e complementares, aprovou o protocolo e o TCLE do projeto supracitado na reunião do dia 17 de novembro de 2011.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.


Atenciosamente,

Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL SÃO CARLOS**CARTA DE ANUÊNCIA**

Pela presente, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Carlos, situada na avenida Pontes Vieira, 2531, Dionísio Torres, Fortaleza- CE devidamente registrada no CONEP/CNS – MS, com o nº 5043, declara que a pesquisa “ Pré-condicionamento nutricional utilizando suplementação oral hiperlipídica, elevação ômega 9: ômega 6 e baixa relação ômega 6: ômega 3, em pacientes a serem submetidos a abdominoplastia total”, protocolo CONEP nº 176/11, pesquisa principal Mara Cinthia Coelho Cavalcante está de acordo com a pesquisa e a instituição conforme anexo enviado.

Fortaleza, 18 de junho de 2012



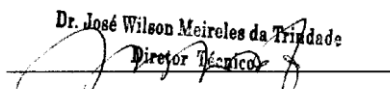
João Aragão Ximenes Filho
Coordenador CEP/HSC

ANEXO C – TERMO DE CONCORDÂNCIA DO HOSPITAL SÃO CARLOS**TERMO DE CONCORDÂNCIA**

Eu, José Wilson Meireles da Trindade, na condição de Diretor Técnico do Hospital São Carlos, localizado à Avenida Pontes Vieira, 2551, Bairro Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará, afirmo que avaliei o Projeto de Pesquisa da Mara Cinthia Coelho Cavalcante, intitulado "Pré-condicionamento nutricional utilizando suplementação oral hiperlipídica, com elevada relação ômega 9: ômega 6: ômega 3, em pacientes a serem submetidas a abdominoplastia total", o qual foi considerado de relevância para a Instituição.

Fazendo uso de minhas atribuições legais, e representando o Hospital São Carlos, concordo com os termos do referido Projeto, autorizando a realização do mesmo na Instituição.

Fortaleza, 08 de junho de 2012

Dr. José Wilson Meireles da Trindade
Diretor Técnico

Dr. José Wilson Meireles da Trindade
Diretor Técnico