

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MEDICINA TRANSLACIONAL  
ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DAS DOENÇAS

SARAH ALMENARA RODRIGUES CRUZ

CONCENTRAÇÕES ERITROCITÁRIAS, PLASMÁTICAS E URINÁRIAS DE  
TIAMINA EM ADULTOS COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

UBERABA - MG

2019

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

Cruz, Sarah Almenara Rodrigues  
C964c Concentrações eritrocitárias, plasmáticas e urinárias de tiamina  
em adultos com traumatismo cranioencefálico / Sarah Almenara  
Rodrigues Cruz. – 2019.  
58 f.: graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade  
Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019  
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Vannucchi Portari

1. Traumatismos craniocerebrais. 2. Tiamina. 3. Cromatografia  
líquida de alta pressão. 4. Proteína C-reativa. 5. Albuminas. I. Portari,  
Guilherme Vannucchi. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro.  
III. Título.

CDU 616.714.1-001.5

SARAH ALMENARA RODRIGUES CRUZ

CONCENTRAÇÕES ERITROCITÁRIAS, PLASMÁTICAS E URINÁRIAS DE  
TIAMINA EM ADULTOS COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Medicina Translacional, linha de pesquisa Aspectos morfológicos, celulares e moleculares da doença, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Vannucchi Portari

UBERABA - MG

2019

SARAH ALMENARA RODRIGUES CRUZ

Concentrações eritrocitárias, plasmáticas e urinárias de tiamina em adultos com traumatismo cranioencefálico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Medicina Translacional, linha de pesquisa Aspectos morfológicos, celulares e moleculares da doença, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

02 de setembro de 2019.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Guilherme Vannucchi Portari  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Prof. Dr. Alexandro Roberto Dezena  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Ceres Mattos Della Lucia  
Universidade Federal de Viçosa

## DEDICATÓRIA

À Deus primeiramente dedico toda a minha vida, pois me ilumina e me fortalece. Sem minha fé eu nada conseguiria. E à minha mãe, fonte de todo apoio que eu tenho e persistência. Obrigada por não me deixar desistir, nunca. Você foi a maior patrocinadora das minhas conquistas.

## **AGRADECIMENTOS**

Eu gostaria de agradecer a todos que me ajudaram diretamente e indiretamente nesta jornada.

Ao professor Guilherme Vannucchi Portari a minha eterna gratidão pela oportunidade de me orientar, pela capacidade de solucionar meus problemas quando devido e sinceridade quando preciso.

Agradeço a todos os colegas do laboratório que estavam sempre dispostos a ajudar e ensinar.

Agradeço aos colegas das aulas do mestrado que tornaram as aulas mais divertidas e sempre solícitos em apoiar.

Aos enfermeiros e profissionais do hospital que prontamente, quase sempre, ajudaram nas coletas das amostras.

Agradeço à minha mãe, Mariângela Almenara Rodrigues, que sempre puxa a minha orelha quando tento desistir.

Agradeço à Raissa Barbosa Matos que a força da sua amizade me faz sentir ser capaz de tudo.

Agradeço ao Gabriel Barbosa que dias antes da minha defesa me ajudou bastante na preparação da minha apresentação, mesmo sem ter ideia do quanto me fortaleceu por dentro, sou grata pela bondade e generosidade.

Por fim, gostaria de agradecer ao Diego de Oliveira Santos, que apesar de não estar presente nos últimos meses da minha vida, foi uma pessoa muito importante, mais do que ele imagina. Meu agradecimento não se resume só a este texto, minha gratidão não caberia em lugar algum. Fica aqui registrada minha eterna gratidão, pois sem você posso garantir que nada disso seria possível, você foi fundamental.

*“O amor é paciente, o amor é bondoso. Não inveja, não se vangloria, não se orgulha. Não maltrata, não procura seus interesses, não se ira facilmente, não guarda rancor. O amor não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade.*

*Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.”*

*Coríntios 13:4-7*

## RESUMO

CRUZ, Sarah Almenara Rodrigues. **Concentrações eritrocitárias, plasmáticas e urinárias de tiamina em adultos com traumatismo cranioencefálico. 2019.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) = Universidade do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, 2019.

**INTRODUÇÃO:** O traumatismo cranioencefálico (TCE) pode ser definido como um conjunto de alterações na função cerebral por um agente externo sendo que a classificação do nível de consciência mais aceita na prática clínica é a Escala de Coma de Glasgow. O TCE desencadeia um estado hipermetabólico com grave prejuízo da homeostase e diante desse contexto a tiamina possui um papel central no catabolismo de carboidratos, formação de neurotransmissores e captação de serotonina, que controla a atividade do cerebelo, hipotálamo e hipocampo. Portanto, a deficiência de tiamina pode causar lesão do tecido cerebral. **OBJETIVOS:** Avaliar possíveis variações nos níveis de tiamina e a relação com as respostas de fase aguda em pacientes hospitalizados com TCE durante a primeira semana após a lesão. **MÉTODOS:** Tratou-se de um estudo longitudinal prospectivo do tipo *coorte*. O estudo foi realizado com pacientes adultos, homens e mulheres, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com diagnóstico de TCE. Foi realizado exame clínico para identificar a gravidade do paciente através da ECG pelo neurocirurgião e posteriormente foi realizada coleta das amostras de sangue e de urina por um funcionário. Além de serem realizadas análises bioquímicas de PCR e albumina. **RESULTADOS:** Uma semana não foi tempo suficiente para que os pacientes apresentassem deficiência de tiamina, mesmo com altas concentrações dessa vitamina na excreção. A PCR e albumina não apresentaram correlação com tiamina. **CONCLUSÃO:** Os pacientes estudados não tiveram deficiência de tiamina em uma semana de estudo. Não foi possível saber se esses pacientes seriam deficientes após os dias de internação, já que o trabalho evidenciou uma taxa de concentração de excreção de tiamina alta e não houve relação entre tiamina e inflamação, pois os valores de PCR e albumina não apresentaram correlação com tiamina.

**DESCRITORES:** vitamina B1, traumatismo cranioencefálico, HPLC.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Trauma brain injury (TBI) can be defined as a set of changes in brain function by an external agent and the classification of the most accepted level of consciousness in clinical practice is the Glasgow Coma scale. The TBI triggers a hypermetabolic state with severe impairment of homeostasis and in this context, thiamine has a central role in carbohydrate catabolism, neurotransmitter formation and serotonin uptake, which controls the activity of the cerebellum, Hypothalamus and hippocampus. Therefore, thiamine deficiency can cause brain tissue injury.

**OBJECTIVES:** To evaluate possible variations in thiamine levels and the relationship with acute phase responses in patients hospitalized with TBI during the first week after the injury. **METHODS:** This was a prospective cohort-type longitudinal study.

The study was conducted with adult, male and female patients admitted to the Hospital de Clínicas of the Federal University of Triângulo Mineiro with a diagnosis of TBI. A clinical examination was performed to identify the severity of the patient through the ECG by the neurosurgeon, and then the blood and urine samples were collected by an employee. In addition to biochemical analysis of PCR and albumin.

**RESULTS:** One week was not enough time for patients to present thiamine deficiency, even with high concentrations of this vitamin in excretion. CRP and albumin were not correlated with thiamine.

**CONCLUSION:** The patients studied did not have thiamine deficiency in one week of study. It was not possible to know if these patients would be deficient after the hospitalization days, since the study showed a high concentration of thiamine excretion and there was no relationship between thiamine and inflammation, because the CRP and albumin values did not present correlation with thiamine.

**KEYWORDS:** Vitamin B1, trauma brain injury, HPLC.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismos de síntese de tiamina trifosfato e ressíntese de tiamina ....	21
Figura 2 – Destaque das enzimas dependentes da tiamina no ciclo do ác. cítrico .	23
Gráfico 1 – Valor de porcentagem em relação ao gênero .....	32
Gráfico 2 – Valor de porcentagem em relação a faixa etária .....	32
Gráfico 3 – Valor de porcentagem em relação ao motivo da internação .....	33
Gráfico 4 – Valor de porcentagem em relação ao desfecho .....	34
Figura 3 – Correlação entre tiamina e tiamina eritrocitárias .....	35
Figura 4 – Correlação entre tiamina plasmática e eritrocitária .....	36
Figura 5 – Correlação entre tiamina plasmática e tiamina urinária .....	36

## LISTA DE TABELAS

Quadro 1 – Dados demográficos e dados séricos dos pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro .....	29
Tabela 1 – Valores de concentração de PCR, Albumina e tiamina .....	35

## LISTA DE ABREVIÇÕES

alfa-KDGH – alfa-cetoglutarato desidrogenase  
A<sub>Th</sub>TP – trifosfato de tiamina  
B1 - tiamina  
B5 - riboflavina  
B6 – piridoxina  
B12 – cianocobalamina  
CFS – fluído cérebro espinhal  
DA – doença de Alzheimer  
DNA – ácido desoxirribonucléico  
DP – doença de Parkinson  
DT - deficiência de tiamina  
ECG - Escala de Coma de Glasgow  
EROs – espécies reativas de oxigênio  
EUA – Estados Unidos da América  
F – feminino  
Hb - hemoglobina  
HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência  
PDHC – complexo piruvato desidrogenase  
PT – proteínas totais  
M - masculino  
NADH – nicotinamina adenina dinucleotídeo  
NADPH - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina  
PCR – proteína C reativa  
RE – retículo endoplasmático  
RNA – ácido ribonucleico  
TBI – trauma brain injury  
TCA – ácido tricarbóxico  
TDP – tiamina difosfato  
TCE – traumatismo cranioencefálico  
TMP'ase – enzima com ação na tiamina monofosfato  
TNF – fator de necrose tumoral  
TTP'ase – enzima com ação na tiamina trifosfato

TK - transcetolase

UFTM – Universidade Federal do Triângulo Mineiro

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VR – valor de referência

KGDHC – complexo  $\alpha$ -cetogluturato desidrogenase

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>HIPÓTESE .....</b>	<b>25</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
3.1 ASPECTOS ÉTICOS E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	26
3.2 ANÁLISE DA TIAMINA E DIFOSFATO DE TIAMINA ERITROCITÁRIOS .....	27
3.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS .....	28
3.4 ANÁLISES DA ALBUMINA .....	28
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma agressão ao cérebro, não de natureza degenerativa ou congênita, mas causada por uma força física externa, que desencadeia alterações patológicas e anatômicas no crânio, levando a alterações na função cerebral. Embora a principal causa do TCE varie entre diferentes localidades, os acidentes de trânsito, as quedas e as agressões estão entre suas causas mais frequentes. Não diagnosticado e não tratado, um TCE pode ter um enorme impacto na forma como uma pessoa pensa e age (ABERLSON-MITCHELL, 2008; ANDRADE *et al.*, 2009; MENON *et al.*, 2010; RUY; ROSA, 2011; MAIA *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2019).

Esse trauma é uma das lesões mais graves encontradas em unidades de terapia intensiva, sendo que nos Estados Unidos, estima-se que em torno de 500 mil novos pacientes sofram TCE por ano; destes, cerca de 50 mil morrem antes de chegar ao hospital e mais 15 a 20 mil falecem após atendimento hospitalar; dos cerca de 430 mil restantes, outros 50 mil irão evoluir com sequelas neurológicas de maior ou menor gravidade, além de ser também a causa mais comum de morte e invalidez em adultos jovens, com taxas de mortalidade que variam de 20 a 50% (FRUIN *et al.*, 1986; PEREL, 2006; COOK *et al.*, 2008; ABERLSON-MITCHELL, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2008; SAATMAN *et al.*, 2008; ANDRADE *et al.*, 2009; CHARRUEAU *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2011; MKRTCHYAN *et al.*, 2018, OBERHOLZER; MURI, 2019; KILLEN *et al.*, 2019; YU *et al.*, 2019).

A obtenção de dados do TCE é sempre difícil, mesmo nos países desenvolvidos, devido a problemas metodológicos (KOIZUMI *et al.*, 2000; MELO *et al.*, 2004; HARTL *et al.*, 2008); no entanto, estima-se que cerca de 69 milhões de pessoas são afetadas em todo o mundo a cada ano. As estatísticas brasileiras são escassas, mas é calculado que anualmente meio milhão de pessoas requerem hospitalização devido a essa ocorrência, contribuindo com uma em cada seis internações hospitalares. Nos últimos 10 anos, mais de um milhão de pessoas ficaram inválidas devido a traumas mecânicos no Brasil, sendo os acidentes de trânsito os principais responsáveis por essas taxas. Independentemente do desenvolvimento socioeconômico do país, o número de óbitos decorrido por TCE é superado apenas pelas neoplasias e doenças cardiovasculares. (KOIZUMI *et al.*,

2000; MELO *et al.*, 2004; MOURA *et al.*, 2011; MAIA *et al.*, 2013; KILLEN *et al.*, 2019).

A classificação do nível de consciência mais aceita na prática clínica é a Escala de Coma de Glasgow (ECG). Esta escala historicamente tem sido considerada o padrão-ouro na avaliação da gravidade inicial do TCE (ABERLSON-MITCHELL, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2008; SAATMAN *et al.*, 2008; EME, 2017). A ECG avalia três parâmetros: resposta verbal, resposta motora e abertura ocular, também classifica a gravidade do TCE numa escala de pontuação que varia de 3 a 15 pontos. Considera-se TCE leve pacientes com pontuação de 13 a 15, moderado de 9 a 12 e grave de 3 a 8 (SAATMAN *et al.*, 2008; SILVA, 2009; NIZAMUTDINO; SHAPIRO, 2017). A ECG é útil no acompanhamento e prognóstico do TCE, mas ela não fornece informações específicas sobre os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos déficits neurológicos (ABERLSON-MITCHELL, 2008; SAATMAN *et al.*, 2008).

Do ponto de vista neuropatológico, existem duas principais fases da evolução de dano cerebral após o TCE, essas são a lesão primária e secundária (ANDRADE *et al.*, 2009; GOODMAN, 1999; RUY; ROSA, 2011; NIZAMUTDINOV; SHAPIRO, 2017). A lesão primária ocorre no momento da lesão e assume a forma de lacerações do couro cabeludo, fraturas do crânio, contusões superficiais e lacerações, lesão difusa traumática do axônio, hemorragia intracraniana, distorção, cisalhamento e destruição dos tecidos cerebrais (PEREL, 2006; COOK *et al.*, 2008; CAMPOS; MACHADO, 2012; MKRTCHYAN *et al.*, 2018; MARKLUND *et al.*, 2019; KILLEN *et al.*, 2019 ). Embora a lesão cerebral primária seja irreversível, geralmente não é a causa de morte (LOAN, 1999).

As lesões secundárias são representadas pelas cascatas de reações bioquímicas complexas e alterações fisiopatológicas, incluindo inflamações, isquemias, aumento da pressão intracraniana, despolarização neuronal, distúrbios da homeostase iônica, excitotoxicidade pelo glutamato, geração de óxido nítrico e radicais livres do oxigênio, peroxidação lipídica, ruptura da barreira hematoencefálica, edema e inchaço (intersticial e celular), hemorragia secundária, disfunção mitocondrial, ruptura axonal, inflamação e morte celular por mecanismos de apoptose e necrose (LOAN, 1999; IWATA *et al.*, 2002; GENTLEMAN *et al.*, 2004; PEREL, 2006; NAGAMOTO *et al.*, 2007, COOK *et al.*, 2008; CAMPOS; MACHADO,

2012; DALTO; ESCOBAR, 2014; MKRTCHYAN *et al.*, 2018; MARKLUND *et al.*, 2019; KILLEN *et al.*, 2019 ). A mortalidade e morbidade geralmente provém das lesões secundárias, causas por alterações na pressão da perfusão cerebral e no metabolismo sistêmico (LOAN, 1999).

Não existem tratamentos eficazes para a lesão secundária, exceto a intervenção médica de rotina e cuidados, ou seja, a minimização da mesma para melhorar o resultado neurológico. Por fim, a recuperação do paciente pode durar meses ou até mesmo anos e varia muito entre pacientes com lesões semelhantes (KALEMCI *et al.*, 2017; MARKLUND *et al.*, 2019; OBERHOLZER; MURI, 2019; YU *et al.*, 2019; KILLEN *et al.*, 2019).

O TCE desencadeia estados hipermetabólicos e catabólicos, com aumento do gasto energético, hiperglicemia, resposta de fase aguda, imunocompetência diminuída, funcionamento gástrico alterado, aumento da permeabilidade endotelial, aumento da perda de proteínas, aumento da produção de lactato intracelular, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e comprometimento da homeostase do nitrogênio, logo há maior exigência energética sistêmica e cerebral (FRUIN *et al.*, 1986; CLIFTON *et al.*, 1986; RAPP *et al.*, 1993; LOAN, 1999; NATAOLI *et al.*, 1999; BIFFL *et al.*, 2002; FALCAO DE ARRUDA; DE AGUILAR-NASCIMENTO, 2004; PEREL, 2006; YANAGAWA *et al.*, 2006; COOK *et al.*, 2008; HARTL *et al.*, 2008; CHARRUEAU *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2011). O grau deste hipermetabolismo é proporcional à severidade do trauma e da disfunção motora (MOURA *et al.*, 2011). Trabalhos demonstraram que pacientes com TCE estão em um estado metabólico sistêmico semelhante aos pacientes com queimaduras e grandes traumas (CLIFTON *et al.*, 1986; FRUIN *et al.*, 1986).

O cérebro lesionado estimula a secreção de muitas substâncias que afetam a função metabólica, como citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 e interleucina-6) e liberação que está associada à liberação aumentada de hormônios contra-reguladores (por exemplo, cortisol, glucagon e catecolaminas) (RAPP *et al.*, 1993; LOAN, 1999; PEREL, 2006; COOK *et al.*, 2008; CHARRUEAU *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2011). Quando ocorre o TCE essas substâncias são liberadas de forma exagerada, o que pode causar desequilíbrio metabólico, que é preocupante, já que nos dias seguintes ao TCE grave pode haver uma inflamação crônica por muitos meses ou mesmo anos após a lesão,

acompanhados por neurodegeneração cognitiva. (NIZAMUTDINOV; SHAPIRO, 2017; MARKLUND *et al.*, 2019; KILLEN *et al.*, 2019).

A manutenção do equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes é um dos requisitos para o bom funcionamento celular, e este ambiente é preservado por enzimas que mantêm um estado energético normal (JHALA; HAZELL, 2011). Distúrbios neste equilíbrio podem causar efeitos tóxicos através da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), particularmente nas mitocôndrias, que podem danificar componentes vitais da célula, incluindo proteínas, lipídios e DNA (MERENDA; BULLOCK, 2006; UTTARA *et al.*, 2009; JHALA; HAZELL, 2011).

As EROs são particularmente ativas no cérebro e no tecido neuronal, atacam as células gliais e os neurônios, que são células pós-mitóticas e, portanto, são particularmente sensíveis aos radicais livres, levando ao dano neuronal (UTTARA *et al.*, 2009). Evidências demonstraram que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na excitotoxicidade, dano axonal e morte neuronal, e está envolvido no aparecimento e progressão de várias doenças neurodegenerativas e muitas doenças crônicas como aterosclerose, câncer, diabetes, artrite reumatoide, além de infarto do miocárdio, doenças cardiovasculares, inflamação crônica, acidente vascular cerebral e choque séptico, envelhecimento e outras doenças degenerativas (UTTARA *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo também pode induzir a neuroinflamação. Há evidências crescentes de que a micróglia ativada produz excesso de EROs durante o envelhecimento e hipóxia, resultando no excesso de produção de mediadores pró-inflamatórios, tais como interleucina-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina-6 (LIU *et al.*, 2017).

Na literatura, existem poucos estudos relacionados ao suporte nutricional de pacientes com TCE, e não há recomendações nutricionais baseadas em evidências para pacientes, mas há a sugestão de que a terapia nutricional pode melhorar a mortalidade e os desfechos neurológicos. O suporte nutricional precoce e adequado pode ser crítico no manejo de pacientes com TCE, especialmente para restaurar a imunidade e preservar a estrutura, as funções gastrointestinais, reduzir a secreção de hormônios catabólicos e também é capaz de preservar, pelo menos parcialmente, as condições nutricionais anteriores e preservar o peso corporal e a massa muscular, além de diminuir o tempo de internação do paciente (SACKS *et al.*, 1995;

WEEKES; ELIA, 1996; LOAN, 1999; MINARD *et al.*, 2000; FALCAO DE ARRUDA; DE AGUILAR-NASCIMENTO, 2004; PEREL, 2006; COOK *et al.*, 2008; HARTL *et al.*, 2008; CHARRUEAU *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2011; YU *et al.*, 2019).

Pesquisas nas últimas duas décadas procuraram determinar se o suporte nutricional pode atenuar a imunossupressão pós-lesão e, finalmente, melhorar a recuperação desses pacientes. Os efeitos combinados das alterações metabólicas, imobilidade e falta de suporte nutricional precoce podem levar à depleção da massa magra e complicações infecciosas. Foi relatado que a desnutrição afeta a morbidade e mortalidade do paciente internado (SACKS *et al.*, 1995; WEEKES; ELIA, 1996; NATAOLI *et al.*, 1999; MINARD *et al.*, 2000; BIFFL *et al.*, 2002; FALCAO DE ARRUDA; DE AGUILAR-NASCIMENTO, 2004; PEREL, 2006; MOURA *et al.*, 2011).

A desnutrição causa a deficiência, principalmente, de B12 (cianocobalamina), B1 (tiamina), B5 (riboflavina) e B6 (piridoxina) (PEREL, 2006). As vitaminas do complexo B são hidrossolúveis e têm meia-vida curta; portanto, elas são facilmente esgotadas. Além disso, muitos medicamentos, incluindo antibióticos, podem prejudicar sua absorção e metabolismo (PEREL, 2006). Portanto, a reposição de tiamina, piridoxina, cianocobalamina e riboflavina é recomendada para pacientes com politraumatismo para prevenir certas síndromes neurológicas agudas (PEREL, 2006). Apesar da falta de estudos controlados, é possível perceber então a importância do suporte nutricional e do controle metabólico nos pacientes com TCE (MERENDA; BULLOCK, 2006).

Já é bem estabelecido que a tiamina, desempenha papel fundamental no funcionamento do SNC. No entanto, pouco se elucidou sobre seu comportamento frente ao TCE (CARVALHO; REAL, 2015).

A tiamina, também conhecida como vitamina B1, é uma vitamina solúvel em água e incolor, com um odor característico e um sabor levemente amargo (OSIEZAGHA *et al.*, 2013; MANZETTI *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017). Ela foi descoberta por dois químicos holandeses, Dr. B. C. P. Jansen e seu colaborador Dr. W. Donath em 1926, e foi isolada, purificada e sintetizada pelo Dr. R. R. Williams em 1936 como fator anti-beribério (SANTOS *et al.*, 2004; HAAS, 1988; LIU *et al.*, 2017).

Essa vitamina é um micronutriente essencial para os seres humanos (SANTOS *et al.*, 2004; GIBSON; BLASS, 2007; OSIEZAGHA *et al.*, 2013;

MANZETTI *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017; BELSKY *et al.*, 2018). Sua fonte provém de cereais integrais (por exemplo, arroz integral e farelo), legumes, nozes, feijão, ervilhas, soja e carnes (como aves e porco). (HAAS, 1988; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2017; BELSKY *et al.*, 2018).

O corpo humano requer um mínimo de 0,33 miligramas (mg) de tiamina para cada 1.000 quilocalorias (kcal) que consome (HAAS, 1988; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2017; BELSKY *et al.*, 2018). Ela é armazenada principalmente no fígado, aproximadamente 30 mg, durando em média 18 dias (HAAS, 1988; DINICOLANTONIO *et al.*, 2013; OSIEZAGHA *et al.*, 2013). A absorção ocorre no duodeno por um processo ativo e é convertida em sua forma ativa de tiamina difosfato (TDP) (HAAS, 1988; SANTOS *et al.*, 2004; OSIEZAGHA *et al.*, 2013). Este processo de conversão de tiamina à sua forma ativa requer magnésio como cofator e, portanto, a hipomagnesemia pode imitar a deficiência de tiamina (OSIEZAGHA *et al.*, 2013).

A tiamina funciona como um cofator específico de certos sistemas enzimáticos que envolvem descarboxilação e transcetolação (HAAS, 1988; SANTOS *et al.*, 2004; JHALA; HAZELL, 2011; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; MANZETTI *et al.*, 2014; BELSKY *et al.*, 2018). Além disso, tem um papel não-cofator da tiamina na manutenção fisiológica do meio interno. Assim que a tiamina é captada pelas células, é imediatamente convertida em TDP. A TDP é essencial em algumas reações enzimáticas envolvidas no metabolismo de aminoácidos e glicose; ela atua como cofator para a transcetolase (TK), para a piruvato desidrogenase (PDHC) e para a alfa-cetoglutarato desidrogenase (alfa-KGDH) (JHALA; HAZELL, 2011; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; MANZETTI *et al.*, 2014).

Em seres humanos, a tiamina existe em 4 formas: tiamina não fosforilada, monofosfato de tiamina, difosfato de tiamina e trifosfato de tiamina (LIU *et al.*, 2017). Está presente em tecidos humanos e fluidos corporais como tiamina não fosforilada e como monofosfato (TMP), difosfato (TDP) e trifosfato (TTP) de tiamina (KIMURA, M; ITOKAWA, 1983; GERRITS *et al.*, 1997). Tiamina e TMP são encontradas extra e intracelularmente, enquanto TDP e TTP são encontradas somente intracelularmente (TALLAKSEN *et al.*, 1997).

A tiamina é armazenada em vários tecidos do corpo, a quantidade relativa de cada composto depende do órgão. A quantidade de tiamina é de 8 – 12%; TMP 12 –

14%; TDP 72 – 74% e TTP 2 – 3%. Tiamina e TMP estão presentes no plasma e fluido cérebro-espinhal (LCR); tiamina, TMP e TDP são encontrados em eritrócitos (também em leucócitos e plaquetas); enquanto que na urina só é encontrada a tiamina (BRIAN, 1964; SCHRIJVER *et al.*, 1982; BAINES; DAVIES, 1988 MASCHER; KIKUTA, 1997; TALWAR *et al.*, 2000; LOSA *et al.*, 2005; LONSDALE, 2006).

O TDP serve como cofator para quatro sistemas principais de enzimas: o complexo piruvato desidrogenase, um conjunto enzimático organizado que conecta a glicólise com a ciclo do ácido tricarboxílico (TCA); complexo de  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase (KGDHC), um complexo enzimático multicomponente associado ao ciclo TCA; transcetolase, um participante chave na derivação de pentoses fosfato envolvida na biossíntese de ácidos nucleicos e lipídios; e complexo de alfa-quiletoácido desidrogenase de cadeia ramificada que é necessário para o metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (HAAS, 1988; LONSDALE, 2006; MANZETTI *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017).

A conversão de tiamina em seus metabólitos depende de uma cascata enzimática que forma diversos metabólitos da tiamina. A tiamina captada pelas células é fosforilada por uma tiamino-quinase, formando uma tiamina-pirofosfato; a seguir, essa molécula sofre a adição de mais um fosfato por meio da fosforil-transferase, formando uma tiamina trifosfato. Por sua vez, a tiamina trifosfato sofre a ação de uma TDP'ase, liberando um fosfato inorgânico e formando a tiamina monofosfato. Essa última molécula pode sofrer a ação de uma TMP'ase e ressintetizar uma molécula de tiamina, como mostra a Figura 1 (BERDANIER e ZEMPLINI, 2009).

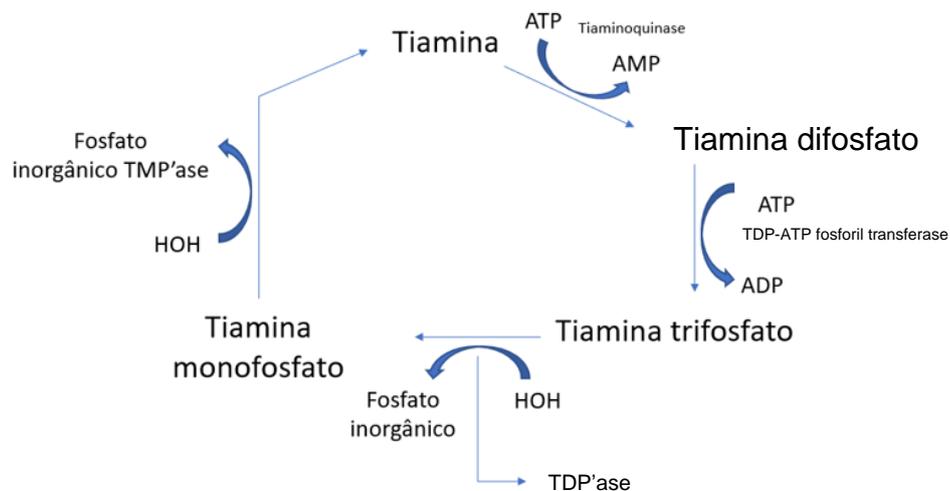


Figura 1 - Mecanismo de síntese de tiamina trifosfato e ressíntese de tiamina

Fonte: adaptada de Berdanier e Zemleni

A TK é essencial no *shunt* das pentoses. Essa enzima catalisa a transferência de um aldeído glicolítico de dois carbonos, de uma cetose para uma aldose. Os dois carbonos são adicionados ao anel tiazólico da TDP. O *shunt* de pentose é a principal via do metabolismo de glicose em alguns tecidos. Além disso, é a principal via de formação de NADPH para reações biossintéticas e de ressíntese para a formação de nucleotídeos (BERG *et al.*, 2008; BRODY, 1998).

A PDHC catalisa a união da glicose e dos cetoácidos no ciclo do ácido cítrico. Em condições aeróbias, o piruvato é transportado para a matriz mitocondrial, no qual sofre uma descarboxilação oxidativa pelo complexo PDHC, formando acetil-CoA (BERG *et al.*, 2008; BRODY, 1998). A deficiência em TDP'ase diminuição da conversão de piruvato em acetil-CoA, podendo, em alguns indivíduos com deficiência em tiamina, aumentar as concentrações plasmáticas de lactato de piruvato, resultando em acidose metabólica e risco à vida (REED, 2001).

#### Piruvato desidrogenase

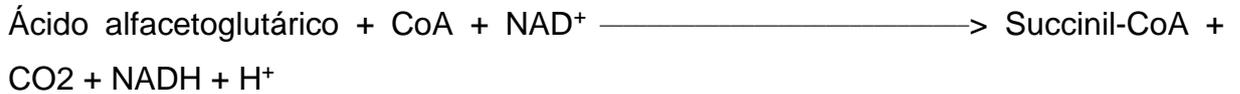


Reação básica da PDHC catalisando a formação de uma molécula de acetil-CoA a partir de uma molécula de piruvato e uma CoA.

A alfa-KGDH catalisa a conversão de ácido alfa-cetoglutarato em succinil-CoA no ciclo do ácido cítrico, gerando NADH. A alfa-KGDH é composta por múltiplas

cópias de três subunidades: di-hidrolipoil-succinil-transferase, di-hidrolipoil-desidrogenase e alfa-KGDH (REED, 2001).

#### alfacetoglutarato desidrogenase



Reação básica da alfa-KDGH catalisando a formação de uma molécula de succinil-CoA a partir de uma molécula de ácido alfacetoglutárico e uma de CoA.

Além dessas funções a tiamina estimula a motilidade dos neutrófilos *in vitro* e *in vivo* e aumenta a transformação linfocitária *in vivo*, pode atuar diretamente no nível do gene e na modificação pós-transcricional do RNA, além de ser crucial na estabilização do potencial da membrana (GIBSON; BLASS, 2007; JHALA; HAZELL, 2011; COSTANTINI *et al.*, 2015; HIFFLER *et al.*, 2016).

Por fim, esta vitamina é essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso central e periférico (OSIEZAGHA *et al.*, 2013; MANZETTI *et al.*, 2014). Nos tecidos, incluindo o cérebro, a tiamina é fosforilada por duas quinases (GIBSON; BLASS, 2007). Elas a convertem em monofosfato de tiamina e depois em TDP (GIBSON; BLASS, 2007; JHALA; HAZELL, 2011).

A TTP tem ação na aglomeração de algumas proteínas envolvidas na transmissão de impulsos nervosos, sendo a principal delas a acetilcolina, o que sugere que a tiamina desempenhe papel importante na regulação da neurotransmissão colinérgica, como mostra a Figura 2 (BUTTENDORF, 1994; LONSDALE, 2006; BUTTERWORTH, 2009; MANZETTI *et al.*, 2014).

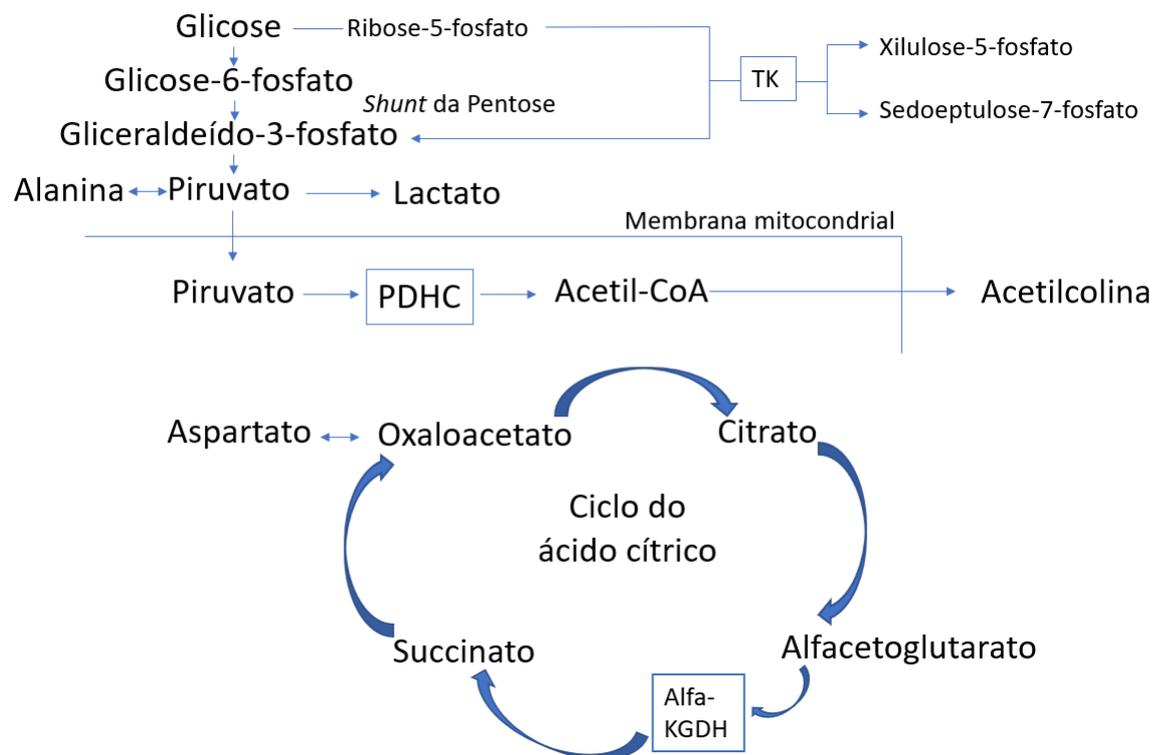


Figura 2 - Destaque das enzimas dependentes de tiamina no ciclo do ácido cítrico

Fonte: adaptada de Berdanier e Zemleni

A tiamina tem sido associada a doenças neurodegenerativas desde a década de 1880 (GIBSON; BLASS, 2007). Os primeiros estudos de Peters nos anos 1930 indicaram que a deficiência de tiamina (DT) em pombos resultou na acumulação de lactato no tronco cerebral, e que a adição de um pequeno quantidade de tiamina cristalina neste tecido isolado levou a normalização dos níveis de lactato (HAAS, 1988; GIBSON; BLASS, 2007; JHALA; HAZELL, 2011).

O interesse na homeostase da tiamina cerebral está se expandindo rapidamente porque anormalidades em enzimas dependentes de tiamina, estresse oxidativo e diminuição do metabolismo ocorrem em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson (DP) e a demência induzida pelo álcool. (GIBSON; ZHANG, 2002; DONNINO *et al.*, 2010; JHALA; HAZELL, 2011; COSTANTINI *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2017). A DT pode ser causada por uma variedade de razões, como ingestão inadequada, necessidade aumentada, perda excessiva, consumo de alimentos contendo componentes antitiamina ou uma combinação desses fatores (LIU *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da DT é multifatorial, complexa e apenas parcialmente compreendida (LONSDALE, 2006). Pode levar à disfunção mitocondrial que

prejudica o metabolismo celular, toxicidade e o estresse oxidativo, resultando em morte celular neuronal que incluem regiões do tálamo, mesencéfalo, tronco cerebral e cerebelo, além de afetar os sistemas cardiovascular, muscular e gastrointestinal (HAAS, 1988; GIBSON; BLASS, 2007; WANG *et al.*, 2007; NARDONE *et al.*, 2013; ZHANG; SPOEL, 2014; LIU *et al.*, 2017).

A DT afeta todos os sistemas de órgãos, particularmente as células do sistema nervoso, devido à sua dependência de vias metabólicas mediadas pelo TDP envolvidas no metabolismo energético e na síntese de neurotransmissores (DONNINO *et al.*, 2010; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2017). A DT e algumas doenças neurodegenerativas compartilham muitas características comuns. Os mecanismos subjacentes à neurodegeneração induzida por DT, no entanto, permanecem pouco claros (JHALA; HAZELL, 2011; LIU *et al.*, 2017).

Uma vez que os níveis de tiamina são diminuídos no cérebro humano, a atividade dessas enzimas é afetada, levando a alterações na atividade mitocondrial, comprometimento do metabolismo oxidativo, diminuição energética e danos cerebrais (LANGLAIS *et al.*, 1997; GIBSON; BLASS, 2007; JHALA & HAZELL, 2011; OSIEZAGHA *et al.*, 2013; MANZETTI *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017).

Está bem documentado que o estresse oxidativo e o rompimento da homeostase do cálcio podem causar estresse do retículo endoplasmático (RE). O retículo endoplasmático desempenha um papel importante no estresse celular, contribuindo para a indução da inflamação, ativação das células da glia, e as vias de estresse que convergem com o fator de necrose tumoral (TNF), um mecanismo de morte celular. Demonstra-se que a DT provoca estresse oxidativo e o rompimento da concentração de cálcio intracelular, assim como a tiamina previne o estresse do RE (LIU *et al.*, 2017; MKRTCHYAN *et al.*, 2018). Recentemente, o estresse do RE tem sido implicado em vários processos neurodegenerativos e em modelos de TCE (WANG *et al.*, 2007; MKRTCHYAN *et al.*, 2018).

Outro mecanismo possível é a neuroinflamação, que pode contribuir para o dano do SNC induzido pela DT (LIU *et al.*, 2017; MKRTCHYAN *et al.*, 2018). A DT aumenta significativamente as citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, interferons, bem como muitos fatores de transcrição conhecidos para controlar a expressão gênica inflamatória (LIU *et al.*, 2017; MKRTCHYAN *et al.*, 2018).

Por fim, autofagia desregulada ou excessiva também pode causar atrofia neuronal, degeneração das neurites e morte celular (LIU *et al.*, 2017). A interação entre estresse oxidativo, estresse do RE e autofagia é complexa; assim é a contribuição de sua interação para a neurodegeneração induzida por DT (LIU *et al.*, 2017).

No último século houve progresso significativo para combater a extensão das lesões provocadas pelo TCE, mas apesar dos avanços consideráveis nas técnicas de neuromonitoramento e uma melhor compreensão da resposta neuronal em traumas ainda não existe tratamento padrão para o TCE (MERENDA; BULLOCK, 2006; KILLEN *et al.*, 2019). Os estudos sobre TCE falharam em demonstrar qualquer eficácia na redução do número de mortes (HARTL *et al.*, 2008). Muitos ensaios clínicos e pré-clínicos que pareciam promissores em estágios iniciais falharam em mostrar benefício significativo quando implementados em pacientes (KILLEN *et al.*, 2019).

Considerando o impacto negativo destes numerosos distúrbios associados às deficiências pós-traumáticas, bem como o número significativo de pessoas que sofrem dos efeitos crônicos do TCE, estão em curso esforços de investigação com vista a melhor compreensão da progressão patogênica e ao desenvolvimento de tratamentos bem sucedidos (NIZAMUTDINOV e SHAPIRO, 2017).

Atualmente, não há terapia que associe tiamina ao TCE e apesar de existir evidências sobre o comportamento da tiamina no catabolismo e sua relação com o cérebro ainda assim faltam estudos que correlacionem o metabolismo da tiamina com TCE. Os resultados do estudo proposto poderão elucidar pesquisadores e clínicos sobre a participação da tiamina na recuperação de pacientes que sofreram TCE e colaborar para suprir a demanda na literatura científica sobre a temática hipovitaminoses em TCE.

## **HIPÓTESE**

A hipótese do presente estudo é que pacientes com TCE apresentam diminuição nas concentrações de tiamina.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar possíveis variações nos níveis de tiamina e a relação com as respostas de fase aguda em pacientes hospitalizados com traumatismo cranioencefálico durante a primeira semana após o TCE.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar os níveis de tiamina e difosfato de tiamina eritrocitários ao longo da primeira semana após o TCE;
- Avaliar a resposta de fase aguda ao longo da primeira semana após o TCE;
- Relacionar os níveis de tiamina e difosfato de tiamina eritrocitários com resposta de fase aguda ao longo da primeira semana após o TCE.

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

Tratou-se de um estudo longitudinal prospectivo do tipo coorte. O estudo foi realizado em pacientes adultos (acima de 18 anos), homens e mulheres, internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com o diagnóstico de traumatismo cranioencefálico. Todos os procedimentos experimentais foram iniciados após a aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa pelo número do parecer: 1.733.772 (Anexo A).

Foram critérios de inclusão idade superior a 18 anos, ambos os sexos e pontuação na Escala de Coma de Glasgow entre 3 e 12. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de politrauma, isto é, que tiveram concomitantemente diagnósticos de trauma abdominal ou torácico, bem como fratura de ossos longos.

Foi realizado exame clínico para identificar a gravidade do paciente através da Escala de Coma de Glasgow pelo médico neurocirurgião responsável e posteriormente foi realizada coletas das amostras de sangue e urina por um

funcionário previamente treinado. As amostras de sangue e urina foram encaminhadas para o Laboratório de Nutrologia (localizado no laboratório de Análise de Alimentos, sala 121-CE), sendo o mesmo bem estruturado, possuindo todos os equipamentos e reagente necessários para a realização das análises.

Os pacientes foram avaliados de acordo com a gravidade do TCE através da ECG no momento da internação, quando possível, foram acompanhados durante uma semana com coletas de sangue e urina no 1º, 3º e 7º dia. As coletas deram-se a partir do mês de junho/2018 até abril/2019.

### 3.2 ANÁLISE DA TIAMINA E DIFOSFATO DE TIAMINA ERITROCITÁRIA, PLASMÁTICA E URINÁRIA

As análises de tiamina (T) e difosfato de tiamina (TDP) foram realizados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector fluométrico e otimizadas para corrida isocrática com coluna C18 após derivação para tiocromo, seguindo metodologia proposta por Lu e Frank (2008).

Para tanto, o sangue foi coletado em tubo contendo EDTA e protegido da exposição à luz, e prontamente levado ao Laboratório de Nutrologia-UFTM para centrifugação (3400 rpm a 4°C por 10 minutos) e separação dos eritrócitos.

O plasma foi coletado e as células brancas foram removidas. Os eritrócitos foram lavados três vezes com solução salina e lisados por congelamento e descongelamento (HERVE *et al.*, 1994) rápidos com nitrogênio líquido e centrifugados a 10.000 g por 10 minutos para sedimentação de debris celulares.

Uma alíquota de urina de 24 horas foi coletada, centrifugada (3400 rpm a 4°C por 10 minutos) e diluída na proporção de 1:5 (v:v) com água deionizada.

Para a derivação a tiocromo 80 µL do sobrenadante do lisado eritrocitário, plasma ou urina foram transferidos para um vial de 2 mL e misturados com 20 µL de metanol, 50 µL de K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 30 mM e 50 µL de NaOH 0,8 M. Após agitação de 20 segundos em vortex 20 µL foram injetados no cromatógrafo. A detecção foi realizada com o fluorímetro operando em 365 nm para excitação e 435 nm para emissão. Os picos formados foram identificados por comparação com padrões derivados da

mesma maneira descrita acima e a quantificação foi realizada por meio de curvas de calibração nas concentrações de 6,25 a 100 nM para T e de 31,25 a 500 nM para TDP.

### 3.3 ANÁLISES DA PROTEÍNA C REATIVA (PCR)

A concentração da PCR foi determinada por imunoturbidimetria no Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro no equipamento COBAS INTEGRA 400 plus® (ROCHE DIAGNOSTICS).

### 3.4 ANÁLISES DA ALBUMINA

A concentração de albumina foi realizada por espectrofotometria, sendo que foi retirada uma alíquota de 10 µL da amostra de plasma misturado com 3,5 mL do reagente do kit comercial (Wiener Laboratorios – Rosario, Argentina). Logo após a mistura a amostra foi homogeneizada no vortex e foi feita a leitura no espectrofotômetro. As concentrações foram obtidas a partir do valor padrão encontrado.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilhas. Devido ao tamanho da amostra, os dados estão apresentados como não-paramétricos com mediana (mínimo e máximo). As correlações foram realizadas com teste de Spearman no programa Pris Graph, adotando-se nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

A amostra foi composta por 11 pacientes com diagnóstico de traumatismo cranioencefálico, dos quais 3 foram acompanhados por 7 dias, 4 por 3 dias e 4 por 1 dia, perfazendo 20 amostras de sangue e 19 de urina (havendo perda de uma amostra de urina devido ao fato de um dos pacientes não fornecer a amostra seguindo os protocolos estabelecidos). O Quadro 1 apresenta todos os dados.

**Quadro 1 – Dados demográficos e dados séricos dos pacientes internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

	Gênero	Idade (anos)	ECG	Motivo da internação	Tempo de segmento (dias)	Desfecho	PCR (VR: < 0,5mg/dL)		Albumina (VR: 3,5 a 5,0g/dL)	T. eritr. (VR: 2 a 18nmol/L)	TDP eritr. (VR: 275 a 675ng/gHb)	T. plasm. (VR: 2,2 a 28,5nmol/L)	T. urin. (VR: 0,84 a 1,59nmol/g creat.)
							1º dia	3º dia					
Paciente 1	M	26	8	Agressão por arma branca (pedra)	38 dias	Alta	1º dia	15,6	2,03	14,91	537,2	26,09	0,47
							3º dia	34,9	3,32	8,55	1399,3	17,97	0,86
							7º dia	40,6	2,67	6,22	425,7	42,51	4,44
Paciente 2	M	58	3	Acidente de carro	30 dias	Alta	1º dia	32,2	2,91	7,68	395,1	22,32	1,50
							3º dia	32,0	2,74	3,39	179,6	17,58	5,01
							7º dia	12,08	2,17	9,72	721,7	61,50	7,78
Paciente 3	M	22	7	Acidente de moto	15 dias	Alta	1º dia	10,7	3,05	4,78	261,3	17,76	1,95
							3º dia	17,95	3,01	10,99	464,6	43,80	4,80
							7º dia	12,50	3,92	8,64	313,7	51,50	7,08

							dia						
Paciente 4	M	24	6	Acidente de moto	5 dias	Alta	1º dia	1,91	3,50	5,62	<b>3841,8</b>	22,86	10,61
							3º dia	6,95	3,55	7,77	500,1	16,34	-
Paciente 5	F	37	3	Agressão por arma de fogo	6 dias	Alta	1º dia	9,47	3,07	5,29	347,1	22,40	2,26
							3º dia	0,57	4,59	8,59	1168,5	10,38	2,89
Paciente 6	F	43	9	Queda de bicicleta	5 dias	Alta	1º dia	3,85	2,97	8,09	451,7	52,49	3,24
							3º dia	5,84	4,38	8,04	714,0	14,70	5,07
Paciente 7	M	38	9	Queda da própria altura	4 dias	Alta	1º dia	16,64	2,98	19,55	288,3	<b>199,07</b>	<b>62,94</b>
Paciente 8	M	29	8	Acidente de carro	2 dias	Alta	1º dia	9,96	3,50	7,25	478,7	63,87	10,00

Paciente 9	M	22	12	Agressão física	2 dias	Alta	1º dia	3,13	4,60	4,17	241,0	12,96	39,39
Paciente 10	M	63	5	Queda de bicicleta	2 dias	Óbito	1º dia	10,11	3,07	6,65	291,5	5,60	1,96
Paciente 11	M	49	3	Queda de telhado	2 dias	Alta	1º dia	4,05	1,90	6,51	402,4	5,93	0,68

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019

Nota: Hb: Hemoglobina; VR: valor de referência; M: masculino; F: feminino.

Com relação ao gênero a maioria foi composta pelo sexo masculino (81,81%), com apenas dois, dos onze pacientes, do sexo feminino, como mostrado no Gráfico 1. A idade mediana foi de 37 anos, sendo que o paciente mais novo tinha 22 e o mais velho 63 anos. Analisando a frequência de idade, 7 pacientes (63,64 %) tinham idade entre 20 a 40 anos, 3 pacientes (27,27 %) entre 41 a 60 anos, e 1 paciente (9,09 %) mais 60 de anos. Predominou então a faixa etária dos adultos jovens, como mostra o Gráfico 2.

Gráfico 1 – Valor de porcentagem em relação ao gênero

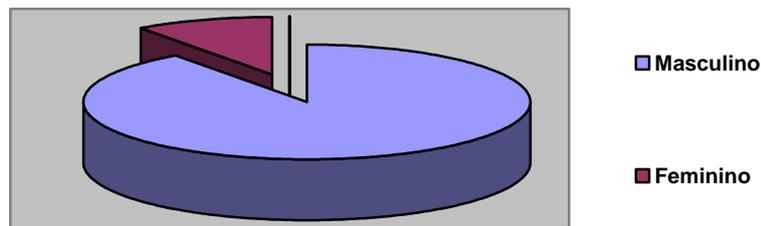
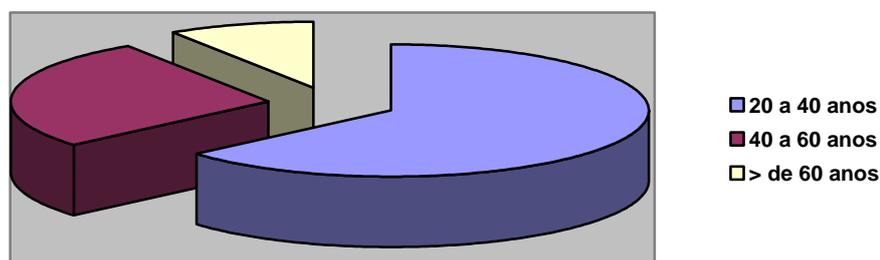
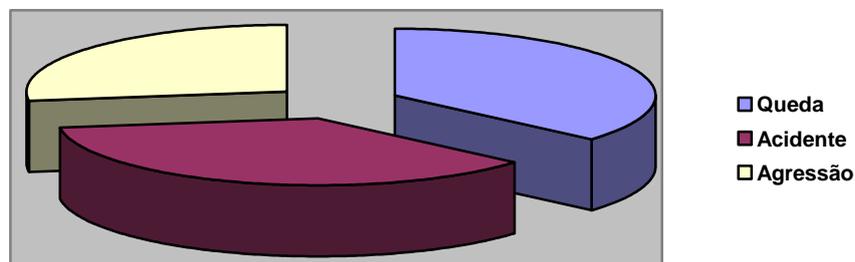


Gráfico 2 – Valor de porcentagem em relação a faixa etária



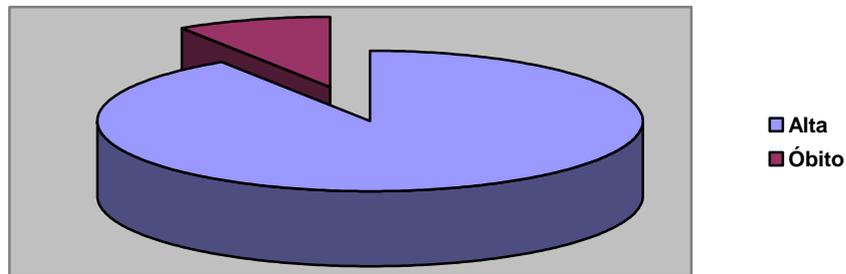
A mediana de pontuação na Escala de Coma de Glasgow foi de 7 (mínimo de 3 e máximo de 12), se enquadrando como trauma grave. O motivo da internação mais frequente foi de queda e acidente (72,72%), seguido por agressão (27,28%). Como mostrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Valor de porcentagem em relação ao motivo da internação



A mediana do tempo de seguimento foi de 5 dias, incluindo 6 pacientes que ultrapassaram ou se igualaram a mediana, ou seja, 54,54% dos pacientes. Sobre o desfecho a maioria teve alta (90,91%), com um óbito (9,09 %). Como mostra o Gráfico 4.

Gráfico 4 – Valor de porcentagem em relação ao desfecho



A mediana dos valores de albumina foi de 3,07 g/dL estando então abaixo do valor de referência, com concentração mínima de 1,90 g/dL e máxima 4,60 g/dL, com amplitude então de 2,70. Já a PCR demonstrou como mediana 11,39 g/dL estando acima dos valores de referência. A concentração mínima foi de 0,57 g/dL e a máxima 40,6 g/dL, com amplitude então de 40,03 g/dL. Como mostrado na Tabela 1.

A tiamina eritrocitária estava dentro da faixa de referência, sendo que um valor (paciente 7) está acima. A mediana foi de 7,46 nmol/L, o mínimo de 3,39 nmol/L e máximo de 19,55 nmol/L. Já a tiamina difosfato eritrocitária estava com metade dentro da faixa de referência, nove acima e um valor abaixo, com mediana de 438,7 ng/gHb, mínimo de 179,6 ng/gHb e máximo de 1399,3 ng/gHb. A tiamina plasmática apresentou sete valores acima da faixa de referência, enquanto os outros estavam dentro da faixa. A mediana foi de 22,36 nmol/L, mínima de 5,60 nmol/L e máxima de 63,87 nmol/L. Por fim, a tiamina urinária apresentou dois dados abaixo e quinze acima do valor de referência. Com mediana de 4,90 nmol/g creatinina, mínimo de 0,47 nmol/g creatinina e máximo de 33,39 nmol/g creatinina, como mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Valores de concentração de PCR, Albumina e tiamina**

	PCR (g/dL)	Albumina (g/dL)	T. eritrocitária (nmol/L)	TDP eritrocitária (ng/gHb)	T. plasmática (nmol/L)	T. urinária (nmol/g creatinina)
Mediana	11,39	3,07	7,46	438,7	22,36	4,90
Máximo	40,60	4,60	3,39	1399,3	63,87	39,39
Mínimo	0,57	1,90	19,55	179,6	5,60	0,47

Foram feitas correlações entre as concentrações de tiamina e TDP, apresentadas a seguir.

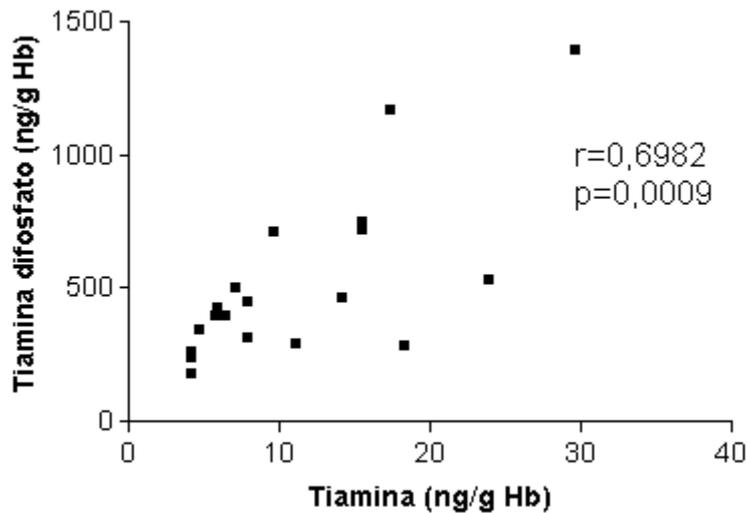


Figura 3 – Correlação entre tiamina e tiamina difosfato eritrocitárias

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019

Nota: Hb: hemoglobina

Foi retirado um dado da amostra pois seu valor estava concentrado

A figura 3 demonstrou que houve correlação positiva entre tiamina e tiamina difosfato no eritrocitárias ( $p < 0,05$ ).

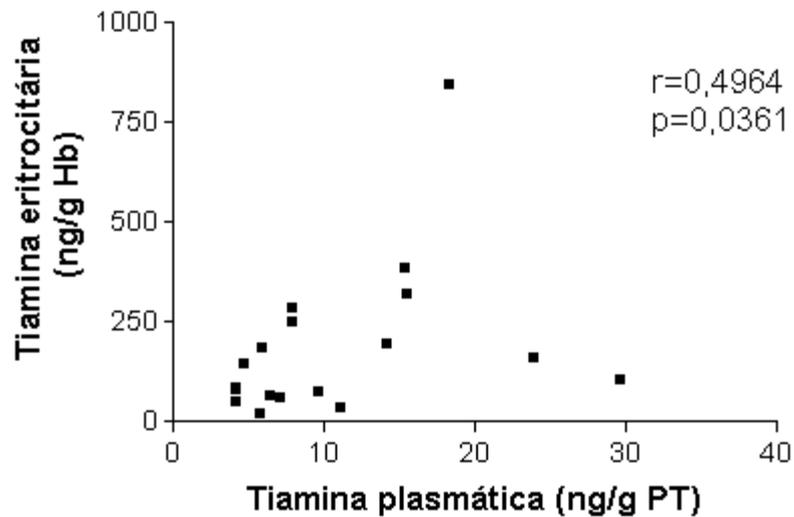


Figura 4 – Correlação entre tiamina plasmática e eritrocitária

Nota: Hb: hemoglobina; PT: proteínas totais

Foi retirado um dado da amostra pois seu valor não foi detectado

A figura 4 demonstrou que houve correlação positiva entre tiamina no eritrocitária e plasmática ( $p < 0,05$ ).

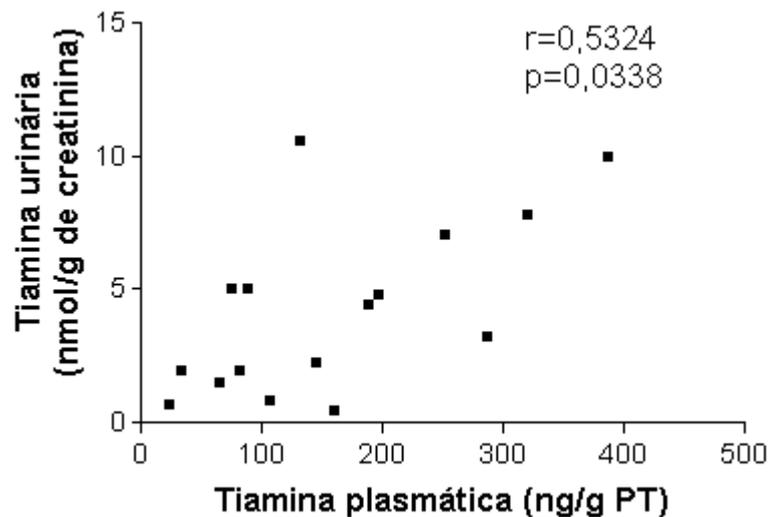


Figura 5 – Correlação entre tiamina plasmática e tiamina urinária

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019

Nota: PT: proteínas totais

Foram retirados dados da amostra que o valor não foi detectado e com interferência na amostra (sangue na urina)

A figura 5 demonstrou que houve correlação entre tiamina plasmática e urinária, com  $p < 0,05$ .

Embora seja possível sugerir que as concentrações de PCR sejam associadas à diminuição da tiamina sanguínea e associada a desnutrição (LEITE *et al.*, 2018) em nosso estudo correlações entre tiamina, PCR e albumina foram feitas, porém não apresentaram correlação, sendo que assim então estes dados não foram apresentados, assim como a tiamina eritrocitária não demonstrou ter correlação com a tiamina urinária, a tiamina difosfato eritrocitária com a tiamina plasmática e também não houve correlação entre tiamina plasmática e urinária.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo sugeriu que pacientes com TCE estariam com deficiência de tiamina, graças ao catabolismo e inflamação aguda, gerando um aporte maior de micro e macronutrientes, no entanto, não houve deficiência de tiamina nos pacientes estudados. Ao que parece, a dieta oferecida durante a internação hospitalar foi o suficiente para suprir a demanda necessária de tiamina. Também levantamos a questão de que o tempo do nosso estudo não foi capaz de detectar deficiência de tiamina, por mais que houvesse uma concentração elevada de tiamina urinária, sendo necessário então estudos que investiguem por mais tempo a possível deficiência da tiamina, dada a sua importância para o organismo, sendo apresentada por diversas vezes no trabalho.

Comprovou-se o predomínio de vítimas do sexo masculino, ratificando os dados de estudos anteriores, pode refletir diferenças nas situações de exposição ao risco entre os dois sexos (MELO *et al.*, 2004; MOURA *et al.*, 2011; RUY; ROSA, 2011). No estudo de Dalton e Escobar (2014) 77% dos casos de TCE eram do gênero masculino e 23% do gênero feminino, já no estudo de Koizumi e colaboradores (2000) 76,6% do total de pacientes eram do sexo masculino. No estudo de Moura e colaboradores (2011) 86,14% das vítimas de TCE eram do gênero masculino. Em nosso estudo, 81,81% dos pacientes eram do sexo masculino, estando próximo dos valores apresentados em outros estudos brasileiros.

O predomínio de adultos jovens como vítimas de TCE é corroborado por diversos autores, conforme demonstrado no presente estudo, atingindo a faixa populacional de maior atividade laborativa. Em nosso estudo 63,64 % dos pacientes apresentavam-se nessa faixa etária, sendo similar com diversos estudos nacionais e internacionais (KOIZUMI *et al.*, 2000, MELO *et al.*, 2004; ABERLSON-MITCHELL, 2008; RUY; ROSA, 2011; DALTON; ESCOBAR, 2014).

Com relação à classificação de gravidade do TCE, a maior parte dos estudos incluem TCE leve, o que não ocorre no nosso estudo, porém é corroborado que o TCE moderado apresenta mais casos do que o TCE grave (MOURA *et al.*, 2011; MAIA *et al.*, 2013).

Acidentes e quedas (72,72%) foram as principais causas de TCE tanto nesse estudo quanto em outros (ANNONI *et al.*, 1992, GORDON *et al.*, 1995, THURMAN *et al.*, 1996, HILLIER *et al.*, 1997, VIANO *et al.*, 1997, MURRAY *et al.*, 1999, GUERRERO *et al.*, 2000, SERVADEI *et al.*, 2002, BALDO *et al.*, 2003; ANDERSSON *et al.*, 2003, ABERLSON-MITCHELL, 2008, KOIZUMI *et al.*, 2000, GHAJAR, 2000, MAAS *et al.*, 2008, DALTON; ESCOBAR, 2014).

O tempo de hospitalização no estudo de Maia e colaboradores (2013) foi de 7 dias (61,4%) na maior parte dos casos. No estudo de Koizumi e colaboradores (2000) houve um predomínio de internação de 1 a 7 dias (72,5%), já no nosso foi de 5 dias (54,54%), sendo então semelhante aos encontrados por outros autores.

Com relação à evolução do trauma no estudo de Moura e colaboradores (2011), 7,92% dos casos evoluíram para óbito e no nosso estudo 9,09 %, estando dentro dos limites descritos na literatura, lembrando que estes dados variam de acordo com cada centro de atendimento.

Embora a resposta de fase aguda não seja específica, pode ser usada na prática clínica como parte do diagnóstico, tanto na avaliação da intensidade da atividade inflamatória (CORREA *et al.*, 2002). Dessa forma, a detecção de um processo inflamatório agudo necessita de medida sensível e rápida de proteínas de fase aguda (CORREA *et al.*, 2002).

Dados analíticos como albumina podem ser usados na avaliação do estado nutricional (MOURA *et al.*, 2011). No entanto, as proteínas séricas são influenciadas

pelo estado de hidratação e hipercatabolismo e alteram substancialmente durante as duas primeiras semanas após o TCE (MOURA *et al.*, 2011).

Albumina é uma proteína negativa de fase aguda, que tendem a diminuir suas concentrações séricas diante de um processo inflamatório (CORREA *et al.*, 2002; MOURA *et al.*, 2011). Talvez por ser uma proteína que permite dosagem mais fácil e rápida que as demais, a albumina está frequentemente associada à gravidade do paciente, constituindo a hipoalbuminemia indicador prognóstico de pacientes cirúrgicos graves, pacientes de UTI, pacientes com doenças inflamatórias, ou trauma cranioencefálico (CORREA *et al.*, 2002).

No estudo de Moura e colaboradores (2011) verificaram que 40,5% da amostra encontrava-se com valores de referência abaixo do esperado, enquanto no nosso estudo 65% dos valores encontraram-se abaixo do valor de referência, mostrando que a maior parte desses pacientes se encontravam inflamados, como esperado.

A proteína C reativa (PCR) é outra proteína de fase aguda. Sua maior utilidade está na pesquisa de estados inflamatórios, e assim como a albumina, não distingue com precisão o mecanismo etiológico (AGUIAR *et al.*, 2013). A PCR tem meia vida plasmática de 19 horas e mesmo após estímulo único, como trauma ou cirurgia, pode levar vários dias até retornar a níveis basais (AGUIAR *et al.*, 2013). É possível perceber que não existe teste único ideal para detectar inflamação, utilizando-se muitas vezes múltiplas dosagens de PCR e albumina (AGUIAR *et al.*, 2013).

A PCR é detectável cerca de seis horas após a lesão e tem seu pico em torno do segundo dia, com valores até 3 mil vezes sua concentração normal, dependendo do grau de inflamação (CORREA *et al.*, 2002). Porém, em condição inflamatória aguda, há elevação de seus níveis nas 6 a 8 horas iniciais, podendo atingir valores de até 300mg/dL em 48 horas. Em geral, inflamações leves conduzem a elevações na faixa de 10-40 mg/L, enquanto inflamações mais graves concentrações séricas entre 40-200 mg/L (AGUIAR *et al.*, 2013). Os dados do nosso estudo mostram que somente um paciente atingiu valores acima de 40 mg/L, podendo entender então que apesar dos pacientes terem sofridos TCE grave ou moderado a inflamação durante o tempo estudado não progrediu de forma grave.

Nossos dados estavam em concordância com alguns estudos. Jenco e colaboradores (2017) e Lu e colaboradores (2015) fizeram em seu uma faixa de normalidade para tiamina eritrocitária em pessoas saudáveis, onde os pacientes deste estudo se enquadraram. Para Jenco e colaboradores (2017) a faixa foi de 2–18 nmol/L e para Lu e colaboradores (2015) a faixa foi de  $3.47 \pm 2.80$  nmol/L. Os resultados do estudo de Ghashut e colaboradores (2017) mostraram que as concentrações de tiamina eritrocitária não foram inferiores com um aumento magnitude da resposta inflamatória sistêmica, assim como no presente estudo.

Sobre a concentração de TDP Ghashut e colaboradores (2016) encontraram uma concentração de 275-675 ng/gHb e Quasim e colaboradores (2005) encontraram 294-647 ng/gHb. Nossos dados se encaixam na faixa encontrada pelos autores.

Já sobre a tiamina urinária Anwar e colaboradores (2016) encontraram uma faixa de 0,84 – 1,59 nmol/g creatinina. Todos os pacientes tiveram valores acima, demonstrando grande excreção de tiamina, apenas o paciente 11 ficou com valor abaixo. A tiamina parece regular a expressão de RNAm implicados no sistema renina-angiotensina, agindo no sistema urinário, podendo ocorrer a deficiência de tiamina devido a um aumento excreção urinária (SHAHMIRI-ALAEI *et al.*, 2015). É necessário então realizar estudos que investiguem por mais tempo a relação entre tiamina e sua excreção, pois uma semana de estudo não foi possível perceber deficiência de tiamina eritrocitária ou plasmática, mesmo com sua excreção elevada.

Por fim, a tiamina plasmática encontrada também estava dentro da faixa do esperado de alguns estudos, como de MacCann e colaboradores (2017), onde encontraram uma faixa de 2.2 a 28.5, onde alguns pacientes (1,2,3,6,7 e 8) se encontravam acima dos valores da faixa. As concentrações plasmáticas de tiamina refletem a ingestão recente, mas pode transitoriamente diminuir após a inflamação sistêmica (LEITE *et al.*, 2018). Há evidências crescentes de que a concentração plasmática de uma variedade de oligoelementos e vitaminas estão associados com a magnitude da resposta inflamatória sistêmica, portanto era esperado que a concentração de tiamina no plasma diminuísse (THORNALLEY *et al.*, 2007; GHASHUT *et al.*, 2017). Este resultado sugere que a inflamação está associada a uma redistribuição do plasma vitaminas, talvez a tecidos e órgãos específicos,

independentemente da concentração de tiamina (THORNALLEY *et al.*, 2007; GHASHUT *et al.*, 2017).

A sepse é uma doença inflamatória, assim como o TCE, e a deficiência de tiamina é comumente encontrada entre os pacientes sépticos, com uma faixa de prevalência entre 20 e 71%. Existem múltiplos mecanismos possíveis para explicar a associação entre deficiência de tiamina e sepse. Apesar da prevalência de deficiência de tiamina na sepse, estudos têm encontrado relações conflitantes entre os níveis de tiamina e os desfechos clínicos. Devido à prevalência de deficiência de tiamina e seu possível efeito sobre os desfechos clínicos em pacientes sépticos, estudos têm sido realizados para determinar a relevância terapêutica da administração de tiamina. Um estudo animal corroborou a ideia que a administração da tiamina era benéfica no choque séptico. A administração de difosfato de tiamina melhorou o pH, a pressão arterial e o índice cardíaco (BELSKY *et al.*, 2018).

Um dos objetivos do estudo foi avaliar o metabolismo da tiamina em pacientes que sofreram TCE. O metabolismo dessa vitamina foi representado pelas correlações apresentadas nas figuras 3,4 e 5, sendo que nosso trabalho mostrou estar em concordância com outros estudos prévios sobre a temática, ou seja, sobre o metabolismo da tiamina. O TCE parece não afetar seu metabolismo, sendo que os resultados das correlações demonstram esse fato.

A absorção de tiamina é complexa e depende de transportadores vitamínicos multiespecíficos. O local primário para a captação de tiamina no corpo está nas paredes intestinais onde é absorvido como tiamina e transferido para o sangue. Esta transferência para o sangue engloba eritrócitos (~ 75% do teor de tiamina no sangue), plasma (~ 10% de tiamina do sangue), leucócitos (~ 15%) e plaquetas. Este transporte é exercido por proteínas de transporte no sangue, para distribuição a órgãos e tecidos. A distribuição da tiamina ocorre dentro de um período de 1 – 2 h (MANZETTI *et al.*, 2014).

A figura 3 mostra a existência de uma correlação positiva entre a tiamina eritrocitária e a tiamina difosfato. É esperado que à medida que o nível de tiamina diminua, a concentração de tiamina difosfato nos eritrócitos diminua aproximadamente na mesma taxa (BRIN, 1964). Há uma forte correlação entre o TDP em eritrócitos com o sangue total (LEITE *et al.*, 2018).

Já a figura 4 mostra a correlação positiva entre a tiamina eritrocitária e tiamina plasmática, pois a tiamina é transportada no sangue tanto nos eritrócitos como no plasma (DAVIS *et al.*, 1984).

Por fim, a figura 8 mostra a correlação positiva entre a tiamina plasmática e urinária. Quando há uma dose alta de tiamina, nem toda ela é absorvida e os valores séricos elevados resultam em excreção urinária ativa da vitamina. Aproximadamente 53% da tiamina é eventualmente secretada na urina, enquanto 47% são localizados e processados em 6 a 12 horas em humanos e distribuídos do sangue para os tecidos e órgãos (DAVIS *et al.*, 1984; SANTOS *et al.*, 2004; MANZETTI *et al.*, 2014).

As relações exatas e as interações entre a tiamina e inflamação ainda devem ser descobertas. São também necessários mais estudos para entender os mecanismos subjacentes que causam excreção aumentada tiamina e avaliar potenciais benefícios do acompanhamento da concentração de tiamina em pacientes com TCE. Os resultados desse estudo não é capaz de sugerir a necessidade de suplementação em pacientes que sofreram TCE, pois os resultados não foram conclusivos para esse fato, porém é de suma importância que haja o neuromonitoramento pela importância dessa vitamina para o organismo e sugerimos que estudos a longo prazo dessa população para que haja um melhor entendimento se há alteração do metabolismo da tiamina em pacientes com TCE e que ficam mais que uma semana internados.

As limitações do nosso estudo foi o pequeno número da amostra, por isso focamos mais na análise descritiva já que não encontramos associações estatisticamente significativas, assumimos que talvez o nosso estudo não teve o poder suficiente para demonstrá-las. Também não houve informações sobre a IMC e ingestão dietética, no entanto, é provável que impactaram na concentração de tiamina e a resposta inflamatória, pelo menos em parte. Em síntese, os resultados do presente estudo demonstram que as concentrações plasmáticas e eritrocitárias não foram significativamente afetadas pela resposta inflamatória.

## 6. CONCLUSÃO

Concluimos então que os pacientes estudados não tiveram deficiência de tiamina em uma semana de estudo. Não foi possível saber se esses pacientes seriam deficientes após os dias de internação, já que o trabalho evidenciou uma taxa de concentração de excreção de tiamina alta, sugerimos então que hajam estudos que monitorem por mais tempo pacientes internados, pois a tiamina é de suma importância para o organismo, como já citado no presente trabalho por diversas vezes. O nosso estudo não conseguiu encontrar relação entre tiamina e inflamação, pois os valores de PCR e albumina não apresentaram correlação com tiamina, sendo necessário mais estudos sobre essa questão também.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERLSON-MITCHELL, N. Epidemiology and prevention of head injuries: literature review. **J Clin Nurs.** 17(1):46-57, 2008.
- AGUIAR, F. J. B; JUNIOR, M.F; SALES, M. M; NETO, L. M; FONSECA, L. A. M; SUMITA, N. M; DUARTE, N. J. C; LICHTENSTEIN, A; DUARTE, A. J. S. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev Assoc Med Bras.** 2013; 59(1):85-92.
- ANDERSSON, E.H; BJOKLUND, R; EMANUELSON, I; STALHAMMAR, D. Epidemiology of traumatic brain injury: a population-based study in western Sweden. **Acta Neurologica Scandinavica** 107, 256–259. 2003.
- ANDRADE, A. F; PAIVA, W. S; AMORIM, R. L. O; FIGUEIREDO, E. G; NETO, E. R; TEIXEIRA, M. J. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.55 no.1 São Paulo, 2009.
- ANNONI, J.M; BEER, S; KESSLERING, J. Severe traumatic brain injury – epidemiology and outcome after 3 years. **Disability and Rehabilitation** 14, 23–26. 1992.
- ANWAR, A; MARINI, M; ABRUZZO, P, M; BOLOTTA, A; GHEZZO, A; VISCONTI, P; THORNALLEY, P.J; RABBANI, N. Quantitation of plasma thiamine, related metabolites and plasma protein oxidative damage markers in children with autism spectrum disorder and healthy controls. **Free Radic Res.** 2016 Nov;50(sup1): S85-S90.
- ATTALURI, P; CASTILLO, A; ERISS, H; NUGENT, K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. **Am J Med Sci.** 2018 Oct;356(4):382-390.
- BAINES, M. Improved HPLC determination of thiamin diphosphate in erythrocytes. **Clin Chim Acta** 1985; 153:43– 8.
- BAINES, M; DAVIES, G. The evaluation of erythrocyte thiamin diphosphate as an indicator of thiamin status in man and its comparison with erythrocyte transketolase activity measurements. **Ann Clin Biochem** 1988; 25:698 –705.
- BALDO, V; MARCOLONGO, A; FLOREANI, A; MAJORI, S; CRISTOFOLETTI, M; DAL ZOTTO, A; VAZZOLER, G; TRIVELLO, R. Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. **European Journal of Epidemiology** 18, 1059–1063. 2003.
- BELSKY, J. B; WIRA, C. R; JACOB, V; SATHER, J. E; LEE, P. J. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. **Nutr Res Rev.** 2018 Dec;31(2):281-290.

BIFFL, W.L.; MOORE, E.E.; HAENEL, J.B. Nutrition support of the trauma patient. **Nutrition**,18(11-12):960-5. 2002.

BRIN, M. Erythrocyte as biopsy tissue for functional evaluation of thiamin adequacy. **JAMA** 1964; 187:762– 6.

BUTTENDORF, L. Thiamine inexcitable tissues: reflections on a non-cofactor role. **Metab Brain Dis**, 9(3):183-209,1994.

CAMPOS, B.B.N.S.; MACHADO, F.S. Terapia nutricional no traumatismo cranioencefálico grave. **Rev Bras Ter Intensiva**. 24(1):97-105, 2012.

CARVALHO, T; REAL, TERESA. Papel da Tiamina Presente nas Leguminosas na Prevenção e Progressão da Doença de Alzheimer. **Nutricias** n.24 Porto mar. 2015.

CHARRUEAU, C.; BELABED, L.; BESSON, V.; CHAUMEIL, J.C.; CYNOBER, L.; MOINARD, C. Metabolic response and nutritional support in traumatic brain injury: evidence for resistance to renutrition. **J Neurotrauma**. 26(11):1911-20, 2009.

CHERIAN, L.; HLATKY, R.; ROBERTSON, C.S. Nitric oxide in traumatic brain injury. **Brain Pathol**. 2004;14(2):195-201. Review.

CLIFTON, G.L.; ROBERTSON, C.S.; CHOI C.S. Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. **J Neurosurg**, 64(6):895-901,1986.

COOPER, J.R.; PINCUS, J.H. The role of thiamine in nervous tissue. **Neurochem Res**, 4(2):233-9, 1979.

COOK, A.M.; PEPPARD, A.; MAGNUSON, B. Nutrition considerations in traumatic brain injury. **Nutr Clin Pract**, 23(6):608-20, 2008.

CORREA, C. R; ANGELELI, A. Y. O; CAMARGO, N. R; BARBOSA, L; BURINI, R. C. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 183-190, 2002.

CONSTANTINI, A.; PALA, M.I.; COMPAGNONI, L.; COLANGELI, M. Long-Term Treatment with High-Dose Thiamine in Parkinson Disease: An Open-Label Pilot Study. **J Altern Complement Med**. 21(12):740–7. 2015.

DALTO, S.G.; ESCOBAR, E. Traumatismo Cranioencefálico em um hospital-escola da Cidade de Campinas, São Paulo, Brasil. **Enfermagem Revista**, 2014.

DENARDI, C. A. S; FILHO, A. C; CHAGAS, A. C. P. A Proteína C-Reativa na Atualidade. **Rev SOCERJ**. 2008;21(5):329-334.

DE SILVA, M. J.; ROBERTS, I.; PEREL, P.; EDWARDS, P.; KENWARD, M.G.; FERNANDES, J.; SHARKUR, H.; PATEL, V. Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle- and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries. **Int J Epidemiol**. 38(2):452-458, 2009.

DIAZ-PAREJO, P.; STAHL, N.; XU, W.; REINSTRUP, P.; UNGERSTEDT, U.; NORDSTROM C.H. Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. **Intensive Care Med.** 29:544-550, 2003.

DINICOLANTONIO, J.J.; NIAZI, A.K.; LAVIE, C.J.; O'KEEFE, J.H.; VENTURA, H.O. Thiamine Supplementation for the Treatment of Heart Failure: **A Review of the Literature**, 2013.

DONNINO, M.W.; CARNEY, E.; COCCHI, M.N.; BARBASH, I.; CHASE, M.; JOYCE, N.; CHOU, P.P.; NGO, L. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. **J Crit Care**, 25(4):576-81, 2010.

EME, R. Neurobehavioral Outcomes of Mild Traumatic Brain Injury: A Mini Review. **Brain Sciences**, 7 (5), 46, 2017.

FALCAO DE ARRUDA, I. S.; DE AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. **Clin Sci.** 106:287-292, 2004.

FRUIN, A.H.; TAYLOR, C.; PETTIS, M.S. Caloric requirements in patients with severe head injuries. **Surg Neurol.** 25:25-28, 1986.

GERRITS, J; EIDHOF, BRUNNEKREEFT, J.W; HESSELS, J. Determination of thiamin and thiamin phosphates in whole blood by reversed phase liquid chromatography with pre column derivatization. **Methods Enzymol** 1997; 279:74 – 82.

GENTLEMAN, S. M.; LECLERCQ, P.D.; MOYES, L.; GRAHAM, D.I.; SMITH, C.; GRIFFIN, W.S.; NICOLL, J.A. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. **Forensic Sci Int.** v.146, n.2-3, p.97-104, 2004.

GHAJAR, J. Traumatic brain injury. **Lancet.** 356(9233):923-9, 2000.

GHASHUT, R.A; MCMILLAN, D.C; KINSELLA, J; TALWAR, D. Erythrocyte concentrations of B1, B2, B6 but not plasma C and E are reliable indicators of nutrition status in the presence of systemic inflammation. **Clin Nutr ESPEN.** 2017 Feb;17:54-62.

GIBSON, G.E.; BLASS, J.P. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. **Antioxid Redox Signal**, 9(10):1605–19, 2007.

GIBSON, G.E.; ZHANG, H.Z. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. **Neurochemistry International.** vol.40, no.6, pp.493–504, 2002.

GOODMAN, J. C. Patophysiology: mild and moderate brain injuries. **Traumatic brain injury.** p 143-54, 1999.

- GORDON, E; VON HOLST, H; RUDEHILL, A. Outcome of head injury in 2298 patients treated in a single clinic during a 21-year period. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology** 7, 235–247. 1995.
- GREVE, M.W.; ZINK, B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. **Mt Sinai J Med.** 76(2):97-104, 2009.
- GUERRERO, J. L; THURMAN, D; SNIEZEK, J; E. Emergency department visits associated with traumatic brain injury: United States, 1995–1996. **Brain Injury** 14, 181–186. 2000.
- HAAS, R.H. Thiamin and the brain. **Annu Rev Nutr.** 1988; 8:483–515.
- HART, D.W.; WOLF, S.E.; HERNDON, D.N.; CHINKES, D.L.; LAL, S.O.; OBENG, M.K.; BEAUFORD, R.B.; MLCAR, RT.RP. Energy expenditure and caloric balance after burn: increasing feeding leads to fat rather than lean mass accretion. **Ann Surg.** 235:152-161, 2002.
- HARTL, R.; GERBER, L.M.; NI, Q.; GHAJAR, J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. **J Neurosurg**, 109(1):50-6, 2008.
- HERVE, C; BEYNE, P; DELACOUX, E. Determination of thiamin and its phosphate esters in human erythrocytes by high performance liquid chromatography with isocratic elution. **J Chromatogr B** 1994; 653:217–20.
- HIFFLER, L.; RAKOTOAMBININA, B.; LAFFERTY, N.; GARCIA, D.M. Thiamine Deficiency in Tropical Pediatrics: New Insights into a Neglected but Vital Metabolic Challenge, **Front Nutr**, 2016.
- HILLIER, S.L; HILLER, J.E; METZER, J. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. **Brain Injury** 11, 649–659. 1997.
- IWATA, A.; CHEN, X. H.; MCINTOSH, T. K.; BROWNE, K. D.; SMITH, D. H. Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma without persistent up regulation of amyloid precursor protein genes. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.61, n.12, p.1056-68, 2002.
- JHALA, S.S.; HAZELL, A.S. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. **Neurochem Int**, 58(3):248–60, 2011.
- JENCO, J; KRCMOVA, L.K; SOLICHOVA, D; SOLICH, P. Recent trends in determination of thiamine and its derivatives in clinical practice. **J Chromatogr A.** 2017 Aug 11; 1510:1-12.
- LANGLAIS, P.J.; ANDERSON, G.; GUO, S.X.; BONDY, S.C. Increased cerebral free radical production during thiamine deficiency. **Metab Brain Dis.**12(2):137–43, 1997.
- LEITE, H. P; DE LIMA, L. F. P; TADDEI, J. A. A. C; PAES, A. T. Effect of blood thiamine concentrations on mortality: Influence of nutritional status. **Nutrition**, 48, 105–110. 2018.

- LIU, D.; KE, Z., LUO, J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: The Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. **Mol Neurobiol**, Sep;54(7):5440-5448, 2017.
- LOAN, T. Metabolic/nutritional alterations of traumatic brain injury. **Nutrition**. 15:809-812, 1999.
- LONSDALE, D. A Review of the Biochemistry, Metabolism and Clinical Benefits of Thiamin(e) and Its Derivatives. **Evid Based Complement Alternat Med**. 2006 Mar; 3(1): 49–59.
- LOSA, R; SIERRA, M.I; FERNANDEZ, A; BLANCO, D, BUESA, J.M. Determination of thiamine and its phosphorylated forms in human plasma, erythrocytes and urine by HPLC and fluorescence detection: a preliminary study on cancer patients. **J Pharm Biomed Anal**. 2005 Apr 29;37(5):1025-9.
- LU, J.; FRANK, E.L. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. **Clin Chem**, 2008.
- LU, J; PAN, X; FEI, G; WANG, C; ZHAO, L; SANG, S; LIU, H; LIU,M; WANG, H; WANG, Z; ZHONG, C. Correlation of thiamine metabolite levels with cognitive function in the non-demented elderly. **Neurosci Bull**. 2015 Dec;31(6):676-84.
- LU'O'NG, K.; NGUYEN, L.T. Role of thiamine in Alzheimer's disease. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, 26(8):588–98, 2011.
- LYNCH, P.L; TRIMBLE, E.R; YOUNG, I.S. High performance liquid chromatographic determination of thiamin diphosphate in erythrocytes using internal standard methodology. **J Chromatogr B** 1997; 701:120 –3.
- MAAS, A.; STOCCHETTI, N.; BULLOCK, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. **Lancet Neurol**. 7(8):728-41, 2008.
- MAIA, B. G; PAULA, F. R. P; COTTA, D. G; COTA, M. A.L; PUBLIO, P.G; OLIVEIRA, H; OLIVEIRA, T.A. Perfil Clínico-Epidemiológico das Ocorrências de Traumatismo Cranioencefálico. **Rev Neurocienc** 2013 ;21(1):43-52.
- MANZETTI, S; ZHANG, J; VAN DER SPOEL, D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. **Biochemistry**. 2014 Feb 11;53(5):821-35.
- MARKLUND, N.; BELLANDER, BM.; GODBOLT, A.; LEVIN, H.; MCCRORY, P.; THELIN, E.P. Treatments and rehabilitation in the acute and chronic state of traumatic brain injury. **J Intern Med**., 2019.
- MASCHER, H.J; KIKUTA, C. High performance liquid chromatography determination of total thiamin in human plasma. **Methods Enzymol**.1997;279:83–90.
- MCCANN, A; MIDTTUN; WHITFIELD, K.C; KROEUN, H; BORATH, M; SOPHONNEARY, P; UELAND, P.M; GREEN, T.J. Comparable Performance Characteristics of Plasma Thiamine and Erythrocyte Thiamine Diphosphate in

Response to Thiamine Fortification in Rural Cambodian Women. **Nutrients**. 2017 Jun 29;9(7).

MCKEE, J.A.; BREWER, R.P.; MACY, G.E.; PHILLIPS-BUTE, B.; CAMPBELL, K.A.; BOREL, C.O.; REYNOLDS, J.D.; WARNER, D.S. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: a study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. **Crit Care Med**. 33:661-666, 2005.

MELO, J. R. T; SILVA, R. A; JR, E. D. M.Characterísticas dos pacientes com trauma cranioencefálico na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. **Arq Neuropsiquiatr** 2004;62(3-A):711-715.

MENON, D. K. SCHWAB, K; WRIGHT, D.W; MAAS, A.I. Position statement: definition of traumatic brain injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, v. 91, n. 11, p. 1637-1640, 2010.

MERENDA, A.; BULLOCK, R. Clinical treatments for mitochondrial dysfunctions after brain injury. **Curr Opin Crit Care**,12(2):90-6, 2006.

MINARD, G.; KUDSK, K.; MELTON, S.; PATTON, J.H.; TOLLET, E.A. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. 24(3):145–9, 2000.

MOURA, J. C; RANGEL, B. L. R; CREONCIO, S. C. E; PERNAMBUCO, J. R.B. Perfil clínico-epidemiológico de traumatismo cranioencefálico do Hospital de Urgências e Traumas no município de Petrolina, estado de Pernambuco. **Arq Bras Neurocir** 30(3): 99-104, 2011.

MURRAY, G.D; TEASDALE, G.M; BRAAKMAN, R; COHADON, F; DEARDEN, M; IANNOTTI, F; KARIMI, A; LAPIERRE, F; MAAS, A; OHMAN, J; PERSSON, L; SERVADEI, F; STOCCHETTI, N; TROJANOWSKI, T; UNTERBERG, A. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. **Acta Neurochirurgica** (Wien) 141, 223–236. 1999.

MKRTCHYAN, G.V.; UÇAL, M.; MULLEBNER, A.; DUMITRESCU, S.; KAMES, M.; MOLDZIO, R.; MOLCANYI, M.; SHAEFER, S.; WEIDINGER, A.; SHAEFER U.; HESCHELER, J.; DUVIGNEAU, J.C.; REDL, H.; BUNIK, V.I.; KOZLOV, A.V. Thiamine preserves mitochondrial function in a rat model of traumatic brain injury, preventing inactivation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. **Biochim Biophys Acta Bioenerg**, 2018.

NAGAMOTO, K.; MCNEAL, D.D.; MORECHAFT, R.J.; COMBS, C.K. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury. **J Neurotrauma**. v.24, n.11, p.1719-42, 2007.

NARDONE, R.; HOLLER, Y.; STORTI, M.; CHRISTOVA, M.; TEZZON, F.; GOLASZEESKI, S.; TRINKA, E.; BRIGO, F. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. **Scientific World Journal**, 2013.

- NATALONI, S.; GENTILI, P.; MARINI, B.; GUIDI, A.; MARCONI, P.; BUSCO, F.; PELAIA, P. Nutritional assessment in head injured patients through the study of rapid turnover visceral proteins. **Clinical nutrition**. 18(4):247–51, 1999.
- NIX, W. A; ZIRWES, R; BANGERT, V; KAISER, R. P; SCHILLING, M; HOSTALEK, U; OBEID, R. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. **Diabetes Res Clin Pract**. 2015 Jan;107(1):157-65.
- NIZAMUTDINOV, D.; SHAPIRO, L.A. Overview of Traumatic Brain Injury: An Immunological Context. **Brain Sci**, 7(1),11, 2017.
- OBERHOLZER, M.; MURI, R.M. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. **Med Sci (Basel)**.18;7(3), 2019.
- OLIVEIRA, C.O; IKUTA, N; REGNER, A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo cranioencefálico grave. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2008; 20(4): 411-421.
- OSIEZAGHA, K.; ALI, S.; FREEMAN, C.; BARKER, N.C.; JABEEN, N.C.; MAITRA, S., OLAGBEMIRO, Y.; RICHIE, W.; BAILEY, R.K. Thiamine deficiency and delirium. **Innov Clin Neurosci**, 10(4):26–32, 2013.
- PEREL, P.; YANAGAWA, T.; BUNN, F.; ROBERTS, I.; WENTZ, R.; PIERRO, A. Nutritional support for head-injured patients. **Cochrane Database Syst Rev**, 2006.
- QUASIM, T; MCMILLAN, D.C; TALWAR, D; VASILAKI, A; ST J O'REILLY, D; KINSELLA, J. The relationship between plasma and red cell B-vitamin concentrations in critically-ill patients. **Clin Nutr**. 2005 Dec;24(6):956-60.
- RAPP, R.P.; HATTON, J.; OTT, L.; LUER, M.S.; YOUNG, B. Specific problems associated with enteral nutrition in patients with head injury. **Clin Nutr**. 12: S70-S74, 1993.
- REED, L.J. A trail od research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes. **J Biol Chem**, 276 (42):38329-36, 2001.
- RUY, E. L; ROSA, M.I. Perfil epidemiológico de pacientes com traumatismo crânio encefálico. **Arquivos Catarinenses de Medicina** Vol. 40, no. 3, de 2011.
- SAATMAN, K.E.; DUHAIME, A.C.; BULLOCK, R.; MAAS, A.I.; VALADKA, A.; MANLEY, G.T. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. **J Neurotrauma**. 25(7):719-38, 2008.
- SACKS, G.S.; BROWN, R.O.; TEAGUE, D.; DICKERSON, R.N.; TOLLEY, E.A.; KUDSK, K.A. Early nutrition support modifies immune function in patients sustaining severe head injury. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**.19(5):387–92, 1995.
- SANTOS, N.S.J; DRAIBE, S.A; KAMIMURA, M.A; CUPPARI, L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. **Rev. Nutr.**, Campinas, 17(3):339-349, jul./set., 2004.

- SCHRIJVER, J; SPEEK, A.J; KLOSSE, J.A; VAN RIJN, H.J; SCHTRURS, W.H. A reliable semi-automated method for the determination of total thiamin in whole blood by the thiochrome method with high performance liquid chromatography. **Ann Clin Biochem** 1982;19: 52– 6.
- SAYED, T.; MOTA, A.; FRATERNALO, F.; ORTIZ, M. Biomechanics of traumatic brain injury. **Methods Appl. Mech. Engrg.** 197, 4692–4701, 2008.
- SERVADEI, F; VERLICCHI, A; SOLDANO, F; ZANOTTI, B. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. **Neuroepidemiology** 21, 297–304. 2002.
- SHAHMIRI-ALAEI, F; SOARES, M.J; ZHAO, Y; SHERRIFF, J. The impact of thiamine supplementation on blood pressure, serum lipids and C-reactive protein in individuals with hyperglycemia: a randomised, double-blind cross-over trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 9(4), 213–217. 2015.
- SOUSA, R. M. C; KOIZUMI, M. S. Recuperação das vítimas de traumatismo cranioencefálico no período de 1 ano após o trauma. **Rev. esc. enferm.** USP vol.30 no.3 São Paulo Dec. 1996.
- TALLAKSEN, C.M; BOHMER, T; KARLSEN, J; BELL, H. Determination of thiamin and its phosphate esters in human blood, plasma and urine. **Methods Enzymol** 1997; 279:67–74.
- TALWAR, D; DAVIDSON, H; COONEY, J; JO'REILLY, D. Vitamin B (1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. **Clin Chem.** 2000 May;46(5):704-10.
- THORNALLEY, P.J; BABAEI-JADIDI, R; AL ALI, H; RABBANI, N; ANTONYSUNIL, A; LARKIN, J; AHMED, A; RAYMAN, G; BODMER, C.W. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. **Diabetologia.** 2007 Oct; 50(10): 2164–2170.
- THURMAN, D. J; JEPPSON, L; BURNETT, C. L; BEAUDOIN, D.E; RHEINBERGER, M.M; SNIEZEK, J.E. Surveillance of traumatic brain injuries in Utah. **Western Journal of Medicine** 165, 192–196. 1996.
- TOOD, K. G.; BUTTERWORTH, R. F. Mechanisms of selective neuronal cell death due to thiamine deficiency. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol.893, pp.404–411,1999.
- UTTARA, B.; SINGH, A.V.; ZAMBONI, P.; MAHAJAN, R. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. **Curr Neuropharmacol**, 2009.
- VIANO, D; VON HOST, H; GORDON, E. Serious brain injury from traffic-related causes: priorities for primary prevention. **Accident Analysis and Prevention** 29, 811–816. 1997.

- KALEMCI, O.; AYDIN, H.E.; KIZMAZOGLU, C.; KAYA, I.; YELMAZ, H.; ARDA, N.M. Effects of Quercetin and Mannitol on Erythropoietin levels in Rats Following: Acute Severe Traumatic Brain Injury. **J Korean Neurosurg Soc**, 60(3): 355-361, 2017.
- KILLEN, M.J.; GIORGI-COLL, S.; HELMY, A.; HUTCHINSON, P.J.; CARPENTER, K.L. Metabolism and inflammation: implications for traumatic brain injury therapeutics. **Expert Rev Neurother**. 19(3):227-242, 2019.
- KIMURA, M; ITOKAWA, Y. Determination of thiamin and thiamin phosphate esters in blood by liquid chromatography with post-column derivatization. **Clin Chem** 1983; 29:2073-5.
- KOIZUMI, M. S.; LEBRÃO, M.L.; MELLO-JORGE, M.H.P.; PRIMERANO, V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, **Arq Neuropsiquiatr**, 58(1):81-9, 2000.
- KRAKAU, K.; HANSSON, A.; KARLSSON, T.; DE BOUSSARD, C.N.; TENQVAR, C.; BORG, J. Nutritional treatment of patients with severe traumatic brain injury during the first six months after injury. **Nutrition**. 23:308-317, 2007.
- ZHANG, J.; SPOEL, D.; MANZETTI, S. Thiamine Function, Metabolism, Uptake, and Transport. **Biochemistry**, 53 (5), pp 821-835, 2014.
- WANG, X.; WANG, B.; FAN, Z.; SHI, X.; KE, Z.J.; LUO, J. Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress in neurons. **Neuroscience**, 144(3):1045-56, 2007.
- WARNOCK, L.G. The measurement of erythrocyte thiamin pyrophosphate by high performance liquid chromatography. **Anal Biochem** 1982; 126:394 -7.
- WEEKES, E.; ELIA, M. Observations on the patterns of 24-hour energy expenditure changes in body composition and gastric emptying in head-injured patients receiving nasogastric tube feeding. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. 20:31-7, 1996.
- WEIMANN, A.; BASTIAN, L.; BISCHOFF, W.; GROTZ, M.; HANSEL, M.; LOTZ, J.; TRAUTWEIN, C.; TUSCH, G.; SCHLITT, H.J.; REGEL, G. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. **Nutrition**. 14:165, 1998.
- YANAGANA, T.; BUNN, F.; ROBERTS, I.; WENTZ, R; PIERRO, A. Nutritional support for head-injured patients. **Cochrane Database Syst Rev**, 2002.
- YU, J.; ZHU, H.; TAHERI, S.; MONDAY, W.L.; PERRY, S.; KINDY, M.S. Reduced Neuroinflammation and Improved Functional Recovery after Traumatic Brain Injury by Prophylactic Diet Supplementation in Mice. **Nutrients**. 31;11(2), 2019.

## ANEXO A



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DO METABOLISMO DO TRIPTOFANO E DA NIACINA EM ADULTOS COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

**Pesquisador:** Guilherme Vannucchi Portari

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 58419316.7.0000.5154

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.733.772

#### Apresentação do Projeto:

Segundo o pesquisador, "A Brain Trauma Foundation define traumatismo cranioencefálico (TCE) como qualquer lesão ao cérebro provocada por força física externa, capaz de produzir um estado alterado ou diminuído de consciência, podendo evoluir com deficiências no desempenho cognitivo, comportamental, emocional ou físico. A gravidade do TCE é usualmente definida pelo nível de consciência do paciente na avaliação clínica inicial. Uma das classificações mais utilizadas baseia-se na Escala de Coma de Glasgow (GCS, Glasgow Coma Scale), que examina a resposta do paciente a níveis crescentes de estímulo (TEASDALE & JENNETT, 1974). As lesões causadas pelo TCE são determinadas por múltiplos fatores. Há mecanismos que começam a agir tão logo o TCE ocorre, bem como aqueles que vão se estender por dias, semanas ou meses após o evento. Há ainda fatores sistêmicos que podem agravar o quadro neurológico, levando a um pior prognóstico. Assim, podem-se dividir as lesões cerebrais do ponto de vista didático em primárias e secundárias (GOODMAN, 1999). As lesões primárias são aquelas que ocorrem como resultado imediato e direto do trauma, são causadas basicamente por dois mecanismos: lesão por contato ou por forças inerciais. Estes mecanismos podem levar a padrões distintos de ferimentos caracterizados por dano focal ou difuso. A lesão secundária inicia-se imediatamente após o trauma, sendo um conjunto heterogêneo e interligado de eventos patológicos celulares que desenvolvem-se em

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadia

CEP: 38.025-100

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@pesqpg.utm.edu.br



resposta à lesão primária (IWATA et al., 2002; GENTLEMAN et al., 2004; NAGAMOTO et al., 2007). Os mecanismos mais estudados na lesão secundária são distúrbio do fluxo sanguíneo, pressão intracraniana, isquemia cerebral, excitotoxicidade, estresse oxidativo, e a inflamação. (...) O triptofano, assim como outros aminoácidos, pode ser oxidado para gerar energia. O excesso de triptofano dietético é rotineiramente metabolizado através da via de oxidação para produzir ATP, dióxido de carbono, e água e niacina em adultos saudáveis. A via de quinurenina é a principal via para a degradação oxidativa do triptofano, a qual cerca de 90% será degradado, gerando vários compostos biologicamente ativos (WOLF, 1974). (...) O aumento da oxidação de triptofano, através da ativação da IDO foi bem documentado em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), pacientes com tuberculose e mulheres grávidas, situações onde há presença de estímulos inflamatórios, resultando em diminuição do triptofano sérico e aumento da concentração de niacina. Apesar de existir evidências sobre a via do metabolismo do triptofano na resposta inflamatória, faltam estudos que correlacionem o metabolismo do triptofano e niacina com traumatismo cranioencefálico". A pergunta de pesquisa é: "Pacientes com TCE agudo aumentam a relação quinurenina/triptofano no sangue e a excreção urinária de N1MN na primeira semana pós-TCE?"

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Segundo o pesquisador, consiste em "Comparar a relação quinurenina/triptofano no sangue e a excreção urinária de N1MN em pacientes com TCE agudo no 1º, 3º e 7º dias pós-TCE".

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Consta "Acreditamos que os benefícios superem os possíveis riscos neste projeto. Os principais riscos são a quebra de confidencialidade e hematoma no local da punção para coleta de sangue, os quais podem ser minimizados se observadas todas as instruções dos pesquisadores".

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa de relevância temática uma vez que, de acordo com o pesquisador, "O aumento da oxidação do triptofano e da excreção de seu metabólito N1-metilnicotinamida foi bem documentado em algumas patologias e condições clínicas que cursam com uma resposta inflamatória, porém faltam estudos que correlacionem sua degradação com traumatismo cranioencefálico".

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Folha de rosto
- Projeto detalhado, conforme o protocolo do CEP/UFTM

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadia

CEP: 38.025-100

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@pesqpg.uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 1.700.772

Página 02 de

- Autorização do(s) local(is) de coleta de dados: consta autorização da GEP/HCA/UFTM
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE: a ser preenchido e assinado pelo parente do participante da pesquisa
- Instrumento(s) de coleta de dados: não se aplica visto que, de acordo com o pesquisador, serão aproveitadas as amostras de sangue e urina que já são coletadas rotineiramente quando o paciente está internato em razão de um TCE

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e Norma Operacional 001/2013, o Colegiado do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O CEP-UFTM informa que de acordo com as orientações da CONEP, o pesquisador deve notificar na página da Plataforma Brasil, o início do projeto. A partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), assim como também é obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado em reunião de Colegiado do CEP-UFTM em 16/09/2016.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_747258.pdf	09/09/2016 11:00:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Dewelyn_FINAL.doc	09/09/2016 11:00:30	Dewelyn Dias Avelino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_Maiores_de_Idade.doc	05/08/2016 15:15:35	Dewelyn Dias Avelino	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_GEP.pdf	03/08/2016 11:47:15	Dewelyn Dias Avelino	Aceito

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadia

CEP: 38.026-100

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@pesqpg.ufm.edu.br



Continuação do Parecer: 1.700.772

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Estudo_metabolismo_Triptofa noNiacina.doc	25/07/2016 16:21:48	Dewelyn Dias Avelino	Aceito
---	--	------------------------	----------------------	--------

Página 03 de

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/07/2016 15:02:01	Guilherme Vannucchi Portari	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	--------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERABA, 19 de Setembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Marty Aparecida Spadotto Balarin**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abadia

CEP: 38.025-100

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@pesqg.ufm.edu.br