A AÇÃO DA CURCUMINA NO TRATAMENTO DE QUEIMADURAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE ACTION OF CURCUMIN IN THE TREATMENT OF BURNS: A LITERATURE REVIEW

CRISLAINE MENEZES DOS SANTOS
DEÍSA FERREIRA DOURADO
JOÃO GUILHERME ALMEIDA MATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em TCC, área nutrição, da Universidade Tiradentes, como requisito para a Obtenção do grau de Bacharel em Curso de graduação. Sob a Orientação do Professor Mestre Marcus Vinicius Santos do Nascimento.

Aracaju
2022

Resumo

As queimaduras são lesões ocasionadas por diferentes agentes que são capazes de atingir não só superficialmente a pele, mas também de maneira mais gravosa, ou seja, atingindo as camadas mais profundas, como tendões, músculos, ossos e isso impactam diretamente na elasticidade tecidual, constituindo um importante problema de saúde pública no Brasil. Nos pacientes acometidos ocorre o aumento do aporte proteico-calórico por conta do estímulo do hipermetabolismo, e a produção de radicais livres é resultado da fisiologia de inúmeros processos metabólicos no organismo. Para equilibrar a produção, o organismo usa alguns mecanismos de defesa, conhecidos como antioxidantes, dos quais fazem parte algumas vitaminas e minerais, em consonância a esses mecanismos a utilização dos compostos bioativos é importante no tratamento por terem funções cicatrizantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes, como é o caso da curcumina. Este estudo buscou identificar o poder tratativo da curcumina em queimaduras. A cúrcuma apesar de possuir efeito antioxidante, anti-inflamatório possui uma baixa biodisponibilidade, ou seja, seria necessário que sua administração fosse realizada em consonância com alguns adjuvantes para aumentar sua biodisponibilidade e assim conseguir uma boa absorção pelo organismo.
Palavras chaves: “queimadura”, “curcumina”, “biodisponibilidade”, “cicatrização”, “cúrcuma”

Abstract

Burns are injuries caused by different agents that are capable of reaching not only the skin superficially, but also in a more severe way, that is, reaching the deeper layers, such as tendons, muscles, bones and this directly impacts tissue elasticity, constituting an important public health problem in Brazil. In affected patients, there is an increase in protein-calorie intake due to the stimulus of hypermetabolism, and the production of free radicals is a result of the physiology of numerous metabolic processes in the body. To balance production, the body uses some defense mechanisms, known as antioxidants, which include some vitamins and minerals, in line with these mechanisms the use of bioactive compounds is important in the treatment because they have healing, anti-inflammatory, antimicrobial functions. and antioxidants, such as curcumin. This study sought to identify the treatment of curcumin in. Turmeric, despite having an antioxidant and anti-inflammatory effect, has a low bioavailability, that is, its administration would need to be carried out in consonance

with some adjuvants to increase its bioavailability and thus achieve good absorption by the body.
Keywords: “Burn”, “Curcumin”, “Bioavailability”, “Wound Healing”, “Cúrcuma”

Introdução

A queimadura é uma das condições mais devastadoras em urgências e emergências, atingindo países desenvolvidos e em desenvolvimento e afeta ambos os sexos, independente da faixa etária (1). As queimaduras constituem um grande problema de saúde pública no país e como elas podem atingir o tecido em diferentes proporções um dos problemas mais persistentes nos sobreviventes é o processo de cicatrização, que é um processo complexo que está relacionado a diversos fatores, como: inflamação, imunidade (2); (3).

O tratamento nutricional com compostos bioativos vem sendo estudado por serem importantes no tratamento de queimaduras, pois possuem funções cicatrizantes, anti-inflamatórias, antimicrobiana e antioxidante, principalmente relacionada aos compostos carotenoides e fenólicos (4). Esses compostos estão presentes em vários alimentos executando ações benéficas e protetoras ao nosso corpo auxiliando contra os estresses oxidativos (5). Há muitos anos, alguns vegetais e plantas já eram usadas para uso medicinal, como é o caso da curcumina, sendo ela o principal componente da cúrcuma (*Cúrcuma Longa L*.) Apesar de ser bastante usada na área culinária, desde a antiguidade ela apresenta atividades farmacológicas (6).

A curcumina possui efeitos antioxidantes impedindo o dano oxidativo em uma molécula alvo (7). Para tratar feridas, ela foi inserida em um sistema de hidrogel, melhorando então a eficiência da contração, ajudando no processo de cicatrização sem formação de cicatrizes e incorreções secundárias desse processo. Ela mostrou efeitos satisfatórios da sua ação em feridas por queimadura, com uma aceleração no processo de cicatrização (8).

Diante dessas considerações observando os efeitos da curcumina no processo de cicatrização este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o poder tratativo da curcumina em queimaduras.

Metodologia

Foi realizado um levantamento bibliográfico, de caráter exploratório, entre setembro de 2021 a maio de 2022 e para coleta de dados foram utilizadas as plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google acadêmico. Como critérios de inclusão, foram aceitos todos os artigos que relatavam sobre o tema independente do ano, nos idiomas português, inglês e espanhol, visto que é um tema inovador e há poucos estudos que abordam sobre o tema. Porém, foi dada a preferência para artigos dos últimos 10 anos. Além disso, deveriam conter nos estudos alguns dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) que foram selecionados de acordo com o tema, como: “Burn”, “Queimadura”, “Curcumin”, “Curcumina”,

“Curcuma”, “Cúrcuma”, “Wound Healing”, “Cicatrização”, “Bioavailability”, “Biodisponibilidade”. Como critérios de exclusão não foram aceitos artigos de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), nem estudos que não continham os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e não estavam nos idiomas descritos.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Queimaduras

A queimadura é uma lesão que pode afetar qualquer pessoa, independente de horário ou lugar. São ocasionadas por diferentes agentes causadores, fricção, radiação, calor, frio, fontes elétricas, químicas, térmicas (chama direta, líquidos quentes/escaldadura, superfícies aquecidas, inflamáveis) (9). Capazes de atingir não só superficialmente a pele, mas também podem atingir de maneira mais gravosa, ou seja, atingindo as camadas mais profundas, tendões, músculos e ossos, e isso impacta diretamente na elasticidade tecidual, o que consequentemente compromete a estética e sua relação social (10).

Outrossim, as queimaduras constituem um importante problema de saúde pública no Brasil, e as estatísticas são insuficientes, ocasionando uma maior dificuldade não só de compreender a extensão do problema, como também identificar as populações mais afetadas (2).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), por ano, no Brasil cerca de 1 milhão de pessoas são acometidas por queimaduras. E destas, 2,500 falecem decorrente de consequências diretas ou indiretas (11). A prevalência de casos independente do sexo de 20 a 39 anos foi de 47%, as crianças abaixo de 10 anos de 12% e as idosas foi de 6% (12).

Ademais, um estudo analisou média de permanência hospitalar por queimaduras e os seus gastos no período de 10 anos (2010-2020) e foi percebido que aproximadamente 280 mil pessoas são internadas decorrente de queimaduras aqui no país. A média de permanência geral foi de 7,3 dias, o estado com maior destaque foi o Rio de Janeiro com 13,2 dias e em contrapartida, a menor incidência foi em Pernambuco com 4,1 dias. Na maioria dos estados a média de permanência no setor público é maior que no privado, a não ser em Mato Grosso do Sul e no âmbito regional, o Sudeste se destaca com 9,2 dias. O valor gasto pelo SUS com essas internações foi cerca de 450 milhões de reais (13).

Salienta-se que o principal agente causador de queimaduras entre os indivíduos adultos foi o álcool, em contraste a isso, apesar do sexo masculino ser os mais acometidos, a mortalidade é maior entre o sexo feminino, essa especificidade pode ter relação com as características culturais do país, como o hábito das mulheres prepararem as refeições, usar vestimentas longas próximas ao fogão, o que aumenta a probabilidade desses acidentes acontecerem (14).

As crianças são um dos grupos que são mais acometidos por queimaduras, representando quase 50% da população com graves queimaduras. (15).

Conforme FEIJÓ ACSDM, DE ALBUQUERQUE BC, HMIGNONI ISP, PEREIRA M JL, BAUNGRATZ MM, DA SILVA R. (15) (2013), ao avaliar 1.821 crianças internadas com diagnóstico de queimadura constatou que o sexo masculino foi prevalente com 75,86% e os menores de seis anos com 37,93%. E destas crianças avaliadas 29 faleceram, correspondendo a 1,59%.

O Word Health Organization (WHO) (2018) (16) salientou que nos países desenvolvidos as taxas de mortalidade por queimadura vêm diminuindo, por meio da implementação de medidas de prevenção e tratamento, o que em contrapartida nos países de baixa e média renda (países em desenvolvimento) a taxa é 7 vezes maior comparado aos países desenvolvidos, muito disso é decorrente da implementação inconclusa de medidas de prevenção e cuidados aos indivíduos que foram acometidos por queimaduras.

As lesões ocasionadas pelas queimaduras ao atingir o tecido, têm diferentes classificações, como pode ser visto na figura 1. Elas variam de acordo com a superfície corporal atingida e profundidade (17). Elas são classificadas em primeiro, segundo e terceiro grau. A de primeiro grau, por sua vez, atinge somente a epiderme, provocando dor, coloração mais avermelhada e com descamação que pode ocorrer em um período de quatro a seis dias. Já a de segundo grau atinge a derme e epiderme, sua característica é a formação de bolha e sua coloração rósea, úmida e dolorosa. Por fim, a de terceiro grau é aquela que atinge toda a derme, ocasionando a necrose da pele (morte do tecido), elas são secas, brancas/acinzentadas, indolores e sem o respaldo cirúrgico são incapazes de se restaurar (18).

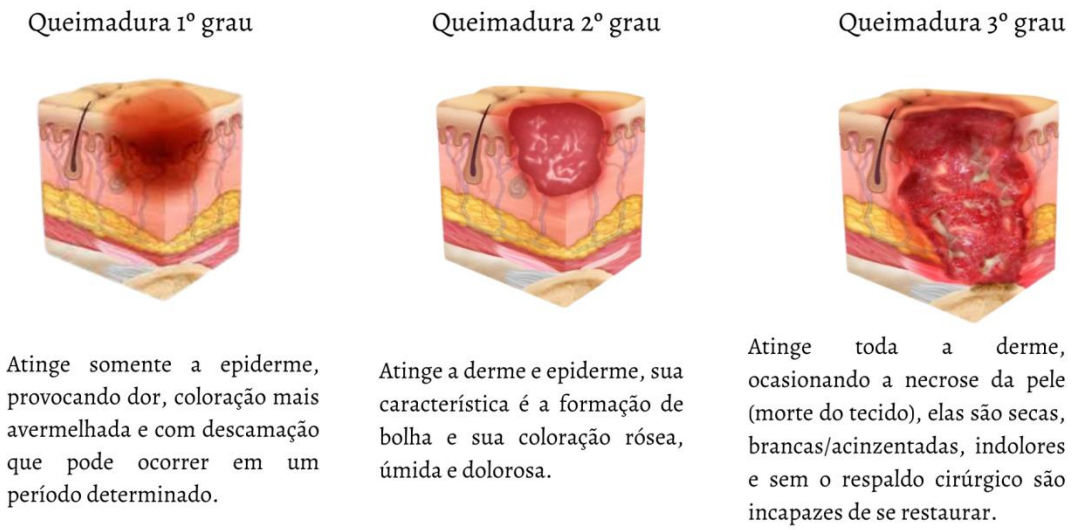

Figura 1 - Classificação quanto à queimadura (Fonte Própria)

1.1 Alterações fisiológicas e metabólicas

A queimadura é um trauma que acomete o corpo do indivíduo e sua resposta metabólica é similar a outros doentes críticos ou traumas severos. Ocorre o aumento da temperatura corporal, lipólise, proteólise, consumo de glicose e aumento de formação de oxigênio (14). Nesse sentido, a fim de fornecer uma melhor oxigenação e perfusão tecidual, o organismo aumenta suas necessidades metabólicas após o trauma cerca de 40 a 80% de aumento da taxa metabólica basal (TMB) e pode perdurar por no mínimo um ano (19); (20); (21). Esse maior consumo pelo miocárdio é mediado pelas catecolaminas, estas agem ocasionando um hipermetabolismo, resistência à insulina, catabolismo proteico e inflamação (21); (22).

O estado hipermetabólico pode resultar em uma lenta cicatrização da ferida e diminuição da imunidade, que pode estar relacionada à elevada glicemia, além disso, ainda ocorre um rigoroso catabolismo proteico. A falência de múltiplos órgãos pode ocorrer devido aos níveis elevados de noradrenalina, chegando a atingir 10 vezes mais os níveis normais, na conformidade da área queimada (14).

Um estudo realizado por WILLIAMS, HERNDON, SUMAN, LEE, NORBURY, BRANSKI et al (21) observou a extensão e duração após uma queimadura grave, e concluíram que o estresse cardíaco perdura por no mínimo 730 dias, ou seja, após o trauma há uma alteração considerável na frequência cardíaca, débito cardíaco e índice cardíaco, e essas alterações persistem por no mínimo 2 anos após o episódio traumático.

O trauma térmico provoca uma exposição de colágeno no tecido lesionado, com isso, à ativação e liberação de mediadores químicos, podendo acarretar um edema tecidual e expressiva hipovolemia; o índice metabólico só volta ao normal com o fechamento total da lesão tecidual (23).

1.2 Respostas Neurológicas

Após um grande trauma há uma resposta imediata do cérebro por meio de algumas áreas específicas, que é a amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo (25). O paciente pode encontra-se confuso, agitado, podendo haver uma postura fora do normal ou ataxico, por conta da elevação da pressão intracraniana e edema em consequência da hipóxia celular. Além disso, pode sofrer com hipoestesia, que é caracterizado como a diminuição da sensação do tato, assim como um formigamento que ocorre normalmente nos membros periféricos e dor crônica. Ainda que a regeneração nervosa ocorra, pode haver a cronificação de alguns sintomas (14).

Como resposta imediata pelo cérebro é utilizado dois sistemas neuroquímicos, o Cortisol e a Norepinefrina. Além desses, outros sistemas são de suma importância para mediação desse trauma, que é o sistema do fator de liberação de corticotropina

(CRF) que é liberado mediante estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (liberado pela hipófise) que irá resultar na liberação de glicocorticoides, mediante a feedback negativo, que por sua vez são caracterizados como hormônios, sendo esses secretados na região cortical das glândulas suprarrenais, que estão envolvidas na adaptação do estresse, e em grandes funções fisiológicas (14).

Outrossim, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) age em consonância com o CRF mediando essa resposta ao estresse (25).

Alguns pacientes que passam por danos térmicos, não apresentam estado neurológico alterados, na maioria das vezes. Entretanto, uma condição pré-existente, dano respiratório ou uso de medicamentos, deve ser relatado durante avaliação médica e anamnese, reforçando assim, uma atenção para o aparato de lesão. A Escala de Coma de Glasgow pode ser usada para avaliar o estado mental do paciente, no qual utiliza medidas oculares, motoras e verbais (6).

1.3 Respostas Imunológicas

A resposta imunológica do corpo após um trauma é imediata. A fim de limpar, reparar o tecido e as células ao seu estado anterior ao trauma como pode ser observada na figura 2 (26); (27). Independente do tipo de dano haverá dois padrões moleculares distintos envolvidos. Um por sua vez, diretamente ligado aos padrões moleculares associados a patógenos “não próprios” (PAMPS), ou seja, relacionado a agentes infecciosos (bactérias, vírus e fungos), o outro está relacionado aos padrões moleculares “próprios” danos (DAMPs), ou seja, é a resposta das moléculas dentro das células que estão morrendo ou estão sendo danificadas decorrentes do trauma sofrido (28); (29); (30).

Os PAMPs e os DAMPs quando ativos podem transmitir seus sinais aos leucócitos através dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que são o TLRs, NLRs, RAGE, receptores purinérgicos ou receptores de complemento.

O corpo com o intuito de atenuar a situação estressante gera efeitos pró-inflamatório e anti-inflamatório que é controlado por quimiotaxia direcionada, liberação de citocinas (exemplo: IL-6, IL-8, IL-1Ra e IL-10), geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), fagocitose, formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e a morte de bactérias. Além disso, essa resposta do sistema imunológico é bastante imediata, que pode variar de minutos a horas posteriores ao trauma (30); (31); (32).

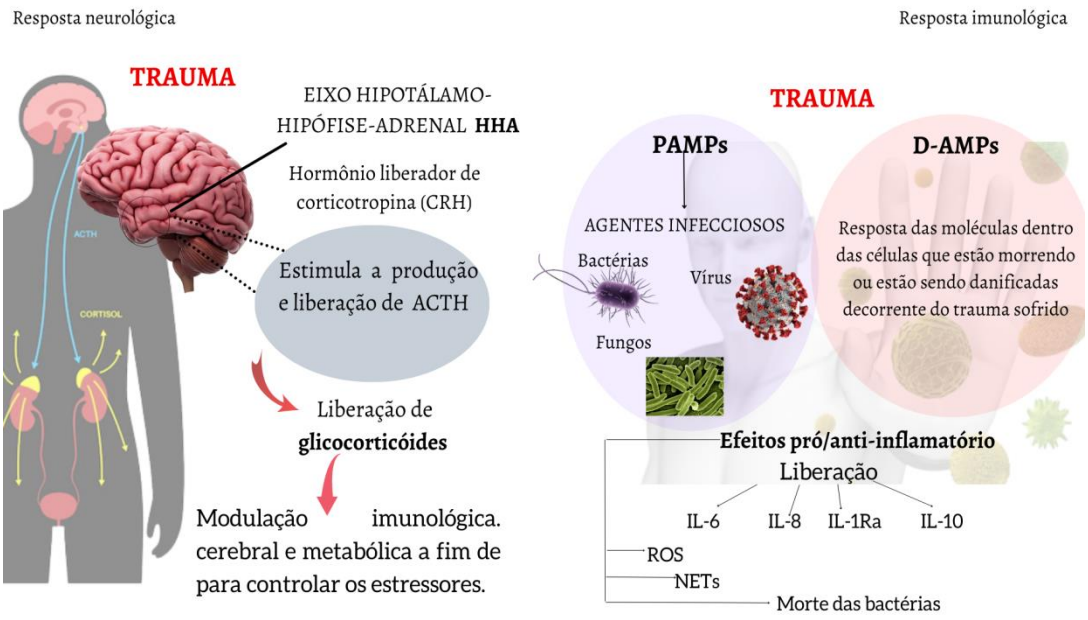

Figura 2 - Alterações fisiológicas pós-trauma (Fonte própria)

Contudo é importante ressaltar que algumas situações mais específicas, como: choque hemorrágico haverá um desequilíbrio em se tratando da resposta imune inata, que por sua vez acarretará na supressão imunológica podendo ocasionar uma coagulopatia (31).

1.4 Respostas Endócrinas

Algumas secreções endócrinas são estimuladas em pacientes vítimas de queimadura, aumentando a liberação especialmente de cortisol, catecolaminas e glucagon, consequentemente, aumentando o catabolismo. Destes, o cortisol e as catecolaminas são os mais ativos na resposta endócrina ao trauma e são os que mais causam esses efeitos (33). A catecolamina possui ação estimulante da glicogênese, lipólise e proteólise, melhora da contratilidade e força cardíaca, além de vasoconstrição das arteríolas e inibição da ação da insulina. O cortisol provoca quebra das proteínas e gorduras, elimina o potássio e retém o sódio causando um aumento do consumo muscular, edemas e delonga na cicatrização; levando a diminuição da massa muscular e perda rápida de peso pela sua condição de catabolismo proteico acentuado e balanço hidrogenado negativo (34).

O glucagon é um hormônio produzido no pâncreas com a finalidade de aumentar os níveis de glicose quando estão baixos, e ele é alterado em situações de estresse e com indivíduos queimados não é diferente. Sua função é realizada de forma direta quando eleva os níveis de glicose causando uma hiperglicemia e de forma indireta quando estimula a proteólise e lipólise (35).

.

1.5 Hipermetabolismo

A resposta do organismo pós-trauma referente ao desequilíbrio hormonal e metabólico ainda não está bem elucidado. Contudo, é sabido quem são os mediadores principais da resposta hipermetabólica depois de queimaduras superiores a quarenta por cento da área de superfície corporal total (TBSA), que são as catecolaminas e corticosteroides. Estes por sua vez, aumentam de forma exponencial seus níveis plasmáticos (cerca de 10-50 vezes) que podem perdurar por um longo período, aproximadamente 274 dias. (36); (37).

Pacientes queimados apresentam um desequilíbrio fisiológico podendo ser constatado ao analisar o grande aumento da taxa metabólica basal, do volume sistólico, do débito cardíaco, do consumo de oxigênio pelo miocárdio, do catabolismo muscular, da resistência à insulina, dentre outras alterações (36).

2 Tratamento nutricional com compostos bioativos

A pele contém camadas distintas que protegem o organismo da desidratação e dos micro-organismos, porém, ela está apta a diferentes tipos de lesões, que estimulam e acarretam as vias biológicas no esforço de resgatar a homeostasia tecidual, denominado processo de cicatrização, que além de ser um processo biológico é bastante abstruso que acaba envolvendo uma série de acontecimentos coordenada por células e eventos moleculares (38).

Em pacientes que sofrem queimaduras, ocorre o aumento do aporte protéico-calórico por conta do estímulo do hipermetabolismo. As complicações em pacientes em estado grave, como a sepse, redução dos mecanismos de defesa e perda rápida de peso, é diminuída com o suporte metabólico e nutricional adequado, além de que, esse suporte minimiza o risco de morte e déficit nutricional. Alguns nutrientes têm apresentado efeitos imunomoduladores (39).

A produção de radicais livres é resultado da fisiologia de inúmeros processos metabólicos no organismo. Para equilibrar a produção, o organismo usa alguns mecanismos de defesa, conhecidos como antioxidantes, dos quais fazem parte algumas vitaminas e minerais (40).

A produção desses radicais é aumentada em decorrência da queimadura, além disso, ela também impede os mecanismos de defesa antioxidante, com isso, leva o paciente queimado ao estresse oxidativo. A terapia nutricional deve conter substâncias que são capazes de agir contra os danos normais causados pelos resultados do processo fisiológico de oxidação no tecido, para auxiliar o tratamento e reparar a deterioração causada pelas queimaduras (40).

Os compostos bioativos são importantes no tratamento de queimaduras, por terem funções cicatrizantes, anti-inflamatórias, antimicrobiana e antioxidante, principalmente relacionada aos compostos carotenoides e fenólicos (4).

A principal função dos carotenoides na pele, que fica mais concentrado na epiderme, é protegê-la de danos, como o envelhecimento, câncer de pele, queimaduras, estresse oxidativo, além de outros fatores ambientais (41). Os fenólicos têm como principal papel, inibir e proteger o corpo de doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e processos inflamatórios (23).

2.1 Compostos bioativos

Os compostos bioativos estão presentes em vários alimentos e em diferentes quantidades, como em frutas, verduras e hortaliças, que quando ingeridas regularmente, executam ações benéficas e protetoras ao nosso organismo, auxiliando contra o estresse oxidativo (5). Esses alimentos possuem proteção contra diversos tipos de doenças, como as degenerativas e diminuição dos índices de mortalidade, pela grande propriedade de vitaminas C, E, polifenóis e carotenoides (42). Eles atuam de diferentes formas, tanto nos mecanismos fisiológicos como nos de ação. Seu potencial de óxido-redução existente em determinadas moléculas é responsável pela ação antioxidante, natural desses compostos (43).

De acordo com a RDC N° 243, de 16 de julho de 2018, as substâncias bioativas são nutrientes ou não que são ingeridos como parte de um alimento, desempenhando ação fisiológica ou metabólica no corpo humano.

Na dieta geral e cotidiana, não são ingeridas quantidades suficientes, fazendo com que, as concentrações fiquem baixas, no organismo (43).

2.2 Curcumina

Desde a antiguidade, alguns vegetais e plantas já eram usados por grande parte da população, para uso medicinal, no tratamento de várias doenças ou para diminuir as dores. Geralmente, os benefícios dessas plantas, tinha um descobrimento acidental. Atualmente, pesquisadores vêm aprimorando os mecanismos de atuação de compostos naturais, para unir-se à medicina moderna e melhorar a utilização desses compostos em fármacos (44).

Curcumina é o principal componente da cúrcuma (*Curcuma Longa L.*) conhecido popularmente como açafrão da terra. Com uma pigmentação marcante e de cor alaranjado, ela se originou ao sudeste da Ásia e na Índia. Apesar de ser muito usada na área culinária como um tipo de corante alimentar, desde a antiguidade ela apresenta atividades farmacológicas. O sistema público de saúde brasileiro, em 2009,

implementou a utilização de plantas medicinais, dentre elas, podemos encontrar a cúrcuma para a inclusão de bioativos na indústria farmacêuticas e por ser uma alternativa economicamente favorável (6).

O isolamento da curcumina foi descoberto em 1815, desde então ela vem se destacando em diversos grupos de pesquisa, em inúmeras áreas, pelas suas propriedades biológicas e físico-químicas. O fato que justifica o uso dela com o primeiro corante alimentício permitido, é o fato da sua grande conjugação eletrônica, que é encontrada no esqueleto diarileptanoide da curcumina (44).

Indícios na parte clínica tem apresentado que esse composto apresenta altas atividades contra várias doenças, como arteriosclerose, esclerose múltipla, Alzheimer, diabetes tipo 2, cicatrização de feridas, protege contra lesões hepáticas, formação de catarata, fibrose e suprime a trombose (45).

Os efeitos terapêuticos da base molecular estão conectados à sua habilidade de modular determinadas moléculas de sinalização. Além de impedir a proliferação celular e metástase, impede inúmeros executores pró-inflamatórios (45).

No estudo de BORGES, SATURNINO, CRUZ, ARAÚJO (6) foi analisado a baixa biodisponibilidade da curcumina na via oral, que pode se dar pela baixa solubilidade em água, fazendo com que ela seja pouco absorvida, além da sua rápida metabolização e eliminação do organismo humano, tornando assim, a sua aplicação na área clínica reduzida. E foi destacado que pesquisas vêm sendo feitas para traçar e incorporar estratégias de maior resistência para aumentar a biodisponibilidade desse composto, como a divisão de nanopartículas, complexos fosfolipídicos, associação a piperina e curcumina monoglucuronida.

3. Fisiologia da curcumina nas feridas e queimaduras

A curcumina é uma substância encontrada na planta tropical Curcuma Longa Linn (46). Essa substância possui efeito antioxidante agindo na captura de espécies reativas de oxigênio e provocando a quelação de íons metálicos, controlando os danos causados pelas espécies reativas e impedindo o dano oxidativo em uma molécula alvo (7), possui função inmunomoduladora que auxilia na atuação do sistema imunológico contra bactérias e fungos (46), antibacteriana apresentando ações contra vários tipos de bactérias como: Salmonella typhimurium, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus e Listeria monocytogenes (47).

O efeito protetor da utilização da curcuma na fase inflamatória é ocasionado por sua redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina- 1. Deste modo, a curcumina ao recrutar

macrófagos do tipo M2 para os tecidos adiposos brancos, auxilia no aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias que são de suma importância para resposta do organismo na fase inflamatória (48).

Seus efeitos anti-inflamatórios estão relacionados ao co-receptor da proteína de diferenciação mieloide 2-TLR 4 (TLR4-MD2) e ao receptor-gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-y). Sua ação suprime a proliferação de células musculares lisas vasculares, que ocasiona um aumento da atividade do PPAR-y para atenuar as respostas inflamatórias estimuladas pela angiotensina II (49). Ademais, a redução inflamatória tem relação com a competição com LPS mediante ligação ao MD2, inibindo assim o complexo de sinalização TLR4-MD2 (50).

Ademais, a curcumina possui capacidades imunomodulatória advinda de sua relação não só com os componentes celulares, como linfócitos B e T, células dendríticas, macrófagos, mas também com componentes que estão inseridos nos processos inflamatórios, como citocinas e vários fatores de transcrição (51).

Foi descoberto que a curcumina interfere de duas formas a função imunomoduladora, primeiro inibindo a função das células dendríticas (DCs), segundo interferindo na maturação das DCs mieloides. Por conseguinte, esses feitos sugerem que a diminuição de CD80 e CD86, duas proteínas de membrana co-working que contribuem para estimular a ativação de células T e perda na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-12) devido à inibição da MAPK (Ativação de Proteína Quinase Ativada por Mitogênio) e translocação de NF-κB (fator nuclear kappa B) (51).

Ademais, a curcumina se tornou um fitoterápico no tratamento de feridas (52), sendo capaz de auxiliar na proliferação celular, inativar as espécies reativas de oxigênio, diminuir a peroxidação lipídica, promover a síntese e manutenção do colágeno e ajudar na biossíntese da matriz extracelular (53).

Para tratar feridas, ela foi inserida em um sistema de hidrogel, que possibilitou o aumento da organização do colágeno, melhorando então a eficiência da contração da ferida, ajudando no processo de cicatrização sem formação de cicatrizes e incorreções secundárias desse processo. Um estudo realizado por SHEFA, SULTANA, PARK, LEE, GWON, LEE (8) (2020) mostrou resultados satisfatórios do efeito da curcumina em feridas por queimadura, pois mostrou uma liberação sustentada dessa substância e melhora em sua biodisponibilidade, acelerando o processo de cicatrização dessas feridas.

As maiores causas de feridas crônicas não cicatrizadas são as inflamações se os danos oxidativos, necessitando uso de agentes anti-inflamatórios e antioxidantes, a curcumina vem sendo usada nesse propósito, mas estudos mostram dificuldades no seu uso pela baixa solubilidade aquosa, com isso, têm sido estudados vários métodos e modulações para sua aplicação como emulsões, fibras, hidrogéis e nanoformulações, buscando desenvolver a maneira mais fácil e eficaz de distribuição da curcumina em locais com ferimento (54).

3.1 Biodisponibilidade da curcumina

Apesar de a curcumina ser uma célula de fácil aquisição, uma das maiores dificuldades sobre o uso da curcumina na área clínica é a sua baixa biodisponibilidade por via oral, sendo também um agente pouco absorvido por conta da sua baixa solubilidade em água, impossibilitando sua administração intravenosa; a metabolização da curcumina acaba sendo significativamente reduzida e/ou inativada pelo fígado antes de alcançar a circulação sistémica por haver presença de sítios lábeis (44).

Apesar de sua rápida metabolização, má absorção e rápida eliminação, a curcumina vem mostrando baixa toxicidade e boa aceitabilidade para o uso em humanos, demonstrando ser cada vez mais segura sua administração (55) (56).

Como sua baixa biodisponibilidade reduz sua eficácia terapêutica, estão sendo testadas e estudadas estratégias para aumentá-la, uma das mais comuns é o uso de adjuvantes, que impedem sua biotransformação, sendo a piperina a mais utilizada. (56) (57).

Conclusão

Os pacientes que sofrem queimaduras são acometidos com complicações necessitando de um grande aporte de nutrientes, antioxidantes e demais nutrientes. A cúrcuma apesar de possuir efeito antioxidante, anti-inflamatório possui uma baixa biodisponibilidade, ou seja, seria necessário que sua administração fosse realizada em consonância com alguns adjuvantes para aumentar sua biodisponibilidade e assim conseguir uma boa absorção pelo organismo. Ademais, alguns estudos vêm demonstrando uma boa resposta da utilização da cúrcuma no tratamento de pacientes queimados, porém se fazem necessários mais estudos para que sua utilização na prática clínica seja recomendada.

Referências

1. MEHRABANI D, FARJAM M, GERAMIZADEH B, TANIDEH N, AMINI M, & PANJEHSHAHIN, MR (2015). O efeito cicatrizante da curcumina em queimaduras em ratos. Revista Mundial de Cirurgia Plástica , 4 (1), 29-35)

2. BISCEGLI TS, BENATI LD, FARIA RS, BOEIRA TR, CID FB, GONSAGA RAT. Perfil de crianças e adolescentes internados em Unidade de Tratamento de Queimados do interior do estado de São Paulo. Revista Paulista de Pediatria, v. 32, p. 177-182, 2014.

3. TANIDEH N, HADDADI MH, ROKNI-HOSSEINI MH, HOSSIENZADEH M, MEHRABANI D, SAYEHMIRI K, KOOHI-HOSSIENABADI O. O efeito curativo de scrophularia striata em queimaduras experimentais infectadas com pseudomonas aeruginosa em ratos. World J Plast Surg. 2015 Jan;4(1):16-23. PMID: 25606472; PMCID: PMC4298860

4. BERTOLINO J, FERREIRA K, MASCARENHAS L, OLIVEIRA L, VULCANI V. APLICABILIDADE DO ÓLEO DE PEQUI NA CICATRIZAÇÃO. Enciclopédia Biosfera. 30 de junho de 2019;16(29):229–43.

5. BOMFIM MP, LIMA GPP, VIANELO F, JOSÉ ARS. Caracterização dos compostos bioativos em frutas e hortaliças adquiridas no comércio de Padova – Itália. Revista Iberoamericana de Tecnología Postcosecha, vol. 18, núm. 2, pp. 82-92, 2017. Asociación Iberoamericana de Tecnología Postcosecha,

6. BORGES J, SATURNINO K, CRUZ V, ARAÚJO E. . (2019). AÇÃO ANTIOXIDANTE DA CURCUMINA (CURCUMA LONGA L.) NA INJÚRIA DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO TECIDUAL. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, 16(29).

7. REZAII M, ORYAN S, JAVERI A. Curcumin nanoparticles incorporated collagen-chitosan scaffold promotes cutaneous wound healing through regulation of TGF-β1/Smad7 gene expression. Mater Sci Eng C. 2019;98:347–57.

8. SHEFA AA, SULTANA T, PARK MK, LEE SY, GWON J-G, LEE B-T. Curcumin incorporation into an oxidized cellulose nanofiber-polyvinyl alcohol hydrogel system promotes wound healing. Mater Des 2020;186:108313.

9. JESCHKE MG, VAN BAAR ME, CHOUDHRY MA, CHUNG KK, GIBRAN NS & LOGSETTY S. (2020). Lesão por queimadura. Revisões da natureza. Primers de doença , 6 (1), 11. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5

10. MORAES ACSMC, SANTOS NS, MARTIRES PC. Amplitude de movimento e sua interferência na capacidade funcional de pacientes com sequelas de queimaduras. Revista Brasileira de Queimaduras. 2016;15(4):261–6.

11. JUNIOR LPM, ANDRADE MC DE, GOES AMO. Perfil epidemiológico de vítimas de queimadura internadas em hospital de trauma na região Norte do Brasil. Revista Brasileira de Queimaduras. 2018;17(1):28-33.

12. CRUZ BF, CORDOVIL PBL, BATISTA KNM. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. Revista Brasileira de Queimaduras. 2012;11(4):246-250

13. VIEIRA, V. L. M.; AQUINO, D. W.; SIQUEIRA, L. F.; DA SILVA, J. V. S.; ZANATTA, T. G.; BENDER, C. L.;DA SILVA, Y. P.; D'ARISBO, A. W.A média de permanência hospitalar por queimaduras e sua relação com as despe sas hospitalares no brasil: uma análise epidemiológica da última década. Revista Brasileira de Queimaduras. 2021;20(Supl):0

14. LOPES DC, FERREIRA ILG, ADORNO J. Manual de queimaduras para estudantes. 2021.

15. FEIJÓ ACSDM, DE ALBUQUERQUE BC, HMIGNONI ISP, PEREIRA M JL, BAUNGRATZ MM, DA SILVA R. (2013). Análise das causas de morte em uma unidade de queimados do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), de janeiro de 1991 a dezembro de 2012. Revista Brasileira de Queimaduras, 12(3), 153-158.

16. World Health Organization (WHO). Fact sheet on burns. [Internet] 2018. [Access Set 22, 2021]. Disponível em: > https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns<.

17. DALLA-CORTE LDM, FLEUR BAG, HUANG M, ADORNO J, MODELLI ME DS. (2019). Perfil epidemiológico de vítimas de queimaduras internadas em uma unidade no Distrito Federal do Brasil. Revista Brasileira de Queimaduras, 10-15.

18. MORAIS IH, DAGA H, PRESTES M. A. Crianças queimadas atendidas no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba: perfil epidemiológico. Revista brasileira de queimaduras, v. 15, n. 4, p. 256-260, 2016.

19. PORTER C, TOMPKINS RG, FINNERTY CC, SIDOSSIS LS, OSCAR E, SUMAN OE, HERNDON DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. The Lancet, v. 388, n. 10052, p. 1417-1426, 2016.

20. STEIN MHS, BETTINELLI RD, VIEIRA BM. Terapia nutricional em pacientes grandes queimados-uma revisão bibliográfica. Revista Brasileira de Queimaduras, v. 12, n. 4, p. 235-244, 2013.

21. WILLIAMS F. N, HERNDON D. N, SUMAN O. E, LEE J. O, NORBURY W. B, BRANSKI L. K, MLCAK R. P, JESCHKE M. G. Changes in cardiac physiology after severe burn injury. Journal of burn care & research, v. 32, n. 2, p. 269-274, 2011.

22. KULP GA, HERNDON DN, LEE JO, SUMAN OE, JESCHKE ME. Extent and magnitude of catecholamine surge in pediatric burned patients. Shock (Augusta, Ga.), v. 33, n. 4, p. 369, 2010.

23. ROCHA WS, LOPES RM, DA SILVA DB, VIEIRA RF, SILVA JP, AGOSTINI-COSTA TS. Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do serrado. Revista brasileira de fruticultura. v. 33, n. 4, p. 1215-1221, Jabotical - SP, 2011

24. NILSEN AS, BLIX I, LEKNES S, EKEBERG Ø, SKOGSTAD L, ENDESTAD T, ØSTBERG B, HEIR T. Brain Activity in Response to Trauma-specific, Negative, and Neutral Stimuli. A fMRI Study of Recent Road Traffic Accident Survivors. Frontiers in Psychology [Internet]. 2016 [citado 20 de abril de 2022];7. Disponível em: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.01173

25. PERVANIDOU P, CHROUSOS GP. Chapter 5 - Neuroendocrinology of Post-Traumatic Stress Disorder. Em: Martini L, organizador. Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2010 [citado 20 de abril de 2022]. p. 149–60. (Neuroendocrinology; vol. 182). Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612310820059

26. BILLIAR TR, VODOVOTZ Y. Time for trauma immunology. PLoS medicine, v. 14, n. 7, p. e1002342, 2017.

27. NETEA MG, BALKWILL F, CHONCHOL M, COMINELLI F, DONATH MY, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, GOLENBOCK D, GRESNIGT MS, HENEKA MT, HOFFMAN HM, HOTCHKISS R, JOOSTEN LA, KASTNER D, KORTE M, LATZ E, LIBBY P, MANDRUP-POULSEN T, MANTOVANI A, MILLS KH, NOWAK KL, O'NEILL LA, PICKKERS P, POLL TDD, RIDKER PM, SCHALKWIJK J, SCHWARTZ DA, SIEGMUND B, STEER CJ, TILG H, VAN DER MEER JWM, VAN DE VEERDONK FL, DINARELLO CA. A guiding map for inflammation. Nature immunology, v. 18, n. 8, p. 826-831, 2017.

28. QIANG X, YANG WL, WU R, ZHOU M, JACOB A, DONG W, KUNCEWITCH M, JI Y, HANG H, WANG H, FUJITA J, NICASTRO J, COPPA GF, TRACEY KJ , WANG P. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) triggers inflammatory responses in hemorrhagic shock and sepsis. Nature medicine, v. 19, n. 11, p. 1489-1495, 2013.

29. ZHAO H, KILGAS S, ALAM A, EGUCHI S, MA D. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury. Critical care medicine, v. 44, n. 5, p. 1000-1012, 2016.

30. HUBER-LANG M, LAMBRIS JD, WARD PA. Innate immune responses to trauma. Nature immunology, v. 19, n. 4, p. 327-341, 2018.

31. TIMMERMANS K, KOX M, VANEKER M, BERG MVD, JOHN A, AARHOVEN AV, HOEVEN HVD, SCHEFFER GJ, PICKKERS P. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. Intensive care medicine, v. 42, n. 4, p. 551-561, 2016.

32. HAZELDINE J, NAUMANN DN, TOMAN E, DAVIES, BISHOP DRB, SU Z, PHAMPSON P, DINSDALE R J, CROMBIE N, DUGGAL NA, HARRISON P, BELLI A, LORD JM. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: A prospective cohort study. PLoS medicine, v. 14, n. 7, p. e1002338, 2017.

33. KREPSKA A, HASTINGS J, ROODENBURG O. The metabolic and endocrine response to trauma. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, v. 18, n. 8, p. 414-417, 2017.

34. DE OLIVEIRA NOVAIS A.R, DIAS BRITO R.R, YAMANISHI V.F, DE JESUS GONÇALVES A.N, FERNANDES B.K.R, PAIVA M.P & DE MIRANDA MATEUS L.M (2021). Resposta endócrino metabólica: revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, 7(10), 97516-97522

35. BADOIU SC, MIRICESCU D, STANESCU-SPINU II, RIPSZKY TOTAN A, BADOIU SE, COSTAGLIOLA M, GREABU M. Metabolismo da glicose em queimaduras — o que acontece? Int. J. Mol. Sci. 2021 , 22 , 5159. https://doi.org/10.3390/ijms22105159.

36. WILLIAMS F.N, HERNDON D.N. Metabolic and endocrine considerations after burn injury. Clinics in plastic surgery, 44(3), 541-553, 2017.

37. GAUGLITZ GG, MMS MMD, WILLIAMS FN, FELICIA N. Hypermetabolic response to moderate-to-severe burn injury and management. UpToDate–Wolters Kluwer, last updated May, v. 16, 2019.

38. PEREIRA RF, BÁRTOLO PJ. Traditional therapies for skin wound healing. Advances in wound care (New Rochlle). 1;5(5):208-229. 2016

39. SERRA MCVF, SACRAMENTO ALC, COSTA LM, RAMOS PB, GUIMARÃES JÚNIOR LM. Tratamento nutricional em pacientes queimados. Revista Brasileira de queimados. V. 10, n. 3, p. 93-95, Rio de Janeiro, 2011.

40. MARIUZZA SA, MACHADO L, SCHWENGBER VP, GONÇALVES JS. terapia nutricional na recuperação de pacientes com queimaduras graves. Revista Destaques acadêmicos. V. 12, n. 3, p. 318-328, lajeado-SC, 2020

41. SILVA NFB, FERREIRA JVS, COSTA BAM, PORTO ALM, OLIVEIRA VM. Carotenoides e suas bioatividades: uma mini-revisão focada nas fontes aquáticas. Ciagro 2020. Recife-PE, 2020.

42. LIMA A, OLIVEIRA E SILVA AM, TRINDADE RA, TORRES RP, MANCINI-FILHO J. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi. Revista brasileira de fruticultora. V. 29, n. 3, p. 695-698. Jaboticabal- SP, 2007

43. BASTOS D, ROGERO M, ARÊAS JA. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. São Paulo-SP, 2009.

44. SUETH-SANTIAGO V, MENDES-SILVA GP, DECOTÉ-RICARDO DD, DE LIMA MEF. CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS. Química Nova [online]. 2015, v. 38, n. 4 [Acessado 3 Outubro 2021], pp. 538-552. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>. ISSN 1678-7064.

45. SCHOLZE AFM. Biodisponibilidade da curcumina. Revista brasileira de nutrição clínica funcional. n.60, p. 20-24. 2014.

46. MAHMUD MM, ZAMAN S, PERVEEN A, JAHAN RA, ISLAM MF, ARAFAT MT. Controlled release of curcumin from electrospun fiber mats with antibacterial activity. J Drug 83 Deliv Sci Technol 2020;55:101386. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101386

47. MOGHADAMTOUSI SZ, ABDUL KADIR H, HASSANDARVISH P, TAJIK H, SAZALY ARS, KEIVAN ZK. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. Biomed Res Int, v. 2014, p. 1-12, 2014.

48. BARCHITTA M, MAUGERI A, FAVARA G, MAGNANO SAN LIO R, EVOLA G, AGODI A, BASILE G. (2019). Nutrição e cicatrização de feridas: uma visão geral com foco nos efeitos benéficos da curcumina. Revista Internacional de Ciências Moleculares , 20 (5), 1119.

49. LI HY, YANG M, LI Z, MENG Z. A curcumina inibe a inflamação induzida pela angiotensina II e a proliferação de células musculares lisas vasculares de ratos, elevando a atividade do PPAR-γ e reduzindo o estresse oxidativo. Int. J. Mol. Med. 2017 , 39 , 1307-1316.

50. ZHANG Y, LIU Z, WU J, BAI B, CHEN H, XIAO Z, LIANG G. (2018). Novos inibidores de MD2 derivados da curcumina com atividade anti-inflamatória melhorada. Jornal Europeu de Química Medicinal , 148 , 291-305.

51. CATANZARO M, CORSINI E, ROSINI M, RACCHI M, LANNI C. (2018). Imunomoduladores inspirados na natureza: uma revisão sobre curcumina e equinácea. Moléculas , 23 (11), 2778.

52. TONG WY, ABDULLAH AYKB, ROZMAN NASB, WAHID MIAB , HOSSAIN S,RING L, LAZIM Y, TAN WN. Antimicrobial wound dressing film utilizing cellulose nanocrystal as drug delivery system for curcumin. Cellulose 2018;25:631–8.

53. PANCHATCHARAM M, MIRIYALA S, GAYATHRI VS, SUGUNA L. Curcumin improves wound healing by modulating collagen and decreasing reactive oxygen species. Mol Cell Biochem 2006;290:87–96.

54. MOHANTY C, SAHOO SK. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. Drug Discov Today 2017;22:1582–92.

55. DUDHATRA GB, MODY SK, AWALE MM, PATEL HB, MOD CM, KUMAR A, KAMANI DR, CHAUHAN BN, (2012). A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers. The Scientific World Journal, *2012*, 637953. https://doi.org/10.1100/2012/637953

56. GUPTA SC, PATCHVA S., KOH W, AGGARWAL BB, (2012). Descoberta da curcumina, componente da especiaria dourada, e suas milagrosas atividades biológicas. Farmacologia e fisiologia clínica e experimental , *39* (3), 283-299. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x

57. ZHOU H, BEEVERS CS, HUANG S. Targets of curcumin. Curr Drug Targets, v. 12, n. 3, p. 332–347, 2012.

Preparação do manuscrito

A Revista disponibiliza o seguinte template para o artigo: [Template]

As páginas deverão ter numeração personalizada a partir da folha de rosto (que deverá ser numerada com o número 1). O papel deverá ser de tamanho A4, com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5 cm), esquerda e direita (no mínimo 3 cm), preparado em espaço entrelinhas 1,5, com fonte Arial 11. O arquivo deverá ser gravado em editor de texto similar à versão 2010 do Word.

Recomenda-se com vigor que o(s) autor(es) busque(m) assessoria linguística profissional (revisores e/ou tradutores certificados em língua portuguesa e inglesa) antes de submeter(em) originais que possam conter incorreções e/ou inadequações morfológicas, sintáticas, idiomáticas ou estilísticas.

O texto deverá contemplar o número de palavras de acordo com a categoria do artigo.

Incluso na página de rosto

1. Título completo em português:
    - deverá ser conciso e evitar palavras desnecessárias e/ou redundantes,
    - sem abreviaturas e siglas ou localização geográfica da pesquisa.
2. Sugestão obrigatória de título abreviado para cabeçalho, que não exceda quarenta caracteres (incluindo espaços), escrito em português (ou espanhol) e inglês.
3. Título completo em inglês, compatível com o título em português.
4. Nome de cada autor, por extenso (não abreviar os prenomes), e o número do registro ORCID®.
5. Informação dos dados da titulação acadêmica dos autores (se é mestre, doutor etc.), da filiação institucional atual (somente um vínculo por autor) em três níveis, (ex: Universidade, Faculdade, Programa, Centro, Escola, Departamento) sem abreviaturas ou siglas, além da cidade, do estado e do país.
6. Indicação do autor de correspondência que deverá se basear no maior grau de titulação, com o endereço completo da instituição a qual ele está vinculado.
7. Informações do telefone e e-mail de todos os autores.
8. Informações explícitas da contribuição de cada um dos autores no artigo, em texto corrido de até quatro linhas;

1. Informações que apontem se o artigo é oriundo de Dissertação ou Tese, indicando o título, autor, universidade e ano da publicação.

10. Informações que apontem se o artigo já foi submetido a alguma plataforma de Preprints. Em caso positivo, informar o nome do repositório e a referência completa do artigo.
11. Indicar os seguintes itens:
    - Categoria do artigo;

- Área temática;
- Quantidade total de ilustrações (tabelas, quadros e figuras);
- Quantidade total de palavras (de acordo com a categoria do manuscrito).

Poderá ser inclusa a nota de rodapé contendo apoio financeiro e o número do processo e/ou edital, assim como agradecimentos pela colaboração de colegas e técnicos, em parágrafo de no máximo três linhas.

Observação: Esta seção deverá ser a única parte do texto com a identificação dos autores, e outros tipos de notas não serão aceitos (exceto em tradução de citações).

Resumo

O resumo deverá conter no mínimo 150 palavras e no máximo 250. Não é permitido o uso de siglas, abreviaturas ou citações. Ele deverá ser estruturado em: Objetivo, Método, Resultados e Conclusão (exceto nos artigos de revisão).

Além disso, deverá conter de três a seis palavras-chave ou descritores, e elas devem estar presentes nos tesauros da área, a saber:

Ciência da Saúde - DeCS (Bireme) e/ou MeSH (PubMed)

É recomendado que as palavras-chave indicadas não estejam presentes no título.

Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do abstract em inglês.

Texto

O texto de todo trabalho submetido à publicação deverá ter uma organização clara e concisa.

Com exceção dos manuscritos apresentados como Revisão, Comunicação, Nota Científica e Ensaio, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para textos científicos:

Introdução: deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema, e que destaque sua relevância. Ela não deve ser extensa, exceto em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

Métodos: essa seção deve conter uma descrição clara e sucinta do método empregado, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, incluindo: procedimentos adotados; universo e amostra; instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação e tratamento estatístico.

Em relação à análise estatística, os autores devem demonstrar que os procedimentos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$) devem ser mencionados.

Deve ser informado que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética credenciado, junto com o Conselho Nacional de Saúde, e fornecido o número do processo.

Ao relatar experimentos com animais, deve ser indicado se as diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais – ou se qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório –, foram seguidas.

Resultados: sempre que possível, os resultados que forem apresentados em tabelas, quadros ou figuras, devem, além de seguirem os padrões da revista, serem elaborados de forma autoexplicativa e com análise estatística.

Discussão: deve ser explorado, de forma adequada e objetiva, os resultados discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

Conclusão: deve ser apresentado as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicado as formas de continuidade do estudo. **Não serão aceitas citações bibliográficas nessa seção**.

Agradecimentos: podem ser registrados agradecimentos em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a: 1) indivíduos que prestaram efetiva colaboração ao trabalho, embora não preencham os requisitos de autoria, [explicitar o motivo, por exemplo: revisão crítica do manuscrito, coleta de dados etc.]. É obrigatório o envio da permissão expressa dos nomeados. 2) podem ser incluídos agradecimentos a instituições que apoiaram a pesquisa.

Abreviaturas e siglas: deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do significado, por extenso, quando citadas pela primeira vez no texto. Elas não devem ser usadas no título e no resumo.

Citações e Referências de acordo com o estilo Vancouver

As citações e referências devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, conforme o estilo Vancouver. Em referências com até seis autores, todos devem ser citados. Em referências com mais de seis autores, deve-se citar os seis primeiros e depois incluir a expressão et al.

A editoria estima referências contemporâneas que dialoguem com a comunidade científica atual, por isso sugere que a atualidade das referências seja de no mínimo 80% dos últimos cinco anos e **oriundas de revistas indexadas** e 20% dos últimos dois anos. **Recomenda-se que evite** citações à livros.

Não serão aceitas citações/referências de **monografias** de conclusão de curso de graduação, **de trabalhos** de Congressos, Simpósios, Workshops, Encontros, entre outros, e de **textos não publicados** (aulas, palestras etc.).

Se um trabalho em fase de publicação, de autoria de um dos autores do manuscrito e/ou de outras fontes, for citado (ou seja, um artigo *in press*), é **obrigatório** o envio da cópia da carta de aceitação (artigo já aprovado com previsão de publicação) da revista que publicará o referido artigo. **Caso contrário, a citação/referência será excluída**.

Se dados não publicados obtidos por outros pesquisadores forem citados pelo manuscrito, será necessário incluir uma carta de autorização dos autores autorizando o uso de tais dados.

Quando o documento citado possuir número do DOI (*Digital Object Identifier*), tal número deverá ser informado, dispensando a data de acesso do conteúdo (vide exemplos de material eletrônico). Deverá ser utilizado o prefixo: **https://doi.org/**...

Citações no texto deverão ser numeradas progressivamente na ordem em que aparecem no texto, em algarismos arábicos, dentro de colchetes após a citação, (exemplo: [1], [2], [3]), e devem constar na lista de Referências.

A exatidão e a adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo são de responsabilidade do autor. Todos os trabalhos citados no texto deverão ser listados na seção de Referências.

Exemplos de referências

As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

Artigos de periódicos

Canuto JMP, Canuto VMP, Lima MHA, Omena ALCS, Morais TML, Paiva AM, *et al*. Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/aids. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59(1):34-41.

Organização como autor

Organização Mundial da Saúde. Tabagismo & saúde nos países em desenvolvimento. Genebra: Organização, 2003 [cited 2019 Nov 15]. Available from: http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=publicacoes&link=tabagismo_saude.pdf

Artigo com mais de seis autores da Internet

Fuermaier ABM, Tucha L, Janneke K, Weisbrod M, Lange KW, Aschenbrenner S, *et al*. Effects of methylphenidate on memory functions of adults with ADHD.s Appl Neuropsychol Adult. 2017 [cited 2017 May 15];24(3):199-211. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2015.1124108

Artigo com o número de DOI

Lazarini FM, Barbosa DA. Intervenção educacional na Atenção Básica para prevenção da sífilis congênita. Rev Latino-Am Enferm. 2017; 25:e2845. https://doi.org/10.1590/1518-8345.1612.2845

Livro

Damiani D. Endocrinologia na prática pediátrica. 3th ed. Barueri: Manole; 2016.

Livro em suporte eletrônico

Baranoski MCR. A adoção em relações homoafetivas. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [cited 2017 May 25]. Available from: http://books.scielo.org/id/ym6qv

Capítulos de livros

Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. Parte 4: nutrientes, genômica nutricional e relação saúde-doença. In: Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. Genômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular. Barueri: Manole; 2015.

Capítulo de livro em suporte eletrônico

Baranoski MCR. Cidadania dos homossexuais. In: Baranoski MCR. A adoção em relações homoafetivas. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [cited 2017 May 25]. Available from: http://books.scielo.org/id/ym6qv

Dissertações e teses

Agena F. Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.

Texto em formato eletrônico

Loss S. Nutrição enteral plena vs hipocalórica no paciente crítico. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; 2017 [cited 2017 May 25]. Available from: www.sbnpe.com.br/news-braspen/atualizacao-em-tn/nutricao-enteral-plena-vs-hipocalorica-no-paciente-critico

Dados/artigos em repositórios

Appel AL, Albagli S. The adoption of Article Processing Charges as a business model by Brazilian Open Access journals [dataset]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jun 25]. Zenodo. 2019. 1 data set (3CSV, 2XLSX, 1TXT files). http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2555317

Programa de computador

Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados. Dietwin: software de nutrição. Porto Alegre: Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados Ltda; 2017.

QSR Internacional. nVIVO. Version 10.0 for Windows [software]. Melbourne, Australia; 1999-2014.

Documentos eletrônicos institucionais

Organização Mundial da Saúde. Tabagismo & saúde nos países em desenvolvimento. Genebra: Organização, 2003 [cited 2019 Nov 15]. Available from: http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=publicacoes&link=tabagismo_saude.pdf

Para outros exemplos, recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver): <http://www.icmje.org>. <https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html>

Ilustrações

São consideradas ilustrações todo e qualquer tipo de tabela, figura, gráfico, desenho, esquema, fluxograma, fotografia, mapa, organograma, diagrama, planta, quadro, retrato etc., que servem para ilustrar os dados da pesquisa.

É imprescindível a informação do local e ano do estudo para artigos empíricos. Não é permitido que figuras representem os mesmos dados de tabelas ou dados já descritos no texto.

A revista admite até cinco figuras no total, que contemple qualquer nomenclatura citada.

O autor se responsabiliza pela qualidade das ilustrações (acima de 600 dpi), que deverão permitir redução sem perda de definição e possuir 16 cm de largura, no máximo.

Gráficos e desenhos deverão ser gerados em programas de desenho vetorial (Microsoft Excel, Corel Draw, Adobe Illustrator etc.), acompanhados de seus parâmetros quantitativos, em forma de tabela e com nome de todas as variáveis.