



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

Caroline Santos Sotero

Suplementação de glutamina em pacientes críticos: benefícios e desafios
clínicos – Uma Revisão Integrativa

RIO DE JANEIRO
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

Caroline Santos Sotero

Suplementação de glutamina em pacientes críticos: benefícios e desafios
clínicos – Uma Revisão Integrativa

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro como requisito parcial
para obtenção de título Bacharelado em
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros

RIO DE JANEIRO

2024

Caroline Santos Sotero

Suplementação de glutamina em pacientes críticos: benefícios e desafios
clínicos – Uma Revisão Integrativa

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro como requisito parcial
para obtenção de título Bacharelado em
Nutrição.

Data da aprovação: 23/08/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Orientador

Prof(a). Dr(a). Nathalia Ferreira Antunes de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof(a). Dr(a). Elisabete Queiroz Caldeira
Universidade Veiga de Almeida

AGRADECIMENTOS

Início os meus agradecimentos à Deus, por ser meu refúgio seguro e minha fonte inesgotável de inspiração em cada etapa desta jornada;

Agradeço aos meus pais, Denilson e Kátia, por possibilitarem essa trajetória até aqui, sempre me dando todo apoio necessário para a minha aprendizagem e realização desse sonho;

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao meu companheiro, Caique. Sua crença inabalável no meu potencial e seu incentivo constante foram fundamentais para que eu iniciasse essa jornada acadêmica. Sua confiança em mim e seu apoio incondicional foram essenciais para a concretização deste trabalho;

Agradeço aos meus familiares e amigos, que sempre torceram e me apoiaram, mesmo que de longe, fornecendo motivação para que eu me tornasse uma profissional de excelência;

Agradeço às minhas amigas da faculdade, em especial, Cristiane, pela amizade e pela parceria, sempre uma aprendendo com a outra, do início ao fim dessa trajetória. Pelos momentos de alegria, de choro, com toda certeza, você me ajudou a superar alguns obstáculos a frente desse curso;

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à Prof^a. Dr^a. Lúcia Rodrigues. Sua paixão pelo ensino é evidente em cada aula ministrada e sua dedicação aos alunos é inspiradora. Agradeço imensamente pelos valiosos ensinamentos e pela oportunidade de atuar como sua monitora;

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr Carlos Magno, por toda paciência e presteza ao longo desse período. Muito grata por ter aceitado me orientar na elaboração deste trabalho;

Por fim, agradeço à toda família Nutrição UNIRIO, pela recepção, pelo grande aprendizado e por ter sido minha segunda casa ao longo desses anos. Muita gratidão!

RESUMO

SOTERO, Caroline Santos. **A suplementação de glutamina em pacientes críticos: benefícios e desafios clínicos – Uma Revisão Integrativa**. 41p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) – Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Pacientes críticos evidenciam estados catabólicos associados a altos níveis de estresse oxidativo, degradação proteica, depleção de antioxidantes, comprometimento da função da barreira intestinal e imunossupressão, o que leva ao consumo elevado de glutamina. A glutamina é um aminoácido importante no organismo humano quando este está sob estresse, também sendo um elemento eficaz no controle da imunidade nesses pacientes e na diminuição dos quadros de morbidade e mortalidade. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo discutir os efeitos da suplementação de glutamina em pacientes críticos. Este estudo de revisão integrativa foi conduzido entre junho de 2023 e março de 2024. A pesquisa na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores suplementação, glutamina e paciente crítico, abrangendo o período de 2014 a 2024, com publicações em português, inglês e espanhol. Inicialmente, a busca resultou em 234 estudos. Após as etapas de identificação e seleção, foram selecionados artigos completos e originais que continham os termos relevantes nos títulos ou resumos. Ao todo, foram selecionadas 1420 pessoas a partir dos artigos estudados, com períodos de suplementação variando de 4 a 50 dias e doses entre 0,05 e 0,65 g/kg/dia. Apesar das variações no tempo de suplementação, na quantidade e na via de administração, os resultados sugerem um papel benéfico da glutamina. Embora o número de estudos sobre a administração de glutamina em pacientes críticos seja limitado, observa-se que a suplementação resultou em uma melhora do estado nutricional, do sistema imunológico e nos quadros de morbidade e mortalidade. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos com um número maior de participantes e protocolos uniformes para permitir recomendações mais assertivas.

Palavras-chave: Suplementação; Pacientes críticos; Glutamina.

ABSTRACT

SOTERO, Caroline Santos. **Glutamine supplementation in critically ill patients: benefits and clinical challenges - An Integrative Review.** 41p. Monograph (Graduation in Nutrition) – Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Critically ill patients show catabolic states associated with high levels of oxidative stress, protein degradation, antioxidant depletion, impaired intestinal barrier function, and immunosuppression, which leads to high glutamine intake. Glutamine is an important amino acid in the human body when it is under stress, and it is also an effective element in controlling immunity in these patients and reducing morbidity and mortality. Therefore, the present study aimed to discuss the effects of glutamine supplementation in critically ill patients. This integrative review study was conducted between June 2023 and March 2024. The literature search was carried out in the PubMed and Google Scholar databases, using the descriptors supplementation, glutamine, and critically ill patient, covering the period from 2014 to 2024, with publications in Portuguese, English, and Spanish. Initially, the search resulted in 234 studies. After the identification and selection stages, complete and original articles that contained the relevant terms in the titles or abstracts were selected. In all, 1420 people were selected from the articles studied, with supplementation periods ranging from 4 to 50 days and doses between 0.05 and 0.65 g/kg/day. Despite variations in supplementation time, amount, and route of administration, the results suggest a beneficial role for glutamine. Although the number of studies on glutamine administration in critically ill patients is limited, it is observed that supplementation resulted in an improvement in nutritional status, immune system, and morbidity and mortality. However, more clinical trials with a larger number of participants and uniform protocols are needed to allow for more assertive recommendations.

Keywords: Supplementation; Critically ill patients; Glutamine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG – Adenocarcinoma Gástrico

ASG-PPP – Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente

ASPEN – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.

AVE – Acidente Vascular Encefálico

BRASPEN – Associação Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

L-GLN – Glutamina

RNA – Ácido Ribonucleico

RT– Radioterapia

SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SPC – Suplementação de Glutamina Parenteral

SFMO – Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Descritores do estudo	19
QUADRO 2	Critérios para seleção dos artigos científicos	19
QUADRO 3	Cruzamento realizado com descritores não controlados, nas plataformas PubMed e <i>Google Acadêmico</i>	20
QUADRO 4	Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o autor, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões	22

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	10
2.REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 PACIENTES CRÍTICOS E SUAS ESPECIFICIDADES	13
2.2 PACIENTES CRÍTICOS E SUAS NECESSIDADES NUTRICIONAIS	15
2.3 A GLUTAMINA	17
2.4 O USO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA EM PACIENTES CRÍTICOS	19
3.JUSTIFICATIVA.....	21
4.OBJETIVOS.....	22
4.1 GERAL	22
4.2 ESPECÍFICOS.....	22
5.METODOLOGIA	23
6.RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
7.CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes críticos são aqueles que apresentam condições de saúde graves e instáveis, frequentemente necessitando de cuidados intensivos contínuos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Esses pacientes podem piorar seu quadro rapidamente devido à gravidade de suas doenças, como infecções severas, insuficiência de múltiplos órgãos ou traumas extensos (Vincent e Singer, 2010).

Durante o estado crítico ocorrem diversas alterações fisiológicas, incluindo desequilíbrios metabólicos, hemodinâmicos e respiratórios, além de uma resposta inflamatória exacerbada. A complexidade e a gravidade dessas condições exigem um atendimento preciso e assertivo da equipe clínica, tanto medicamentoso quanto nutricional, para estabilizar o paciente, minimizar danos adicionais e promover a sua recuperação. A intervenção oportuna e adequada é crucial para aumentar as chances de sobrevivência e melhorar os desfechos clínicos desses pacientes (Singer *et al.*, 2019).

O tempo de hospitalização de pacientes críticos pode variar significativamente dependendo da gravidade da condição, da resposta ao tratamento e dos recursos disponíveis no hospital. Em geral, a duração média da estadia em unidades de terapia intensiva (UTIs) é de aproximadamente 5 a 10 dias. Na literatura, indica-se que a maioria dos pacientes críticos permanece na UTI por um período médio de 3 a 7 dias para tratamento e estabilização inicial, com alguns pacientes necessitando de uma estadia mais prolongada devido à complexidade de suas condições ou complicações subsequentes (Williams *et al.*, 2010).

Além disso, fatores como a necessidade de cuidados contínuos e a disponibilidade de leitos em outras áreas do hospital podem prolongar a permanência na UTI. Pacientes com condições particularmente graves, como aqueles com sepse ou falência de múltiplos órgãos, podem ter estadias mais longas, muitas vezes superiores a 10 dias (Toptas *et al.*, 2018).

Durante período de hospitalização, os pacientes frequentemente enfrentam alterações metabólicas significativas, como o aumento da produção de mediadores inflamatórios, que contribuem para a inapetência e a perda de peso. Essas alterações não apenas comprometem a ingestão alimentar, mas também aceleram a degradação muscular e o catabolismo de proteínas. Diante desse cenário, é importante implementar uma terapia nutricional rápida e eficaz para mitigar os efeitos adversos da inflamação e garantir a adequada recuperação dos pacientes (Kondrup *et al.*, 2003).

Segundo a Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN), os cuidados nutricionais para pacientes críticos são fundamentais para sua recuperação e estabilidade. A terapia nutricional desempenha um papel importante na manutenção da integridade das funções corporais, no suporte ao sistema imunológico e na promoção da cicatrização de tecidos. É essencial que esses pacientes não permaneçam em jejum prolongado, pois isso pode levar à desnutrição e à perda de massa muscular, agravando ainda mais seu estado de saúde (ASPEN, 2016).

A terapia nutricional deve ser iniciada o mais cedo possível para atender às necessidades metabólicas elevadas deste tipo de paciente. O aumento na oferta de nutrientes é fundamental, especialmente a proteína, que desempenha um papel essencial na manutenção da massa muscular e na reparação tecidual durante períodos de estresse. A ingestão adequada de proteínas ajuda a minimizar a perda de massa muscular e a promover a recuperação, contribuindo para a melhora do estado geral do paciente. Nutrientes específicos, como a glutamina, são especialmente importantes na nutrição de pacientes críticos devido às suas diversas funções benéficas no corpo. Em condições normais, o corpo consegue sintetizar glutamina em quantidades adequadas. No entanto, durante estados críticos, como trauma, infecção grave ou cirurgia, a demanda por glutamina aumenta significativamente, superando a capacidade de produção endógena (Al-Dorzi HM e Arabi YM, 2021).

A glutamina não faz parte do conjunto de aminoácidos essenciais, mas em condições críticas, é classificada como um aminoácido essencial devido à sua redução acentuada no organismo nesses contextos. Isso ressalta a necessidade de intervenção nutricional devido à sua relevância biológica e à diminuição de sua concentração (Wischmeyer, 2019).

O intestino, por sua vez, depende da glutamina para manter a integridade da mucosa intestinal, prevenindo a translocação bacteriana que pode levar a infecções sistêmicas. Além disso, o fígado usa a glutamina para a síntese de proteínas e a produção de glutathione, um antioxidante vital que protege as células contra o estresse oxidativo (Cruzat *et al.*, 2018; Mok *et al.*, 2011).

Representando cerca de 60% do total de aminoácidos intracelulares, a glutamina é, portanto, o aminoácido mais abundante em nosso corpo. A maioria dos tecidos é capaz de sintetizar a glutamina; no entanto, o músculo esquelético se destaca como o principal local de síntese e armazenamento de L-GLN. O músculo esquelético não apenas produz grandes quantidades de glutamina, mas também libera este aminoácido na corrente sanguínea para ser utilizado por outros tecidos que têm uma alta demanda, como o intestino e as células do sistema imunológico. Essa capacidade do músculo

esquelético de servir como um grande reservatório de glutamina é crucial para manter a homeostase metabólica, especialmente durante períodos de estresse catabólico, onde a demanda sistêmica por glutamina aumenta consideravelmente (Novelli *et al.*, 2007).

Em determinadas situações de estresse e catabolismo intensificado, ocorre déficit do pool desse aminoácido, diminuindo significativamente seus níveis plasmáticos. (Boligon *et al.*, 2010). Ocorre, por exemplo, em pacientes críticos, com câncer, dengue, HIV, sepses, queimaduras, cirurgias e em exercícios de alta resistência. Esse déficit do pool de glutamina ocorre pelo aumento na demanda da mesma no organismo desses indivíduos (Cruzat *et al.*, 2009).

A falta de glutamina pode resultar na redução do equilíbrio de nitrogênio, acelerando a degradação de proteínas e causando uma diminuição na massa muscular, o que, por sua vez, leva à redução da quantidade de glutamina nas células. Esse cenário pode dar origem a complicações como infecções, síndromes sépticas e falência de órgãos (Wischmeyer *et al.*, 2014).

Em indivíduos em estado crítico, este aminoácido não consegue atender à demanda necessária, tornando sua suplementação essencial. Diante das condições clínicas dos pacientes críticos, frequentemente fragilizados, surge a necessidade de identificar fatores que possam promover resultados positivos na recuperação dos pacientes. Diante desse cenário, a glutamina passa a ser considerada um aminoácido de grande importância em certas circunstâncias. A prescrição da suplementação com glutamina é crucial para a formulação de estratégias terapêuticas futuras, visando a melhoria da qualidade de vida. Além disso, ressalta-se a relevância das intervenções que visam favorecer as condições clínicas e a sobrevivência de pacientes gravemente debilitados (Albertini *et al.*, 2001).

2.REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PACIENTES CRÍTICOS E SUAS ESPECIFICIDADES

Um paciente é definido como crítico ou gravemente enfermo quando está em situação iminente de risco de vida ou de perda da função de órgão ou sistema do corpo. Esses pacientes podem sofrer a deterioração de uma ou mais funções dos órgãos vitais, resultando em instabilidade cardiovascular, respiratória, neurológica, renal, metabólica, ou em condições que podem levar à instabilidade desses sistemas (Conselho Federal de Medicina, 2020).

A condição do paciente crítico dentro do ambiente hospitalar é caracterizada por instabilidade clínica e necessidade de monitoramento contínuo e intervenção intensiva. Esses pacientes geralmente são admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde recebem cuidados especializados e suporte vital, incluindo ventilação mecânica, medicações vasoativas e nutrição parenteral ou enteral. A condição desses pacientes pode deteriorar rapidamente devido a múltiplos fatores, como falência de órgãos, infecções graves, ou resposta inflamatória sistêmica. Eles requerem vigilância constante de uma equipe multidisciplinar composta por médicos intensivistas, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas e outros profissionais de saúde (Vincent *et al.*, 2016).

Diversas doenças e condições podem tornar um paciente crítico dentro de um ambiente hospitalar, exigindo cuidados intensivos e especializados. O Acidente Vascular Encefálico (AVE), por exemplo, pode resultar em comprometimento neurológico severo, necessitando de suporte respiratório e monitoramento rigoroso para prevenir complicações como edema cerebral e infecções (Schönenberger *et al.*, 2016).

Traumatismos, incluindo traumatismos cranioencefálicos, podem causar danos extensos ao cérebro e a outros órgãos vitais, requerendo intervenções cirúrgicas imediatas e cuidados intensivos para controlar a pressão intracraniana e estabilizar as funções vitais. Politraumatismos, que envolvem lesões múltiplas e graves em diferentes partes do corpo, como fraturas, lesões abdominais e torácicas, demandam uma abordagem multidisciplinar para gerenciamento do choque, prevenção de infecções e suporte à recuperação (Andrade *et al.*, 2008).

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é outra condição crítica, onde a obstrução das artérias coronárias pode levar a falência cardíaca, necessitando de terapias de reperfusão emergenciais, suporte hemodinâmico e monitoramento contínuo da função cardíaca (Thygesen *et al.*, 2018).

Outras condições críticas incluem sepse, que envolve uma resposta inflamatória sistêmica a infecções, queimaduras extensas que comprometem a integridade da pele e funções corporais, e falência de múltiplos órgãos, onde a função de vários sistemas do corpo é gravemente comprometida, exigindo suporte vital complexo e intensivo. Cada uma dessas condições requer uma abordagem personalizada e intensiva para aumentar as chances de sobrevivência e recuperação do paciente (Lesur *et al.*, 2018).

Os critérios diagnósticos para pacientes críticos são fundamentais para avaliar a gravidade da condição e orientar o plano de tratamento. Uma das ferramentas mais utilizadas é a Escala de Coma de Glasgow (ECG), que avalia o estado de consciência do paciente por meio da abertura ocular, resposta verbal e resposta motora, atribuindo uma pontuação total que varia de 3 a 15. Um escore baixo na ECG indica comprometimento neurológico grave, sugerindo a necessidade de monitoramento mais próximo e intervenções específicas (Nakamura *et al.*, 2017).

Além disso, a avaliação hemodinâmica, incluindo a medição da pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio, é crucial para detectar sinais de choque ou falência circulatória. Exames laboratoriais, como hemograma completo, eletrólitos, função renal e hepática, auxiliam na avaliação da função orgânica e na identificação de possíveis complicações. Imagens diagnósticas, como tomografia computadorizada e radiografias, são frequentemente realizadas para avaliar lesões traumáticas, distúrbios neurológicos agudos, alterações pulmonares e outras condições que requerem intervenção imediata (Kumar *et al.*, 2016)

O tratamento do paciente crítico envolve uma abordagem multifacetada, visando estabilizar as funções vitais e tratar a causa subjacente da condição. Em casos de insuficiência respiratória grave, a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica são frequentemente necessárias para garantir uma oxigenação adequada e manter a ventilação. Em alguns casos, quando a ventilação mecânica prolongada é necessária, pode ser realizada uma traqueostomia para fornecer um acesso mais seguro e confortável às vias aéreas. Para pacientes com hipotensão arterial, o tratamento inclui o uso de fármacos vasoativos, como adrenalina e dopamina, para aumentar a pressão sanguínea e melhorar a perfusão de órgãos vitais (Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2013).

O tratamento do paciente crítico também inclui a correção de distúrbios eletrolíticos, administração de antibióticos em caso de infecção, controle da dor e sedação adequada para garantir o conforto e o bem-estar do paciente. A abordagem terapêutica deve ser individualizada e adaptada às necessidades específicas de cada paciente, com o objetivo de garantir a melhor chance de recuperação e reduzir o risco

de complicações (Jackson; Cairns, 2021).

O estado crítico se divide em três fases metabólicas. A inicial, chamada de fase de choque, se manifesta imediatamente após a lesão, resultando na redução da taxa metabólica, do consumo de oxigênio, da pressão arterial e da temperatura corporal. Isso é acompanhado por uma diminuição nos níveis de insulina e na liberação de glucagon.

A segunda fase, denominada resposta aguda, também provoca um aumento nos níveis de glucagon, glicocorticoides e catecolaminas, com a liberação de citocinas, mediadores lipídicos e a produção de proteínas de fase aguda. Isso se traduz em um incremento na excreção de nitrogênio, na taxa metabólica e no consumo de oxigênio.

A última fase é a resposta de adaptação, caracterizada pela diminuição da resposta hormonal e do hipermetabolismo, levando à associação da recuperação, em virtude da alta capacidade de reparo de proteínas e da cura das lesões (Winkler *et al.*, 2010).

2.2 PACIENTES CRÍTICOS E SUAS NECESSIDADES NUTRICIONAIS

A avaliação nutricional do paciente crítico tem como principal objetivo identificar, de maneira personalizada, as possíveis razões e ramificações da desnutrição. Isso possibilita a prescrição da intervenção mais apropriada e viabiliza o acompanhamento e a avaliação da eficácia da terapia nutricional (Maicá *et al.*, 2008).

A nutrição de pacientes críticos é uma parte fundamental do tratamento, sendo administrada de diferentes formas dependendo da condição do paciente. A nutrição via oral é preferida quando o paciente consegue ingerir alimentos de forma segura e eficaz. Caso contrário, a nutrição enteral é iniciada, fornecendo nutrientes por meio de uma sonda nasogástrica ou nasoentérica. Este método é seguro e eficaz, ajudando a manter a integridade da mucosa intestinal e reduzindo o risco de infecções (Taylor *et al.*, 2016).

Quando a nutrição enteral não é tolerada ou é contraindicada ao uso do paciente, é considerada a utilização da nutrição parenteral. Neste caso, os nutrientes são administrados diretamente na corrente sanguínea por meio de uma veia central ou periférica. A nutrição parenteral é geralmente reservada para pacientes com disfunção gastrointestinal grave ou quando a nutrição enteral não é viável. Em todos os casos, a seleção e a administração dos nutrientes são cuidadosamente monitoradas por uma equipe multidisciplinar, incluindo médicos, nutricionistas e farmacêuticos, para garantir que as necessidades calóricas e nutricionais do paciente sejam atendidas de forma adequada, contribuindo para a sua recuperação (Lappas, *et al.*, 2018).

A adequada oferta de minerais também é essencial na nutrição de pacientes

críticos. O cálcio e o fósforo são importantes para a integridade óssea e muscular, além de desempenharem papéis importantes em processos metabólicos. O potássio e o sódio são fundamentais para a função cardíaca e neuromuscular, enquanto o magnésio é essencial para a produção de energia e a função muscular (Bulloch *et al.*, 2024).

A gestão nutricional de pacientes críticos requer uma abordagem cuidadosa e baseada em diretrizes para garantir a adequação da ingestão de macronutrientes e promover a recuperação. Diversas sociedades e organizações fornecem recomendações específicas para calorias, proteínas, carboidratos e lipídios. Segundo as diretrizes da ASPEN (2016), a ingestão calórica recomendada é de 25 a 30 kcal/kg/dia, com proteínas variando de 1,2 a 2,0 g/kg/dia, carboidratos compondo 50% a 60% do valor calórico total e lipídios 20% a 30% do valor calórico total. A ESPEN (2019) sugere uma ingestão calórica de 20 a 30 kcal/kg/dia, com proteínas entre 1,3 a 1,5 g/kg/dia, carboidratos representando 45% a 55% do valor calórico total e lipídios de 30% a 40%. Já a BRASPEN (2023) recomenda de 25 a 35 kcal/kg/dia, com proteínas variando de 1,2 a 2,0 g/kg/dia, carboidratos compondo 50% a 60% do valor calórico total e lipídios 20% a 30% do valor calórico total.

Os pacientes em estado crítico apresentam necessidades nutricionais complexas e requerem terapia nutricional intensiva. De acordo com a resposta metabólica ao trauma, sepse ou doença aguda, o gasto energético basal pode estar elevado, isso leva a processo de hipercatabolismo. Pode apresentar hiperglicemia com resistência à insulina, perda gradual de massa magra corporal e acentuada lipólise podem se manifestar, juntamente com alterações nos níveis de minerais, retenção de líquidos e diminuição na síntese de proteínas viscerais, incluindo a albumina (Fletcher, 2015).

Pacientes em estado crítico, que manifestam esgotamento dos níveis de glutamina, tornam-se mais suscetíveis a complicações graves, que vão desde infecções até a falência de vários órgãos. A baixa reserva de glutamina pode ser justificada, uma vez que, além da insuficiente produção desse aminoácido pelo organismo, a maioria desses pacientes apresenta uma baixa ingestão alimentar devido à presença de náuseas ou vômitos, dor e diarreia. Por causa dessa condição, a suplementação de proteínas ou glutamina em hospitais é amplamente adotada (Apostolopoulou *et al.*, 2020).

Conforme Caseriego *et al.* 2014, alterações no estado metabólico e fisiológico afetam a condição nutricional do paciente. Durante cirurgias, mesmo as de pequeno porte, além do aumento do catabolismo e das possíveis complicações geradas na internação, há também a redução da resposta imunológica do paciente, o que pode resultar em possíveis infecções ou sepse pós-operatória, assim como um possível

agravamento do estado de imunossupressão no indivíduo.

De acordo com Fontora *et al.* 2006, a terapia nutricional desempenha um papel crucial nos cuidados prestados ao paciente crítico, respaldada por evidências científicas que comprovam sua influência direta na evolução clínica. Isso abrange a redução da morbimortalidade, atenuação da resposta catabólica, reforço do sistema imunológico e contribuindo para uma estadia mais curta na unidade de cuidados intensivo. (BRASPEN, 2023).

2.3 A GLUTAMINA

A glutamina é um aminoácido não essencial, versátil e amplamente presente no organismo. No entanto, em certas situações hipercatabólicas, como traumas graves, infecções severas e queimaduras extensas, esse aminoácido é categorizado como condicionalmente essencial devido à alteração da homeostase do metabolismo intertecdual de aminoácidos. Nessas condições, a demanda por glutamina aumenta drasticamente, pois há um consumo acentuado por parte do sistema imunológico, intestino e fígado. O sistema imunológico utiliza glutamina como uma fonte de energia crucial para a proliferação e função das células imunológicas, como linfócitos e macrófagos (Wischmeyer *et al.*, 2014).

A glutamina apresenta uma estrutura que inclui grupos alfa-amino e amida. Devido à mobilidade desses grupos, a glutamina atua como um veículo de transporte de nitrogênio e amônia. A síntese da glutamina é mediada por duas enzimas, a glutamina sintase e a glutaminase (Zavarize *et al.*, 2010; Cruzat *et al.*, 2018), sendo que a glutamina sintase desempenha um papel central, uma vez que está envolvida no metabolismo do nitrogênio (Boligon, *et al.*, 2010).

O aminoácido desempenha um papel fundamental em várias reações, contribuindo assim para a manutenção da homeostase corporal, o que lhe confere uma relevância significativa no organismo dos seres vivos (Mok *et al.*, 2011).

São numerosas as propriedades atribuídas à glutamina, visto que ela desempenha funções em diversos mecanismos, tais como a síntese de RNA, o fornecimento de energia para a proliferação e desenvolvimento das células do sistema imunológico e do sistema gastrointestinal, a regulação do equilíbrio ácido-base, o transporte de amônia entre os tecidos, a contribuição de esqueletos de carbono para a gliconeogênese, seu papel como antioxidante na produção de glutatona e sua capacidade de modular a ativação de estresse ou choque térmico, que está relacionada à resposta antiapoptótica das células (Cruzat *et al.*, 2009; Hensley *et al.*, 2013).

Além disso, a glutamina desempenha um papel essencial na regulação de vias metabólicas de significância, incluindo o controle da concentração de amônia nos tecidos, uma vez que um excesso desse composto pode ser prejudicial para certos tipos de células (Zavarize *et al.*, 2010). Por isso, a glutamina é amplamente reconhecida como o aminoácido mais versátil no organismo, devido a essa diversidade de funções (Boligon, 2010).

Em situações fisiopatológicas específicas, a demanda por glutamina aumenta, resultando na insuficiência da quantidade sintetizada pelo organismo para atender a essas necessidades (Mok *et al.*, 2011; Hensley *et al.*, 2013). Esse aumento na demanda está associado à condição de hipercatabolismo do indivíduo, que ocorre principalmente em pacientes submetidos a cirurgias de diversos portes, queimaduras, quadros de sepse, traumas, entre outras situações clínicas (Cruzat *et al.*, 2009).

Um fator de extrema importância na manutenção da estabilidade dos níveis de glutamina em indivíduos é a considerável quantidade desse aminoácido que o sistema imunológico utiliza. A glutamina desempenha um papel vital na proliferação de linfócitos, que são essenciais para a resposta imunológica adaptativa, ajudando o corpo a combater infecções e a memorizar patógenos para futuras respostas mais rápidas. Além disso, a glutamina é fundamental para a função dos macrófagos e neutrófilos, que são elementos chave na resposta imunológica inata, atuando na fagocitose de patógenos e na liberação de mediadores inflamatórios. Assim, a manutenção de níveis adequados de glutamina é essencial para o funcionamento eficaz de todo o sistema imunológico. (Calder *et al.*, 1999).

Quanto à via de administração, a glutamina pode ser administrada de forma parenteral, enteral ou via dieta oral, por exemplo, diluída em sucos. No entanto, ainda não existem estudos definitivos que indiquem a via de administração mais adequada a ser empregada (Akbulut, 2011).

Doses elevadas de glutamina podem não ser eficazes no tratamento de pacientes hospitalizados. De acordo com os Casanova *et al.*, altas quantidades de glutamina podem não proporcionar benefícios adicionais em termos de recuperação ou melhora clínica, possivelmente devido à saturação dos mecanismos de transporte e metabolização do aminoácido no organismo. Além disso, a administração excessiva de glutamina pode levar a desequilíbrios metabólicos e sobrecarga renal, não resultando na esperada melhoria das funções imunológicas e intestinais. (Casanova *et al.*, 2003).

Em contextos hospitalares, é comum utilizar uma faixa de 0,3 a 0,5 g/kg/dia para pacientes críticos submetidos à terapia nutricional via parenteral. No entanto, apesar de observar resultados positivos com essa dosagem, ainda há dúvidas sobre sua aplicação indiscriminada em todos os pacientes críticos (Wernerman, 2011).

2.4 O USO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA EM PACIENTES CRÍTICOS

Os pacientes críticos enfrentam um risco maior de desenvolver inflamação e sepse, sendo esta última a principal causa de mortalidade na UTI. A taxa de mortalidade por sepse aumentou em mais de 90% nos últimos 20 anos. É visto que sepse e inflamação frequentemente conduzem à ocorrência de SFMO. A sepse induz disfunção de órgãos, assim como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), ambas associadas à inflamação e à falência celular.

Condições críticas, como traumas extensos, queimaduras severas, sepse e grandes cirurgias, estão ligadas a um estado catabólico, caracterizado pela perda de massa muscular, altos níveis de estresse oxidativo, depleção de antioxidantes, danos à função da barreira intestinal e imunossupressão. Durante esse elevado estresse metabólico, o consumo de glutamina supera sua síntese, resultando na depleção dos estoques de glutamina do organismo (Melis *et al.*, 2004)

O aumento da necessidade de glutamina nos tecidos leva a uma redução considerável nos níveis plasmáticos, mesmo que haja um aumento na liberação de glutamina pelos músculos esqueléticos. Portanto, a glutamina é reconhecida como um aminoácido condicionalmente essencial em casos de hipercatabolismo relacionados a cirurgias extensas, queimaduras graves, sepse e inflamações, nos quais há um desequilíbrio no balanço nitrogenado e um aumento nas taxas de proteólise. Além disso, ela desempenha um papel importante em estados de imunodeficiência, que são frequentemente observados em pacientes com neoplasias (Silveira, 2008). A interligação entre nutrição e o sistema imunológico é um dos elementos que levam à redução da quantidade de glutamina em situações fisiológicas (Ka, 2006).

Pesquisas demonstram que a administração de glutamina a pacientes hospitalizados leva a um aumento na espessura e no volume da proteína na mucosa intestinal, visto que, em estados catabólicos, a glutamina é empregada pelos enterócitos e tecidos linfóides como fonte de energia (Figueiredo *et al.*, 2009). Além disso, outros ganhos significativos da suplementação incluem a melhoria do equilíbrio de nitrogênio, a otimização do pool intracelular de glutamina, a manutenção da massa muscular e a preservação da integridade intestinal. Além desses benefícios, a manutenção dos níveis plasmáticos de glutamina ajuda a prevenir a diminuição da resposta imunológica e possíveis estados de imunossupressão, reduzindo o risco de infecções pós-operatórias (Cruzat *et al.*, 2009).

A glutamina pode diminuir a resistência à insulina e, conseqüentemente, a hiperglicemia observada após um estado crítico. A glutamina pode influenciar

beneficamente a sensibilidade das células à insulina, ajudando na captação de glicose pelo músculo esquelético e outros tecidos, o que reduz os níveis de glicose no sangue. Em estados críticos, como infecções graves ou traumas, a suplementação de glutamina pode ajudar a controlar a hiperglicemia, um fator que contribui para a morbidade e mortalidade desses pacientes (Coëffier; Déchelotte, 2005)

No entanto, embora os benefícios enfatizados na literatura sejam notáveis, as contraindicações também são relevantes, especialmente em pacientes em estado terminal, com insuficiência renal ou hepática, e naqueles que não podem tolerar quantidades elevadas de proteína (Ramos *et al.*, 2011). Além desse aspecto, o índice de risco nutricional desempenha um papel significativo na taxa de morbimortalidade de pacientes hospitalizados, e existem estudos que indicam que a suplementação não faz diferença nesse aspecto. Consequentemente, a disponibilidade de dados ainda gera conflitos na decisão de administrar suplementação de glutamina a todos os pacientes em estado crítico.

3.JUSTIFICATIVA

A suplementação de glutamina tem se destacado como uma intervenção potencialmente benéfica para pacientes críticos em ambiente hospitalar. Pacientes submetidos a condições clínicas desafiadoras, como cirurgias de grande porte, infecções graves, câncer, HIV e outros estados de saúde debilitados, frequentemente enfrentam distúrbios metabólicos, perda de massa muscular, comprometimento do sistema imunológico e riscos de complicações como infecções, síndromes sépticas e falência de órgãos.

Diante desse cenário, a suplementação de glutamina surge como uma potencial estratégia terapêutica para mitigar esses desafios clínicos. No entanto, a eficácia, dosagem adequada, perfil de segurança e impacto geral dessa intervenção ainda estão em constante debate e pesquisa.

Este trabalho de conclusão de curso visa justamente abordar essas questões, explorando os benefícios e desafios clínicos associados à suplementação de glutamina em pacientes críticos. A importância desse estudo reside na busca por evidências sólidas que possam orientar a prática clínica e melhorar os resultados para esse grupo de pacientes vulneráveis. Além disso, aprofundar-se na compreensão dos potenciais benefícios e limitações da suplementação de glutamina em cenários clínicos específicos, como pacientes em estado crítico, é fundamental para oferecer abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Discutir os efeitos da suplementação de glutamina em pacientes críticos.

4.2 ESPECÍFICOS

- Discutir o mecanismo de ação da glutamina em pacientes críticos;
- Discutir a dosagem e a duração usualmente aplicadas no uso de glutamina no tratamento de pacientes críticos.

5. METODOLOGIA

Trata-se uma revisão de literatura integrativa cujo embasamento científico foi obtido por meio de consultas a estudos originais publicados nas bases de dados do *Google Acadêmico*, Public MEDLINE(PubMed), selecionados nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca foi realizada no período de junho de 2023 a março de 2024. Em virtude disso, para alcançar os objetivos estabelecidos e ampliar a magnitude dos resultados, foi aplicado o operador booleano “and” que funciona como a palavra “e”, para fornecer a intercessão e restringir a dimensão da pesquisa, para exibir apenas os artigos que possuíram todos os descritores digitados.

Quadro 01 – Descritores do estudo.

BASE DE DADOS	DESCRITORES EM PORTUGUÊS	DESCRITORES EM INGLÊS	DESCRITORES EM ESPANHOL
Pubmed	Paciente crítico	Critical Patient	Paciente critico
<i>Google Acadêmico</i>	Glutamina	Glutamine	Glutamina
	Suplementação	Supplementation	Suplementación

Fonte: Elaborado pela autora, Rio de Janeiro, 2024.

Após o cruzamento dos descritores, procedeu-se à seleção dos artigos científicos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão apresentados no Quadro 02.

Quadro 02 – Critérios para seleção dos artigos científicos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Títulos ou resumos que contenham os termos completos: paciente crítico, suplementação ou glutamina	Artigos que não contemplem o tema e os objetivos propostos no presente estudo.
Artigos científicos completos e originais.	Estudos que não estavam disponibilizados on-line e no formato completo para análise
Publicados em português, inglês e espanhol.	Artigos publicados em outros meios que não são os periódicos científicos.
Veiculado nos últimos dez anos.	Estudos duplicados.

Fonte:Elaborado pela autora, Rio de Janeiro, 2024.

Realizou-se uma análise dos artigos selecionados com o objetivo de sintetizar as informações contidas nas fontes. Assim, a discussão e interpretação dos resultados possibilitaram obter respostas à problemática proposta por este estudo.

6.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se o cruzamento dos descritores nos idiomas português, inglês e espanhol, abrangendo os últimos dez anos, resultando na detecção de um total de 234 artigos (Figura 01), conforme detalhado no quadro a seguir (Quadro 03).

Quadro 03 - Cruzamento realizado com descritores não controlados, nas plataformas PubMed e *Google Acadêmico*.

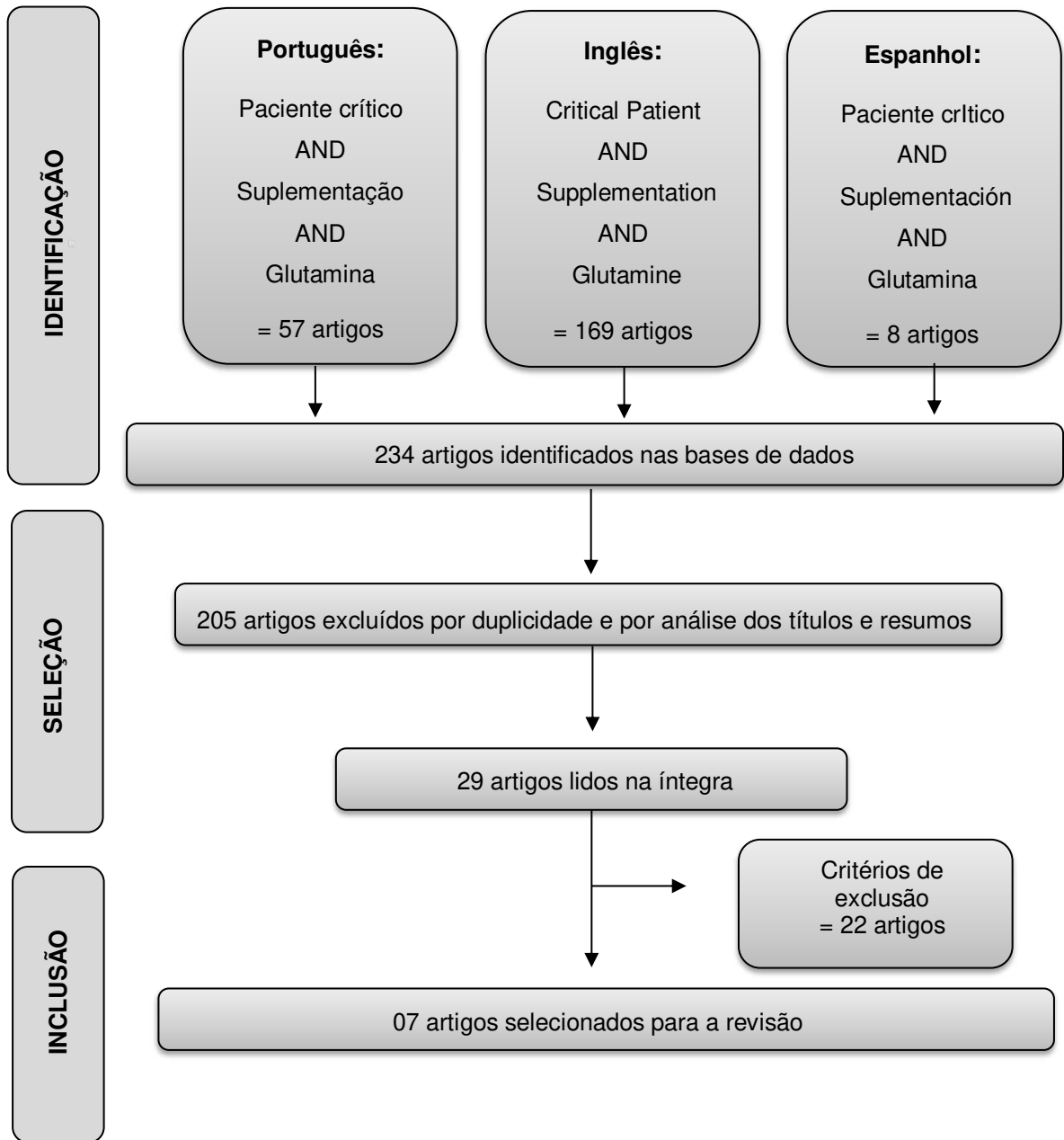
IDIOMA	CRUZAMENTO DOS DESCRITORES	ESTUDO
Português	Paciente crítico AND Suplementação AND Glutamina	57
Inglês	Critical Patient AND Supplementation AND Glutamine	169
Espanhol	Paciente crítico AND Suplementación AND Glutamina	8
Total:		234

Fonte: Elaborado pela autora, Rio de Janeiro, 2024.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 205 artigos (Figura 01) que estavam duplicados, bem como aqueles fora da proposta deste estudo, restando apenas 29 artigos para análise completa.

Posteriormente, verificou-se que, embora houvesse títulos e resumos relevantes para a pesquisa, alguns desses estudos não estavam alinhados com o propósito deste trabalho (tais como artigos de revisões, estudos de caso e artigos que não abordavam os objetivos específicos do estudo), resultando na exclusão de 22 artigos. Com isso, 7 estudos foram incluídos nesta revisão integrativa, conforme descrito a seguir na Figura 01.

Figura 01 - Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados das plataformas PubMed e Google Acadêmico.



Fonte: Elaborado pela autora, Rio de Janeiro, 2024.

As características dos sete artigos em que, no total 1420 pacientes em estado crítico que fizeram uso da GLTN, foram resumidas no Quadro 4.

Quanto aos desenhos de estudo dos ensaios clínicos, 3 são duplo-cego, randomizados e controlados (HEYLAND *et al.*, 2022; URBINA *et al.*, 2017; SHARIATPANAH *et al.*, 2019), 1 é de corte retrospectivo e unicêntrico (WU *et al.*, 2020), e 1 é prospectivo, randomizado, duplo-cego e multicêntrico (BÁRCENA *et al.*,

2014). Dos 7 ensaios clínicos, 2 são ensaios clínicos duplo-cego (HEYLAND *et al.*, 2022; URBINA *et al.*, 2017), 2 são ensaios clínicos cegos (CAMPOS *et al.*, 2016; BÁRCENA *et al.*, 2014), e 3 são ensaios clínicos randomizados (CHÁIDEZ *et al.*, 2019; SHARIATPANAHI *et al.*, 2019; CAMPOS *et al.*, 2016).

Em relação ao local do estudo, 2 foram conduzidos na América do Norte (Canadá) (HEYLAND *et al.*, 2022) e (México) (CHÁIDEZ *et al.*, 2019), 2 na América do Sul (Brasil) (CAMPOS *et al.*, 2016) e (Argentina) (URBINA *et al.*, 2017), 2 na Ásia (Irã) (SHARIATPANAHI *et al.*, 2019) e (China) (WU *et al.*, 2020), e 1 na Europa (Espanha) (BÁRCENA *et al.*, 2014).

Sobre o período de publicação, 4 estudos foram publicados nos últimos 5 anos (HEYLAND *et al.*, 2022; WU *et al.*, 2020; CHÁIDEZ *et al.*, 2019; SHARIATPANAHI *et al.*, 2019) e 3 na última década (URBINA *et al.*, 2017; CAMPOS *et al.*, 2016; BÁRCENA *et al.*, 2014). O tamanho amostral oscilou entre 17 e 546 participantes.

Quanto ao idioma, a maioria dos estudos selecionados foi publicada em inglês (HEYLAND *et al.*, 2022; WU *et al.*, 2020; URBINA *et al.*, 2017; CHÁIDEZ *et al.*, 2019; SHARIATPANAHI *et al.*, 2019; BÁRCENA *et al.*, 2014). Apenas um estudo foi publicado em português (CAMPOS *et al.*, 2016).

As intervenções realizadas nos sete estudos incluídos foram resumidas no Quadro 4. Em relação à duração da intervenção, observou-se que variou entre um mínimo de 4 dias e um máximo de 50 dias. As vias de administração foram distribuídas da seguinte forma: oral (2 estudos), enteral (2 estudos) e parenteral (3 estudos). A via de administração parenteral predominou, sendo utilizada em três dos estudos analisados.

Quanto à dosagem de glutamina, em HEYLAND *et al.* (2022) a dose média foi de 0,4 g/kg/dia. Em WU *et al.* (2020), a dosagem variou de 0,05 a 0,49 g/kg/dia. Já em URBINA *et al.* (2017), a dose média foi de 30 g/dia. Em CAMPOS *et al.* (2016), a dosagem variou de 0,3 a 0,65 g/kg/dia. Em CHÁIDEZ *et al.* (2019), a dose média foi de 0,4 g/kg/dia. Em SHARIATPANAHI *et al.* (2019), a dosagem foi de 0,3 g/kg/dia, e em BÁRCENA *et al.* (2014), a dose média foi de 0,5 g/kg/dia. A média geral de dosagem de glutamina entre os estudos foi aproximadamente 0,39 g/kg/dia, destacando a variabilidade nas dosagens utilizadas e a necessidade de mais padronização para otimizar a eficácia da suplementação.

Quadro 04 - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o autor, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões.

AUTOR/ANO	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO	QUANTIDADE ADMINISTRADA	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS/ CONCLUSÃO
Heyland <i>et al.</i> (2022)	Determinar se esta estratégia terapêutica barata leva a uma menor morbidade e mortalidade ou se deveria ser abandonada.	Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado (n=546)	0,4 g/kg/dia	7 dias	Enteral	Em pacientes com queimaduras graves, a suplementação de glutamina não reduziu o tempo de alta hospitalar com vida.
Wu <i>et al.</i> (2020)	Investigar se a suplementação de glutamina melhora o metabolismo da albumina e os resultados cirúrgicos em pacientes com AG submetidos à gastrectomia eletiva.	Em estudo de corte retrospectivo e unicêntrico (n=522)	0,05 a 0,49 g/kg/dia	4 dias	Parenteral	Mostrou que a dose de glutamina contribuiu significativamente para aumentar os níveis séricos de albumina.
Urbina <i>et al.</i> (2017)	Investigar se o uso de glutamina preveniu a resposta inflamatória e o processo autofágico em pacientes com câncer tratados com radioterapia abdominal.	Ensaio piloto duplo-cego, randomizado e controlado (n=43)	30 g/dia	50 dias	Oral	Evidenciou que a glutamina diminui a expressão de mediadores inflamatórios durante a resposta de cura induzida pela RT abdominal e abole as alterações autofágicas associadas à RT.

Quadro 04 - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o autor, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões (Continuação)

AUTOR/ANO	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO	QUANTIDADE ADMINISTRADA	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS/ CONCLUSÃO
Campos <i>et al.</i> (2016)	Verificar o efeito da suplementação oral de glutamina sobre o estado nutricional de pacientes com neoplasia hematológica em quimioterapia.	Ensaio clínico, randomizado, cego. (n=17)	0,3 a 0,65 g/kg/dia	30 dias	Oral	Houve manutenção ou aumento da maioria dos parâmetros antropométricos e de acordo com a ASG- PPP verificou-se alteração da classificação de desnutrição moderada para bem nutrido.
Cháidez, <i>et al.</i> (2019)	Estudar o efeito da glutamina parenteral em pacientes com câncer gastrointestinal submetidos a cirurgia.	Ensaio clínico randomizado (n=70)	0,4 g/kg/dia	7 dias	Parenteral	O suporte nutricional intravenoso suplementado com glutamina pode melhorar a função gastrointestinal, melhorando a absorção de nutrientes, o que leva a um melhor estado nutricional. Também tem efeitos positivos na concentração plasmática de linfócitos, monócitos e pré-albumina.

Quadro 04 - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o autor, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, quantidade administrada, tempo de suplementação, via de administração e principais resultados/conclusões (Continuação)

AUTOR/ANO	OBJETIVOS	TIPO DE ESTUDO	QUANTIDADE ADMINISTRADA	TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS/ CONCLUSÃO
Shariatpanahi <i>et al.</i> (2019)	Avaliar os efeitos da suplementação enteral precoce de glutamina na permeabilidade intestinal em pacientes críticos.	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado (n=80)	0,3 g/kg/dia	5 a 10 dias	Enteral	A suplementação enteral precoce de glutamina levou ao declínio da permeabilidade intestinal em pacientes gravemente enfermos.
Bárcena <i>et al.</i> (2014)	Avaliar o efeito da suplementação intravenosa de glutamina durante 5 dias na evolução clínica de pacientes traumatizados internados em unidade de terapia intensiva (UTI).	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e multicêntrico. (n=142)	0,5 g/kg/dia	5 dias	Parenteral	A suplementação intravenosa de glutamina não foi suficiente para normalizar os níveis plasmáticos de glutamina em todos os pacientes.

Fonte: Elaborado pela autora, Rio de Janeiro, 2024.

Os diferentes artigos apresentaram tempos de estudos variáveis assim como as dosagens de suplementos, contudo ao analisar estes estudos, ficam evidenciados algumas semelhanças em seus resultados.

O estudo de Shariatpanahi *et al.* (2019), que envolveu uma suplementação de glutamina por 10 dias na dosagem de 0,3 g/kg/dia, forneceu evidências de que uma dieta enteral enriquecida com glutamina pode reduzir a permeabilidade intestinal e as complicações gastrointestinais em pacientes gravemente enfermos. Especificamente, a suplementação de glutamina enteral reduziu significativamente a concentração plasmática de zonulina em até 40% durante o período de 10 dias, com uma redução maior em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$). Além disso, a concentração de endotoxina diminuiu em ambos os grupos, sendo essa redução significativamente maior no grupo que recebeu glutamina ($p = 0,014$). Observou-se ainda que os níveis de anticorpos antiendotoxina IgM e IgG aumentaram no grupo glutamina, enquanto diminuíram no grupo controle ($p < 0,001$).

Paralelamente, o estudo de van Zanten *et al.* (2015) investigou a suplementação de glutamina em pacientes críticos, focando em seus efeitos sobre a função gastrointestinal. Embora este estudo tenha diferido em termos de dosagem e duração em relação ao de Shariatpanahi *et al.*, ele também examinou a hipótese de que a glutamina pode melhorar a integridade da barreira intestinal e reduzir a permeabilidade intestinal. Os resultados de van Zanten *et al.* corroboram a hipótese, mostrando que a suplementação de glutamina pode ter um impacto positivo na integridade da mucosa intestinal.

Portanto, ambos os estudos apoiam a ideia de que a suplementação de glutamina pode ter efeitos benéficos na função gastrointestinal e na redução da permeabilidade intestinal em pacientes críticos, apesar das diferenças metodológicas entre eles. Esta convergência de resultados sugere que, independentemente das variações nos protocolos de estudo, a glutamina pode desempenhar um papel importante na gestão das complicações gastrointestinais associadas a estados críticos.

No entanto, ambos os artigos também destacaram que a suplementação de glutamina não teve impacto significativo na mortalidade hospitalar para a maioria dos pacientes gravemente enfermos. Van Zanten *et al.* (2015) relatam a ausência de efeitos sobre mortalidade e tempo de permanência hospitalar na UTI, enquanto Shariatpanahi *et al.* (2019) confirmam que não houve redução significativa na mortalidade e indicam uma redução no tempo total de internação hospitalar,

particularmente entre pacientes queimados. Essa discrepância pode refletir diferenças na amostra dos pacientes ou na metodologia dos estudos, mas é um ponto importante a ser considerado na interpretação dos dados. Em suma, enquanto os benefícios da glutamina na função gastrointestinal são evidentes, a falta de impacto claro na mortalidade sublinha a necessidade de mais pesquisas para entender plenamente seu papel na prática clínica.

A comparação dos benefícios da glutamina nos contextos de radioterapia e lesões por queimadura, conforme descrito nos estudos de Urbina *et al.* (2017) e Wischmeyer *et al.* (2019), revela um padrão significativo que sublinha a eficácia deste aminoácido em cenários de estresse metabólico e inflamação. Ambos os estudos demonstram que a glutamina tem um papel crucial na mitigação de efeitos adversos associados a condições de estresse severo, embora as especificidades dos contextos sejam diferentes.

No estudo de Urbina *et al.* (2017), observou-se que a glutamina é eficaz na redução da inflamação e na modulação da autofagia em pacientes com câncer submetidos à radioterapia. A administração de glutamina levou à diminuição da expressão de marcadores inflamatórios, como TLR4, CD36, IL-1 β , TNF- α e COX-2, que são tipicamente elevados durante a radioterapia. Estes resultados estão alinhados com evidências anteriores que sugerem que a glutamina pode proteger os tecidos saudáveis durante a radioterapia e melhorar a tolerância ao tratamento, além de restaurar o equilíbrio da autofagia, essencial para a manutenção da saúde celular.

De maneira análoga, o estudo de Wischmeyer *et al.* (2019) focou nos efeitos da glutamina em lesões por queimadura, uma forma extrema de estresse metabólico. A pesquisa revelou que a glutamina tem um impacto significativo na redução da inflamação e na melhoria dos resultados clínicos. Em pacientes com queimaduras, a glutamina não só reduziu a mortalidade e o tempo de internação, mas também diminuiu a incidência de bacteremia gram-negativa, possivelmente através da manutenção da função da barreira intestinal e da melhora da resposta imunológica. Esses achados ressaltam o potencial da glutamina em cenários de estresse metabólico intenso e sugerem que os benefícios observados em lesões por queimadura podem ser extrapolados para outras condições estressantes, como a radioterapia.

Comparando os dois estudos, fica evidente que a glutamina exerce um efeito benéfico tanto na redução da inflamação quanto na melhora dos resultados clínicos em contextos de estresse severo. Em ambos os casos, a glutamina demonstrou a capacidade de modular a resposta inflamatória e proteger os tecidos contra danos

adicionais. A proteção dos tecidos durante a radioterapia e a manutenção da função imunológica em pacientes queimados destacam a relevância deste aminoácido em diferentes tipos de estresse metabólico.

Além disso, a capacidade da glutamina de regular processos celulares, como a autofagia observada na radioterapia, e de prevenir complicações infecciosas em queimaduras, reforça seu potencial como uma intervenção terapêutica valiosa. Ambos os estudos sugerem que a glutamina pode ser uma abordagem adjuvante eficaz para melhorar a gestão dos efeitos adversos associados a condições críticas.

O estudo de Zhao *et al.* (2016) destaca a glutamina como um antioxidante essencial para a manutenção da integridade das células imunes e da função da barreira intestinal. Em pacientes críticos, a depleção de glutamina pode resultar em complicações como falência da barreira intestinal e translocação bacteriana. Zhao *et al.* (2016) observaram que a suplementação parenteral de glutamina (0,3–0,5 g/kg/dia) foi eficaz na redução de complicações infecciosas e na diminuição da duração da internação em UTI e hospitalar, bem como no tempo de ventilação mecânica. No entanto, a suplementação parenteral não teve impacto significativo na mortalidade geral e a combinação de suplementação enteral e parenteral não trouxe benefícios adicionais, aumentando a mortalidade hospitalar em seis meses.

Bárcena *et al.* (2014) confirmam a relevância da glutamina na manutenção da função imune e da integridade da barreira intestinal em pacientes críticos, alinhando-se com Zhao *et al.* (2016) ao observar que a suplementação parenteral de glutamina reduz complicações infecciosas e melhora parâmetros de internação. Contudo, Bárcena também relata que a combinação de glutamina enteral e parenteral não resultou em melhorias na mortalidade, e, de fato, foi associada a um aumento da mortalidade hospitalar, em seu estudo ele afirma que este aumento da mortalidade pode ser atribuído a doses elevadas e à inclusão de pacientes com condições graves, como insuficiência renal aguda, sugerindo que essas abordagens podem não ser ideais para todos os pacientes críticos.

Ambos os estudos ressaltam a complexidade da suplementação de glutamina, indicando que a administração parenteral pode melhorar alguns aspectos clínicos sem impactar significativamente a mortalidade. A combinação de vias de administração e doses elevadas, por outro lado, pode resultar em efeitos adversos. Esses achados destacam a necessidade de mais pesquisas para otimizar a dose e a forma de administração da glutamina, e para avaliar seu impacto em diferentes subgrupos de pacientes críticos. Os dois estudos concordam na necessidade de ensaios clínicos futuros para esclarecer esses aspectos e melhorar a aplicação da

suplementação de glutamina na terapia nutricional de pacientes críticos.

Os estudos conduzidos por Wu *et al.* (2021) e Liu *et al.* (2024) oferecem perspectivas complementares sobre a eficácia da suplementação parenteral de glutamina (SCP) em pacientes submetidos a gastrectomia, revelando tanto concordâncias quanto discordâncias em seus achados. Ambos os estudos destacam os benefícios da SCP, mas de maneiras distintas. Wu *et al.* (2021) analisaram 522 pacientes e mostraram que a suplementação com glutamina levou a uma menor diminuição nos níveis séricos de albumina, sugerindo uma melhoria na supressão nutricional pós-operatória e uma redução na inflamação associada ao estresse cirúrgico. Este estudo, no entanto, não encontrou diferenças significativas nos resultados cirúrgicos ou nas contagens de linfócitos entre os grupos suplementado e não suplementado, apontando para a necessidade de mais pesquisas para compreender o significado clínico da restauração dos níveis de albumina sérica.

Em contraste, Liu *et al.* (2024) focaram na questão da sarcopenia e na atrofia muscular em pacientes com câncer gástrico avançado. Eles encontraram que a SCP foi eficaz na restauração da atrofia pós-operatória precoce do músculo, evidenciando a capacidade da glutamina de melhorar o metabolismo proteico e aumentar a síntese proteica nos músculos. Liu *et al.* (2024) também identificaram que a glutamina pode se tornar condicionalmente essencial em situações de estresse metabólico elevado, como no câncer ou em grandes cirurgias, ajudando a mitigar a sarcopenia e melhorar a massa corporal magra. Além disso, o estudo apontou a idade avançada como um fator que exacerba a atrofia muscular, um aspecto não abordado por Wu *et al.* (2021).

Enquanto Wu *et al.* (2021) concentraram-se na melhoria dos níveis de albumina sérica como principal indicador dos benefícios da glutamina, Liu *et al.* (2024) enfatizaram a redução da sarcopenia e a manutenção da massa muscular magra. Essa diferença sugere que a suplementação de glutamina pode ter um impacto mais amplo na recuperação muscular do que apenas os níveis de albumina poderiam indicar. Ambos os estudos concordam que a glutamina oferece benefícios promissores na recuperação pós-operatória, mas eles abordam diferentes aspectos da recuperação, destacando a necessidade de uma avaliação abrangente que considere tanto a recuperação nutricional quanto a muscular. Esses achados reforçam a importância de continuar a pesquisa para consolidar o papel da glutamina e definir suas aplicações clínicas em contextos variados.

Por outro lado, o estudo realizado por Campos *et al.* (2016) focou na suplementação de glutamina em pacientes onco-hematológicos em tratamento com quimioterapia. Os pacientes receberam doses de 0,3 g/kg/dia e 0,65 g/kg/dia do

suplemento. A pesquisa avaliou o estado nutricional desses pacientes e sugeriu que a glutamina ajudou na manutenção do estado nutricional, considerando as alterações na classificação realizada pela Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP) e ausência de prejuízos aos parâmetros antropométricos. Estes resultados alinham-se com a ideia de que a glutamina pode contribuir positivamente para a preservação do estado nutricional e função imunológica, especialmente em contextos oncológicos.

Similarmente, o estudo de Chaidez *et al.* (2019) demonstrou benefícios da glutamina na função gastrointestinal e na melhora dos marcadores imunológicos, como pré-albumina e linfócitos. Esses resultados corroboram a ideia de que a glutamina pode ter um impacto positivo na absorção nutricional e no estado imunológico, complementando os achados de Campos *et al.* (2016) e fornecendo evidências adicionais sobre os benefícios gerais da glutamina.

No entanto, o ensaio multicêntrico, duplo-cego e randomizado de controle realizado por Heyland *et al.* (2022) revelou que a administração de glutamina enteral não resultou em benefícios significativos em pacientes com queimaduras graves, não mostrando impacto no tempo de alta hospitalar, mortalidade em seis meses ou ocorrência de bacteremia. Este estudo acrescenta uma perspectiva crítica à discussão, sugerindo que a eficácia da glutamina pode ser altamente dependente do contexto clínico e da condição do paciente.

Diante disso, Garrel *et al.*, através de um estudo duplo-cego, buscaram verificar o impacto da suplementação de glutamina via enteral na morbidade por infecção em 45 pacientes gravemente queimados. Os pacientes foram divididos em dois grupos, recebendo glutamina enteral em bolus (4,3 g a cada 4 horas) ou uma dieta isonitrogenada. Constatou-se que a suplementação de glutamina enteral nesses pacientes reduziu as taxas de infecções sanguíneas, preveniu a bacteremia por *P.aeruginosa* e diminuiu a taxa de mortalidade.

Portanto, enquanto alguns estudos indicam benefícios na função orgânica e no estado nutricional com a suplementação de glutamina, outros não demonstram melhorias significativas em desfechos graves ou específicos. A discordância entre os estudos destaca a necessidade de mais pesquisas para compreender plenamente os efeitos da glutamina e para identificar os contextos clínicos e formas de administração que podem maximizar seus benefícios. A variedade de resultados sugere que a suplementação de glutamina pode ser mais eficaz em contextos específicos, como manutenção nutricional em pacientes oncológicos ou melhora na função gastrointestinal, mas menos eficaz em situações críticas como queimaduras graves ou pancreatite aguda severa.

7.CONCLUSÃO

Este estudo revelou um panorama complexo e variado sobre a suplementação de glutamina, refletindo tanto concordâncias quanto discordâncias significativas nos resultados. A análise mostrou que, enquanto a glutamina pode oferecer benefícios evidentes em contextos específicos, como a manutenção do estado nutricional em pacientes oncológicos e a melhora da função gastrointestinal em situações de estresse metabólico, sua eficácia não é uniforme. Os estudos mostraram que a suplementação pode ter impacto positivo em determinados parâmetros clínicos, como a permeabilidade intestinal e a resposta imunológica, mas não necessariamente em desfechos mais graves, como a mortalidade hospitalar e a redução do tempo de permanência em UTI.

As discrepâncias nos resultados, atribuídas a variações nos protocolos de dosagem e nas condições clínicas dos pacientes, indicaram que a glutamina pode ser mais eficaz em certos contextos do que em outros. A falta de impacto consistente em indicadores graves como a mortalidade e a alta hospitalar sugere que a suplementação de glutamina deve ser considerada de forma mais criteriosa, com uma abordagem individualizada baseada no perfil clínico do paciente.

A glutamina adicionada à NP mostrou ser uma terapia efetiva para pacientes sob risco de infecções repetidas, colaborando para redução do risco de óbito por infecção ou síndrome de falência múltipla de órgãos (SFMO). Em pacientes críticos, a suplementação de glutamina pode estar associada com a redução de complicações e incidência de mortalidade. A suplementação parenteral de glutamina contribuiu significativamente para aumentar os níveis séricos de albumina, evidenciando benefícios metabólicos importantes.

Melhores efeitos da suplementação de glutamina foram observados em pacientes críticos quando administradas altas doses e utilizada via parenteral. O suporte nutricional intravenoso suplementado com glutamina pode melhorar a função gastrointestinal e o estado nutricional, além de ter efeitos positivos na concentração plasmática de linfócitos, monócitos e pré-albumina. Por outro lado, a suplementação intravenosa de glutamina não foi suficiente para normalizar os níveis plasmáticos de glutamina em todos os pacientes traumatizados.

Recomenda-se a utilização de glutamina em doses superiores a 0,2 g/kg/dia ou como suplemento farmacológico como terapia primária em situações de danos agudos e graves, em doses aproximadas de 0,34 g/kg/dia. De acordo com os estudos analisados, a maior parte deles optou pela utilização de 0,5 g/kg/dia de glutamina. A suplementação enteral precoce de glutamina levou ao declínio da permeabilidade intestinal em pacientes gravemente enfermos. O tempo médio de administração da glutamina variou entre 4 a 50

dias, dependendo do contexto clínico, sendo que períodos mais longos foram associados a benefícios adicionais na modulação da resposta inflamatória e na manutenção do estado nutricional.

Por conseguinte, os resultados evidenciaram possíveis benefícios da suplementação de glutamina em pacientes críticos, destacando a eficácia da dose e via de administração. Em particular, destacam-se os benefícios na manutenção do estado nutricional e na modulação da resposta inflamatória quando a glutamina foi administrada em doses adequadas. Portanto, há uma necessidade de mais pesquisas para otimizar os protocolos de administração e esclarecer os contextos em que a glutamina pode oferecer os maiores benefícios, garantindo uma aplicação mais eficaz da suplementação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

ABRAN - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. **Terapia Nutrológica Oral e Enteral em Pacientes com Risco Nutricional**. [S. l.]: ABRAN, 2008. Disponível em: <https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/terapia-nutrologica-oral-e-enteral-em-pacientes-com-risco-nutricional.pdf>. Acesso em: 06 nov. 2023.

AKBULUT, Gamze. **New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition**. 2011.

ALBERTINI, S. M.; RUIZ, M. A. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 23, n. 1, p. 41-47, jan/abr, 2001.

AL-DORZI HM.; ARABI, YM. Nutrition support for critically ill patients. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 2021. PMID: 34897737. doi:10.1002/jpen.2228.

ALVES, C. C.; WAITZBERG, D. L. **Indicações e Técnicas de Ministração em Nutrição Enteral**. In: WAITZBERG, D. L. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 787-797.

ANDRADE, Almir Ferreira de; PAIVA, Wellingson Silva; AMORIM, Robson Luis Oliveira de; FIGUEIREDO, Eberval Gadelha; RUSAFÁ NETO, Eloy; TEIXEIRA, Manoel Jacobsen. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. **Revista Brasileira de Neurocirurgia**, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abcd/article/view/42038>>. Acesso em: 21 jul. 2024.

APOSTOLOPOULOU A, Haidich AB, Kofina K, Manzanares W, Bouras E, Tsaousi G, Stoppe C, Dardavessis TI, Chourdakis M. **Effects of glutamine supplementation on critically ill patients: Focus on efficacy and safety**. An overview of systematic reviews. *Nutrition*. 2020 Oct; 78:110960. doi: 10.1016/j.nut.2020.110960. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32877810.

ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition). Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Adult. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, vol. 40, no. 2, 2016, pp. 159-211.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 89-121, 2013.

BÁRCENA, Jon et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. **Intensive care medicine** vol. 40,4 (2014): 539-47.

BOLIGON, Caroline. et al., O Impacto do Uso de Glutamina em Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço em Tratamento Radioterápico e Quimioterápico. **Revista brasileira de Cancerologia**. 2010.

BRASPEN (Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition). **Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave**. BRASPEN J 2023; 38 (Supl 2); 4-51. Disponível em: <https://www.braspen.org/_files/ugd/6ae90a_3e47ce9b0a7844999c5e402c04aae2f4.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2023.

- BULLOCH, M. N.; CARDINALE-KING, M.; COGLE, S. et al. Correction of electrolyte abnormalities in critically ill patients. **Intensive Care Research**, v. 4, p. 19–37, 2024.
- CAMPOS, Marina. et al., Avaliação nutricional de pacientes onco-hematológicos em quimioterapia suplementados com glutamina. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 319–326, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/23858>. Acesso em: 02 jun. 2024.
- CASARIEGO, Alfonso. et al., **Effects of oral glutamine during abdominal radiotherapy on chronic radiation enteritis**: 2014. Janeiro de 2015;31(1):200-4. doi: 10.1016/j.nut.2014.08.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466666/>. Acesso em: 02 de jun. 2024.
- CHAIDEZ, Yazmín-Lizeth et al . Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. **Nutr. Hosp.**, Madrid , v. 36, n. 1, p. 5-12, feb. 2019 . Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112019000100005&lng=es&nrm=iso. Acesso em 02 jun. 2024.
- COËFFIER, Moïse, and Pierre Déchelotte. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. **Nutrition reviews** vol. 63,2 (2005): 65-9.
- CRUZAT, Vinicius. Glutamina: Aspectos Bioquímicos, Metabólicos, Moleculares e Suplementação. São Paulo. **Rev Bras Med Esporte** 15 (5). Out. 2009.
- CRUZAT, V. et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients, Basel**, v. 10, n. 11, p. 1564, 2018. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266414/>. Acesso em 02 jun. 2024.
- FIGUEIREDO, Juliano. et al., Effect of the nutritional supplementation with glycine and glutamine, oral feeding, in the colonic cicatrization in rabbits. **Rev. Col. Bras.Cir.** 2009; 36(2): 148-15.
- FLETCHER, J. **Giving nutrition support to critically ill adults**. Nursing Times, v. 111, n. 12, p. 12-16, 2015.
- FONTOURA CSM, Cruz DO, Londero LG, et al. Avaliação Nutricional de Paciente Crítico. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2006;18(3):298-306.
- GARREL D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. **Crit Care Med**. 2003;31(10):2444-9
- HENSLEY, Christopher. et al., Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. 2013. **J Clin Invest**. Setembro de 2013;123(9):3678-84. doi: 10.1172/JCI69600.
- HEYLAND, Daren K et al. A Randomized Trial of Enteral Glutamine for Treatment of Burn Injuries. **The New England journal of medicine** vol. 387,11 (2022): 1001-1010.

KONDRUP, J.; ALLISON, S. P.; ELIA, M.; VELLAS, B.; PLAUTH, M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 4, p. 415-421, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-2). Acesso em: 28 jul. 2024.

JACKSON, M.; CAIRNS, T. **Care of the critically ill patient**. *Surgery (Oxf)*, v. 39, n. 1, p. 29-36, 2021.

KA, Kudsk. Immunonutrition in surgery and critical care. **Annu Rev Nutr** 2006; 26:463-79.

KUMAR, A. et al. Global guideline for the management of severe sepsis and septic shock: 2016. **The Journal of Critical Care**, v. 35, p. 220-234, 2016.

LAPPAS, B. M.; PATEL, D.; KUMPF, V.; ADAMS, D. W.; SEIDNER, D. L. **Parenteral nutrition: indications, access, and complications**. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 47, n. 1, p. 39–59, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.10.001>. Acesso em: 21 jul. 2024.

LESUR, O. et al. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. **Annals of Intensive Care**, v. 8, p. 102, 2018.

MAICÁ AO, Schweigert D. Avaliação Nutricional em pacientes graves. **Rev BrasTer Intensiva**. 2008; 20(3):286-98

McCLAVE, S. A. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 159-211, 2016.

MELIS, Gerdien C. et al. **Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine**. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* vol. 7,1 (2004): 59-70.

MOK, Elise. Glutamine Supplementation in Sick Children: Is It Beneficial? **Journal of Nutrition and Metabolism**. 2011. Vol. 2011, Article ID 617597, 41 pages Disponível em:doi:10.1155/2011/617597. Acesso em: 21 jul. 2024.

NOVELLI, Marianna; STRUFALDI, Maristela Bassi; ROGERO, Marcelo Macedo; ROSSI, Luciana. Suplementação de glutamina aplicada à atividade física. **Rev. bras. ciênc. mov.**, v. 15, n. 1, p. 109-117, 2007. Disponível em:<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-524656>. Acesso em: 08 jun. 2024.

NAKAMURA, Y.; OGAWA, K.; TSUTSUI, S. The Glasgow Coma Scale in critical care: Evaluation of its effectiveness and limitations. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 5, p. 331-338, 2017.

RAMOS, PB. et al., Terapia nutricional no paciente queimado. **Rev Bras Queimaduras**.2011;10(3):93-5.

Resolução CFM Nº 2.271/2020. (2020). Brasília, DF: **Conselho Federal de Medicina**. Publicada no D.O.U. de 23 de abril de 2020, Seção I, p. 90.

SHARIATPANAH, Zahra Vahdat et al. Effects of Early Enteral Glutamine Supplementation on Intestinal Permeability in Critically Ill Patients. **Indian journal of critical care medicine** : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine vol. 23,8 (2019): 356-362.

SCHÖNENBERGER, S. et al. Early tracheostomy in ventilated stroke patients: study protocol of the international multicentre randomized trial SETPOINT2 (stroke-related early tracheostomy vs. prolonged orotracheal intubation in neurocritical care trial 2). **International Journal of Stroke**, v. 11, n. 3, p. 368-379, 2016.

SILVEIRA, Glória. **Efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**. Rio de Janeiro – RJ, 2008.

SINGER, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Alhazzani, W., Calder, P. C., Casaer, M. P., ... & Oczkowski, S.. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, vol. 38, no. 1, 2019, pp. 48-79.

SUN, Y. et al. **Glutamine on critical-ill patients: a systematic review and meta-analysis**. *Annals of Palliative Medicine*, 2020. doi: 10.21037/apm-20-702. Disponível em: <https://apm.amegroups.org/article/view/56468/html>. Acesso em: 23 jul. 2024.

TAYLOR, B. E. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 2, p. 390-438, 2016.

THYGESEN, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 18, p. 2231-2264, 2018.

TOPTAS, M.; SENGUL SAMANCI, N.; AKKOC, İ.; et al. Factors Affecting the Length of Stay in the Intensive Care Unit: Our Clinical Experience. **Biomed Research International**, 2018. p. 9438046. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/9438046>. Acesso em: 3 ago. 2024.

URBINA, Juan J Ortiz et al. Effects Of Oral Glutamine on Inflammatory and Autophagy Responses in Cancer Patients Treated With Abdominal Radiotherapy: A Pilot Randomized Trial. **International Journal of Medical Sciences** vol. 14,11 1065-1071.

VINCENT, J. L., & SINGER, M.. **Critical Care: Securing the Future**. *Critical Care*, vol. 14, no. 4, 2010, pp. 11-17. doi:10.1186/cc8844.

VINCENT, J.-L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 7, p. 707-710, 2016.

WILLIAMS, T. A.; HO, K. M.; DOBB, G. J.; FINN, J. C.; KNUIMAN, M.; WEBB, S. A. R.; on behalf of the Royal Perth Hospital ICU Data Linkage Group. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 4, p. 459-464, Apr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq025>. Acesso em: 3 ago. 2024.

WINKLER MF, Malone AM. Terapia médica nutricional para estresse metabólico: sepse, trauma, queimaduras e cirurgia. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 11^a ed. São Paulo:Elsevier;2010. p.1021-41.

WISCHMEYER, P.E. Glutamine in burn injury. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 34, n.5, p. 681-687, 2019.

WU, Jin-Ming et al. Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients. **Clinical nutrition** (Edinburgh, Scotland) vol. 40,2 (2021): 645-650.

ZAVARIZE, Kélen. et al., Administration of glutamine in the nutrition of monogastric animals. **Rev. Port. Ciências Veterinárias**. 105 (573-576) 5-10. 2010.