**IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE GLUTAMINA EM PACIENTES CRÍTICOS QUEIMADOS SOBRE A REDUÇÃO DE INFECÇÕES E MORTALIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

*Impacto de la administración de glutamina en pacientes críticos quemados en la reducción de infecciones y mortalidad: una revisión sistemática*

*Impact of glutamine administration on burnt critical patients on reducing infections and mortality: a systematic review*

Alícia Nunes Brasil¹, Marianne de Oliveira Falco Salha²

¹ Acadêmica do curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. E-mail: alicianunesbrasil@gmail.com. Correspondência: Rua Q nº 34, Qd. 19, Lt. 6, Setor Marechal Rondon, CEP: 74550135, Goiânia – GO.

² Nutricionista doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás – Faculdade de Medicina/Universidade Federal de Goiás. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral – Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN). Docente do curso de nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. E-mail: mariannefalco@hotmail.com

Declaração de conflito: Nada a declarar.

Fonte financiadora: Projeto não recebeu auxílio financeiro.

Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciência Sociais e da Saúde. Departamento de Nutrição. Avenida, Universitária 1.440, Setor Universitário. CEP: 74605-010 - Goiânia, Goiás.

Trabalho de conclusão de Curso

**RESUMO**

**Objetivos**: Analisar a literatura acerca dos benefícios da glutamina com relação a redução das taxas de infecção e mortalidade em pacientes queimados. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura nas bases de dados *Pubmed, Scielo e Lillacs*, em humanos, adultos com idade maior que 19 anos, entre 2000 e 2020. A intervenção de interesse foi administração de glutamina na redução da taxa de infecção e mortalidade em pacientes queimados. Para avaliação da qualidade dos artigos foi empregado a escala de *Jadad*. **Resultados:** Foram encontrados 44 artigos (três deles foram artigos adicionais da lista de referências). Após rastreamento e critério de elegibilidade, foram inclusos para esta revisão quatro artigos.Após leitura minuciosa dos quatro artigos selecionados, foi observado que três deles apresentaram redução significativa de infecção e, três apresentaram redução significativa da taxa de mortalidade. Analisando redução tanto da taxa de mortalidade quanto de infecção, dois artigos obtiveram resultados significativos. Dos quatro estudos analisados, três a glutamina foi administrada por via enteral e apenas um por via parenteral. Em três estudos a administração foi considerando a dose em kg/peso corporal. Os estudos diferenciam-se em relação aos protocolos, via de administração, dose do imunomodulador, tempo de intervenção. **Conclusão:** Apesar de poucos estudos que avaliaram administração de glutamina em pacientes queimados, observa-se que após sua administração houve redução significativa de mortalidade e infecção. Recomenda-se que a dose seja calculada considerando o peso corporal entre 0,20 e 0,57g/kg. Entretanto são necessários mais ensaios clínicos, com número maior de participantes, com protocolos similares para uma recomendação mais assertiva.

**Palavras-chave:** Queimadura;Glutamina; Infecção; Mortalidade

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the literature on the benefits of glutamine in relation to the reduction of infection rates and mortality in burned patients. **Methods:** This is a systematic literature review in pubmed, scielo and lillacs databases, in humans, adults over 19 years of age, between 2000 and 2020. **Results**: Forty-four articles were found (three of them were additional articles from the reference list). After tracking and eligibility criteria, four articles were included for this review. After a thorough reading of the four selected articles, it was observed that three of them reduced the reduction of infection and three reduced the reduction in the mortality rate. Analyzing a reduction in both the mortality rate and infection, two articles obtained results. Of the four sports studies, three glutamine was administered enterally and only one parenterally. In three studies the administration was considering a dose in kg / body weight. Studies differ in terms of protocols, route of administration, dose of immunomodulator, time of intervention. **Conclusions:** Despite the few studies that evaluated the administration of glutamine in burn patients, it is observed that after its administration there was a significant reduction in mortality and infection. It is recommended that the dose is calculated considering body weight and between 0.20 and 0.57g / kg. However, more clinical trials are needed, with a larger number of participants, with similar protocols for a more assertive recommendation.

**Keywords:** Burns; Glutamine; Infections; Mortality

**RESUMEN**

**Metas:** Analizar la literatura sobre los beneficios de la glutamina en relación con la reducción de las tasas de infección y la mortalidad en pacientes quemados. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed, Scielo y Lillacs, en humanos, adultos mayores de 19 años, entre 2000 y 2020. La intervención de interés fue la administración de glutamina para reducir la tasa de infección y mortalidad en pacientes quemados. Para evaluar la calidad de los artículos se utilizó la escala de Jadad. **Resultados**: Se encontraron 44 artículos (tres de ellos eran artículos adicionales de la lista de referencias). Después de los criterios de selección y elegibilidad, se incluyeron cuatro artículos para esta revisión. Después de una lectura minuciosa de los cuatro artículos seleccionados, se observó que tres de ellos mostraron una reducción significativa de la infección y tres una reducción significativa de la tasa de mortalidad. Al analizar la reducción de las tasas de mortalidad e infección, dos artículos obtuvieron resultados significativos. De los cuatro estudios analizados, tres de glutamina se administraron por vía enteral y solo uno por vía parenteral. En tres estudios, la administración consideró la dosis en kg / peso corporal. Los estudios difieren en cuanto a protocolos, vía de administración, dosis de inmunomodulador y tiempo de intervención. **Conclusión**: Apesar de los escasos estudios que evaluaron la administración de glutamina en pacientes quemados, se observa que tras su administración hubo una reducción significativa de la mortalidad y la infección. Se recomienda que la dosis se calcule considerando el peso corporal y entre 0,20 y 0,57 g / kg. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos, con un mayor número de participantes, con protocolos similares para una recomendación más asertiva.

**INTRODUÇÃO**

A queimadura pode acontecer por múltiplas causas como: acidentes no trabalho; tentativa de suicídio; em períodos de inverno por tentativa de aquecimento inadequado; períodos festivos e de comemoração (fogos de artifícios, balões, entre outros)1,2. No Brasil, é registrado 1 milhão de casos de queimadura por ano, sendo que apenas 100 mil deles buscam atendimento hospitalar. Destes 2,5% vão a óbito de forma direta ou indireta em função de suas lesões1,2.

A queimadura caracteriza-se por uma lesão na pele causada por agentes químicos, térmicos, elétricos, radioativos ou por atrito. Este agravo é classificado conforme a profundidade e extensão. Quanto a profundidade a queimadura é classificada em primeiro, segundo e terceiro grau3. Já com relação à extensão é classificada conforme a idade e percentual de área atingida pela queimadura4.Além disso, também é avaliada quanto a gravidade e dentro desta categoria avalia-se a extensão atingida de superfície corporal queimada (SCQ)4. Para esta avaliação a SCQ é dividida em porcentagem conforme o tamanho da superfície queimada4. Quanto maior o grau da queimadura, mais difícil o processo de cicatrização1,2.

A queimadura além de tecido (pele, gordura, músculo, osso), compromete o sistema imunológico do paciente e assim, aumenta a incidência de infecções, sepse, falência de múltiplos órgãos e o risco de morte5,6,7. O sistema imunológico também é alterado pelas anormalidades metabólicas trazidas pela queimadura. Tais alterações aumentam o estresse metabólico, a taxa metabólica basal, promove o hipermetabolismo e predispõe a deficiência macro e micronutrientes5,6,7.

Devido às disfunções metabólicas decorrentes da queimadura, a terapia nutricional (TN) é primordial para a recuperação do estado nutricional pós-lesão visando melhorar a resposta metabólica ao trauma e suas consequências como redução do sistema de defesa (imunológico), inflamação, perda de peso e retardo do processo de cicatrização1,8,9. A TN pode ser via oral, enteral ou parenteral, sendo que a decisão da melhor via depende do quadro clínico, neurológico e da aceitação da dieta pelo paciente8,9.

Como complemento para o tratamento nutricional de grandes queimados, são utilizados imunomoduladores que ajudam na melhora da resposta biológica da lesão, inflamação e infecção. Um dos imunomoduladores é a glutamina (GLN), aminoácido não-essencial produzido naturalmente pelo próprio organismo1,2.

Os níveis de GLN no paciente queimado, são bruscamente reduzidos (redução em torno de 25% de glutamina intracelular) o que resulta na alteração do balanço nitrogenado, diminuição da síntese proteica, mudança na permeabilidade intestinal e ainda facilita a inflamação, sepse, podendo levar o paciente a óbito. Por esse motivo a GLN é considerada um aminoácido condicionalmente essencial neste grupo de pacientes5,10,11,12,13.

A Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral recomenda que a glutamina seja administrada em pacientes queimado (ESPEN, 2009). Entretanto os estudos que norteiam a diretriz são de metodologias diferentes quanto a dose (0,2 a 0,57 g/kg/dia), via de administração e, tempo de intervenção, o que dificulta estabelecer um protocolo de tratamento nutricional14.

Perante a relevância clínica da glutamina no que diz respeito à modulação das disfunções metabólicas advindas do paciente queimado, este estudo visa revisar a literatura em busca de consolidar informações para a sua administração no paciente queimado.

**MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura. A busca de informações foi realizada na base de dados *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Scielo e Lillacs*.

A estratégia de busca utilizada para obtenção dos artigos foi:

|  |  |
| --- | --- |
| **Parâmetros** | **Estratégia de busca** |
| População | *burns[mh] OR burn\*[tiab]* |
| Intervenção | *glutamine[mh] OR "L-Glutamine"[tiab] OR "L Glutamine"[tiab] OR "D-Glutamine"[tiab] OR "D Glutamine"[tiab]* |
| Desfecho | *Infections[mh] OR Infection\*[tiab] OR Mortality[mh] OR Mortalit\*[tiab]* |
| Comparação | #1 AND #2 AND #3 |
| Metodologia | Ensaio clínico controlado randomizado, cego ou aberto |
| Pesquisa no banco de dados | Agosto e setembro de 2020.Entre 2000 a 2020 |

Os filtros utilizados foram: humanos, adultos com idade maior que 19 anos.

Foi realizado busca manual na lista de referência de artigos de revisão, para certificar que todos os artigos de interesse fossem incluídos nesta revisão.

Foram identificados artigos do tipo ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego ou aberto, entre 2000 e 2020. Foram considerados artigos com idioma em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

A intervenção nutricional de interesse foi o efeito da suplementação de glutamina tanto enteral quando parenteral em pacientes com queimaduras graves. A intervenção nutricional foi avaliada quando testada contra placebo ou ausência de intervenção. A suplementação foi considerada em qualquer dosagem e período de intervenção.

Para a análise dos artigos foram utilizados os seguintes critérios: autor, ano, local, metodologia de estudo, população incluindo idade e número de participantes, tempo de intervenção, tipo de intervenção incluindo dose e quantidade total, e resultados tanto da taxa de mortalidade quanto para infecção.

Durante a coleta de dados foram excluídos estudo de monografias, artigos de revisão e teses, além de outros temas que não contribuíram para a análise e não tiveram informações satisfatórias sobre o tema abordado.

A escala de *Jadad*15 foi empegada para avaliação da qualidade dos estudos e aqueles com pontuação menor que três foram excluídos da análise.

**RESULTADOS**

Foram localizados 41 artigos não duplicados e três na lista de referência de artigos de revisão. Após leitura integral e análise qualitativa de 17 artigos, 13 foram excluídos sendo que 10 artigos não avaliaram infecção e mortalidade, 1 excluído por falta de tradução (inglês, português ou espanhol), 1 retirado por ser caso controle e, 1 artigo por apresentar pontuação inferior a três, indicando baixa qualidade metodológica após aplicar os critérios de elegibilidade, 4 artigos foram incluídos (Fluxograma 1).

Todos os quatro artigos utilizados para estudo, foram ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego11,17,18,19.

A idade dos participantes variou de 17 a 74 anos11,17,18,19.

Em relação ao tempo de intervenção, o tempo mínimo foi de 7 dias18e o tempo máximo 4 semanas11. Um artigo não delimitou o tempo de seguimento19.

A glutamina foi administrativa via enteral em três estudos11,17,19 e em apenas um, via parenteral18.

A dose da glutamina foi estabelecida em gramas por quilogramas de peso corporal em três estudos11,18,19, entretanto um estudo utilizou dose padrão para todos os pacientes17.

A dose utilizada na suplementação enteral mínima foi de 0,2g/kg/dia (KIBOR, 2014) e máxima de 0,5g/kg/dia11,17,19. A glutamina administrada via parenteral, foi prescrita na dose de 0,57g/kg/dia18.

Em relação composição nutricional das fórmulas enterais administrada aos pacientes, todos os estudos utilizaram “fórmula padrão”, ou seja, normocalórica e normoproteica11,17,19. Um estudo apresentou em sua metodologia a fórmula utilizada, Fresubin Original®11. Os demais não especificaram o nome comercial da dieta.

Dos quatro estudos, dois avaliaram mortalidade e incidência de infecção11,17. Um estudo avaliou apenas mortalidade18 e um apenas incidência de infecções19.

A mortalidade apresentou redução significativa após administração enteral de, 0,20 g /kg/dia de GLN11 e 4,3 g de GLN a cada 4 horas totalizando 26 gramas/dia de GLN17. Após administração de 0,57 g/Kg/dia endovenosa também foi identificada redução significativa18. Já a incidência de infecções mostrou-se significativamente menor após administração de 0,2g/kg/dia11, de 0,5g/kg /dia19 e 26g/dia17 via enteral.

**DISCUSSÃO**

Esta revisão demonstra que apesar de amplamente difundido o uso da glutamina no tratamento nutricional de pacientes queimados, há poucos estudos que avaliaram sua efetividade na redução da mortalidade e da incidência de infecções11,17,18,19.

A disfunção da barreira intestinal é um dos principais potencializadores da sepse, infecção contínua e disfunção de múltiplos órgãos20. Fatores derivados do intestino como a incidência de bactérias e translocação de toxinas do lúmen intestinal para a circulação sistêmica podem levar à infecção, incluindo sepse, pois podem conduzir à supressão da função imune5,21.

A glutamina é o substrato principal para nutrição dos enterócitos e assim essencial para manutenção da barreira intestinal. Este achado foi observado em estudo experimental que verificou que a deficiência de glutamina nos enterócitos altera a barreira intestinal22.

Em estudos em animais a glutamina reduziu a translocação bacteriana23. Já em humanos é observado manutenção da função de enterócitos e assim da morfologia intestinal. Quando se trata de efeitos em humanos a administração de glutamina seja enteral ou parenteral foi efetiva na manutenção da funcionalidade mucosa intestinal e melhorou a resposta inflamatória24,25.

Além disso, a administração de glutamina pode reduzir também translocação bacteriana26. Um estudo avaliou a redução de mortes por estresse oxidativo e, por sua vez, observou um aumento significativo da taxa de mortalidade intra-hospitalar administrando glutamina em pacientes críticos27. Neste mesmo estudo, foram fornecidos aos pacientes suplementação intravenosa e enteral, enquanto outros estudos usavam somente a intravenosa ou enteral sendo que a glutamina foram utilizadas doses de 30 g/dia por via enteral e 0,35 g/kg/dia por via intravenosa27. Todos os pacientes deste estudo eram criticamente enfermos com falência múltipla de órgãos, sendo que a maioria estava em choque27.

Um dos estudos desta revisão encontrou redução da mortalidade perante a administração de glutamina endovenosa18. Este achado ocorreu devido à redução a incidência de bactérias Gram-negativas, que por sua vez diminui inflamação geral e melhora nutricional do paciente18. A glutamina quando administrada por via endovenosa reduz da atrofia da mucosa intestinal, desta forma ocorre atenuação dos marcadores inflamatórios reduzindo a infeções e por conseguinte mortalidade28.

Estudos respaldam que a dose segura de glutamina deve ser entre 0,3 g/kg/dia a 0,5g/kg/dia, um estudo, demonstrou que doses de glutamina acima de 0,5g/kg/dia em pacientes críticos, aumentou significativamente a mortalidade29. Assim deve-se avaliar com cautela o resultado trazido após intervenção com 26g/dia independente do peso corporal.

Dos quatro estudos com administração enteral, dois deles que apresentaram redução significativa tanto da taxa de mortalidade quanto da taxa de infecção11,17. Um estudo apresentou em sua metodologia a fórmula utilizada, Fresubin Original®11. Em outro estudo foi utilizado “fórmula padrão”, ou seja, normocalórica e normoproteica17.

**Avaliação da Infecção**

Em pacientes queimados, os níveis baixos de glutamina foram observados e a administração deste imunomodulador neste grupo apresentou resultados benéficos30.

Três estudos encontraram redução significativa de infecção o que sugere efeito benéfico quanto a administração de GLN nestes pacientes11,19,30. A posologia utilizada foi 0,20 g/kg/dia11, 26 gramas de glutamina por dia administrados 4,3 g a cada 4 horas17 e 0,5g/kg19, administrados via enteral.

A administração de glutamina é um método proposto para redução da morbidade infecciosa em pacientes com trauma19. Neste grupo populacional, a incidência de hemocultura positiva, reduziu no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle19. Em outro estudo, foi observado redução da bacteremia (hemocultura positiva) em pacientes críticos que receberam a administração de glutamina por via enteral quando comparados com grupo controle que, por sua vez, a infecção sanguínea foi mais frequente31.

Outro estudo avaliou redução da taxa de infecção em pacientes queimados que receberam administração de glutamina por via parenteral, tendo redução significativa de bactérias Gram-negativas sugerindo, portanto, a prevenção da translocação bacteriana através da mucosa intestinal18. Há ainda outro estudo que observou translocação bacteriana no grupo controle, ou seja, naquele sem administração de glutamina via enteral, resultado que pode se explicar pela baixa concentração de glutamina no organismo19.

Ainda é questionável se o efeito da glutamina está relacionado ao comportamento das bactérias ou do próprio intestino18. Um estudo gerou hipóteses a partir da análise da bactéria *P. aeruginosa* que, quando há falta de glutamina em seu meio, pode desencadear sua proliferação e multiplicação, mas, quando em contato com glutamina em seu ambiente pode ser sensível à mesma17.

A bactéria *P. aeruginosa* é uma das principais causas de morbidade e mortalidade infecciosa em pacientes críticos queimados32. A translocação da bactéria de *P. aeruginosa* pode ser explicada, em parte, pela deficiência de glutamina no organismo, visto que sua deficiência desencadeia imunodepressão do sistema imune intestinal. Este processo pode predispor ao desenvolvimento de um quadro de sepse por *P. aeruginosa*17.

Em análise com animais, observa-se que a glutamina tem papel fundamental na proteção da mucosa intestinal prevenindo, a translocação bacteriana para a corrente sanguínea33. Outro estudo experimental em animais queimados indicou que a administração de glutamina por via enteral quando comparada a dieta enteral padrão (sem glutamina) mostrou resultados promissores no que diz respeito à melhora da imunidade intestinal34.

Outro estudo sugere que a nutrição enteral enriquecida com glutamina em pacientes queimados pode promover melhora do estado nutricional e assim a síntese de imunoglobulinas IgA e IgG, além de corrigir disfunção imunológica 19,35.

Ao analisar as possibilidades que podem influenciar neste desfecho, observa-se que o tempo de seguimento, dose da suplementação são diferentes em todos os estudos dificultando desta maneira possíveis comparações entre os protocolos11,19.

**Avaliação da Mortalidade**

A redução significativa da mortalidade foi observada após administração 26 gramas/dia, administrados 4,3 g a cada 4 horas17, ambos via enteral. Também foi verificado redução significativa de mortalidade após administração de 0,57g/kg/dia via parenteral18.

Ao avaliar os artigos que observaram redução significativa quanto a mortalidade, verificou-se que o tempo de intervenção foi entre 7 dias ou até que a cicatrização fosse completa11,17,18. Tempo de 7 dias de intervenção18 utilizou administração parenteral, 10 dias de intervenção17 e até que ocorresse a cicatrização total do paciente19 utilizaram administração enteral.

Em relação à redução significativa de mortalidade, via de administração e tempo de intervenção o estudo que obteve resultados promissores foi o da administração parenteral tendo um total de 7 dias de intervenção e redução significativa da taxa de mortalidade, este resultado também foi observado por outros estudos18,31,36.

Apesar de ter apresentado redução significativa da mortalidade em 7 dias após intervenção com glutamina intravenosa, o efeito benéfico da administração por via enteral ainda é maior, por reduzir chances de complicações infecciosas quando comparadas à parenteral, como por exemplo a infecção de cateter venoso central18,19,20.

Equiparando dose de glutamina administrada enteral, o tempo de intervenção e a redução significativa da mortalidade, dois estudos apresentaram resultados significativos, porém, com doses de glutamina diferentes sendo de 4,3 g a cada 4 horas totalizando 26 g/dia17 e 0,5 g/kg/dia19.

Ao comparar a dose administrada, o tempo de administração e a via de administração todos os estudos apresentam características diferentes, assim é difícil estabelecer inferências sobre qual a melhor proposta de tratamento para reduzir a mortalidade de pacientes grandes queimados. Assim, é necessário cautela quanto a indicação de glutamina, seja via enteral ou parenteral, visto que, seu efeito benéfico ainda não é muito claro, além do limitado número de pacientes participantes dos estudos18.

**CONCLUSÃO**

Apesar de ser limitado o número de estudos que avaliaram a administração de glutamina em pacientes queimados, observa-se que após sua administração houve redução da infecção e taxa de mortalidade neste grupo. Com relação à dose de glutamina, recomenda-se que seja calculada considerando o peso corporal e entre 0,20 e 0,57 g/kg. Entretanto, ainda são necessários mais ensaios clínicos com maior número de pacientes e com protocolos similares para uma recomendação mais assertiva.

**PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES**

Encontrar estudos que demonstram a resultados sobre os desfechos analisados após intervenção com glutamina em pacientes queimados;

Evidenciar benefícios da administração da glutamina na redução da taxa de infecção e mortalidade do paciente queimado;

Enfatizar necessidade de mais pesquisas para estabelecer padrões de utilização deste imunomodulador na terapia nutricional do queimado.

**REFERÊNCIAS**

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUEIMADOS**.** Journal of the Brazilian Burn Society, volume 5, 2016.
2. Santana ME, Souza MWO, Santos FC. Clinical and epidemiological profile of children with burns in a reference hospital. Rev Enferm. 2018;7(2):23-7.
3. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Queimados: Diagnóstico e Tratamento Inicial. São Paulo: SBCP; 2008.
4. Lund C, Browder NC. The estimation of areas of burns. Surgery Gynecology and Obstetrics. 1944;79:352-358.
5. Wischmeyer PE. Glutamine in Burn Injury. Invited Review. Nutrition in Clinical Practice. 2019;34(5):1–7.
6. Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. Nutrition and metabolism in burn patients. Burns & Trauma. 2017;5(1):11.
7. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Metabolismo y terapia nutricional em el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. [Medicina Intensiva](https://www.sciencedirect.com/science/journal/02105691).2017; 42(5):306-316.
8. Silva APA, Freitas BJ, Oliveira FLC, Piovacari SMF, Nóbrega FJ. Terapia nutricional em queimaduras: uma revisão. Rev Bras Queimaduras. 2012;11(3):135-41.
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria número 272, de 8 de abril de 1998.
10. Lin J, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trial using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. Burns. 2013;39(4):565-70.
11. Kibor DK, Nyaim OE, Wanjeri K. Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection in adult patients with severe burns. East African Medical Journal. 2014;91(1):33-6.
12. OldanI M, Sandini M, Nespoli L, Coppola S, Bernasconi DP, Gianotti L. Glutamine Supplementation in Intensive Care Patients. Medicine. 2015;94(31):1319.
13. Sousa AES, Batista FOC, Martins TCL, Sales ALCC**.** O papel da arginina e glutamina na imunomodulação em pacientes queimados - revisão de literatura. Revista Brasileira de Queimaduras. 2015;14(4):295-9.
14. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Mette M. Berger. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. Clinical Nutrition. 2013;32(4):497-502.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
16. Juang P, Fish DN, Jung R, MacLaren R. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients with burn injuries: a retrospective case-control evaluation. Pharmacotherapy. 2007 Jan;27(1):11-9.
17. 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;31:2444–9.
18. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus. Crit Care Med. 2001 Nov;29(11):2075-80.
19. Pattanshetti VM, Powar RS, Godhi AS, Metgud SC. Enteral glutamine supplementation reducing infectious morbidity in burns patients: a randomised controlled trial. Indian J Surg. 2009;71:193–7.
20. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigma for understanding the gut as the “motor” of critical illness. Shock. 2007;28(4):384-393.
21. Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. Crit Care Med. 2005;33(5):1125-35.
22. Potsic B, Holliday N, Lewis P, Samuelson D, DeMarco V, Neu J. Glutamine supplementation and deprivation: effect on artificially reared rat small intestinal morphology. Pediatr Res. 2002;52(3):430-436.
23. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock GF. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995 Jan-Feb;19(1):69-74.
24. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N, Daignault NM, Bergman GF, McNally T, Battey CH, Furr CE, Hao L, Ramsay JG, Accardi CR, Cotsonis GA, Jones DP, Galloway JR, Ziegler TR. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008;32(4):389-402.
25. Bárcena PJ, Regueiro V, Marsé P: Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients: effect on Toll-like receptor expression. A preliminary study. Nutrition. 2008;24:522–527.
26. Buchman AL: Glutamine: is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system? J Am Coll Nutr 1996, 15:199–205
27. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG, Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. N Engl J Med 2013, 368:1489–1497.
28. McCauley R, Heel KA, Barker PR, Hall J. The effect of branchedchain amino acid-enriched parenteral nutrition on gut permeability. Nutrition. 1996;12(3):176-179.
29. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, Wang HL, Qiu HB. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2014; 9;18(1):R8.
30. Zanten VAR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. Crit Care. 2015;19(1):294.
31. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, Teerlink T, Meuwissen SG, Haarman HJ, Thijs LG, van Leeuwen PA. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998 Sep 5;352(9130):772-6.
32. García Bernal FJ, Torrero V, Regalado J, Gabilondo FJ. Bacteriology in burn patients undergoing mechanical ventilation. Burns. 2000;26(8): 731-736.
33. Foitzik T, Kruschewski M, Kroesen AJ, Hotz HG, Eibl G, Buhr HJ. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier. Int J Colorectal Dis.1999;14(3):143-9.
34. Fan J, Meng Q, Guo G, Xie Y, Xiu Y, Li T, Feng W, Ma L. Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine on intestinal mucosal immunity in burned mice. Nutrition. 2009; 25(2):233-9.
35. Guo GH, Deng ZY, Wang YX, et al. (2007) Effects of glutamine enriched enteral feeding on immuno-regulation in burn patients. Chi J Burns 23(6):406–408.
36. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al: Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parental nutrition after bone marrow transplantation. Ann Intern Med 1992;116(10):821-8.



**Fluxograma 1 –** Filtro dos estudos encontrados nas bases de dados através do uso dos descritores

**TABELA 1**

**Distribuição das publicações incluídas na revisão segundo autor, ano de publicação, metodologia, população-alvo, via de administração e classificação da escala de *Jadad*.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Autor/ano** | **Metodologia** | **População-alvo/****via de administração** | **Escala de *Jadad*** |
| 1. KIBOR; NYAIM; WANJERI, 201411
 | Ensaio clínico randomizado duplo cego | Idade: 17 - 74 (média 29,5 anos)N: 60Enteral  | 4 |
| 1. PATTANSHETTI et al., 200919
 | Ensaio clínico randomizado duplo cego | Idade média 29,13 -33,86 N: 30Enteral | 5 |
| 1. GARREL et al., 200317
 | Ensaio clínico randomizado duplo cego | Idade: 38 – 39 anosN: 45Enteral | 5 |
| 1. WISCHMEYER et al., 200118
 | Ensaio clínico randomizado duplo cego | Idade média 22 e 30 anosN: 31Parenteral  | 5 |

N: número

**TABELA 2**

**Distribuição das publicações incluídas na revisão segundo tempo de intervenção, tipo de intervenção.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **N°** | **Tempo de intervenção**  | **Tipo de intervenção**  | **Resultados**  |
| **G.I**  | **G.C**  | **M.** | **I.** |
| **1** | 4 semanas | 0,20 g /kg/dia de GLN | Fresubin Original | S | S |
| **2** | Até que a cicatrização do paciente fosse completa | Fórmula enteral padrão + 0,5 g/kg/dia de GLN | Fórmula enteral padrão sem GLN | NA | S |
| **3** | 10 dias | 4,3 g de GLN a cada 4 horas (26 gramas/dia de GLN) | Mistura Isonitrogênica de ácido aspártico, asparagina e glicina | S | S |
| **4** | 7 dias | Fórmula enteral padrão + GLN intravenoso0,57 g/Kg/  | Fórmula enteral padrão | S | NA |

GLN: Glutamina; G.I: Grupo Intervenção; G.C: Grupo Controle; M: Mortalidade; I: Infecção; S: Significativo; NA: Não avaliado.