

 Yasmym Danielle do Espírito Santo Souza

 Jovana Stanislav Brasil Moreira²

 Talita Ariane Amaro Lobato³

 Rafaela Lorena Viana Costa¹

 Lilia Magno de Abreu Teixeira⁴

¹ Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento. Belém, PA, Brasil.

² Universidade do Estado do Pará, Programa de Especialização em Saúde Cardiovascular. Belém, PA, Brasil.

³ Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Departamento de Nutrição. Belém, PA, Brasil.

⁴ Universidade do Estado do Pará, Programa de Especialização em Saúde Mental. Belém, PA, Brasil.

Correspondência

Yasmym Danielle do Espírito Santo Souza
dannielleyasmym@gmail.com

Impacto do uso de imunonutrientes no desfecho clínico de pacientes críticos: uma revisão sistemática de estudos clínicos

Impact of immunonutrient use on clinical outcomes in critical patients: a systematic review of clinical trials

Resumo

Objetivo: Descrever os resultados da influência de imunonutrientes na taxa de mortalidade, tempo de internação, tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e incidência de infecções em pacientes críticos adultos e idosos. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO, Medline e Google Scholar, usando os descritores: ("immunomodulation" OR "immunonutrients") AND ("fattyAcids, Omega-3" OR "eicosapentaenoic Acid") AND ("glutamine") AND ("criticalillness" OR "criticalillnesses" OR "criticallyill"), sem restrição de idioma, com pesquisas realizadas no período de 2012 a 2022. **Resultados:** Nas buscas realizadas, foram encontradas 15 publicações, das quais 11 atenderam a todos os critérios estabelecidos ao início do estudo. Apesar de alguns estudos com indivíduos suplementados com fórmulas imunomoduladoras demonstrarem melhora no tempo de internação de UTI, redução de ocorrência de sepse e choque séptico, e redução de taxa de infecções, em sua maioria os estudos avaliados não mostraram diferença entre os grupos suplementados e os grupos controle, ou não apresentaram resultados estatisticamente significativos. **Conclusão:** O manejo do cuidado em pacientes críticos deve ser cuidadoso e individualizado, sendo imprescindível que a conduta clínica tenha como base evidências científicas. No presente estudo, a análise dos estudos clínicos que compuseram esta pesquisa verificou que os efeitos da imunomodulação na mortalidade, tempo de internação na UTI e hospitalização total e incidência de infecções, demonstrou ausência de resultados significativos para a prática de uso de imunonutrientes em pacientes críticos, sendo necessário realizar outros estudos para comprovar os reais benefícios da adoção dessa conduta.

Palavras-chaves: Imunomodulação. Estado crítico. Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde.

Abstract

Objective: To describe the outcomes regarding the impact of immunonutrients on mortality rates, length of hospitalization, duration of Intensive Care Unit (ICU) stays, and the incidence of infections in adult and elderly critical patients. **Method:** An integrative literature review was conducted using the PubMed, LILACS, SciELO, Medline, and Google Scholar databases, using the descriptors: ("immunomodulation" OR "immunonutrients") AND ("fatty acids, Omega-3" OR "eicosapentaenoic Acid") AND ("glutamine") AND ("critical illness" OR "critical illnesses" OR "critically ill"), without language restrictions. The search encompassed studies that were published between 2012 and 2022. **Results:** Fifteen publications were identified in the conducted searches, of which eleven met all the established criteria at the outset of the study. Although some studies involving individuals supplemented with immunomodulatory formulas

demonstrated improvements in ICU length of stay, a reduced incidence of sepsis and septic shock, and a lower infection rate, most of the evaluated studies did not reveal significant differences between the supplemented groups and the control groups or did not yield statistically significant outcomes. **Conclusion:** The management of care for critical patients necessitates a cautious and individualized approach, underpinned by scientific evidence. The analysis of clinical studies forming part of this research revealed an absence of statistically significant results pertaining to the practice of immunomodulation utilization in critical patients with respect to effects on mortality, ICU length of stay, total hospitalization, and the incidence of infections. Further studies are required to validate the genuine benefits of adopting this approach.

Keywords: Immunomodulation. Critical illness. Outcome Assessment Health Care.

INTRODUÇÃO

O paciente crítico é definido como aquele que está em risco iminente de perder a vida ou função de órgão/sistema do corpo. Esse estado é descrito como uma condição de estresse metabólico e acentuado catabolismo proteico, com alterações metabólicas significativas que promovem elevação das necessidades nutricionais, sendo capaz de propiciar um estado catabólico e balanço nitrogenado negativo.^{1,2}

Durante esse processo, ocorre um estado inflamatório caracterizado por aumento da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), conjuntamente com a redução das citocinas reguladoras, a exemplo do interferon γ e interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2) e 10 (IL-10). Ocorre também diminuição do potencial bactericida dos neutrófilos, ativação excessiva do sistema monócito/macrófago e redução da proliferação linfocitária.²

Em decorrência dessas modificações, a desnutrição proteica e o estado pró-inflamatório alteram o sistema imunológico, visto que transformam a resposta inflamatória e dificultam os mecanismos da resposta imune, modificando os processos de síntese e regeneração de tecidos, assim como o combate às infecções, promovendo alterações na ecologia da microflora existente, o que ocasiona mudanças na estrutura da mucosa. Desse modo, pacientes nessas condições possuem elevadas chances de evoluir com complicações infecciosas e grave depleção tecidual, resultando em maiores taxas de mortalidade, hospitalização prolongada e morbidade.³

Dentre os componentes celulares envolvidos na imunidade, o sistema imunológico dependente de células T tem papel notório na cicatrização de feridas. A ativação de linfócitos T promove o recrutamento, expansão e estimulação dos fibroblastos, que são os principais responsáveis pela função da barreira intestinal, oxigenação tecidual e cicatrização. Em decorrência disso, algumas pesquisas evidenciaram que a modulação do sistema imune pode trazer benefícios como a redução da inflamação, amenização da resposta de fase aguda e incremento da atividade das células T, ocasionando menor incidência de infecções.³

A imunomodulação pode ser definida como a oferta de nutrientes em quantidades superiores à ingestão alimentar habitual que promovem a modulação do funcionamento do sistema imunológico. Dentre eles, tem-se a glutamina e os ácidos graxos poli-insaturados ω -3 (PUFA) – compostos por ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) –, que podem atuar como agente anti-inflamatório, nutrir células imunes, bem como otimizar a permeabilidade intestinal.⁴

Uma das principais substâncias envolvidas no metabolismo das células intestinais é a glutamina (Gln), principal fonte de energia dos enterócitos e um dos mais abundantes nos tecidos musculares, plasma sanguíneo e outros tecidos. Entre suas diversas funções, a Gln promove o aumento da atividade antioxidante no organismo, evita a translocação bacteriana, pela proteção da mucosa intestinal, e aumenta a produção de proteínas que reduzem o estado inflamatório. Além disso, é utilizada como substrato energético de linfócitos, podendo realizar a produção e função de macrófagos e monócitos no restabelecimento adequado do sistema imune.⁵

Em um organismo sem desordens metabólicas analisado sob uma óptica microbiológica, as bactérias gram negativas existentes no intestino favorecem a homeostase, mas no estado crítico, elas podem promover infecções no hospedeiro. No indivíduo sadio, o sistema imunológico e a mucosa intestinal agem como uma barreira contra bactérias e outros microrganismos, situação que não ocorre no paciente crítico, no qual as alterações na conformação da mucosa tornam mais suscetível à passagem de microrganismos patogênicos, sendo porta de entrada para os demais sistemas do organismo (linfático, portal e outros). Nessa condição, o risco de infecção, sepse, taxa de mortalidade, hospitalização prolongada e aumento da permeabilidade intestinal são elevados, por efeito da supressão do sistema imunológico e incitamento do estresse oxidativo.⁵

Logo, em um estado catabólico, a Gln pode ter sua concentração plasmática reduzida em cerca de 50%, devido à intensa atividade imunológica, o que gera incapacidade de suprir a demanda do organismo, tornando-se um aminoácido condicionalmente essencial. Essa deficiência resulta em menor expressão de proteínas de ativação de superfície, produção de citocinas reduzidas e indução à apoptose das células do sistema imune. Em pacientes críticos, tem-se elevada síntese de citocinas pró-inflamatórias e, por consequência, um incremento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essa desregulação propicia intensa resposta inflamatória e ataque à membrana celular, por meio da peroxidação lipídica.⁵⁻⁷

Dessa forma, o papel da glutamina em condições críticas torna-se importante, já que atua como um imunonutriente, com capacidade de intervir na resposta imunológica pela ação anti-inflamatória, pela redução da proteólise, ativação de proteínas responsáveis pela diferenciação e proliferação celular, promovendo a manutenção da barreira intestinal, redução da translocação bacteriana e endotoxemia.^{5,8}

No que se refere ao EPA e DHA, que compõem os PUFAS, estes possuem propriedades que reduzem a produção de citocinas e mediadores lipídicos pró-inflamatórios, regulam a expressão de fatores de transcrição nuclear (fator kappa B) e atividade de receptores nucleares, bem como operam como precursores de mecanismos que amenizam a inflamação. Na terapia nutricional, dentre as emulsões lipídicas de que se faz uso tem-se o óleo de peixe, uma importante fonte de PUFAS, que desempenham funções imunomoduladoras e anti-inflamatórias.⁹

Além do mais, esses ácidos graxos possuem capacidade de influenciar a inflamação e função imune, por reduzir a produção de eicosanoides provenientes do Ácido Araquidônico (AA) e aumentar a formação de mediadores que regulam o estado inflamatório (mediadores *pro-resolving*) derivados do EPA e DHA. Diante disso, estudos do tipo coorte obtiveram associações inversas ao analisarem o consumo alimentar ou concentrações sanguíneas de DHA e EPA e os níveis séricos de marcadores inflamatórios, como proteínas de fase aguda, citocinas e moléculas de adesão. Outros estudos relataram a capacidade desses nutrientes na defesa contra infecções, como a diminuição de infecções respiratórias em crianças que receberam suplementação de EPA e DHA ou que foram acrescentados ao leite ofertado.¹⁰⁻¹²

Acerca disso, estudos encontraram uma tendência à redução de tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e melhora de desfechos clínicos em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que receberam terapia nutricional imunomoduladora contendo EPA e DHA associados ao Ácido Gama-Linolênico (GLA) e outros antioxidantes. Já outras pesquisas mostraram tendência à redução das taxas de mortalidade e dias de Ventilação Mecânica (VM) de doentes críticos que receberam emulsões lipídicas compostas por óleo de peixe.^{13,14} Além disso, em uma meta-análise realizada por Palmer et al.,¹⁵ foi encontrado diminuição no tempo de internação total em pacientes críticos suplementados com ácidos graxos ômega 3 por via parenteral.

Assim sendo, por serem nutrientes que atuam no funcionamento do sistema imune, e por seus possíveis efeitos benéficos como imunomoduladores, é de suma importância conhecer os resultados desses nutrientes em situações em que o sistema imunológico esteja comprometido, como em casos de pacientes críticos. O presente trabalho tem por objetivo descrever os resultados do uso de imunonutrientes na mortalidade, tempo de hospitalização total, tempo de permanência na UTI e incidência de infecções em pacientes adultos críticos por meio da pesquisa de estudos sobre a suplementação de imunonutrientes via enteral ou parenteral na doença crítica entre os anos 2002 e 2022 em bases de dados.

MÉTODOS

Este trabalho fundamenta-se em uma revisão que tem por finalidade reunir e condensar informações a partir de resultados de estudos pertinentes sobre determinada temática, proporcionando embasamento científico para a prática, sendo possível a prática clínica baseada em evidências, além de destacar carências

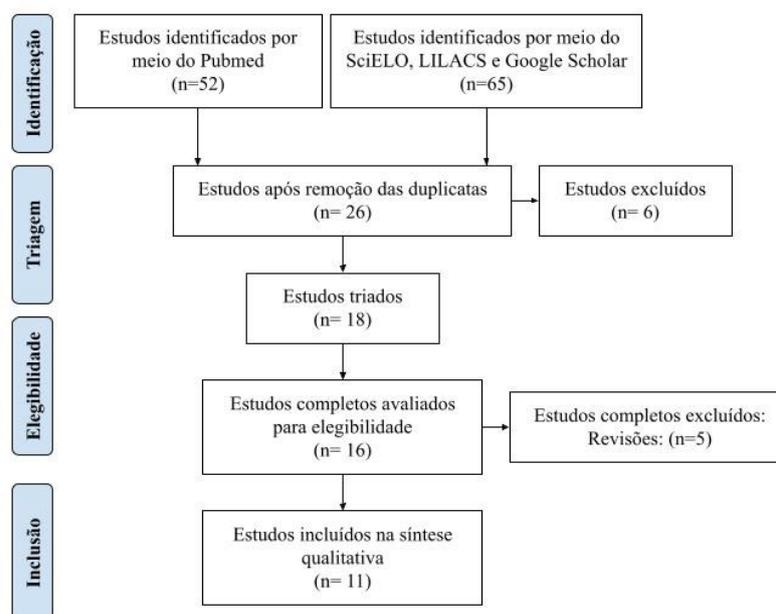
do conhecimento que necessitam ser esclarecidas com novas pesquisas. Portanto, a elaboração desta pesquisa foi direcionada pelas subseqüentes etapas: identificação do tema, busca na literatura, extração e análise dos resultados e apresentação dos dados.¹⁶⁻¹⁸

Trata-se de uma revisão produzida a partir de ensaios clínicos utilizando os descritores Mesh/DeCSs, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), contendo os termos (“immunomodulation” OR “immunonutrients”) AND (“fattyacids, Omega-3” OR “eicosapentaenoic Acid”) AND (“glutamine”) AND (“criticalillness” OR “criticalillnesses” OR “criticallyill”), sem restrição de idioma, com pesquisas realizadas no período de 2012 a 2022. Para a busca dos estudos, foram realizadas consultas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Google Scholar.

Foram incluídos apenas estudos originais que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: a) delineamento do estudo: ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados, b) população: pacientes adultos críticos (>18 anos de idade), c) intervenção: suplementação de glutamina ou ômega-3 (via enteral, parenteral ou ambos), d) desfechos dos estudos: mortalidade, tempo de internação na UTI, hospitalização total e incidência de infecções.

Os estudos clínicos que relataram apenas desfechos bioquímicos, metabólicos, nutricionais e imunológicos foram excluídos, além de ensaios realizados em pacientes de cirurgia eletiva internados na UTI, bem como pesquisas envolvendo indivíduos recebendo dieta via oral exclusiva se encaixaram nos critérios de exclusão. Como resultado desses filtros na busca, foram encontradas 15 publicações, das quais 11 atenderam a todos os critérios estabelecidos neste estudo, sendo descartadas as demais pesquisas. As fases de seleção foram categorizadas e apresentadas em fluxograma descrito na Figura 1, de acordo com as recomendações do grupo PRISMA.¹⁹

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudo segundo PRISMA¹⁹



RESULTADOS

Como resultado dos filtros da busca, foram encontradas 11

publicações que atenderam a todos os critérios estabelecidos neste estudo, sendo descartadas as demais pesquisas. O Quadro 1 apresenta uma síntese dos artigos, com informações acerca do tamanho da amostra, delineamento da pesquisa, intervenção realizada e desfechos analisados.

Os parâmetros de cor foram avaliados, em triplicata, utilizando colorímetro portátil MiniScan EZ (Hunter Lab, Brasil) através dos parâmetros L* (luminosidade) (preto (0) a branco (100)), a* (de verde (-a*) a vermelho (+a*)) e b* (de azul (-b*) a amarelo (+b)), conforme instruções do fabricante. Os parâmetros a* e b* foram quantificados, e a partir destes foram obtidos os valores de croma (C*) e ângulo°Hue.¹⁸

O índice de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) é utilizado para avaliar a oxidação lipídica, e foi determinado pelo método espectrofotométrico descrito por Marangoni & Moura,¹⁹ com modificações. Foram utilizados 5 g de amostra de cada formulação, em triplicata, sendo estas homogeneizadas em 30 mL de solução de ácido tricloroacético 7,5%. A mistura foi filtrada em papel filtro qualitativo e uma alíquota de 2 mL do filtrado foi transferida para um tubo de ensaio com 2 mL de solução de ácido tiobarbitúrico 0,02 M, o qual foi imerso em banho termostático digital SSD 5L (Solidsteel, Brasil) a 100°C por 20 minutos. Após, os tubos foram resfriados à temperatura ambiente e a leitura foi realizada em espectrofotômetro Cirrus 80SA (Femto, Brasil) em comprimento de onda de 532 nm. A curva padrão foi desenvolvida com concentrações de 0,00 a 0,9 µg.mL⁻¹ de 1,1,3,3-tetraetoxipropane (TEP). Os resultados foram expressos em mg de malonaldeído (MDA).kg⁻¹ de amostra.

Para a contagem de micro-organismos mesófilos aeróbios, bactérias ácido-láticas (BAL), enterobactérias e psicrotróficos foram transferidos, assepticamente, 10 g de amostra de cada formulação para sacos plásticos esterilizados tipo *stomacher*, e adicionados 90 mL de solução salina peptonada a 0,1%. Inoculou-se 0,1 mL das diluições apropriadas na superfície das placas de Petri contendo ágar *platecount* (PCA) para contagem de aeróbios mesófilos, incubadas a 37°C por 48 horas; ágar de Man Rogosa & Sharpe (MRS) para determinação de BAL, incubadas a 37°C por 48 horas; ágar Vermelho Violeta Bile Glicose (VRBG), para contagem total de enterobactérias, incubadas a 37°C por 24 horas, de acordo com Pintado et al.,²⁰ e PCA para contagem de bactérias aeróbias psicrotróficas, incubadas a 10°C por 10 dias, de acordo com Schilling et al.²¹ As placas que apresentaram colônias foram avaliadas e o resultado foi expresso em log UFC.g⁻¹

Quadro 1. Matriz de categorização dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre os efeitos dos imunonutrientes nos desfechos clínicos de pacientes críticos.

Autor	Amostra	Delineamento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Elamin, Miller & Ziad. ²⁰	17 pacientes críticos com diagnóstico de SDRA	Duplo cego controlado, prospectivo e randomizado.	Pacientes do grupo experimental receberam fórmula enteral imunomoduladora (EPA + GLA) por 7 dias	Oxigenação, escores LIS e MOD, duração da VM e tempo de permanência na UTI	Os pacientes que receberam fórmula imunomoduladora tiveram tempo de permanência na UTI reduzido em comparação ao grupo controle (12,8 dias vs 17,5 dias).
Van Zanter et al. ²¹	301 pacientes adultos que necessitavam de VM e nutrição enteral por mais de 72h.	Meta plus, randomizado, internacional, duplo-cego e multicêntrico.	O grupo IMHP recebeu fórmula enteral imunomoduladora enriquecida com glutamina, ômega 3 e antioxidantes por um período máximo de 28 dias.	Mortalidade (na UTI e na alta hospitalar, em 28 dias e 6 meses), evolução do escore SOFA, duração da VM, incidência de novas infecções, tempo de internação hospitalar e na UTI.	Não houve diferença estatisticamente significativa de novas infecções entre os grupos. A mortalidade no subgrupo médico IMHP foi maior que a do grupo que recebeu apenas dieta hiper proteica.
Barros et al. ²²	49 pacientes entre 60 e 80 anos admitidos nas primeiras 48h de internação na UTI após estabilização hemodinâmica	Prospectivo, controlado intervencionista	Pacientes do grupo intervenção foram suplementados com emulsão lipídica rica em óleo de peixe a 0,2g de lipídios/kg de peso corporal durante 6h em 3 dias consecutivos, sendo aproximadamente 2 e 4g de EPA e 1,2 e 2,4g de DHA	Mortalidade, tempo de permanência na UTI e duração da VM.	A taxa de mortalidade foi maior no grupo controle (15 vs 6). A duração da estadia na UTI não obteve diferença entre os grupos.
Hosny et al. ²³	75 pacientes adultos com diagnóstico de sepse precoce	Duplo cego, prospectivo e randomizado	Grupo A recebeu doses elevadas de DHA e EPA (9g) e antioxidantes (selênio, ácido ascórbico e alfa-tocoferol) durante 7 dias por via oral ou enteral. No grupo B foi administrada dose baixa de ômega 3 (3g) mais a mesma dosagem de antioxidantes pelo mesmo período.	Tempo de permanência na UTI, mortalidade em 28 dias, duração da VM, complicações infecciosas, marcadores inflamatórios, pontuação SOFA, entre outros.	Não foi encontrada significância estatística no grupo A e controle em relação a permanência na UTI e mortalidade em 28 dias.

Quadro 1. Matriz de categorização dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre os efeitos dos imunonutrientes nos desfechos clínicos de pacientes críticos.(Cont)

Autor	Amostra	Delineamento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Hall et al. ²⁴	60 pacientes adultos com sepse internados em UTI geral e cirúrgica e uma unidade geral e cirúrgica de alta dependência	Controlado, prospectivo e randomizado.	Os participantes do grupo experimental receberam emulsão lipídica contendo óleo de peixe via parenteral (0,2g FO/kg/dia) a uma taxa de 0,05g FO/kg/h) diariamente até o 14º dia ou até a alta da unidade	Grau de disfunções em novos órgãos, tempo de permanência na UTI, hospitalização total, mortalidade em 28 dias e mortalidade hospitalar.	Não houve redução associada à mortalidade em 28 dias, tempo de permanência na UTI e internação total entre os grupos. Entre as classes de sepse, houve diminuição significativa na mortalidade nos pacientes com sepse menos grave.
Parish et al. ²⁵	58 pacientes internados em duas UTIs diagnosticados com SDRA leve a moderada	Prospectivo, randomizado.	O grupo intervenção recebeu 6 cápsulas gelatinosas de ômega 3 por dia (2 cápsulas/8h), sendo fornecido 720 mg de ω -3, incluindo 600mg de EPA e DHA a cada 2 cápsulas	Tempo de permanência na UTI, mortalidade hospitalar, taxa de mortalidade em 28 dias, parâmetros de oxigenação e ventilação, entre outros	O tempo de permanência na UTI não apresentou significância entre os grupos, assim como a taxa de mortalidade ajustada.
Tihista & Echavarría ²⁶	92 pacientes internados na UTI com queimaduras > 15% da superfície corporal, com lesão respiratória que requer VM por 6 dias e recebendo NE.	Duplo-cego, prospectivo, randomizado.	Ambos os grupos receberam fórmula enteral com baixo teor de gordura, todavia a fonte lipídica do grupo experimental era composta por 50% de óleo de peixe (8g de EPA e 20g de DHA a cada 100ml).	Mortalidade, tempo de VM e hospitalização, complicações infecciosas e não-infecciosas, duração da NE e demais desfechos.	A ocorrência de sepse e choque séptico em conjunto foi menor no grupo intervenção, bem como separadamente. As demais complicações infecciosas foram reduzidas nestes pacientes. Não ocorreu diferença na mortalidade e hospitalização total entre os grupos.
Martínez-Lozano, Ramos & Álvarez. ²⁷	73 pacientes críticos no pós-operatório de cirurgia abdominal de grande porte que necessitam de NP por menos 5 dias	Ensaio clínico de fase III, de não-inferioridade, unicêntrico, controlado, cego e randomizado	A intervenção consistiu em NP individualizada constituída de óleo de peixe e TCM	Mortalidade global (na UTI, no hospital e aos 6 meses), tempo de internação na UTI e hospitalar, infecções nosocomiais, duração da VM e marcadores de inflamação	A taxa de infecções no grupo experimental foi menor, porém sem significância. A análise de infecções nosocomiais nos que receberam NP por +/-7 dias foi maior e com significância estatística. O tempo de internação na UTI, hospitalização total e mortalidade não diferiram entre os grupos

Quadro 1. Matriz de categorização dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre os efeitos dos imunonutrientes nos desfechos clínicos de pacientes críticos.(Cont)

Autor	Amostra	Delineamento	Intervenção	Desfechos	Resultados
Singer et al. ²⁸	100 pacientes de UTI (APACHE II >15) em VM	Monocentro, prospectivo, randomizado controlado e duplo cego.	O grupo intervenção recebeu NE e NP enriquecida com ômega 3 durante 28 dias	Variação de Pao2/Fio2 de um dia, função pulmonar, complicações de UTI, tempo de internação, mortalidade, dias livres de cuidados intensivos, entre outros.	O tempo de UTI e internação foram mais curtos no grupo ômega 3, assim como a mortalidade em 28 dias e taxa de mortalidade após período de observação (90 dias), todavia nenhum estatisticamente significativo.
Heyland et al. ²⁹	1218 pacientes adultos em ventilação mecânica com 1 ou mais disfunção orgânica relacionados à doença aguda	Duplo cego, prospectivo e randomizado.	Pacientes do grupo experimental receberam suplementação de glutamina por via endovenosa (0,35g/kg/dia) e via enteral (30g/dia)	Mortalidade em 14 e 28 dias e intra-hospitalar, sobrevida até 6 meses, duração da VM, permanência na UTI, hospitalização total, complicações infecciosas e disfunção múltipla de órgão	Houve tendência de aumento da mortalidade em 28 dias nos pacientes nos pacientes que receberam suplementação de glutamina, bem como a mortalidade intra-hospitalar e aos 6 meses foi maior nesses pacientes. Não ocorreu efeito significativo da suplementação no desfecho de complicações infecciosas.
Ziegler et al. ³⁰	150 pacientes no pós-operatório de cirurgia gastrointestinal, cardíaca ou vascular que necessitavam de NP em uma UTI cirúrgica	Duplo cego, randomizado, controlado e multicêntrico	Nutrição parenteral isocalórica, isoproteica contendo dipeptidealanil-GLN (0,5g/kg/dia) durante 28 dias ou até alta hospitalar.	Incidência de novas infecções nosocomiais, escore diário SOFA, tempo de permanência hospitalar, dias livres de VM, entre outros.	Não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de novas infecções, bem como todos os índices de mortalidade analisados. O tempo de hospitalização total também não diferiu entre os estudados.

Fonte: Os autores do artigo. 2023.

Legendas: LIS = Lesão Pulmonar Modificados; MOD = Disfunção Múltiplas de Órgãos; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; NE = Nutrição Enteral; NP = Nutrição Parenteral; TCM = Triglicerídeos de Cadeia Média; APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

DISCUSSÃO

Este estudo buscou investigar os resultados da imunomodulação nos desfechos clínicos de pacientes em estado crítico, visto que o suporte nutricional especializado em cuidados intensivos se mostra uma ferramenta capaz de auxiliar na melhora da qualidade de vida, em particular de pacientes sépticos ou em risco de desenvolver tal condição. De acordo com a literatura, os imunonutrientes possuem a capacidade de promover benefícios na função linfocitária, combate a complicações infecciosas e mortalidade de pacientes críticos.³¹

O estudo realizado com pacientes críticos com diagnóstico de condição que evoluiu para SDRA teve como intervenção o recebimento de fórmula imunomoduladora (GLA + EPA) durante 7 dias; observou-se redução do tempo de permanência na UTI (12,8 vs 17,5 dias), porém não foi estatisticamente significativo ($p=0.01$). Além disso, embora não tenha sido um desfecho analisado, a mortalidade em 28 dias foi menor no grupo experimental, mas não teve significância estatística ($p=0.3$).²⁰

Igualmente, Zanter et al.²¹ utilizaram fórmula enteral hiper proteica com imunomoduladores (glutamina, ômega-3 e antioxidantes) por um período máximo de 28 dias, a fim de avaliar a incidência de novas infecções, mortalidade (até alta da UTI e hospitalar, após 28 dias e 6 meses), evolução do escore SOFA, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI, hospitalização total e outros parâmetros em pacientes internados em 14 unidades de cuidados intensivos de diferentes países. A amostra tinha como critério de participação aqueles que necessitavam de VM e NE por período maior que 72h e que tivessem iniciado esta via de alimentação em até 48h após admissão na unidade intensiva. Como resultados, não houve diferenças estatísticas entre os grupos com relação à ocorrência de novas infecções e nos demais parâmetros clínicos, com exceção da mortalidade reduzida no subgrupo IMHP (95% CI, 40%-67%) vs 35% de mortalidade no grupo controle 95% CI, 22%-49%; $P=0.04$).

Além disso, a pesquisa realizada por Barros et al.,²² utilizou suplementação parenteral contendo ácidos graxos EPA e DHA, na proporção de 20% e 12%, respectivamente, em pacientes hemodinamicamente estáveis internados em UTI durante 6 horas por 3 dias consecutivos. Dentre os desfechos analisados, verificaram-se os escores SOFA e APACHE, mortalidade, tempo de internação na UTI, duração da VM, entre os outros. A mortalidade e a duração da ventilação invasiva apresentaram valores menores no grupo intervenção (40% vs 44% e 9.54 ± 1.15 dias no grupo controle vs. 6.85 ± 1.15 dias no grupo FLE; $p=0.15$), entretanto, sem significado estatístico. Com relação aos dias de UTI, os resultados não detectaram diferença entre as amostras (12.4 ± 1.6 dias no grupo controle vs. 10.0 ± 1.6 dias no grupo FLE; $p=0.356$).

Similarmente, Hosny et al.²³ obtiveram resultados semelhantes na análise das variáveis tempo médio de permanência na UTI ($11,6 \pm 6,1$ no grupo A vs $13,9 \pm 4,2$ no grupo controle, valor de $p=0,124$) e mortalidade em 28 dias (32% vs 40%, valor de $p=0,56$). Em ambos os estudos, os dados dos desfechos analisados foram melhores no grupo experimental, porém sem significância estatística, o que pode ter como fator limitante o tamanho amostral limitado.

E ainda, o estudo de Hall et al.²⁴ com pacientes gravemente doentes que receberam suplementação de ácidos graxos ômega 3 via parenteral não identificou relação estatisticamente significativa nas variáveis mortalidade ($p=0.197$), permanência na UTI e hospitalização total analisadas ($p=0.858$ e $p=0.796$, respectivamente). Todavia, quando analisada a taxa de mortalidade entre as classificações de sepse, notou-se significância estatística na redução da mortalidade no subgrupo com sepse menos severa ($p=0.041$).

Além disso, os dados demonstraram diminuição significativa no desenvolvimento de morbidade relacionada à disfunção orgânica. Quando analisada essa mudança no escore SOFA no impacto na

mortalidade, foi encontrada redução de 15,2% para 8,5%. Apesar de tal associação não ter por objetivo relacionar-se diretamente com a mortalidade, é uma ferramenta que pode ser utilizada como prognóstico no paciente crítico.²⁴

Em concordância, a pesquisa realizada por Parishet al.²⁵ também não obteve diferença estatística entre os grupos com relação a mortalidade e tempo de permanência na UTI ($p=0,612$ e $p= 0,524$, respectivamente). Entre os fatores limitantes deste estudo, tem-se o não cegamento da pesquisa, o que pode gerar viés, e a amostra reduzida devido à patologia escolhida como critério de participação.

Todavia, os resultados da pesquisa realizada por Tihista e Echavarría²⁶ em grandes queimados que receberam NE com 50% do conteúdo lipídico contendo EPA e DHA identificaram taxas de infecção reduzidas, como sepse grave e choque séptico ($p=0,03$), no grupo intervenção, assim como outras complicações infecciosas tiveram tendência mais baixa nessa amostra. A duração da ventilação mecânica também foi menor nesse grupo, porém sem relevância estatística ($p=0,11$). Já a análise do tempo de hospitalização (média $65 \pm 48,6$ e $58 \pm 43,5$, grupo LF-EN e FO-EN, respectivamente) e mortalidade não diferiram entre os grupos. Dentre as limitações desta pesquisa tem-se, novamente, a amostra reduzida, além da ausência de calorimetria indireta e curto espaço de tempo para analisar-se os desfechos de doentes queimados que possuem evolução grave e prolongada.

O estudo realizado por Martínez-Lozano, Ramos & Álvarez,²⁷ em que foi ofertada solução parenteral composta por óleo de soja, TCM, azeite de oliva e óleo de peixe na proporção de 30%, 30%, 25% e 15%, respectivamente, também encontrou taxa de infecções reduzidas na amostra que recebeu a intervenção, porém não foi estatisticamente significativa ($p=0,559$). Entretanto, quando analisados entre o subgrupo que receberam a NP por menos de 7 dias, a incidência de infecção nosocomial foi maior e com significância estatística, em comparação aos que receberam por período maior. Os demais parâmetros clínicos não resultaram em diferença entre os grupos, o que pode ser justificado pela amostra reduzida de pacientes e por se tratar de uma pesquisa unicêntrica.

Já a pesquisa realizada por Singer et al.²⁸ forneceu nutrição enteral e parenteral suplementar, ambas enriquecidas com ômega 3, por até 28 dias em indivíduos em uso de VM alocados no grupo intervenção. Como resultado, obtiveram-se maiores dias livre de cuidados intensivos ($8,2 \pm 9,1$ vs. $6,7 \pm 9,0$ dias no grupo ômega-3 e grupo controle, $p=0,3567$), assim como a duração da permanência em UTI e hospitalização total e taxa de mortalidade em 28 e 90 dias foram reduzidas no grupo ômega 3, porém sem significado estatístico ($p=0,6832$; $p=0,4544$; $p=0,8086$ e $p=0,5173$, respectivamente).

Entre as limitações deste estudo, temos o não fornecimento de dosagens ótimas de PUFAS, mas apenas quantidades que atendessem às necessidades nutricionais calculadas. Além disso, tem-se a proporção de lipídeos de alta densidade utilizados pelos fabricantes, o que pode ter prejudicado os efeitos do ômega 3, haja vista que em pesquisas similares em que foram utilizadas maior proporção de gorduras de baixa densidade obtiveram melhores resultados.²⁸

A despeito de estudos realizados com glutamina, Heyland et al.²⁹ realizaram a suplementação do aminoácido ($0,35\text{g/Kg/peso ideal}$) juntamente com vitaminas e minerais antioxidantes por via endovenosa em pacientes adultos recebendo VM e com múltipla falência de órgãos relacionada à doença aguda, por um período máximo de 28 dias, até a alta da UTI ou óbito. Como resultado, obteve-se uma tendência de aumento da mortalidade geral ao final dos 28 dias entre os pacientes que receberam glutamina, em comparação aos que não receberam (32,4% vs. 27,2%; *odds ratio* ajustado, 1,28; IC 95%, 1,00 a 1,64; $P=0,05$). Além disso, a mortalidade intra-hospitalar e mortalidade em 6 meses foi significativamente maior no grupo que recebeu a

suplementação, porém o tempo de permanência na UTI e hospitalização total não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($p=0.62$; $p=0.15$).

Outro estudo, realizado por Ziegler et al.,³⁰ também realizou suplementação parenteral do dipeptídeo oalanil-GLN (0,5g/kg/dia), juntamente com NE com fórmula convencional não enriquecida com imunonutrientes em pacientes internados em uma UTI cirúrgica no pós-operatório de cirurgia cardíaca, vascular ou gastrointestinal que necessitaram de NP por tempo maior que 7 dias também por um período máximo de 28 dias de intervenção. Como resultado, não houve diferença em relação ao número total de infecções associadas após o início nos cuidados intensivos ($p=0.70$), assim como não produziu impacto em nenhum índice de mortalidade avaliado entre os grupos ($p=0.88$). Os dados a respeito dos dias livres de VM, tempo de permanência na UTI e hospitalização total também não diferiram estatisticamente.

Segundo alguns autores, o uso desse aminoácido resultou em melhoras na incidência de infecções hematológicas, redução da permeabilidade intestinal, bacteremia, tempo de permanência na UTI, hospitalização total e mortalidade de pacientes críticos. Portanto, com base nesses achados, a suplementação de glutamina pode promover a manutenção dos níveis plasmáticos e melhorar o prognóstico de pacientes em terapia intensiva.^{6,7,31,32}

Quando comparados esses estudos clínicos com as *guidelines* publicadas sobre a temática, tem-se uma concordância entre a ausência de dados favoráveis para embasar o uso rotineiro de imunonutrientes em pacientes críticos. As diretrizes publicadas pela Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) de 2016 não sugerem o uso habitual de nutrição enteral e parenteral imunomoduladora. A imunomodulação não deve ser usada rotineiramente, já que a maioria dos estudos não analisou individualmente os fármacos nutrientes, nem seus efeitos e dosagens adequadas. A literatura existente até o ano de 2016 foi alvo de diversas críticas em virtude da heterogeneidade dos estudos, haja vista que contemplavam uma vasta população de doentes críticos e variadas fórmulas comerciais. Assim, deve ser analisada criteriosamente a necessidade do uso de fórmula especializada.³³

A respeito da glutamina, há benefício na manutenção da integridade intestinal, porém sem potencial para promover um efeito antioxidante sistêmico capaz de gerar redução na mortalidade, infecções ou tempo de internação. Não é recomendada em doentes críticos, exceto trauma e grandes queimados, segundo as *guidelines* publicadas em 2016 e 2019 pela Sociedade Americana e Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN). Da mesma forma, o uso de emulsões lipídicas com perfil anti-inflamatório não é recomendado pela diretriz de 2016, considerando a falta de estudos que comprovem a atenuação de desfechos clínicos desfavoráveis nesse público. Já a diretriz atualizada de 2022 sugere o uso de emulsões lipídicas mistas ou 100% de óleo de soja em pacientes candidatos à NP admitidos na UTI.³³⁻³⁵

Quando se analisa a suplementação parenteral de emulsões lipídicas à base de óleo de peixe em comparação à base de soja, essas *guidelines* relatam que essa substituição pode proporcionar benefícios. No entanto, não é possível recomendar tal prática, em virtude da pouca variabilidade desses produtos no mercado até a publicação desta diretriz. E ainda, estudos com o uso de glutamina parenteral obtiveram resultados divergentes em relação aos desfechos clínicos, como mortalidade, o que tornou a recomendação não rotineira pela ESPEN e ASPEN.^{32,33}

Tais recomendações são similares à diretriz brasileira de terapia nutricional no paciente grave da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE) de 2018, que não recomenda o uso rotineiro de fórmulas imunomoduladoras na UTI. O delineamento dos estudos com essa intervenção é muito discrepante (dosagem, componentes e outras características) e o potencial de danos não está bem esclarecido. A exceção é a recomendação do uso de imunomoduladores em casos de pacientes no pós-

operatório de cirurgias de grande porte quando hemodinamicamente estáveis, que ainda assim deve ser feito com cautela.³⁶

Além disso, a utilização de nutrição enteral com ômega-3, óleos de borragem e antioxidantes não é recomendada em caso SDRA, de acordo com a opinião de especialistas. Da mesma forma, a suplementação de glutamina não deve ser rotineira, exceto em casos de queimaduras e traumas, quando pode ser considerada. Tal diretriz preconiza que as emulsões lipídicas utilizadas nos pacientes graves devem ser balanceadas com TCM, óleo de oliva e óleo de peixe, devendo ser evitadas as formulações à base de óleo de soja. Em contrapartida, o uso parenteral de glutamina é contraindicado em casos de disfunção orgânica múltipla, renal e hepática ou instabilidade hemodinâmica – a sociedade recomenda que deve ser considerada de acordo com o caso.³⁶

Ao compararmos os estudos encontrados pela presente revisão com a recomendação baseada em evidência pelas sociedades responsáveis, temos uma similaridade na ausência de dados que embasam o uso da imunonutrição na doença crítica. Também foi possível notar a redução de ensaios clínicos utilizando tais imunonutrientes, principalmente a glutamina, a partir da publicação da diretriz americana de 2016, que não recomenda o uso rotineiro desses nutrientes, o que traz dificuldades na análise e comparação literária do custo-benefício.

Portanto, dentre as limitações do presente estudo, tem-se a escassez de pesquisas clínicas com o uso de imunomoduladores na população de doentes críticos nos últimos cinco anos, o que pode ser justificado pelas reduções de pesquisas intervencionistas com esse delineamento, desde as recentes diretrizes de terapia nutricional nesse público.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecendo-se a singularidade que compõe o manejo de pacientes críticos, principalmente acerca dos aspectos nutricionais, é imprescindível a atuação clínica baseada em evidências, principalmente no aconselhamento de nutrientes específicos que regulam respostas orgânicas. Fundamentado nisso, a análise dos estudos clínicos que compuseram esta pesquisa e seus efeitos na mortalidade, tempo de internação na UTI e hospitalização total e incidência de infecções demonstrou ausência de resultados significativos para a prática de uso de imunonutrientes em pacientes críticos. Assim, é necessário realizar mais estudos que comprovem reais benefícios dessa conduta.

Sugere-se que nos estudos futuros analisemos benefícios de demais nutrientes imunomoduladores e a inclusão de variáveis de desfechos funcionais, haja vista que os desfechos analisados pela presente pesquisa não demonstraram vantagens na indicação de uso rotineiro dessas substâncias, embora não se saiba o beneficiamento acerca de demais parâmetros.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.338, de 3 de outubro de 2011. Estabelece diretrizes e cria mecanismos para a implantação do componente Sala de Estabilização (SE) da Rede de Atenção às Urgências; 2011. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2338_03_10_2011.html

2. Jereb S, Asus N, Blumtritt M, Kreff Y, Lipovestky F, Magnífico L et al . Inmunonutrición en el paciente crítico. *Diaeta* .2016;34(155): 48-55. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-73372016000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. McCarthy MS, Martindale RG. Immunonutrition in critical illness: what is the role? *Nutr in Clin Pract* [Internet]. 2018;33(3):348-58. <https://doi.org/10.1002/ncp.10102>.
4. Grimble RF. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):389-97. <https://doi.org/10.1079/pns2001102>
5. Lobo GM, Santos MP dos. Benefícios do uso da glutamina em pacientes críticos. *Revista Brasileira De Nutrição Clínica*. 2012;27(2):112-8.
6. Mottaghi A, Yeganeh MZ, Golzarand M, Jambarsang S, Mirmiran P. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(3):504-12. <https://doi.org/10.6133/apjcn.092015.24>
7. Sun Y, Zhu S, Li S, Liu H. Glutamine on critical-ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):1503-20. <https://doi.org/10.21037/apm-20-702>
8. López JMM, Izquierdo FJE, León MP, López RM, González MH, Señaris JAA. Glutamina: su papel en el paciente crítico. *Actual. Nutr*. 2015;72-79. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-771520?lang=es>
9. (Kristine) Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. March 2019;59:56-68. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.013>
10. Thienprasert A, Samuhaseneetoo S, Popplestone K, West AL, Miles EA, Calder PC. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *The Journal of Pediatrics*. 2009;154(3):391-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.014>
11. Malan L, Baumgartner J, Calder PC, Zimmermann MB, Smuts CM. N-3 long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: A randomized, double-blind, placebo-controlled intervention. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;101(3)-pp. 668-679. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081208>
12. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39 (1Suppl):18S32S. <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>

13. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013;38(1):20-8. <https://doi.org/10.1177/0148607113486006>
14. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2019;61:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.026>
15. Palmer AJ, Ho CKM, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine.* 2013;41(1):307-16. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182657578>
16. Sousa LMMS, Marques-Vieira CMA, Severino SS, Antunes AV. A Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem.* 2017 Nov 1. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/321319742_Metodologia_de_Revisao_Integrativa_da_Literatura_em_Enfermage
17. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem.* 2008 Dec;17(4):758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
18. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2009;22(4):434-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000400014>
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine.* 2009 Jul 21;6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
20. M Elamin E, Miller AC, Ziad S. Immune Enteral Nutrition Can Improve Outcomes in Medical-Surgical Patients with ARDS: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutritional Disorders&Therapy.* 2012;02(02). <https://doi.org/10.4172/2161-0509.1000109>
21. van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU. *JAMA.* 2014 Aug 6;312(5):514. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7698>
22. Barros KV, Cassulino AP, Schalch L, Della Valle Munhoz E, Manetta JA, Noakes PS, et al. Supplemental Intravenous n-3 fatty acid and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition. *Clinical Nutrition.* 2013 Aug;32(4):599-605. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.016>

23. Hosny M, Nahas R, Ali S, Elshafei SA, Khaled H. Impact of oral omega-3 fatty acid supplementation in early sepsis on clinical out come and immunomodulation. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2013 Sep;1(3):119-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejccm.2013.11.002>
24. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, Neal CP, Horst C, Cooke J, et al. A Randomized Controlled Trial Investigating the Effects of Parenteral Fish Oil on Survival Outcomes in Critically Ill Patients With Sepsis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Jan 9;39(3):301-12. <https://doi.org/10.1177/0148607113518945>
25. Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, Sanaie S, Asghari Jafarabadi M, Golzari SE, et al. The effect of omega-3 fatty acids on ards: a randomized double-blind study. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014;4(2):555-61. <https://doi.org/10.5681%2Fapb.2014.082>
26. Tihista S, Echavarría E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled pilot trial. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):107-12. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.002>
27. Martínez-Lozano Aranaga F, Gómez Ramos MJ, Sánchez Álvarez MDC. Effectiveness and safety of two lipid emulsions for parenteral nutrition in postsurgical critically ill patients: Clinoleic® versus SMOFlipid®. *Nutr Hosp*; 2020. <https://doi.org/10.20960/nh.03077>
28. Singer P, Bendavid I, Mesilati-Stahy R, Green P, Rigler M, Lev S, et al. Enteral and supplemental parenteral nutrition enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids in intensive care patients – A randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2544–54. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.034>
29. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1489-97. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212722>
30. Ziegler TR, May AK, Hebbbar G, Easley KA, Griffith DP, Dave N, et al. Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical icu patients: an american multicenter randomized controlled trial. *Annals of Surgery*. 2016;263(4):646–55: <https://doi.org/10.1097%2FSLA.0000000000001487>
31. Farias L, Sousa E, Vasconcelos V. Uso de dietas imunomoduladoras em pacientes de unidade de terapia intensiva de hospitais de Teresina – PI. *Rev Bras Nutr Clin* 2014;29(1):8-13. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/02-uso-de-dietas.pdf>
32. Van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1002-x>
33. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>

34. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
35. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 2021;46(1). <https://doi.org/10.1002/jpen.2267>
36. Castro M, Ribeiro P, Souza I, Cunha H, Silva M, Rocha E, et al. Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave. *BRASPEN Journal*. 2018;33(Supl 1):2-36. [Acesso em 11 out. 2022]. Disponível em: <https://expertisecia.com/wp-content/uploads/2021/04/BRASPEN-DITEN-2018.pdf>

Colaboradoras

Souza YDES, participação na idealização do desenho do estudo, na coleta, análise e interpretação dos dados; Moreira JSB, Lobato TAA, Costa RLV e Teixeira LMA, participação na redação do estudo e participação na revisão final e aprovação do manuscrito para submissão.

Conflito de interesses: As autoras declaram não haver conflito de interesses.

Recebido: 04 de julho de 2023

Aceito: 30 de agosto de 2023