

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

**NAYANE GABRIELA FERREIRA MACÊDO E SILVA**

**O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA RECUPERAÇÃO DE  
PACIENTES QUEIMADOS: uma revisão sobre os efeitos da  
glutamina**

**Cuité  
2022**

NAYANE GABRIELA FERREIRA MACÊDO E SIVA

**O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES  
QUEIMADOS COM ÊNFASE NA AÇÃO BIOLÓGICA DA GLUTAMINA: uma  
revisão.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade  
Federal de Campina Grande, como requisito  
obrigatório para obtenção de título de Bacharel  
em Nutrição, com linha específica em Nutrição  
Clínica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Rafaela Veloso  
Rodrigues Dantas  
Coorientadora: Me. Ivania Samara dos Santos  
Silva

Cuité  
2022

M141p Macêdo e Silva, Nayane Gabriela Ferreira.

O papel da nutrição na recuperação de pacientes queimados com ênfase na ação biológica da glutamina: uma revisão. / Nayane Gabriela Ferreira Macêdo e Silva. - Cuité, 2022.

31 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Rafaela Veloso Rodrigues Dantas; Ma. Ivania Samara dos Santos Silva".

Referências.

1. Nutrição - queimadura. 2. Queimadura. 3. Pacientes queimados - nutrição. 4. Imunonutrição. 5. Pacientes críticos - nutrição. 6. Glutamina - ação. 7. Queimaduras – glutamina – ação. I. Dantas, Rafaela Veloso Rodrigues. II. Silva, Ivania Samara dos Santos. III. Título.

CDU 612.3:616-001.17(043)

NAYANE GABRIELA FERREIRA MACÊDO E SIVA

**O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES  
QUEIMADOS COM ÊNFASE NA AÇÃO BIOLÓGICA DA GLUTAMINA: uma  
revisão.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em 06 de Dezembro de 2022.

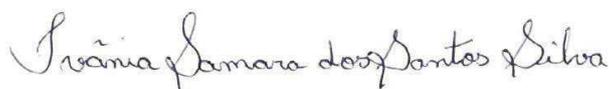
Cuité  
2022

## BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente  
 RAPHAELA VELOSO RODRIGUES DANTAS  
Data: 20/12/2022 22:07:42-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Profa. Dra. Rafaela Veloso Rodrigues Dantas  
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)  
Orientadora



---

Me. Ivania Samara dos Santos Silva  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)  
Coorientador e examinador Externo

Documento assinado digitalmente  
 MAYARA QUEIROGA ESTRELA ABRANTES B/  
Data: 28/12/2022 12:58:50-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Prof. Dra. Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa  
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)  
Examinador interno

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ser o condutor da minha vida e dos meus dias, por ser o meu abrigo e a força que me inspira a ser corajosa. À Ele minha gratidão por vivenciar suas promessas, ainda que indigna de tamanha graça. À Ele, um Deus fiel que jamais me desamparou e que é dono e responsável pelas minhas aspirações mais genuínas. Deus tem plantado sabidamente sonhos em meu coração. Suas promessas nos são afirmadas conforme Hebreus 10:23 - *“Apeguemo-nos com firmeza à esperança que professamos, pois aquele que prometeu é fiel”*-. Em todos os dias da minha caminhada Ele tem sido a resposta para tamanha perseverança e resiliência exercitada por mim, em meio aos desafios.

Gratidão também a minha Mãe, Ana Maria, por ser minha inspiração e ponte entre eu e meus sonhos. A maior parte da minha resiliência e motivação para conquista dos meus objetivos são em prol de sua vida e do seu bem-estar. À ela minha amiga fiel, que faz dos mais absurdos esforços para me ver conquistar NOSSOS sonhos, pois tudo à ela dedico. O seu amor incondicional tem sido o meu combustível em todos os dias da minha caminhada. O seu apoio é essencial em minha vida e eu a honrarei por meio das minhas conquistas por toda vida.

Ao meu pai, Josenaldo, por ser um grande exemplo de coragem e força, além de um grande incentivador. As minhas conquistas também são em prol de sua vida. Obrigado por investir em mim e por acreditar em mim. Durante essa jornada sempre foi presente o quanto pôde.

Ao meu “Squad padrão ouro”, vulgo, meus amigos de caminhada durante todo o curso. Obrigada por tudo Átila Prudente, Valk Santos, Letícia Buriti e Emanuelle Ferreira, vocês se tornaram irmãos e foram essenciais nos bons momentos e nos ruins, pois quem tem um ombro amigo tem tudo e vocês foram mais que isso. Foram e são exatamente as pessoas exatas que Deus colocou em minha vida, e que quero carregar pro resto dessa. Nossos aprendizados foram mútuos, através de vocês eu pude aprender além do conteúdo acadêmico, pude aprender muito sobre humanidade e doação.

Em especial, a minha grande amiga Emanuelle Ferreira, companheira de lutas, de apê e irmã de coração. Gratidão por tornar os meus dias mais leves e por estender seu ombro amigo nos momentos mais difíceis. Durante essa jornada, sua companhia foi essencial em minha vida.

Aos meus avós maternos, Maria Macêdo e Arnould Soares, à qual devo minha vida e o meu mais profundo amor. Gratidão à eles, por todo apoio e auxílio, por serem meus segundos pais. A minha vovó, por ser uma grande incentivadora e exemplo de doação em minha vida, certamente um dos meus maiores exemplos de vida, o seu carinho e amor é imprescindível para mim. Ao meu Vovô Arnould, que não mede esforços para me ajudar de todas as formas, e por fazer tudo que é possível para que me seja permitido alcançar meus sonhos. Nesta caminhada, foram a forma mais precisa e genuína que Deus teve de demonstrar o seu amor por mim.

Aos meus avós paternos. Vó Luzia por me auxiliar e me incentivar e me ajudar a concluir esse sonho, que está quase totalmente realizado. Tenho extenuante admiração por sua força e coragem. Ao meu avô Francisco (*in memoriam*), grande homem e exemplo para nossa família, sua partida deixou conosco as virtudes e princípios que serão carregadas até a eternidade. Se fez presente e apoiador deste sonho, pelo qual significa muito para nossa família. Não haverá uma só vez que escutarei “naquela mesa” de Nelson Gonsalves, e não lembrarei de nossas boas memórias.

Ao meu primo Ednaldo Macêdo, por ser uma pessoa de luz em minha vida e por estar sempre disponível a me ajudar, incluindo todas as minhas idas à Cuité. Gratidão por sua vida e boa vontade de auxiliar à mim e a minha família durante esta caminhada, não medindo esforços para isso.

Por fim, direciono meus agradecimentos aos meus mestres, à professora Raphaela Veloso, minha orientadora e exemplo de profissional. A Sra. tornou-se uma inspiração em minha vida, além de ter sido responsável por muito em minha aprendizagem. Sou sua grande admiradora, és exemplo de dedicação e amor pelo que faz. Gratidão à minha coorientadora Ivania Samara, por ter me acompanhado e por ser responsável de muitos aprendizados em minha trajetória acadêmica. Tornou-se alguém muito especial para mim. Aos meus professores. Marília Frazão, Heloisa Geronimo, Nelcimelly Donato, Mayara Queiroga e Vanessa Bordin por todo aprendizado e por se tornarem exemplos para mim, guardarei todos em meu coração.

## RESUMO

A incidência de queimaduras se configura um problema de saúde pública e traz diversos agravos associados, que podem envolver desordens metabólicas, levando a disfunções como catabolismo intenso e a hiperglicêmica. A partir disso, é sabido que a nutrição é uma forma de mitigar esses agravos. Portanto, esse trabalho tem como objetivo avaliar a função da nutrição, sobretudo a glutamina como recurso adjunto na recuperação de pacientes queimados. Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, construída a partir de artigos científicos obtidos nas bases de dados ScienceDirect, Pubmed e Google acadêmico no idioma inglês, utilizando os descritores “*nutrition*”, “*burn patient*”, “*glutamine*”, utilizando o pelo operador booleano “*AND*” para as combinações. Sendo incluídos artigos correspondentes aos últimos 11 anos e dentro da temática de interesse e excluídos àqueles que não correspondiam a esses critérios. Após a aplicação dos critérios de seleção, somaram-se 10 artigos, que dispunham sobre a aplicação da glutamina como agente terapêutico na intervenção sobre pacientes queimados. A glutamina demonstrou melhorar alterações metabólicas, como a resistência insulínica, diminuição de marcadores metabólicos, incluindo marcadores cardíacos. A nível intestinal também demonstrou atuar sobre a permeabilidade, de maneira a estimular a síntese de agentes protetores da mucosa. Além disso, seus efeitos implicam diretamente da redução da translocação bacteriana e consequentemente na diminuição do risco de sepse e processos infecciosos. Sendo assim, fica nítido a influência positiva na glutamina no auxílio a recuperação de pacientes queimados, levando ao melhor prognóstico.

**Palavras-chaves:** nutrição; pacientes críticos, imunonutrição

## ABSTRACT

The incidence of burns is a public health problem and brings several associated problems, such as metabolic disorders, which lead to dysfunctions such as intense catabolism and hyperglycemia. From this, it is known that nutrition is a way to mitigate these problems. Therefore, this work aims to evaluate the function of nutrition, especially glutamine as an adjunct resource in the recovery of burn patients. This is a bibliographic review of the literature, built from scientific articles obtained from the ScienceDirect, Pubmed and Google academic databases in the English language, using the descriptors “nutrition”, “burn patient”, “glutamine”, using at least Boolean operator “AND” for combinations. Articles corresponding to the last 11 years and within the theme of interest were included and those that did not correspond to these criteria were excluded. After applying the selection criteria, 10 articles were added, which dealt with the application of glutamine as a therapeutic agent in the intervention on burned patients. Glutamine has been shown to improve metabolic changes such as insulin resistance, decreased metabolic markers including cardiac markers. At the intestinal level, it has also been shown to act on intestinal permeability, in order to stimulate the synthesis of mucosal protective agents. In view of this positive effect, this directly impacts the reduction of bacterial translocation and, consequently, reduces the risk of sepsis and infectious processes. Therefore, the positive influence of glutamine in aiding the recovery of burn patients is clear, leading to a better prognosis.

**Keywords:** nutrition; critical patients, immunonutrition

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
3.1 ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS QUEIMADURAS .....	12
3.1.1 Aspectos fisiopatológicos .....	12
3.1.2 Estado nutricional .....	13
3.2 NUTRIÇÃO E IMUNOMODULAÇÃO.....	13
3.5 GLUTAMINA .....	14
<b>4 MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>16</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	16
4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	16
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>17</b>
5.1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LESÕES POR QUEIMADURAS.....	20
5.1.1 Potencial da glutamina em parâmetros metabólicos.....	21
5.2 ALTERAÇÕES INTESTINAIS EM PACIENTES QUEIMADOS .....	22
5.2.1 Glutamina e intestino.....	23
5.2 QUEIMADURAS E MAIOR INCIDÊNCIA QUADROS INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS .....	24
5.2.2 Glutamina e redução de quadros inflamatórios e infecciosos .....	25
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A ocorrência de queimaduras configura uma problemática de eixo global, sobretudo, por representar grande impacto no âmbito público de saúde. É considerada a quarta lesão de incidência mais comum e a principal por mortes, cuja ocorrência decorre de complicações concomitantes ao quadro, especialmente sepse e síndrome da falência múltipla de órgãos (SFMO) (FAGENHOLZ *et al.*, 2007; PECK, 2011). Em termos de recorrência e de alta taxa em admissões hospitalares, indivíduos jovens e de meia idade se sobressaem como o público mais comumente acometido por queimaduras. Tais estatísticas repercutem principalmente sobre países de média e baixa renda como culminador de incapacidades decorrentes das lesões (PECK, 2011; JAMES *et al.*, 2020).

As principais repercussões ao organismo pós incidente são o hipermetabolismo, devido a situação de estresse, o aumento do estado inflamatório e o descontrole no metabolismo da glicose (CLARK *et al.*, 2017). É possível pontuar que apesar de haver uma discussão de caráter ambíguo sobre os motivos principais que levam a SFMO em pacientes queimados, o hipermetabolismo, se destaca por estar associado ao catabolismo proteico, característico desse quadro, que acontece a partir da ocorrência de alterações endócrinas, resultantes do aumento de cortisol, glucagon e epinefrina que desempenham ação inibitória sobre a síntese proteica, (DEMLING; SEIGNE, 2000; JESCHKE, 2016). O alto perfil inflamatório presente nesta espécie de trauma, também permite diversas alterações no estado imunológico, facilitando a ocorrência de infecções secundárias (CHEN *et al.*, 2019).

A partir disso, é sabido que a cirurgia precoce e a nutrição adequada são formas que melhor intervêm na redução da mortalidade, assim como na morbidade. (ROUSSEAU *et al.*, 2013). Todavia, pacientes com desnutrição pré-existente encontram-se dentro de uma estimativa mais tendenciosa à morte, principalmente quando se tratando da recuperação pós intervenções cirúrgicas, configurando o estado nutricional uma ferramenta terapêutica que incide diretamente no bom prognóstico e recuperação desses pacientes (GRUDZIAK *et al.*, 2018).

Em sinergia, a nutrição durante o percurso de tratamento tem papel importante, visto que os quadros de catabolismo e inflamação associados a queimaduras mais graves também podem repercutir diretamente em deficiências nutricionais, o que gera uma reação em cadeia, tendo em vista a importância dos nutrientes como agentes imunomoduladores (HEYLAND *et al.*, 2017).

Sabendo disso, a busca por nutrientes que melhor atuam na recuperação de pacientes queimados são cobijados. Existem algumas evidências principalmente relacionados ao uso dos ácidos graxos essenciais, como o ômega-3, e aminoácidos como glutamina e arginina, por apresentarem respostas em pacientes queimados e funcionalmente diminuir agravos relacionados a alterações pilóricas, choque e sepse. Esses nutrientes podem melhorar a performance imunológica que diminui consideravelmente nesses pacientes, atuando sobre o menor risco de agravos e mortalidade (TSAI *et al.*, 2002; HEYLAND *et al.*, 2017; TIHISTA; ECHAVARRÍA, 2019;). A atuação desses nutrientes, retrata grande ênfase no aminoácido glutamina por apresentar uma relação individual importante sobre a recuperação de pacientes queimados. Isso por quê tem demonstrado auxiliar na modulação imune, tendo em vista sua atuação em vias imunológicas envolvidas na relação estresse-doença, além de promover menor tempo de internação e risco de morte (GARREL *et al.*, 2003).

Apesar disso, existem dados conflitantes na literatura sobre seu uso da glutamina, e este deve ser monitorado e avaliado dentro da individualidade de cada paciente, mas sem negligenciar a capacidade terapêutica que esse aminoácido tem em pacientes queimados. Desta forma, estratégias nutricionais que visem melhorar a recuperação de pacientes queimados são necessárias para otimizar a recuperação do paciente. Com isso esse trabalho objetificou avaliar as propriedades da glutamina no contexto de pacientes queimados, sobretudo, por esse aminoácido demonstrar evidências positivas no auxílio terapêutico desses pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Demonstrar a função da nutrição e efeitos metabólicos da suplementação com glutamina, como agente terapêutico sobre a recuperação de pacientes queimados.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Descrever a importância e o impacto do estado nutricional e da nutrição sobre pacientes queimados;
- ✓ Destacar a importância da glutamina como imunonutriente nas alterações metabólicas e intestinais;
- ✓ Demonstrar o papel da glutamina na redução de quadros inflamatórios e infecciosos no prognóstico do paciente.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS QUEIMADURAS

A genitura de queimaduras são abrangentes e envolvem desde as de etiologia térmicas, até às químicas, respectivamente sendo as mais comuns dentro de suas classificações de origem, as por escaldadura e ácidos, sendo as queimaduras por escaldadura a causa mais comum e frequente listadas no âmbito admissional hospitalar (PECK, 2012).

O risco de mortalidade por queimadura e período de permanência em ambiente hospitalar é classificado por uma escala de pontos, a partir do escore de Baux, a metodologia mais usada em termos de análise de incidência nessa conjuntura. Para os fins dessa classificação, esse escore leva em consideração a valor relativo da área total da superfície corporal (%TBSA), a idade, e também se há processo inflamatório nas vias aéreas decorrentes de produtos inalatórios da combustão. Além disso, quanto à seus graus de profundidades no tecido, esse trauma ainda pode ser classificado em grau I (à nível superficial), grau II (espessura parcial) e grau III (espessura total) (MCCANN; WATSON; BARNES, 2022).

##### 3.1.1 Aspectos fisiopatológicos

Os locais de lesão por queimaduras podem ser divididos em zonas, sendo elas: a zona de coagulação, caracterizada pela isquemia devido a coagulação de proteínas, podendo resultar na não reparação do tecido, devido a instalação de necrose tecidual. A zona de estase, onde a lesão é reversível, e a zona de hiperemia, caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo e mediadores inflamatórios (NOORBAKHSH *et al.*, 2021).

A fisiopatologia das queimaduras resulta em um grande processo inflamatório que, a nível local, também pode se estender de forma sistêmica. Citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são inicialmente ativados e posteriormente diversos mediadores da inflamação também entram em contexto, além de agentes vasodilatadores como histaminas e prostaglandinas, que também podem aumentar a permeabilidade vascular em detrimento da necessidade de maior chegada de oxigênio e tornar possível a migração de células imunológicas para atuar no local. A alteração da permeabilidade vascular devido ao processo inflamatório leva ao edema, um dos sinais cardinais da inflamação

comumente achado em pacientes queimados (ABDULKHALEQ *et al.*, 2018; ROSHANGAR *et al.*, 2021).

### 3.1.2 Estado nutricional

Diante de todos os agravos sobre esse tipo de trauma, a nutrição se faz presente e necessária como promotora da melhor recuperação desses pacientes já que é sabido que estados de desnutrição podem agravar exponencialmente a condição clínica do paciente, tendo em vista que no próprio trauma as necessidades energéticas por si só já são aumentadas em razão da necessidade de recuperação, e em pacientes com 40% da superfície corporal afetada chega à uma estimativa de 40-80% de aumento no gasto energético. Também é possível pontuar que o catabolismo proteico comumente presente, não só se configura uma consequência do hipermetabolismo, tal como resultado da utilização de proteínas musculares para síntese de proteínas de fase aguda, utilização para reparo do tecido, e utilizada como fonte não glicídica para a produção de substrato energético alternativo (BLESA-MALPICA; MARTÍN-LUENGO; ROBLES-GONZÁLEZ, 2020).

Adjacente à esses agravos, a hiperglicemia também é uma alteração características nessa espécie de trauma, devido a situação de estresse e extenuante inflamação, onde acaba por se instalar um grau de resistência insulínica, capaz de torna ainda mais grave o quadro clínico por essa alteração também culminar na perda de massa muscular e diminuição na cicatrização (CLARK *et al.*, 2017).

Tendo em vista essas alterações metabólicas interferirem diretamente na recuperação de pacientes queimados, estratégias como maior oferta calórica com ênfase no controle para se evitar estados de superalimentação, a oferta proteica adequada e o controle dos níveis glicêmicos, se configuram sendo as principais intervenções nutricionais a serem colocadas em prática como fonte de reabilitação prioritária. Para tanto, a via preferencial nesses casos é a terapia nutricional por via enteral, ou mesmo, a parenteral, caso as necessidades energéticas não consigam ser alcançadas. Sendo necessário, as duas vias podem ser combinadas (CLARK *et al.*, 2017; BLESA-MALPICA; MARTÍN-LUENGO; ROBLES-GONZÁLEZ, 2020).

### 3.2 NUTRIÇÃO E IMUNOMODULAÇÃO

Não mais importante que a nutrição, as estratégias empregadas dentro das possibilidades nutricionais, parecem considerar alguns nutrientes em individual, como

auxiliares na reabilitação e bom prognóstico clínico e a vitamina D é um deles. Com valores oscilantes no plasma devido a perda de proteínas plasmáticas com ação transportadora desse nutriente, principalmente em lesões agudas, as mais importantes como a proteína receptora de vitamina D (DBP- *vitamin D binding protein*) e albumina encontram-se diminuídas justificando assim os valores à abaixo do adequado. Com isso, tem sido percebido que baixos níveis de vitamina D em pacientes queimados tem sido associado a maior risco de sepse e maior período de internação, enquanto que os valores adequados apresentaram relação contrária (RECH *et al.*, 2019; ZAVALA *et al.*, 2020).

Dentro da escala de nutrientes auxiliares neste contexto também se destaca os ácidos poli-insaturados, mais precisamente, o ácido graxo ômega-3. Foi demonstrado que a partir da administração modular de lipídeos, sendo 50% deste contendo ômega-3, resultou na melhora sobre o risco de inflamação sistêmica, tal como, em diminuição de choque séptico (TIHISTA; ECHAVARRÍA, 2018).

Em consonância, o óleo de peixe, rico em ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), quando administrado via enteral em pacientes críticos parece também diminuir o período de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desses pacientes, tal como, reduziu o tempo de ventilação, além disso, demonstrou ser um ótimo agente anti-inflamatório, estrategicamente benéfico em pacientes queimados, já que possuem perfil inflamatório intenso (KOEKKOEK; PANTELEON; VAN ZANTEN, 2019). Outro imuno-nutriente considerável devido à seu potencial antioxidante, é a vitamina C importante na terapêutica de interesse, pois parece reduzir as concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS), comumente encontrada em pacientes queimados, além de ser protetiva contra a peroxidação lipídica (RIZZO *et al.*, 2016).

### 3.5 GLUTAMINA

Dentre os mais variados nutrientes com ação imunomoduladora, o aminoácido glutamina se destaca em diversos estudos científicos. A glutamina é um aminoácido que possui função transportadora de compostos nitrogenados e é produzida pelo músculo esquelético. Tem ação biológica importante sobre o sistema imunológico, e por isso atua potencialmente na recuperação de lesões por queimaduras, por outro lado níveis baixos promovem alteração nesse sistema, e conseqüentemente disfunções nas respostas. Ademais, não se insere dentro do grupo de aminoácidos essenciais, porém, em doenças críticas é considerado um aminoácido essencial em razão de nessas situações estar em

nível reduzido no organismo, enfatizando que em função de sua ação biológica e redução de sua concentração, a intervenção nutricional é necessária (HEYLAND *et al.*, 2017; WISCHMEYER, 2019).

Por outro lado, a glutamina quando suplementada, apresenta diversos aspectos positivos à preservação da barreira intestinal, além de diminuir a translocação de bactérias, endotoxinas e agentes inflamatórios. A suplementação também diminuiu indicadores relacionados a lesão miocárdica que se apresentam comumente em concentrações aumentadas pós queimadura, tais como a Lactato Desidrogenase (LD) e Hidroxibutirato Desidrogenase (HBD). Para tanto, é sabido que pacientes queimados frequentemente apresentam estados de hiperglicemia, não obstante, a suplementação de glutamina também melhorou os níveis de glicose sanguínea, além de ter atenuado as lesões à nível de barreira intestinal (WANG *et al.*, 2021).

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se uma revisão bibliográfica da literatura, construída a partir da coleta de dados de forma qualitativa, através de artigos científicos em meio eletrônico, que dispunham sobre a temática interessada.

### 4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

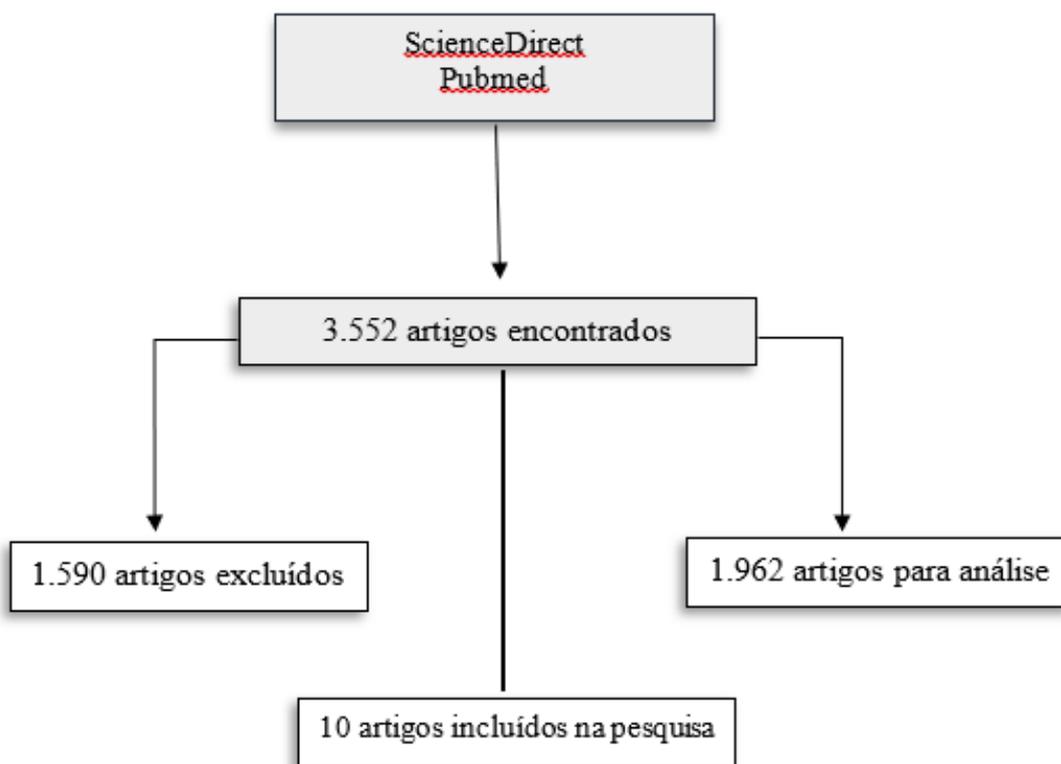
Para a construção dessa pesquisa, a coleta de dados ocorreu entres os meses de maio e outubro de 2022 por meio de bases eletrônicas de dados, mais precisamente as bases de dados: ScienceDirect e Pubmed. Para melhor seleção e maior amplitude sobre a pesquisa e descoberta de artigos científicos envolvendo o tema de interesse, a busca ocorreu através do idioma inglês, por meio dos descritores, “*burn*”, “*glutamine*”, intercalados entre si, através do operador booleano “*AND*” durante as combinações.

Para fins de uma seleção mais precisa, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Sendo incluídos na pesquisa, artigos dentro da delimitação temporal proposta, respectiva aos últimos dez anos, artigos que abordam a nutrição como ferramenta terapêutica no manejo de pacientes queimados, e àqueles que abordem a função imunomoduladora dos nutrientes na recuperação de pacientes queimados, sobretudo, da glutamina. Artigos que estavam fora da delimitação temporal, ou que não estavam de encontro com o tema interessado foram excluídos e portanto, não foram utilizados.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontrados 3.552 artigos utilizando os descritores “*burn*” e “*glutamine*”, todos publicados nos anos de 2011 a 2022. Destes, foram excluídos 1.590 artigos por não envolverem ambos os descritores e tema interessado e por não se tratarem de ensaios clínicos originais, restando 1.962 artigos, que após leitura do título e resumo na íntegra foram adicionados dez artigos para construção da pesquisa.

**Figura 1.** Fluxograma apresentando o método de seleção dos estudos.



**Fonte:** Dados da pesquisa (2022).

Dos artigos selecionados para este trabalho, seis foram realizados com humanos, e quatro foram ensaios pré-clínicos, em modelo animal. O quadro 1 apresenta os artigos incluídos, resumindo o modelo experimental, tratamento e principais achados.

NOME DO ARTIGO	AUTOR	REVISTA DE PUBLICAÇÃO	GRUPO ESTUDADO	DOSE	ACHADOS 18
<b>A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF THE EFFECTS OF INTENSIVE INSULIN THERAPY COMBINED WITH GLUTAMINE ON NUTRITIONAL METABOLISM, INFLAMMATORY RESPONSE AND HEMODYNAMICS IN SEVERE BURN PATIENTS</b>	LOU JIAQI et al., 2021).	Chinese Journal of Burn and Wound Repair	Humanos	0,3 g/kg	A suplementação de glutamina e insulina apresentaram diminuir o hipermetabolismo gerado em pacientes queimados
<b>EFFECTS OF GLUTAMINE ON INTESTINAL MUCUS BARRIER AFTER BURN INJURY</b>	WANG et al., 2018	American journal of translational research	Camundongos C57BL6 machos	1 mg/kg/d	A glutamina é capaz de aumentar os níveis de mucina, e consequentemente de muco intestinal
<b>EFFECT OF PARENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION COMBINED WITH ENTERAL NUTRITION ON HSP90 EXPRESSION AND LYMPHOID ORGAN APOPTOSIS IN SEVERELY BURNED RATS</b>	FAN et al., 2016	Burns	Ratos machos	0,35 g/kg/d	A glutamina em conjunto com a nutrição enteral apresentou ação importante no estado imunológico e melhor prognóstico em ratos queimados
<b>EFFECTS OF GLUTAMINE COMBINED WITH ULINASTATIN ON INFLAMMATORY RESPONSE OF PATIENTS WITH SEVERE BURN INJURY</b>	SUN et al., 2013	Chinese Journal of Burns	Humanos	0,3 g/kg	O tratamento de queimados utilizando a glutamina em conjunto com a ulinastatina reduziu os níveis de marcadores inflamatórios.
<b>EFFECTS OF ULINASTATIN COMBINED WITH GLUTAMINE ON</b>			Humanos	2,0 g/kg	A suplementação de glutamina associada a ulinastatina melhorou o

<b>EARLY HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SEVERE BURNS</b>	LI et al., 2020	Chinese Journal of Burns			desequilíbrio hemodinâmico presente em queimados
<b>EFFECTIVENESS AND MECHANISM STUDY OF GLUTAMINE ON ALLEVIATING HYPERMETABOLISM IN BURNED RATS</b>	YANG et al., 2020	Nutrition	Ratos Sprague-Dawley	1 g/kg	A suplementação de glutamina diminui o estresse oxidativo, tal como apresentou frear o hipermetabolismo em ratos queimados
<b>EFFECTS OF EARLY ENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION ON THE OUTCOME OF SEVERE BURNS: A RANDOMIZED CONTROL STUDY</b>	ARORA et al., 2020	Indian Journal of Burns	Humanos	0.5 g/kg	As concentrações de proteína no sangue e estado nutricional de pacientes queimados foram melhoradas com a suplementação de glutamina
<b>GLUTAMINE RELIEVES THE HYPERMETABOLIC RESPONSE AND REDUCES ORGAN DAMAGE IN SEVERE BURN PATIENTS: A MULTICENTER, RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL</b>	WANG et al., 2021	Burns	Humanos	0,5 g/kg	O acometimento à órgãos e redução da resposta ao hipermetabólica foram a associados à suplementação de glutamina
<b>BACTERIAL TRANSLOCATION RELATIONSHIP WITH ENTERAL L-GLUTAMINE AND L-ALANINE IN EXPERIMENTAL RAT BURN MODEL</b>	GÜNAY et al., 2021	Bağcılar Tıp Bülteni	Ratos adultos	5 mL/kg/dia	A associação de glutamina mais alanina, repercutiram positivamente na redução da translocação bacteriana, risco de sepse, e melhora na cicatrização de queimados
<b>EFFECTS OF ENTERAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION ON REDUCTION OF INFECTION AND MORTALITY IN ADULT</b>	KIBOR, 2011	University of Nairobi, Kenya	Humanos	15 g/dia	A diminuição de tempo e internação e taxa de mortalidade foram

<b>PATIENTS WITH SEVERE THERMAL BURNS IN KENYATTA NATIONAL HOSPITAL: A DOUBLE BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL</b>					diminuídos em pacientes suplementados com glutamina
---	--	--	--	--	---

De maneira geral, foi possível verificar efeitos potencialmente benéficos do uso da glutamina no tratamento de queimaduras, seja em ensaios clínicos ou pré-clínicos. As ações da glutamina incluem melhora no metabolismo, perfil imunológico, taxa de mortalidade, inflamação e sepse e sobre a translocação bacteriana.

### 5.1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LESÕES POR QUEIMADURAS

As lesões por queimaduras multiplicam sua complexidade no momento em que seus danos extenuantes à nível epitelial perpassam essa barreira tegumentar e afetam aspectos fisiológicos e metabólicos. Nessa perspectiva, a presença de marcadores referentes a alterações metabólicas em queimados, denotam o aumento das concentrações de metabólitos como o ácido  $\alpha$ -cetoisovalérico derivado do aminoácido valina, apontando para uma disfunção mitocondrial com conseqüente redução do metabolismo energético. Esse mesmo achado se assemelha a outro metabólito encontrado em altos níveis em pacientes pós-queimaduras, o ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, um corpo cetônico presente, que pode ter seu aumento justificado pelas alterações ocorridas no metabolismo dos macronutrientes em virtude dos quadros de resistência insulínica e hiperglicemia típicos nesses pacientes. Ainda, esses marcadores aparecem também em decorrência do estado hipermetabólico, com conseqüente depleção muscular e adiposa. (ZHANG *et al.*, 2014; CLARK *et al.*, 2017).

O perfil inflamatório pelo qual os pacientes queimados se apresentam, contribuem de forma extenuante para disfunções metabólicas, tendo em vista que as citocinas pró-inflamatórias geradas em resposta ao estresse, agem em prol dessas alterações, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) que contribui para síntese de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), gerando o aumento da capacidade lipolítica, com posterior liberação de ácidos graxos livres e conseqüentemente aumento da resistência insulínica, já que também permite a infiltração gordurosa à nível hepático (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014; MOREIRA; BURGHI; MANZANARES, 2018; BADOIU *et al.*, 2021).

Além dessas alterações, essas perduram também sobre as proteínas, levando ao catabolismo e perdas músculo esqueléticas que se dão devido o estado de hipermetabolismo, com fins de sua utilização para síntese de proteínas agudas, fonte alternativa energética, além de seu requerimento para a cicatrização. A redução das reservas proteico-musculares deriva também da inflamação instalada nesse quadro, a qual permite complicações mitocondriais e à nível de reticulo endoplasmático, levando a perdas musculares (KNUTH; AUGER; JESCHKE, 2021)

### **5.1.1 Potencial da glutamina em parâmetros metabólicos**

Diante dos impactos da injúria por queimaduras sobre o metabolismo, a glutamina apresenta-se como potencial ferramenta no tratamento e manejo desses pacientes, apresentando efeitos moduladores nas alterações de sensibilidade à insulina e quadros de hiperglicemia comum à grandes queimados. Lou Jiaqi e colaboradores. (2021), em estudo para avaliação do efeito do uso associado da glutamina e insulina demonstrou uma redução de níveis glicêmicos de pacientes queimados. Outros efeitos promissores foram observados, tais como aumento da albumina e pré-albumina séricas, consideradas preditoras das condições do estado nutricional (WU et al., 2021).

Ainda, também foi verificada ação à nível cardíaco, com melhora de marcadores da função cardíaca, a qual é fundamental para grandes queimados, já que o desequilíbrio hemodinâmico gerado após tais lesões amplia suas complicações até órgãos como o coração, e o miocárdio sofre prejuízos devido os quadros de hipóxia gerado após o choque (LOU JIAQI *et al.*, 2021).

A diminuição de marcadores cardíacos, com conseqüente melhora em sua função também se configura como resultado da diminuição do estado hipermetabólico advindo da ação terapêutica da glutamina que demonstrou ser capaz de reduzir marcadores metabólicos de células cardíacas, como a creatina quinase-MB (CK-MB), Lactato Desidrogenase (LDH) e troponina I cardíaca (cTnI) que elevam seus níveis sanguíneos na presença de estresse inflamatório e foram reduzidos com a suplementação desse aminoácido. Contudo, a contagem de proteínas séricas totais devido à um possível aumento da síntese proteica e redução do gasto energético de repouso (GER) também obtiveram projeções positivas a partir da suplementação de glutamina, correspondendo à uma possível atenuação do hipermetabolismo sobre complicações nos órgãos (ARORA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021). A elevação dos níveis de NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) após essa terapêutica, tal como a minimização

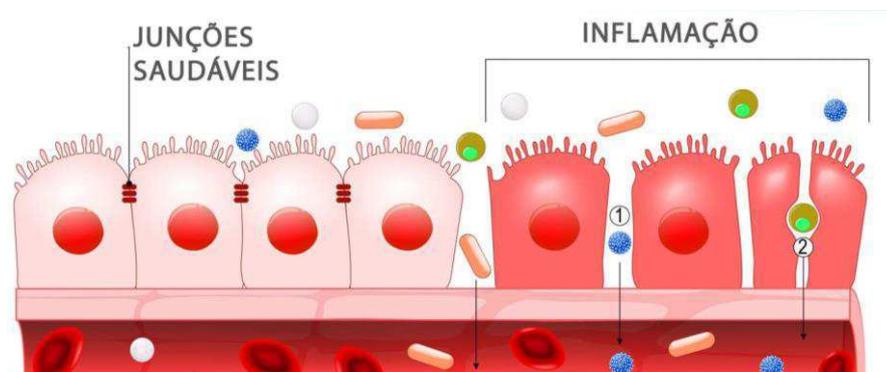
do estresse oxidativo também somaram aos resultados dessa suplementação (YANG *et al.*, 2020).

## 5.2 ALTERAÇÕES INTESTINAIS EM PACIENTES QUEIMADOS

De acordo com o percurso traçado dos quadros de lesão por queimadura, este perpassa por órgãos como o intestino, fato esse que implica em diversas respostas ao corpo, isso porque o intestino é considerado o segundo cérebro humano (OCHOA-REPÁRAZ; KASPER, 2016). Após incidentes como estes a barreira intestinal é afetada (Figura 2) de maneira que as proteínas presentes nas junções capazes de manter sua permeabilidade seletiva, como as claudinas-1 e ocludina, são alteradas, propiciando ao intestino um ambiente inflamatório. Essa alteração precede a liberação de citocinas pró-inflamatórias em detrimento da resposta imune inata aos quadros de lesão por queimaduras, incluindo principalmente a interleucina-18 (IL-18) (LI; AKHTAR; CHOUDHRY, 2012).

Ainda, esse meio pró-inflamatório também decorre de alterações na expressão genética de RNAs não codificantes, a exemplo do miR-150, cuja a redução foi associada ao aumento de citocinas como a Interleucina-6 (IL-6) em pacientes queimados. Essas modificações são significativas, considerando que promovem a maior chance do rompimento dessa barreira física (MORRIS *et al.*, 2017).

**Figura 2.** Alteração da permeabilidade intestinal



Fonte: Dutra (2020)

Em meio à maior permeabilidade intestinal pós-queimadura, as alterações nesse sistema, também impacta sobre a microbiota deste órgão, a qual, comumente passa a apresentar um quadro de disbiose, com aumento na proporção de bactérias com potencial patológico. Ademais, as condições de aumento da permeabilidade intestinal em conjunto com a elevação do número da população bacteriana patológica, leva a translocação bacteriana para os gânglios linfáticos mesentéricos (EARLEY *et al.*, 2015). A propensão desse cenário é preocupante, dado que, a passagem dessas bactérias para o meio linfático pode aumentar os riscos de infecção sistêmica, que por si só já é um quadro comumente presente em pacientes queimados (CRAPSER *et al.*, 2016).

### **5.2.1 Repercussões da suplementação de glutamina nas funções intestinais**

A glutamina é considerada um potencial substrato para células de alta replicação, tais como as células intestinais, sendo assim, é sugestiva de melhora no ambiente intestinal em queimados, já que, além de seu potencial funcional, a mesma também se encontra em baixas concentrações em pacientes acometidos deste quadro. Foi visto que esse aminoácido conseguiu atuar na barreira física intestinal por meio da melhora do muco intestinal, devido a maior produção de mucina, considerado um agente protetor da mucosa. Ainda, acontece a melhora do fluxo sanguíneo e contribui para o aumento do *Intestinal Trefoil Factor* (ITF), um peptídeo importante para proteção mucosa. No entanto, apesar de haver algumas discussões na literatura de caráter ambíguo sobre a real efetividade da glutamina na translocação bacteriana, esses mecanismos descritos parecem bem evidenciados, dado a função desse aminoácido na barreira intestinal (WANG *et al.*, 2018; GÜNAY *et al.*, 2021).

Nesse mesmo sentido, foi visto que a suplementação de glutamina também pode contribuir de formar a fornecer substrato às células intestinais, de modo que elevou as concentrações de ATP. Em concordância com essa terapêutica, pesquisadores, sugeriram que a glutamina também pode auxiliar na multiplicação e diferenciação de células do epitélio intestinal, tal como a limitação de glutamina pode interferir de forma consequente na produção dessas células (KIM *et al.*, 2013; YI *et al.*, 2015).

Os principais efeitos à nível intestinal da suplementação de glutamina relatadas estão ilustradas na Figura 3.

**Figura 3:** Efeito da suplementação de glutamina a nível intestinal



**Fonte:** Figura do autor (2022)

## 5.2 QUEIMADURAS E MAIOR INCIDÊNCIA QUADROS INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS

Após os quadros de queimaduras, o sistema imunológico torna-se protagonista em liberar diversas citocinas pró-inflamatórias principalmente as IL-6 e IL-8, além de células imunológicas para à fim de realizar o processo de cicatrização, estas são mediadas através de Padrões Moleculares Associados a Patógenos, designados PAMPs, fazendo com estas cheguem até o local da lesão (RANI *et al.*, 2017; MULDER *et al.*, 2021). A priori, estas células medeiam as primícias da atuação da resposta imunológica inata, com posterior atividade da imunidade adaptativa por meio do recrutamento de células T (JOSEFOWICZ; LU; RUDENSKY, 2012).

Não obstante, o que se sabe é que após uma resposta imunológica orquestrada por mediadores inflamatórios, há um quadro de imunossupressão que também deriva do próprio estado nutricional afetado, de maneira que há depleção de defesas antioxidantes em consequência da deficiência de diversos nutrientes, incluindo os oligoelementos atuantes como cofatores enzimáticos (JAFARI *et al.*, 2018; MOREIRA; BURGHI; MANZANARES, 2018). Essas variáveis comumente podem ser acompanhadas por

quadros de sepse, que quando somados ao dano tecidual apresentado por grandes queimados, tornam-se fatores de suscetibilidade para complicações infecciosas e extenuação do quadro inflamatório já existente (LIU *et al.*, 2022).

### 5.2.2 Glutamina e redução de quadros inflamatórios e infecciosos

Tendo em vista, a prevalência de um perfil inflamatório instalado em pacientes queimados, a associação da glutamina com a ulinastatina repercutiu positivamente sobre marcadores pró-inflamatórios, ao tempo que reduziu as concentrações de D-lactato, DAO, LPS (Lipopolissacarídeo), TNF- $\alpha$  e IL-6 na corrente sanguínea, o que se torna sugestivo a minimização da resposta imune inflamatória e menores prejuízos ao já quadro clínico do indivíduo (SUN *et al.*, 2013). A utilização dessa terapia, combinando a intervenção nutricional de glutamina à ulinastatina, também parece ter impacto sobre o desequilíbrio hemodinâmico gerado pós incidente, pois melhorou índices cardíacos como o índice de resistência vascular sistêmica (SVRI) e índices de volume sistólicos e diastólicos e de permeabilidade vascular pulmonar, dessa forma, reduzindo o edema no âmbito pulmonar, além desses achados repercutirem na estabilização hemodinâmica do paciente queimado (LI *et al.*, 2020).

Ademais, o perfil inflamatório comum em queimados sucede em parte pela decorrência de infecções que ocorrem em sua maioria por bactérias gram-negativas, comumente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* e *Proteus spp.* (AZZOPARDI *et al.*, 2014). Esses dados polarizam-se à funcionalidade da glutamina, já que esse aminoácido minimizou a positividade de bactérias gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, reduzindo as infecções de feridas, assim como também na corrente sanguínea, essas evidências ainda implicaram no menor tempo de internação e risco de mortalidade. Além disso, a administração de glutamina por via enteral, parece atuar sobre o sistema imunológico por meio da atenuação de citocinas pró-inflamatórias e maior síntese de imunoglobulinas, como a IgA, apoiando as evidências de que esse aminoácido possui capacidade funcional importante sobre o sistema imunológico e conseqüentemente em sua modulação (KIBOR, 2011; FAN *et al.*, 2018; ARORA *et al.*, 2020).

## 6 CONCLUSÃO

Os pontos de maior vulnerabilidade em grandes queimados de interesse clínico nutricional envolvem principalmente o estado nutricional afetado e complicações como o hipermetabolismo com conseqüente alterações no metabolismo de macronutrientes, a resistência insulínica, até alterações à nível intestinal e imunológico que favorecem a translocação bacteriana e suscetibilidade a infecções.

Posto a evidenciação dessas complicações, em consonância com o impacto da imunonutrição nesse âmbito, foi visto que, entre a diversidade de nutrientes, a glutamina se destaca como sendo um aminoácido com grande capacidade funcional sobre as alterações metabólicas, sobre a permeabilidade da mucosa intestinal, e sobre a resposta inflamatória desses pacientes. Assim, observa-se um potencial benefício na inclusão desse aminoácido na terapia nutricional de pacientes queimados, visando melhor prognóstico e redução de morbi, mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- ABDULKHALEQ, L. A. *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary world**, v. 11, n. 5, p. 627, 2018.
- ARORA, S. *et al.* Effects of early enteral glutamine supplementation on the outcome of severe burns: A randomized control study. **Indian Journal of Burns**, v. 28, n. 1, p. 57, 2020.
- AZZOPARDI, E. A. *et al.* Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients-systematic review and metanalysis. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e95042, 2014.
- BADOIU, S. Constantin *et al.* Glucose Metabolism in Burns—What Happens?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5159, 2021.
- BLESA-MALPICA, A.; MARTÍN-LUENGO, A.; ROBLES-GONZÁLEZ, A. Recommendations for specialized nutritional-metabolic management of the critical patient: Special situations, polytraumas and critical burn patients. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). **Medicina intensiva**, v. 44, p. 73-76, 2020.
- CHEN, Y. *et al.* Incidence and mortality of healthcare-associated infections in hospitalized patients with moderate to severe burns. **Journal of Critical Care**, v. 54, p. 185-190, 2019.
- CLARK, A. *et al.* Nutrition and metabolism in burn patients. **Burns & trauma**, v. 5, 2017.
- CRAPSER, J. *et al.* Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice. **Aging (Albany NY)**, v. 8, n. 5, p. 1049, 2016.
- DEMLING, R. H.; SEIGNE, P. Metabolic management of patients with severe burns. **World journal of surgery**, v. 24, n. 6, p. 673-680, 2000.
- EARLEY, Z. M. *et al.* Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. e0129996, 2015.
- FAGENHOLZ, P. J. *et al.* National study of Emergency Department visits for burn injuries, 1993 to 2004. **Journal of burn care & research**, v. 28, n. 5, p. 681-690, 2007.
- GARREL, D. *et al.* Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. **Critical care medicine**, v. 31, n. 10, p. 2444-2449, 2003.
- GRUDZIAK, J. *et al.* Pre-burn malnutrition increases operative mortality in burn patients who undergo early excision and grafting in a sub-Saharan African burn unit. **Burns**, v. 44, n. 3, p. 692-699, 2018.

GÜNAY, S. *et al.* Bacterial Translocation Relationship with Enteral L-Glutamine and L-Alanine in Experimental Rat Burn Model. **Bağcılar Tıp Bülteni**, v. 6, n. 1, p. 79-87, 2021.

HEYLAND, D. K. *et al.* A RandomizEd trial of ENtERal Glutamine to minimIZE thermal injury (The RE-ENERGIZE Trial): a clinical trial protocol. **Scars, burns & healing**, v. 3, p. 2059513117745241, 2017.

JAFARI, P. *et al.* Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: A cohort study. **Clinical nutrition**, v. 37, n. 3, p. 958-964, 2018.

JAMES, S. L. *et al.* Epidemiology of injuries from fire, heat and hot substances: global, regional and national morbidity and mortality estimates from the Global Burden of Disease study. **Injury prevention**, v. 26, n. Suppl 2, p. i36-i45, 2020.

JESCHKE, M. G. Postburn hypermetabolism: past, present, and future. **Journal of Burn Care and Research**, v. 37, n. 2, p. 86-96, 2016.

JOSEFOWICZ, S. Z.; LU, L.; RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 531, 2012.

KIBOR, D. K. **Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection and mortality in adult patients with severe thermal burns in Kenyatta National Hospital: a double blind randomized clinical trial.** Tese de Doutorado. University of Nairobi, Kenya, 2011.

KIM, J. *et al.* Arginine, leucine, and glutamine stimulate proliferation of porcine trophoblast cells through the MTOR-RPS6K-RPS6-EIF4EBP1 signal transduction pathway. **Biology of reproduction**, v. 88, n. 5, p. 113, 1-9, 2013.

KNUTH, C. M.; AUGER, C.; JESCHKE, M. G. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 321, n. 7, p. C58-C71, 2021.

KOEKKOEK, W. K.; PANTELEON, V.; VAN ZANTEN, A. RH. Current evidence on  $\omega$ -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v. 59, p. 56-68, 2019.

LI, X.; AKHTAR, S.; CHOUDHRY, M. A. Alteration in intestine tight junction protein phosphorylation and apoptosis is associated with increase in IL-18 levels following alcohol intoxication and burn injury. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 2, p. 196-203, 2012.

LI, Y. *et al.* Effects of ulinastatin combined with glutamine on early hemodynamics in patients with severe burns. **Zhonghua Shao Shang za zhi= Zhonghua Shaoshang Zazhi= Chinese Journal of Burns**, v. 36, n. 2, p. 110-116, 2020.

LIU, D. *et al.* Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. **Military Medical Research**, v. 9, n. 1, p. 1-19, 2022.

LOU JIAQI *et al.* A prospective randomized controlled study of the effects of intensive insulin therapy combined with glutamine on nutritional metabolism, inflammatory response and hemodynamics in severe burn patients. **Chinese Journal of Burn and Wound Repair**, v. 37, n. 9, p. 821-830, 2021.

MCCANN, C.; WATSON, A.; BARNES, D. Major burns: Part 1. Epidemiology, pathophysiology and initial management. **BJA education**, v. 22, n. 3, p. 94-103, 2022.

MOREIRA, E.; BURGHI, G.; MANZANARES, W. Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. **Medicina Intensiva**, v. 42, n. 5, p. 306-316, 2018.

MORRIS, N. L. *et al.* Dysregulation of microRNA biogenesis in the small intestine after ethanol and burn injury. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 10, p. 2645-2653, 2017.

MULDER, P. PG *et al.* Persistent systemic inflammation in patients with severe burn injury is accompanied by influx of immature neutrophils and shifts in T cell subsets and cytokine profiles. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 621222, 2021.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250-259, 2014.

NOORBAKHSI, S. I. *et al.* Educational Case: Burn Injury—Pathophysiology, Classification, and Treatment. **Academic pathology**, v. 8, p. 23742895211057239, 2021.

OCHOA-REPÁRAZ, J.; KASPER, L. H. O segundo cérebro: a microbiota intestinal é uma ligação entre obesidade e distúrbios do sistema nervoso central?. **Relatórios atuais sobre obesidade**, v. 5, n. 1, pág. 51-64, 2016.

PECK, M. D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. **Burns**, v. 37, n. 7, p. 1087-1100, 2011.

PECK, M. D. Epidemiology of burns throughout the World. Part II: intentional burns in adults. **Burns**, v. 38, n. 5, p. 630-637, 2012.

RANI, M. *et al.* Damage-associated molecular patterns (DAMPs) released after burn are associated with inflammation and monocyte activation. **Burns**, v. 43, n. 2, p. 297-303, 2017.

RECH, M. A. *et al.* Vitamin D in burn-injured patients. **Burns**, v. 45, n. 1, p. 32-41, 2019.

RIZZO, J. A. *et al.* Vitamin C in burn resuscitation. **Critical Care Clinics**, v. 32, n. 4, p. 539-546, 2016.

ROSHANGAR, L. *et al.* Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, v. 31, n. 12, p. 308-315, 2019.

ROUSSEAU, A. *et al.* ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. **Clinical nutrition**, v. 32, n. 4, p. 497-502, 2013.

SUN, Y. *et al.* Effects of glutamine combined with ulinastatin on inflammatory response of patients with severe burn injury. **Zhonghua Shao Shang za zhi= Zhonghua Shaoshang Zazhi= Chinese Journal of Burns**, v. 29, n. 4, p. 349-354, 2013.

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**, v. 37, n. 1, p. 107-112, 2018.

TSAI, H. *et al.* Effects of arginine supplementation on antioxidant enzyme activity and macrophage response in burned mice. **Burns**, v. 28, n. 3, p. 258-263, 2002.

WANG, Z. E. *et al.* Glutamine relieves the hypermetabolic response and reduces organ damage in severe burn patients: A multicenter, randomized controlled clinical trial. **Burns**, 2021.

WANG, Z. *et al.* Effects of glutamine on intestinal mucus barrier after burn injury. **American journal of translational research**, v. 10, n. 11, p. 3833, 2018.

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

WU, J. *et al.* Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 645-650, 2021.

YANG, Y. *et al.* Effectiveness and mechanism study of glutamine on alleviating hypermetabolism in burned rats. **Nutrition**, v. 79, p. 110934, 2020.

YI, D. *et al.* L-Glutamine enhances enterocyte growth via activation of the mTOR signaling pathway independently of AMPK. **Amino Acids**, v. 47, n. 1, p. 65-78, 2015.

ZAVALA, S. *et al.* Impact of insufficient admission vitamin D serum concentrations on sepsis incidence and clinical outcomes in patients with thermal injury. **Burns**, v. 46, n. 1, p. 172-177, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Use of 1H-nuclear magnetic resonance to screen a set of biomarkers for monitoring metabolic disturbances in severe burn patients. **Critical care**, v. 18, n. 4, p. 1-10, 2014.