

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

A suplementação com glutamina em pacientes queimados, oncológicos e submetidos a cirurgias: Uma revisão integrativa sobre os efeitos baseados na condição clínica.

Bárbara Maria de Castro Teles

Glaucia Silva Cota

**Trabalho de Conclusão apresentado ao 70º Curso de
Graduação em Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero**

São Paulo

2016

A suplementação com glutamina em pacientes queimados, oncológicos e submetidos a cirurgias: Uma revisão integrativa sobre os efeitos baseados na condição clínica.

Bárbara Maria de Castro Teles

Glaucia Silva Cota

**Trabalho de Conclusão apresentado ao
70º Curso de Graduação em Nutrição da
Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo**

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo
Rogerio**

São Paulo

2016

Teles, B. M. C.; Cota, G. S. A suplementação com glutamina em pacientes queimados, oncológicos e submetidos a cirurgias: Uma revisão integrativa sobre os efeitos baseados na condição clínica. [Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2016.

Resumo

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante encontrado no tecido muscular e no plasma, bem como participa de importantes processos metabólicos. Em situações clínicas hipercatabólicas e imunossupressoras, a glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente indispensável. Este trabalho tem como objetivo estudar os efeitos da suplementação com glutamina em pacientes queimados, cirúrgicos e oncológicos, a fim de investigar os possíveis efeitos benéficos ou prejudiciais dessa suplementação. Foi realizada uma revisão da literatura utilizando-se artigos oriundos do banco de dados *PubMed*, publicados no período de 2001 a 2016, nos idiomas inglês, português e espanhol, nos quais foram realizados estudos envolvendo suplementação com glutamina, pela via enteral e/ou parenteral, em pacientes queimados, cirúrgicos e oncológicos, com indivíduos com idade entre 18 a 80 anos. Conclui-se que no geral a suplementação com glutamina foi melhor no subgrupo de queimados por via enteral e em pacientes cirúrgicos com suplementação por via parenteral, enquanto que resultados indicando uma tendência a malefícios para a suplementação foram encontrados em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: nutrição parenteral; nutrição enteral; glutamina; suplementação; cirurgia; queimaduras; câncer; catabolismo.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVOS.....	8
3.1. GERAL.....	8
3.2. ESPECIFICO	9
4. MATERIAL E MÉTODOS	9
5. ASPECTOS ÉTICOS	10
6. RESULTADOS	10
6.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	10
6.2. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA NEGATIVA E POSITIVA E DE GLUTAMINA	11
6.3. BALANÇO DE NITROGÊNIO	13
6.4. PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS.....	14
6.4.1. Contagem de linfócitos-T totais e suas subpopulações T-CD8+ e T-CD4+	14
6.4.2. Concentração de imunoglobulinas.....	15
6.4.3. Concentrações de citocinas	16
6.5. DESFECHOS CLÍNICOS.....	17
6.5.1. Mortalidade.....	17
6.5.2. Tempo de permanência hospitalar	19
6.5.3. Complicações infecciosas	21
6.5.4. Permeabilidade intestinal	24
6.5.5. Endotoxemia	25
6.5.6. Toxicidade a quimioterapia e radioterapia	25
6.5.7. Cicatrização de feridas	26
7. DISCUSSÃO.....	27
8. CONCLUSÃO	31
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
APÊNDICE.....	39

1. INTRODUÇÃO

Metabolismo da Glutamina

Este é o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma humano, sendo também encontrado em níveis relativamente altos em muitos tecidos. No músculo, seu conteúdo intracelular corresponde a 50-60% do total de aminoácidos livres. Aproximadamente 80% da glutamina corporal encontra-se no músculo esquelético, e esta concentração é superior 30 vezes a do plasma. Neste, a glutamina constitui aproximadamente 20% do total de aminoácidos livres, e após um jejum de 12 horas, os níveis plasmáticos encontram-se entre uma concentração de 500 e 750 $\mu\text{mol/L}$, pois dependem do balanço entre a liberação e captação de glutamina pelos vários órgãos e tecidos do corpo (CRUZAT et al., 2009; WATFORD, 2008; FRANCISCO et al., 2002).

A glutamina é utilizada pelo corpo em diversos processos, como a síntese de proteínas e de ácidos nucleicos, o crescimento e a diferenciação celular e o fornecimento de energia para células de rápida proliferação, como enterócitos e células do sistema imune. (NOVELLI et al., 2007). Sua produção ocorre por meio da atividade da enzima glutamina sintetase, que catalisa a conversão de glutamina a partir de amônia e glutamato, na presença de ATP. Enquanto a glutaminase faz a reação reversa, pois converte glutamina em glutamato e amônia por meio de uma reação de hidrólise (BOLIGON e HUTH, 2011; ROGERO e TIRAPEGUI, 2003).

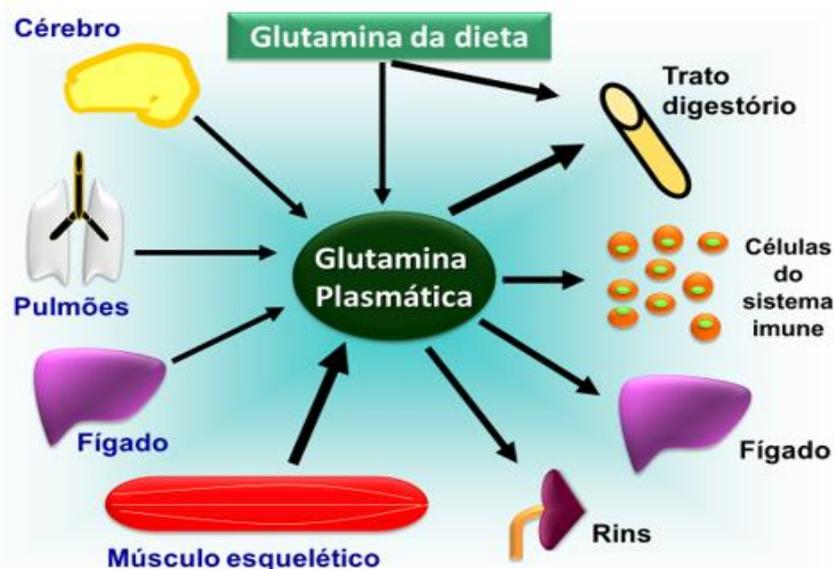


Figura 1. Metabolismo da glutamina no organismo. Modificado de XI et al., 2011.

Glutamina e Sistema Imune

A glutamina é considerada uma fonte de energia relevante para os macrófagos, linfócitos e demais células do sistema imunológico (CURI et al., 1999) e diversos estudos publicados têm mostrado que a taxa de utilização de glutamina por linfócitos e macrófagos é semelhante ou maior do que a taxa de utilização da glicose (CURI et al., 1997). A concentração de glutamina extracelular é capaz de regular a proliferação de linfócitos-T, a taxa de produção da interleucina-2 (IL- 2) e a expressão do receptor dessa mesma molécula. Os macrófagos podem consumir glutamina como uma fonte de energia, favorecendo sua atividade fagocítica (NEWSHOLME, 2001).

Glutamina e músculo

Um importante local de síntese de glutamina no organismo humano é o tecido muscular, este contém cerca de 80% do *pool* corporal de glutamina, sendo que a síntese de glutamina no músculo esquelético ocorre numa taxa de aproximadamente 50 $\mu\text{mol/h}$ (NEWSHOLME et al., 2003b).

O nitrogênio é transportado dos tecidos periféricos (principalmente do músculo e pulmão) para os órgãos centrais na forma de glutamina e alanina (NEWSHOLME et al., 2003a).

Em quadros de redução da concentração plasmática de glutamina, o músculo esquelético é um dos tecidos mais afetados e responde à quadros de sepsis apresentando menor produção de glutamina e menor expressão de glutathione peroxidase, um potente agente antioxidante. Nessa condição, as células musculares se tornam mais suscetíveis aos danos causados pelo estresse oxidativo, contribuindo para a perda da massa muscular e para a patogênese das disfunções observadas em pacientes doentes (CRUZAT et al., 2014). Com a menor produção de glutamina, ocorre queda da concentração intracelular e plasmática em até 50% (NEWSHOLME, 1994).

Glutamina e intestino

A glutamina é considerada uma fonte de energia importante para os enterócitos, promove a proliferação das células intestinais e absorção de eletrólitos, bem como favorece a integridade e a função da mucosa intestinal, sendo também precursora de purinas e pirimidinas, que são largamente utilizadas por células de rápido *turnover*, como enterócitos.

Ainda, a glutamina doa nitrogênio para o processo de síntese de hexosaminas (presentes em glicoproteínas e amino-açúcares), que promovem a manutenção da integridade intestinal. É conhecido que a privação deste aminoácido pode provocar apoptose celular em enterócitos (RHOADS, 1999; NEU et al., 1996; NEU, 2001).

No intestino, a glutamina também é convertida a L-alanina, gerando nesse processo NADH e FADH₂, que são utilizados para a doação de elétrons na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, promovendo, assim, síntese de ATP. A L-alanina produzida é exportada para o fígado via veia porta (KIMURA et al., 1988).

Além disso, há estudos mostrando a capacidade da glutamina em modular a resposta inflamatória no intestino (LIBONI et al., 2005). Os mecanismos propostos para explicar a modulação dessa inflamação iniciada no intestino e propagada a outros órgãos abrangem: o aumento da síntese de glutatona, que acarreta em aumento da capacidade antioxidante do intestino, redução da ocorrência de apoptose de células intestinais, preservação da integridade da barreira intestinal e modulação direta da resposta inflamatória por meio da redução da ativação da via de sinalização do fator nuclear kappa B (NEU e LI, 2007).

Glutamina e rins

O metabolismo da glutamina nos rins é essencial para o tamponamento ácido-básico no plasma, uma vez que esse aminoácido é, quantitativamente, o doador mais importante de NH₃ no rim. O NH₃ é obtido a partir da glutamina pela ação da enzima glutaminase dependente de fosfato, cuja expressão está sujeita à regulação do pH. No lúmen do túbulo coletor o NH₃ se combina com H⁺, formando NH₄⁺, a qual é liberada na urina. O H⁺ usado nessa reação origina-se do ácido carbônico que é quebrado gerando, também, HCO⁻, o qual adentra a circulação para atuar na manutenção do pH sanguíneo (GSTRANTHALER et al., 2000; CURTHOYS et al., 2001).

A concentração de glutamina é de cerca de 2,5 μmol/g em órgãos e tecidos, sendo mais elevada no fígado, coração e cérebro. O rim constitui uma exceção à regra geral, uma vez que a concentração de glutamina neste tecido é de apenas 0,3 μmol/g, considerada menor do que a de muitos outros aminoácidos (IQBAL e OTTAWAY, 1970).

Glutamina e fígado

De acordo com as necessidades metabólicas do organismo, o fígado é capaz de absorver ou liberar glutamina, pois hepatócitos periportais apresentam elevada atividade da enzima glutaminase, enquanto os hepatócitos perivenosos apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase. Dessa forma, essas células respondem a concentrações de glutamina e amônia no sangue portal, promovendo a captura ou a liberação dessas moléculas de acordo com necessidades metabólicas do organismo conferindo, assim, ao fígado papel central no metabolismo da glutamina (HAUSSINGER, 1990).

Em quais condições ocorre a depleção da concentração de glutamina?

Para um homem saudável com 70 kg de peso corpóreo, há aproximadamente 80 g de glutamina corporal, sendo a concentração de glutamina no sangue de 500 – 700 $\mu\text{mol/L}$. (D'SOUZA e POWELL-TUCK, 2004). Em pacientes adultos gravemente enfermos, pode ocorrer redução dos estoques endógenos de glutamina intracelular e no plasma durante processos catabólicos, como grandes cirurgias, câncer, queimaduras extensas, septicemia e inflamações. Nesses casos, a demanda metabólica excede a capacidade de síntese e, desse modo, a glutamina passa a ser classificada como um aminoácido condicionalmente indispensável (WERNERMAN, 2008; PACIFICO et al., 2008).

Estudos evidenciam que em casos de doenças graves, a concentração intramuscular de glutamina diminui em até 75%, sendo tal depleção positivamente correlacionada à mortalidade (ELWYN et al., 1968). Em situações como as que foram descritas, as células da mucosa intestinal são privadas de glutamina e deixam de desempenhar a sua função de barreira, permitindo assim a translocação bacteriana e de toxinas do lúmen intestinal para a corrente sanguínea (ZIEGLER et al., 2000).

Outros estudos sugerem que pacientes em estado crítico, como os grandes queimados, podem apresentar redução da concentração de glutamina intramuscular de até 25% (SOUSA et al., 2015). Além disso, pacientes que apresentam doenças como câncer, a depleção da concentração de glutamina ocorre ao longo do tempo, sendo considerado que o desenvolvimento da caquexia é acompanhado por grave depleção de glutamina no músculo esquelético (WANG et al., 2007). Em resposta a condições de estresse operatório também ocorre a diminuição do *pool* de glutamina muscular e plasmático, como demonstrado no

estudo de VINNARS e colaboradores (1975) no qual foi observada a diminuição, de forma característica, da concentração de glutamina no músculo esquelético após trauma cirúrgico.

Estudos randomizados têm demonstrado efeitos positivos do tratamento com suplementação com glutamina em desfechos clínicos. Algumas meta-análises baseadas nestes ensaios demonstraram uma redução significativa na mortalidade hospitalar, no número de infecções, no tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) e no tempo de permanência no hospital com uso de glutamina intravenosa (MUNDI et al., 2016).

2. JUSTIFICATIVA

A glutamina é um aminoácido que está relacionado com diversos tecidos do corpo, apresentando diferentes funções em cada um deles. Conforme supramencionado, constata-se que em casos de queimaduras, cirurgias e no câncer ocorrem alterações na concentração de glutamina que podem resultar em aumento do número de infecções, mortalidade e tempo de permanência hospitalar.

Apesar de serem encontrados na literatura estudos mostrando os benefícios da suplementação com glutamina nesses casos, há também aqueles que concluem que a suplementação pode ser prejudicial para o paciente. Sob essa ótica, ganha particular pertinência o motivo pelo qual foi escolhido este tema e a importância desse trabalho se deve à necessidade de compreender, em cada patologia específica, se a suplementação com glutamina pode ser benéfica e segura ou se é preferível não utilizá-la para, dessa forma, evitar maiores prejuízos à saúde do paciente.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos benéficos ou prejudiciais, em relação a complicações infecciosas e perfil imunológico, mortalidade, tempo de permanência hospitalar, concentrações plasmáticas de glutamina e proteínas plasmáticas de fase aguda negativa e positiva (albumina, pré-albumina, proteína-C reativa), cicatrização, permeabilidade intestinal e toxicidades à quimioterapia e à radioterapia, com a suplementação com glutamina via nutrição enteral e/ou parenteral em pacientes adultos queimados, cirúrgicos de grande porte e oncológicos.

3.2. ESPECIFICO

Estudar em qual ou quais dentre essas situações clínicas o uso da suplementação de glutamina pode ser mais indicado.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio da seleção de artigos oriundos da base de dados *PubMed*, publicados no período de 2001 a 2016, nos idiomas inglês, português e espanhol, com humanos, em que tenha sido desenvolvido estudo sobre a suplementação com glutamina, pela via enteral e/ou parenteral, com resultados relacionados aos objetivos desta revisão, em pacientes queimados, cirúrgicos de grande porte e oncológicos, com idades entre 18 e 80 anos.

Para realização desta revisão as seguintes etapas foram seguidas: a) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão norteadora; b) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; c) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; d) avaliação dos estudos incluídos; e) interpretação dos resultados; e f) apresentação da revisão/síntese do conhecimento. (MENDES et al., 2008).

O nível de evidência dos artigos foi estabelecido de acordo com a categorização da *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, classificando-os em seis níveis: nível 1 - metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2 - estudo individual com delineamento experimental; nível 3 - estudo com delineamento quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle; nível 4 - estudo com delineamento não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso; nível 5 - relatório de casos ou dados obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; nível 6 - opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas (citado por GALVÃO, 2006).

5. ASPECTOS ÉTICOS

Não se aplica a esta revisão.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Ao realizar uma busca inicial, foram encontrados 137 estudos potencialmente relevantes para esta revisão. Todos os estudos foram encontrados na base de dados PubMed. Após remover revisões da literatura (20 estudos) e estudos com indivíduos menores que 18 e maiores de 80 anos (18 estudos); que abordavam condições clínicas que não contemplavam queimadura, câncer e cirurgia (8 estudos); sem tradução para inglês, português ou espanhol (6 estudos), chegou-se a uma amostra de 85 estudos selecionados para avaliação por meio da leitura, envolvendo a análise de metodologias e de resultados.

A partir desta análise foram excluídos estudos que apresentavam resultados não condizentes aos objetivos desta revisão (8 estudos), com suplementação com glutamina juntamente com outra suplementação específica (7 estudos), com suplementação com glutamina por via oral (18 estudos) e com animais (20 estudos), resultando em uma amostra de 32 estudos, sendo 1 em língua espanhola e 31 em língua inglesa, que preencheram os critérios de inclusão para esta revisão. Destes estudos selecionados, 19 abordam a relação da suplementação com glutamina e cirurgias, 7 relacionam com queimaduras e 6 com câncer (Figura 2 do Apêndice).

Em relação ao ano de publicação, constatou-se um predomínio de estudos no ano de 2006 com 4 estudos, seguido por 2002, 2003, 2005, 2007, 2008, 2009 com 3 estudos cada (Quadro 1 do Apêndice). O maior número de estudos foi publicado nas revistas *Critical Care Medicine* e *Clinical Nutrition* com 4 publicações cada (Quadro 2 do Apêndice).

No total, 21 estudos utilizaram como rota de administração da glutamina a via parenteral e 11 utilizaram a via enteral. As doses de glutamina utilizadas foram bem distintas nos diferentes estudos, assim como a duração de dias da suplementação. O nível de evidência dos estudos incluídos nesta revisão está apresentado no Quadro 3 do Apêndice.

Dos estudos avaliados no tocante a cirurgia e glutamina, observou-se que grande parte deles são relacionados ao tratamento do câncer como a causa da indicação cirúrgica.

6.2. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA NEGATIVA E POSITIVA E DE GLUTAMINA

De acordo com o Quadro 4, verificamos que os estudos com glutamina em pacientes cirúrgicos mostraram melhores resultados para concentrações plasmáticas das proteínas, visto que aumentou a concentração de proteínas de fase aguda negativa e diminuiu a concentração das proteínas de fase aguda positiva, com significância estatística. Para o grupo de pacientes queimados apenas foram encontradas maiores concentrações de pré-albumina e não foram avaliadas as concentrações de PCR. O mesmo não foi encontrado para pacientes oncológicos. Em relação às concentrações de glutamina plasmática, foram encontrados resultados positivos que apresentaram maiores valores de glutamina no plasma para os três subgrupos de pacientes.

Quadro 4: Concentrações plasmáticas de proteínas de fase aguda negativa e positiva e de glutamina

População e Sexo (nº ou razão H/M e %)	Dose de Glutamina	Tempo (dias ou média ± DP)	Idade (anos em média ± DP ou faixa etária e média)	Exame	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 12 e H: 16)	TNP (L-glutamina): 12,5 g/L	7	Grupo glutamina: 57,3±7,1	Albumina e Pré-albumina plasmáticas	Não houve diferença importante entre os grupos para as concentrações de albumina e pré-albumina	LIU, H. et al., 2012
Cirúrgicos (M: 7 e H: 18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 66,8±9,4	Albumina, Pré-albumina e PCR plasmáticas	Uma maior concentração de pré-albumina foi observada no grupo com glutamina, mas não houve diferença significativa para albumina entre os grupos. A concentração de PCR foi reduzida significativamente no grupo com glutamina.	LU, C. Y. et al., 2011
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 53,64±16,86	Albumina plasmática	A concentração de albumina foi significativamente maior no grupo com glutamina.	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (pacientes tratados ≥5 dias M:30 e H:1; pacientes tratados ≥9 dias M: 20 e H: 13)	TNP (L-alanil-L-glutamina); 0,3 g/kg de peso/dia	Pacientes tratados ≥ 5 dias e pacientes tratados ≥ 9 dias	Grupo glutamina tratado ≥5 dias: 50,2±17,8 Grupo glutamina tratado ≥ 9 dias: 48,9 ± 16,3	Albumina, Pré-albumina, PCR e Glutamina plasmáticas	Não foram encontradas melhorias nas concentrações de albumina, pré-albumina e PCR. No subgrupo de doentes tratados durante ≥ 9 com glutamina, a concentração de glutamina aumentou.	GOETERS, C. et al., 2002

Cirúrgicos (M: 17 e H: 18)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 20 g por 100 ml/dia	7	Grupo glutamina: 58±17	Albumina, Pré- albumina e PCR plasmática	Um significante melhor valor de albumina (em relação ao grupo controle teve menor decréscimo) e um significativo menor valor de PCR no 7º dia foram encontrados no grupo com glutamina.	YEH, C. N. et al., 2008
Cirúrgicos (razão H:M = 1.5:1.0)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,2 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 56,8±9,4	Albumina plasmática	Não houve diferença significativa entre os grupos para a concentração de albumina.	JO, S. et al., 2006
Cirúrgicos (M: 39 e H: 51)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,2 ml/kg de peso/dia	7 a 11	Grupo glutamina: 38 a 77 (média 61,9)	Albumina e Pré- albumina plasmáticas	Não houve diferença significativa para concentração de albumina entre os grupos, mas as concentrações de pré-albumina foram maiores e aumentaram mais rapidamente nos pacientes com glutamina.	KLEK, S. et al., 2005
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/ dia	5 a 10	Grupo glutamina: 51,0±17,9	Glutamina e PCR plasmáticas	A concentração de glutamina aumentou cerca de 40% no grupo que recebeu glutamina e em ambos os grupos PCR diminuiu.	DECHELOTT E, P. et al., 2006
Cirúrgicos (M: 10 e H: 21)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	3	Grupo glutamina: 71,3±7,4	Glutamina e PCR plasmáticas	A concentração de glutamina foi significativamente maior no grupo com glutamina e não houve diferença significativa para PCR entre os grupos.	ENGEL, J. M. et al., 2009
Cirúrgicos (M: 11 e H: 19)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Subgrupo Pancréático: 15±1 e Não pancreático: 12±1	Grupo glutamina: 56±3	Glutamina plasmática	A concentração de glutamina aumentou significativamente no grupo com glutamina em ambos os subgrupos cirúrgicos.	ESTIVARIZ, C. F. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 3 e H: 25)	TNE (L- glutamina): 30,5 g/dia	5	Grupo glutamina: 22 a 65 (média 35)	Glutamina plasmática	A concentração de glutamina foi significativamente superior no grupo com glutamina do 3º ao 5º dia.	BOELENS, P. G. et al., 2002
Cirúrgicos (M: 1 e H: 4)	TNP (L- alanil-L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	3	Grupo glutamina: 67±3	Glutamina plasmática	A concentração no plasma de glutamina foi significativamente maior no grupo com glutamina.	BRINKMAN N, S. J. H. et al., 2016
Queimados (M: 8 e H: 15)	TNE (L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	14	Grupo glutamina: 36,48±11,44	Albumina, Pré- albumina e Glutamina plasmáticas	O grupo com glutamina apresentou aumento significativo nas concentrações de pré-albumina e glutamina plasmáticas, mas não houve diferença significativa para as concentrações de albumina entre os grupos.	PENG, X. et al., 2005
Queimados (M: 3 e H: 16)	TNE (L- glutamina): 26 g/dia	10	Grupo glutamina: 39±7	Glutamina plasmática	Não houve diferença significativa para as concentrações de glutamina entre os grupos.	GARREL, D. et al., 2003
Queimados (M: 11 e H: 14)	TNE (L- glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	14	Grupo glutamina: 36,48±11,44	Glutamina plasmática	O grupo com glutamina apresentou concentração significativamente mais elevada de glutamina.	PENG, X. et al., 2006

Queimados (15 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 34,6±7,8	Glutamina plasmática	No grupo com glutamina a concentração de glutamina no plasma aumentou significativamente.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 43,7±3,8	Glutamina plasmática	No grupo com glutamina a concentração de glutamina no plasma aumentou significativamente.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 30 g/dia	14	Grupo glutamina: 49±12	Albumina, Pré-albumina e PCR plasmáticas	Não houve diferenças significativas entre os grupos para concentrações de albumina, pré-albumina e PCR.	PYTLIK, R. et al., 2002
Oncológicos (M: 30,8% e H: 69,2% de 13 pessoas)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 20 g/dia	9 ± 2,4	Grupo glutamina: 51,5±11,4	Albumina plasmática	Não houve diferença significativa entre os grupos para concentrações de albumina.	GARCIA, J.G.O. et al., 2012
Oncológicos (M: 9 e H: 13)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	5	Grupo glutamina: 56,1±5,9	Glutamina plasmática	A concentração de glutamina foi significativamente maior no grupo com glutamina.	LI, Y. et al., 2009

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.3. BALANÇO DE NITROGÊNIO

Conforme o Quadro 5, verifica-se que na grande parte dos estudos a suplementação com glutamina foi mais eficaz em relação a pacientes cirúrgicos e queimados para balanço de nitrogênio mais positivos, do que nos grupos controle.

Quadro 5: Balanço de nitrogênio em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de Glutamina	Tempo (dias)	Idade (anos em média ± DP ou faixa etária e média)	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 7 e H: 18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 66,8 ± 9,4	Foi observado no grupo com glutamina um significativo melhor balanço de nitrogênio no grupo com glutamina.	LU, C. Y. et al., 2011
Cirúrgicos (M: 0 e H: 15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,202 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 66±9	No grupo com glutamina o balanço de nitrogênio foi melhor significativamente nos dias 2, 3, 4, 7 e 10.	KARWOWSKA, K. A. et al., 2001
Cirurgicos (M: 14 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7 a 11	Grupo glutamina: 57 a 73 (média: 64)	Os pacientes que receberam glutamina tinham significativo melhor balanço de nitrogênio/dia, indicando síntese de proteínas conservada ou redução da degradação.	NERI, A. et al., 2001

Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 53,64±16,86	Os pacientes do grupo com glutamina alcançaram significativo saldo positivo de nitrogênio.	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5 a 10	Grupo glutamina: 51,0±17,9	O balanço de nitrogênio foi mais negativo no grupo controle, mas sem diferença significativa entre os grupos.	DECHELOTT E, P. et al., 2006
Cirúrgicos (pacientes tratados ≥5 dias M:30 e H:16; pacientes tratados ≥9 dias M: 20 e H:13)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	Pacientes tratados ≥ 5 dias e pacientes tratados ≥ 9 dias	Grupo glutamina tratado ≥5 dias: 50,2±17,8 e Tratado ≥ 9 dias: 48,9±16,3	Não foi encontrada melhoria para o balanço de nitrogênio.	GOETERS, C. et al., 2002
Queimados (M: 8 e H: 15)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	14	Grupo glutamina: 36,48±11,44	O grupo com glutamina teve significativo melhor balanço de nitrogênio, indicando suposta diminuição do catabolismo proteico.	PENG, X. et al., 2005

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.4. PARÂMETROS IMUNOLOGICOS

6.4.1. Contagem de linfócitos-T totais e suas subpopulações T-CD8+ e T-CD4+

Conforme o Quadro 6, verificamos que aproximadamente metade dos estudos com glutamina em pacientes cirúrgicos e o estudo com pacientes oncológicos não apresentam efeitos benéficos em relação ao aumento na contagem de linfócitos e suas subpopulações. O único estudo com pacientes queimados que analisou essa variável verificou aumento significativo na taxa de linfócitos.

Quadro 6: Contagem de Linfócitos-T totais, T CD4+ e T CD8+ em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias ou média ± DP)	Idade (anos em média ± DP ou faixa etária e média)	Parâmetros	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 11 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Cirurgia pancreática: 15±1 Cirurgia não pancreática: 12±1	Grupo Glutamina: 56 ±3	Linfócitos-T Totais, T CD4+ e T CD8+	Não houve diferença entre os grupos para contagem de linfócitos-T totais e subpopulações T CD4+ ou T CD8+ para ambos os subgrupos de cirurgia (pancreático ou não pancreático).	ESTIVARIZ, C. F. et al., 2008
Cirúrgicos (M:12 e H:16)	TNE (L-glutamina): 1 2,5 g /L	7	Grupo Glutamina: 57,3±7,1	Linfócitos T CD4+ e T CD8+	A contagem das células T CD4 + e T CD8+ no grupo com glutamina foi significativamente maior.	LIU, H. et al., 2012
Cirúrgicos (M:7 e H:18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7	Grupo Glutamina: 66,8±9,4	Linfócitos totais	Não houve diferença significativa na contagem de linfócitos totais entre os grupos.	LU, C. Y. et al., 2011

Cirúrgicos (M: 0 e H:15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,202 g /kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 66±9	Linfócitos-T Totais, T CD4+ e T CD8+	Os pacientes com glutamina apresentaram maior contagem de linfócitos-T totais e subpopulações T-CD4 + e T-CD8+.	KARWOWS KA, K. A. et al., 2001
Cirúrgicos total (M:14 e H:19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso /dia	7 a 11	Grupo Total 57 a 73 (média: 64)	Linfócitos totais	Não houve diferença significativa na contagem de linfócitos totais entre os grupos.	NERI, A. et al., 2001
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 53,64±16,86	Linfócitos-T Totais, T CD4+ e T CD8+	As contagens de linfócitos-T totais e das subpopulações T-CD4+ e T-CD8+ foram maiores no grupo com glutamina, mas sem diferença significativa.	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/ dia	5 a 10	Grupo Glutamina: 51,0±17,9	Linfócitos-T Totais, T CD4+ e T CD8+	Não houve diferença para a contagem de linfócitos-T totais e subpopulações T-CD4 + e T-CD8+ entre ambos os grupos.	DECHELOTT E, P. et al., 2006
Cirúrgicos (M:17 e H:18)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 20 g em 100 ml/dia	7	Grupo Glutamina: 58±17	Linfócitos-T Totais, T CD4+ e T CD8+	O grupo com glutamina apresentou maior contagem de linfócitos T e subpopulação T-CD8+ (melhorou significativamente a depressão pós-operatória da imunidade celular). Mas não foi observada qualquer diferença em relação a T-CD4+.	YEH, C. N. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 10 e H: 21)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	3	Grupo Glutamina: 71,3±7,4	Linfócitos totais	Não houve diferença significativa na contagem de linfócitos totais entre os grupos.	ENGEL, J.M. et al., 2009
Queimados (M: 11 e H: 14)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso corporal/dia	14	Grupo Total: 36,48±11,44	T CD4+/T CD8+	No grupo com glutamina a taxa da relação CD4+/CD8+ de linfócitos aumentou significativamente.	PENG, X. et al., 2006
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP (L-alanina-L-glutamina): 30 g/dia	14	Grupo Glutamina: 49±12	T CD4+ e T CD8+	Não houve diferença significativa na contagem de linfócitos entre os grupos.	PYTLIK, R. et al., 2002

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.4.2. Concentração de imunoglobulinas

Conforme o quadro 7, verificamos que os estudos com glutamina em pacientes cirúrgicos apresentam aumento das concentrações de imunoglobulinas, principalmente com relação a IgA e IgG, melhorando significativamente o estado imunológico. O mesmo não se observa em pacientes queimados e oncológicos.

Quadro 7: Concentrações plasmáticas de imunoglobulinas em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias)	Idade (anos em média ± DP)	Parâmetros	Desfechos	Referência
Cirúrgicos (M:12 e H:16)	TNE (L-glutamina): 12,5 g/L	7	Grupo glutamina: 57,3±7,1	IgM e IgG	As concentrações de IgM e IgG do grupo com glutamina foram significativamente maiores.	LIU, H. et al., 2012
Cirúrgicos (M: 0 e H:15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,02 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 66±9	IgA, IgM e IgG	Os pacientes com glutamina apresentaram maiores concentrações de IgA e IgG. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a IgM.	KARWOWSKA, K. A. et al., 2001
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 53,64±16,86	IgA	A concentração de IgA foi maior se aumentados no grupo com glutamina.	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Queimados (M: 11 e H: 14)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso corporal/dia	14	Grupo total: 36,48±11,44	IgA, IgG e IgM	Para imunoglobulinas, não houve diferença significativa entre os grupos.	PENG, X. et al., 2006
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP (L-alanina-L-Gln): 30 g/dia	14	Grupo glutamina: 49±12	IgA, IgG e IgM	Para imunoglobulinas, não houve diferença significativa entre os grupos.	PYTLIK, R. et al., 2002

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.4.3. Concentrações de citocinas

Conforme o Quadro 8, verificamos que poucos estudos analisaram esta variável sendo que em um estudo com pacientes cirúrgicos houve redução de IL-6, enquanto em um estudo com pacientes queimados foi encontrado aumento de IL-2, ambos significativos, para aqueles que receberam suplementação de glutamina. Os estudos com pacientes oncológicos não avaliaram este parâmetro.

Quadro 8: Concentrações de citocinas em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias)	Idade (anos em média ± DP)	Parâmetros	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 7 e H: 18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 66,8±9,4	IL-6, IL-10 e TNF-alfa	A concentração de IL-6 foi significativamente reduzido no grupo com glutamina. Para IL-10 e TNF-alfa não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.	LU, C. Y. et al., 2011
Cirúrgicos (M: 10 e H: 21)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	3	Grupo glutamina: 71,3±7,4	IL-6, IL-1, IL-8, TNF-alfa	Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de citocinas entre os grupos.	ENGEL, J.M. et al., 2009

Queimados (M:3 e H:16)	TNE (L-glutamina): 26 g/dia	10	Grupo glutamina: 39±7	IL-6 e IL-2Rα	Não houve diferença significativa para as concentrações de IL-6 e IL-2Rα entre os grupos.	GARREL, D. et al., 2003
Queimados (M: 11 e H:14)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	14	Grupo total: 36,48±11,44	IL-2	No grupo com glutamina os níveis de IL-2 foram significativamente aumentados, com melhora da função imune.	PENG, X. et al., 2006

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5. DESFECHOS CLÍNICOS

6.5.1. Mortalidade

Conforme o Quadro 9, verificamos que grande parte dos estudos com glutamina em pacientes cirúrgicos não apresentaram redução da mortalidade ou não relataram mortalidade pós-operatória. A maior parte dos estudos em pacientes queimados também não apresentou redução da mortalidade. Observou-se que em um estudo com pacientes oncológicos a mortalidade aumentou no grupo com glutamina.

Quadro 9: Mortalidade em pacientes recebendo suplementação de glutamina.

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias ou média ± DP)	Idade (anos em média ± DP ou média ou faixa etária e média)	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 11 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Cirurgia pancreática: 15±1 Cirurgia não pancreática: 12±1	Grupo Glutamina: 56±3	A mortalidade hospitalar foi reduzida em 35% no grupo com glutamina no subgrupo de cirurgia não pancreática, não significativo (todas as mortes hospitalares ocorreram neste subgrupo).	ESTIVARIZ, C. F. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 14 e H: 49)	TNE (L-glutamina): 45 g/dia	5	Grupo Glutamina: 30±10	Não houve diferença significativa na mortalidade entre os grupos.	KUMAR, S. et al., 2007
Cirúrgicos (M: 0 e H: 15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,202 g/kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 66±9	A mortalidade pós-operatória estava ausente.	KARWOWSKA, K. A. et al., 2001
Cirúrgicos total (M: 14 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso /dia	7 a 11	Grupo Total: 57 a 73 (média: 64)	A mortalidade pós-operatória estava ausente.	NERI, A. et al., 2001
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 53,64±16,86	Foi observada uma tendência para uma taxa reduzida de mortalidade no grupo de tratamento com glutamina (não significativo).	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/ dia	5 a 10	Grupo Glutamina: 51,0±17,9	Não houve diferença significativa para a mortalidade durante o período de estudo e em 6 meses entre os grupos.	DECHELOTT E, P. et al., 2006

Cirúrgicos (M: 57 e H: 122)	TNE (L-glutamina): média de 19 g/dia	19	Grupo Glutamina: 27 a 62 (média: 47)	Não houve diferença significativa para a mortalidade hospitalar e de 6 meses entre os grupos.	HALL, J. C. et al., 2003
Cirúrgicos (análise por intenção de tratar M: 22 e H: 37; e tratados M: 19 e H: 34)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	4 (mínimo)	Por intenção de tratar: 51 a 76 (média: 68) e pacientes tratados: 48 a 72 (média: 68)	Não houve diferença significativa para a mortalidade hospitalar em 6 meses entre os grupos.	GRAU, T. et al., 2011
Cirúrgicos (pacientes tratados ≥ 5 dias M: 30 e H: 16 e pacientes tratados ≥ 9 dias M: 20 e H: 13)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	46 pacientes tratados ≥ 5 dias e 33 pacientes tratados ≥ 9 dias	Grupo glutamina tratado ≥ 5 dias: 50,2 \pm 17,8 Grupo glutamina tratado ≥ 9 dias: 48,9 \pm 16,3	No subgrupo de doentes tratados durante ≥ 9 dias com glutamina a mortalidade após 6 meses foi significativamente reduzida, mas nenhuma mudança foi encontrada na mortalidade na UTI e no prazo de 30 dias.	GOETERS, C. et al., 2002
Cirúrgicos (M: 17 e H: 18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 20 g em 100 ml/dia	7	58 \pm 17	A mortalidade pós-operatória estava ausente.	YEH, C. N. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 17 e H: 40)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 1 g/kg/dia	Pré-operatório: 6 \pm 2 Pós-operatório: 5 \pm 1	52 \pm 12	A mortalidade pós-operatória estava ausente.	OGUZ, M. et al., 2007
Cirúrgicos (20 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5	56,1 \pm 8,7	A mortalidade pós-operatória estava ausente.	YAO, G. X. et al., 2005
Queimados (M: 3 e H: 16)	TNE (L-glutamina): 26 g/dia	10	39 \pm 7	A taxa de mortalidade foi significante menor no grupo com glutamina. Não houve mortes no grupo com glutamina entre os pacientes que sobreviveram as primeiras 72 horas.	GARREL, D. et al., 2003
Queimados 15 pacientes; não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	34,6 \pm 7,8	Não foram observadas diferenças estatísticas em taxas de sobrevivência entre os grupos.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (M: 2 e H: 15)	TNE (L-glutamina): 0,52 g/kg de peso/dia	21,6 (em média)	42,3 \pm 20	Não houve diferença significativa para mortalidade entre os grupos.	JUANG, P. et al., 2007
Queimados (M: 9 e H: 6)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Até o final do estudo que foi determinado como tempo necessário para a cura completada ferida ou split thick ness skin graftin	33,86 \pm 10,44	Não houve diferença significante em relação a mortalidade entre os grupos.	PATTANSH ETTI, V. M. et al., 2009

Oncológicos (M: 14 e H: 13)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 a 0,4 g/kg de peso/ dia	7	37,33±11,06	A melhora da sobrevida ocorreu significativamente no grupo com glutamina em 100 dias e em 6 meses. A maior taxa de morte antes de 100 dias ocorreu no grupo controle (TNP padrão), embora sem significância estatística. Houve no grupo controle uma maior frequência de GVHD como causa de morte.	TORRES, H. O. G. et al., 2008
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP (L-alanil-L-glutamina: 30 g/dia)	14	49±12	Após 24 meses 7 pacientes morreram (1 placebo e 6 glutamina) com significância (havia um excesso de recidivas e mortes no grupo glutamina).	PYTLIK, R. et al., 2002

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.2. Tempo de permanência hospitalar

Conforme o Quadro 10, verificamos que grande parte dos estudos com glutamina em pacientes queimados apresentam redução do tempo de permanência hospitalar, com significância estatística ou tendência e apenas em metade dos estudos com pacientes cirúrgicos os efeitos da suplementação de glutamina favoreceram esta redução, com significância estatística ou tendência. O mesmo não se observa nos estudos com pacientes oncológicos, dentre os quais um demonstrou aumento do tempo de permanência.

Quadro 10: Tempo de permanência de pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias ou média ± DP)	Idade (anos em média ± DP ou faixa etária e média)	Resultados	Referência
Cirúrgicos (M: 11 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Cirurgia pancreática: 15±1 Cirurgia não pancreática: 12±1	Grupo Glutamina: 56±3	A diminuição do tempo de permanência em UTI cirúrgica se aproximou da significância estatística no grupo com glutamina para o subgrupo de cirurgia não pancreática.	ESTIVARIZ, C. F. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 14 e H: 49)	TNE (L-glutamina): 45 g/dia	5	Grupo glutamina: 30±10	Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	KUMAR, S. et al., 2007
Cirúrgicos (M: 12 e H: 16)	TNE (L-glutamina): 12,5 g/L	7	Grupo glutamina: 57,3±7,1	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para o nº de dias de internação (os dias foram menores apenas em relação ao grupo controle sem TNE)	LIU, H. et al., 2012
Cirúrgicos (M: 0 e H:15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,202 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 66±9	Os pacientes que receberam glutamina apresentaram significativo menor tempo de permanência hospitalar.	KARWOWSKA, K. A. et al., 2001

Cirúrgicos total (M: 14 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7 a 11	Grupo total: 57 a 73 (média: 64)	A permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo com glutamina.	NERI, A. et al., 2001
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo glutamina: 53,64±16,86	Não houve diferença significativa na permanência hospitalar e na UTI entre os grupos.	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5 a 10	Grupo glutamina: 51,0±17,9	Não houve diferença significativa na permanência hospitalar e na UTI entre os grupos.	DECHELOTT E, P. et al., 2006
Cirúrgicos (M: 57 e H: 122)	TNE (L-glutamina): média de 19 g/dia	10	Grupo glutamina: 27 a 62 (média: 47)	Não houve diferença significativa na permanência hospitalar e na UTI entre os grupos.	HALL, J. C. et al., 2003
Cirúrgicos (análise por intenção de tratar M: 22 e H: 37 e tratados M: 19 e H: 34)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	4 (mínimo)	Por intenção de tratar: 51 a 76 (média: 68) e tratados: 48 a 72 (média: 68)	Não houve diferença significativa na permanência hospitalar e na UTI entre os grupos.	GRAU, T. et al., 2011
Cirúrgicos (pacientes tratados ≥5 dias M: 30eH: 16 etratados≥9 dias M: 20e H: 13)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	46 pacientes tratados ≥ 5 dias e 33 pacientes tratados ≥ 9 dias	Grupo glutamina tratado ≥5 dias: 50,2 ± 17,8 Grupo glutamina tratado ≥ 9 dias: 48,9±16,3	No subgrupo de doentes tratados durante ≥ 9 com glutamina nenhuma mudança foi encontrada no tempo de internação da UTI e hospitalar.	GOETERS, C. et al., 2002
Cirúrgicos (M: 17 e H: 18)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 20 g em 100ml/dia	7	Grupo glutamina: 58±17	O tempo de permanência hospitalar foi ligeiramente maior nos pacientes do grupo sem glutamina, porém sem significância estatística.	YEH, C. N. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 17 e H: 40)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 1 g/kg de peso/dia	Pré-operatório: 6±2 Pós-operatório: 5±1	Grupo glutamina: 52±12	O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo com glutamina.	OGUZ, M. et al., 2007
Cirúrgicos (20 pacientes; não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5	Grupo glutamina: 56,1±8,7	O tempo total de internação pós-operatório no grupo com glutamina foi significativamente menor.	YAO, G. X. et al., 2005
Cirúrgicos (Razão M:H= 1.5:1.0)	TNP - 0,2 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 56,8±9,4	Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	JO, S. et al., 2006
Cirúrgicos (M: 39 e H: 51)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,2 ml/ kg de peso/dia	7 a 11	Grupo glutamina: 38 a 77 (média: 61,9)	O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo com glutamina.	KLEK, S. et al., 2005
Cirúrgicos (M: 10 e H: 21)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	3	Grupo glutamina: 71,3±7,4	Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	ENGEL, J.M. et al., 2009
Queimados (M: 3 e H: 16)	TNE (L-glutamina): 26 g/dia	10	Grupo glutamina: 39±7	Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	GARREL, D. et al., 2003

Queimados (M: 11 e H:14)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso corporal /dia	14	Grupo total: 36,48±11,44	A média de dias de permanência hospitalar no grupo com glutamina foi significativamente menor.	PENG, X. et al., 2006
Queimados 15 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso corporal/dia	12	Grupo glutamina: 34,6±7,8	Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (M: 2 e H: 15)	TNE (L-glutamina): 0,52 g/kg de peso/dia	21,6 (em média)	Grupo glutamina: 42,3±20	Não houve diferença significativa para tempo de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar entre os grupos.	JUANG, P. et al., 2007
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 43,7±3,8	O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo com glutamina.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Queimados (M: 8 e H: 15)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	14	Grupo glutamina: 34,8±11,44	A média de dias de internação no grupo glutamina foi significativamente menor.	PENG, X. et al., 2005
Queimados (M: 9 e H: 6)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Até ao final do estudo que foi determinado como tempo necessário para a cura completa da ferida ou split thickness skin grafting.	Grupo glutamina: 33,86±10,44	O tempo de permanência hospitalar foi significativamente reduzido no grupo com glutamina.	PATTANSHETTI, V. M. et al., 2009
Oncológicos (M: 14 e H: 13)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 a 0,4 g/ kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 37,33±11,06	Não houve diferença em no tempo de permanência hospitalar entre os grupos.	TORRES, H. O. G. et al., 2008
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP (L-alanil-L-glutamina: 30 g/dia)	14	Grupo glutamina: 49±12	Pacientes com glutamina tendiam a ficar mais tempo no hospital, porém sem significância.	PYTLIK, R. et al., 2002
Oncológicos (M: 30,8% e H: 69,2% de 13 pessoas)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 20 g/dia	9,0 ± 2,4	Grupo glutamina: 51,5±11,4	No grupo suplementado com glutamina houve um significativo menor tempo de internação.	GARCIA, J.G.O. et al., 2012

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.3. Complicações infecciosas

Conforme o Quadro 11, verificamos que grande parte dos estudos com glutamina em pacientes cirúrgicos e queimados apresentam resultados que demonstram a redução no

quadro de complicações infecciosas com significância estatística ou tendência. O mesmo não se observa em pacientes oncológicos.

Quadro 11: Complicações infecciosas em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de glutamina	Tempo (dias ou média ou DP)	Idade (anos em média \pm DP ou média)	Desfechos	Referência
Cirúrgicos (M: 11 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Cirurgia pancreática: 15 \pm 1 Cirurgia não pancreática: 12 \pm 1	Grupo Glutamina: 56 \pm 3	No subgrupo de cirurgia pancreática não houve diferença no total de novos episódios de infecções entre os grupos, mas em pacientes de cirurgia não pancreática com glutamina houve uma diminuição significativa no total de novas infecções durante hospitalização (pneumonias, da corrente sanguínea, atribuída a S. aureus e bactérias Gram-negativas).	ESTIVARIZ, C. F. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 14 e H: 49)	TNE (L-glutamina): 45 g/dia	5	Grupo Glutamina: 30 \pm 10	Não houve diferença significativa no número de complicações infecciosas (ferida, pneumonia, septicemia) e de pacientes com infecções entre os grupos.	KUMAR, S. et al., 2007
Cirúrgicos (M: 12 e H: 16)	TNE (L-glutamina): 1 2,5 g /L	7	Grupo Glutamina: 57,3 \pm 7,1	Não houve diferença significativa na incidência de complicações infecciosas entre os grupos.	LIU, H. et al., 2012
Cirúrgicos (M: 7 e H: 18)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/ dia	7	Grupo Glutamina: 66,8 \pm 9,4	Houve diferença significativa no nº de complicações infecciosas entre os dois grupos, visto que o grupo com glutamina foi livre de complicações infecciosas.	LU, C. Y. et al., 2011
Cirúrgicos (M: 0 e H:15)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,202 g /kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 66 \pm 9	Durante o curso clínico pós-operatório em ambos os grupos, não houve complicações infecciosas.	KARWOWS KA, K. A. et al., 2001
Cirúrgicos total (M: 14 e H: 19)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/dia	7 a 11	Grupo Total: 57 a 73 (média: 64)	4 complicações infecciosas ocorreram no grupo de controle e 1 complicação infecciosa ocorreu no grupo com glutamina, mas esta diferença não atingiu significância estatística.	NERI, A. et al., 2001
Cirúrgicos (M: 7 e H: 10)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,40 g/kg de peso/dia	10	Grupo Glutamina: 53,64 \pm 16,86	Houve um significativo menor número de complicações infecciosas no grupo com glutamina (redução da morbidade infecciosa).	FUENTES-OROZCO, C. et al., 2004
Cirúrgicos (M: 17 e H: 41)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/ dia	5 a 10	Grupo Glutamina: 51,0 \pm 17,9	Houve uma redução significativa de pacientes com infecções hospitalares(pneumonia) no grupo com glutamina e menor nº de episódios por paciente. Para outras infecções não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.	DECHELOTT E, P. et al., 2006
Cirúrgicos (M: 3 e H:25)	TNE (L-glutamina): 3 0,5 g/dia	5	Grupo Glutamina: 22 a 65 (média: 35,5)	Os pacientes com glutamina tiveram uma incidência significativamente menor de pneumonia, bacteremia e sépsis (houve aumento da expressão de HLA-DR no grupo glutamina, oque pode favorecer melhora da função imunitária celular)	BOELENS, P. G. et al., 2002
Cirúrgicos (M: 57 e H: 122)	TNE (L-glutamina): média de 19 g/dia	10	Grupo Glutamina: 27 a 62 (média: 47)	Não houve diferença significativa na incidência de sepse e nem redução detectável na incidência de infecções hospitalares entre os grupos.	HALL, J. C. et al., 2003
Cirúrgicos (análise por intenção de tratar M:22 e H:37 e tratados M: 19 e H: 34)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/ kg de peso/dia	4 (mínimo)	Grupo Glutamina: análise de intenção de tratar 51 a 76 (média: 68) e pacientes tratados: 48 a 72 (média: 68)	A incidência de infecções hospitalares foi significativamente menor entre os pacientes que receberam glutamina.	GRAU, T. et al., 2011

Cirúrgicos (M: 17 H: 18)	TNP (glutamina): 13,46 g/dia	7	Grupo Glutamina: 58±17	Não houve diferença significativa entre os grupos para novas infecções, devido a pequena amostra de estudo (no entanto 2 pacientes no grupo controle tiveram infecção de ferida operatória e nenhum foi observado no grupo com glutamina).	YEH, C. N. et al., 2008
Cirúrgicos (M: 17 H: 40)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 1 g/kg/dia	Pré-operatório: 6 ± 2 Pós-operatório: 5 ± 1	Grupo Glutamina: 52±12	A taxa de infecção do trato pulmonar, trato urinário e bacteremia foram semelhantes em ambos os grupos. Porém, taxa de infecção de feridas no grupo com glutamina foi significativamente menor.	OGUZ, M. et al., 2007
Cirúrgicos (20 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5	Grupo Glutamina: 56,1±8,7	Não houve diferença significativa para complicações infecciosas entre os dois grupos, no entanto 2 pacientes no grupo controle tiveram complicações infecciosas enquanto nenhum paciente apresentou esse tipo de complicação no grupo glutamina.	YAO, G. X. et al., 2005
Cirúrgicos (M: 39 e H: 51)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,2 ml/ kg de peso/dia	7 a 11	Grupo Glutamina: 38 a 77 (média: 6,9)	Não houve diferença significativa na ocorrência de pneumonia e infecção em feridas entre os grupos.	KLEK, S. et al., 2005
Queimados (M: 3 e H: 16)	TNE (L-glutamina): 26 g/dia	10	Grupo Glutamina: 39±7	O grupo com glutamina apresentou redução significativa da infecção do sangue (redução da bacteremia).	GARREL, D. et al., 2003
Queimados 15 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo Glutamina: 34,6±7,8	Poucas infecções foram observadas (4 casos no grupo controle e 3 casos no grupo com glutamina). Assim, uma análise estatística não foi possível.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (M: 2 e H: 15)	TNE (L-glutamina): 0,52 g/kg de peso/dia	21,6 (em média)	Grupo Glutamina: 42,3±20	Todos os pacientes tiveram pelo menos uma complicação infecciosa. Uma diferença significativa foi observada no tipo de infecções em cada grupo: mais pacientes no grupo glutamina desenvolveram infecções da corrente sanguínea, enquanto mais pacientes no grupo sem suplementação desenvolveram pneumonia e uma tendência para mais infecções de ferida.	JUANG, P. et al., 2007
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo Glutamina: 43,7±3,8	A incidência de infecções de ferida foi significativamente menor no grupo com glutamina.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Queimados (M: 9 e H: 6)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Até o final do estudo que foi determinado como o tempo necessário para a cura completa da ferida ou split thickness skin grafting.	Grupo Glutamina: 33,86±10,44	A incidência de culturas positivas no sangue foi reduzida no grupo com glutamina (redução da morbidade infecciosa nestes pacientes), sem significância estatística.	PATTANSHETTI, V. M. et al., 2009
Oncológicos (14 pacientes; não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,4 g/kg de peso/dia	Durante quimioterapia	média: 56	Não houve diferença significativa na incidência de infecções entre os grupos.	CERCHIETTI, L. C. et al., 2006

Oncológicos (M: 14 e H: 13)	TNP (L-alanil- L- glutamina): 0,3 a 0,4 g / kg de peso/ dia	7	Grupo Glutamina: 37,33±11,06	Houve uma tendência para uma taxa de infecção clínica inferior no grupo com glutamina, porém sem significância estatística.	TORRES, H. O. G. et al., 2008
Oncológicos (M:7 e H: 14)	TNP (L-alanil- L-glutamina): 30 g/dia)	14	Grupo Glutamina: 49±12	Não houve diferença no número de infecções clínicas entre os grupos.	PYTLIK, R. et al., 2002

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.4. Permeabilidade intestinal

Podemos verificar, de acordo com o Quadro 12, que na grande parte dos estudos a suplementação com glutamina foi mais eficaz em relação a pacientes queimados nos quais a permeabilidade intestinal, representada pela razão lactulose/manitol, foi menor nos pacientes que receberam glutamina, com significância estatística. O mesmo não foi observado para os pacientes oncológicos e a condição clínica cirúrgica não avaliou este desfecho.

Quadro 12: Permeabilidade intestinal em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de Glutamina	Tempo (dias)	Idade (anos em média ± DP)	Resultados	Referência
Queimados (15 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L- glutamina): 0,5g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 34,6±7,8	Ambos os grupos apresentaram aumento na razão Lactulose/Manitol, mas a proporção no grupo com glutamina foi significativamente inferior em comparação aos controles.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE (L- glutamina): 0,5g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 43,7±3,8	A relação Lactulose/Manitol no grupo com glutamina caiu significativamente, demonstrando menor permeabilidade intestinal e foi normalizada ao longo do tempo em ambos os grupos.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Oncológicos (M: 14 e H: 13)	TNP (L-alanil-L- glutamina): 0,3 a 0,4 g/kg de peso/dia	7	Grupo glutamina: 37,33±11,06	A relação Lactulose/Manitol para avaliar permeabilidade intestinal não mostrou diferença significativa entre os grupos.	TORRES, H. O. G. et al., 2008

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.5. Endotoxemia

É possível observar no Quadro 13 que os estudos com glutamina em pacientes queimados e oncológicos apresentam menores valores em relação a endotoxemia, com significância estatística. O mesmo não foi encontrado para pacientes cirúrgicos.

Quadro 13: Endotoxemia em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de Glutamina	Tempo (dias)	Idade (anos em média \pm DP)	Resultados	Referência
Cirúrgicos (20 pacientes não informado M e H)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	5	Grupo glutamina: 56,1 \pm 8,7	Não houve diferença entre os dois grupos para as concentrações de endotoxinas no plasma entre os grupos.	YAO, G. X. et al., 2005
Queimados (15 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 34,6 \pm 7,8	Ambos os grupos revelaram aumento da concentração de endotoxina no plasma, mas o grupo com glutamina teve concentrações significativamente mais baixas.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 47 \pm 3,8	A concentração de endotoxina no plasma foram significativamente mais baixas no 3º dia no grupo glutamina, mas a partir do 6º, ambos os grupos de pacientes apresentaram elevada concentração sem diferença significativa entre os grupos.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Oncológicos (M: 9 e H: 13)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/ dia	5	Grupo glutamina: 56,1 \pm 5,9	No grupo com glutamina a concentração de endotoxina aumentou, mas não teve significância, no entanto o aumento no grupo controle ocorreu de forma significante.	LI, Y. et al., 2009

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.6. Toxicidade a quimioterapia e radioterapia

Conforme o Quadro 14, é possível observar que os estudos com glutamina em pacientes oncológicos apresentam menor grau de mucosite, menor pontuação para episódios de diarreia e náuseas e grau de toxicidades na pele, todos significativos, no que diz respeito a toxicidade a quimioterapia e radioterapia. No entanto em relação ao grau de mucosite, foi encontrado um estudo que demonstrou piora no quadro em pacientes que receberam glutamina.

Quadro 14: Toxicidade a quimioterapia e radioterapia em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de Glutamina	Tempo (dias ou média ± DP)	Idade (anos em média ± DP ou faixa etária e média)	Toxicidade	Resultados	Referência
Oncológicos (14 pacientes não informado M e H)	TNP (L-alanil-L-glutamina): 0,4 g/kg de peso/dia	Durante quimioterapia	Grupo glutamina: 42 a 75 (média: 56)	Toxicidade a Quimioterapia	No grupo com glutamina foi encontrado significativo menor grau de intensidade para mucosite e houve um maior número de pacientes permaneceram livres de mucosite grave.	CERCHIETTI, L. C. et al., 2006
Oncológicos (M: 9 e H: 13)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 0,3 g/kg de peso/ dia	5	Grupo glutamina: 56,1±5,9	Toxicidade a Quimioterapia	As pontuações de náusea/vômitos e diarreia foram significativamente mais baixas no grupo com glutamina.	LI, Y. et al., 2009
Oncológicos (M: 7 e H: 14)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 30 g/dia	14	Grupo glutamina: 49±12	Toxicidade a Quimioterapia e Radioterapia	No grupo com glutamina houve um nº significante menor de dias com diarreia e nenhum outro benefício clínico foi aparente. Os pacientes em glutamina tendiam a ter mucosite oral mais grave.	PYTLIK, R. et al., 2002
Oncológicos (18 pacientes não informado M e H)	TNE(L-glutamina): 15 g/dia	39 a 47	Grupo total: 50,27 (média de anos)	Toxicidade a Radioterapia	No grupo com glutamina 88,9% dos doentes desenvolveram toxicidade de grau I (eritema fraco, perda de pelos, descamação seca e/ou diminuição da sudorese), enquanto no grupo controle 80% dos doentes desenvolveram toxicidade de grau II (eritema, descamação húmida e/ou edema moderado) e só 2 pacientes desenvolveram toxicidade de grau 2 no grupo glutamina.	EDA, K. et al., 2016
Oncológicos (M: 30,8% e H: 69,2% de 13 pacientes)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 20 g/dia	9,0±2,4	Grupo glutamina: 51,5±11,4	Toxicidade a Quimioterapia Radioterapia	O grau de mucosite foi significativamente menor no grupo com glutamina (46,2% dos pacientes apresentaram grau 0 de mucosite e 0% apresentou mucosite grau 3).	GARCIA, J.G.O. et al., 2012

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

6.5.7. Cicatrização de feridas

De acordo com o Quadro 15, podemos verificar que houve mais cicatrização em menos tempo nos estudos com glutamina em pacientes queimados. Os estudos com pacientes cirúrgicos e oncológicos não avaliaram este desfecho.

Quadro 15: Cicatrização de feridas em pacientes recebendo suplementação de glutamina

População e Sexo (nº)	Dose de Glutamina	Tempo(dias)	Idade(anos em média ± DP)	Resultados	Referência
Queimados (15 pacientes não informado M e H)	TNP(L-alanil-L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 34,6±7,8	Os pacientes no grupo com glutamina demonstraram um significante menor tempo de cicatrização de feridas.	ZHOU, Y. P. et al., 2004
Queimados (20 pacientes não informado M e H)	TNE(L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	12	Grupo glutamina: 43,7±3,8	Os pacientes no grupo com glutamina demonstraram uma significante melhor cicatrização de feridas em 30 dias, a cicatrização de feridas foi de 86%±2% no grupo glutamina versus 72%±3% no controle.	ZHOU, Y. P. et al., 2003
Queimados (M: 9 e H: 6)	TNE (L-glutamina): 0,5 g/kg de peso/dia	Até o final do estudo que foi determinado como tempo necessário para a cura completa da ferida ou split thickness skin grafting.	Grupo glutamina: 33,86±10,44	A cicatrização de feridas foi significativamente melhor no grupo com glutamina.	PATTANSH ETTI, V. M. et al., 2009

Legenda – M: nº de participantes do sexo feminino recebendo glutamina; H: nº de participantes do sexo masculino recebendo glutamina; TNP: terapia nutricional parenteral; TNE: terapia nutricional enteral; DP: desvio padrão.

7. DISCUSSÃO

Diante de todos os estudos avaliados, foi observado que a suplementação com glutamina por via enteral parece ser mais eficaz em pacientes queimados, enquanto a via parenteral apresentou-se mais eficaz em pacientes cirúrgicos.

A suplementação com glutamina favoreceu aumento na contagem de linfócitos T e suas subpopulações em pacientes queimados e cirúrgicos. Os estudos demonstram que a glutamina é considerada uma fonte de energia relevante para as células do sistema imunológico e, dessa forma, o aumento na contagem de linfócitos T e suas subpopulações se deve ao fato de que a concentração de glutamina extracelular parece regular a proliferação destas células, as quais utilizam altas taxas de glutamina como substrato energético (CURI et al., 1999; NEWSHOLME, 2001).

Em relação a concentração plasmática de citocinas, foram encontradas alterações após a suplementação com glutamina nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, sendo que, em pacientes cirúrgicos, foi encontrada redução de IL-6 e, em queimados, foi encontrado aumento de IL-2, mas não houve qualquer alteração significativa em relação aos valores de TNF-alfa, IL-1, IL-8 ou IL-10. A glutamina é um modulador da expressão gênica da proteína de choque térmico 72 (HSP72), sendo que o aumento da expressão dessa proteína pode atenuar a liberação de citocinas pró-

inflamatórias. Dessa forma, a HSP72 pode regular negativamente a expressão de citocinas como interleucina-1 β e TNF- α em células mononucleares e, potencialmente, de outras citocinas com ação pró-inflamatória (WISCHMEYER, 2002; CAHILL, 1996; WISCHMEYER, 2003).

A concentração sérica de imunoglobulinas — principalmente IgA e IgG — teve aumento em estudos com pacientes cirúrgicos suplementados com glutamina. A partir de uma meta-análise que utilizou estudos em pacientes cirúrgicos, constatou-se aumento da concentração de IgA e IgG, além de IgM, resultando em melhora da função imune (KANG et al., 2015). É conhecido que a glutamina atua como fonte energética importante para todas as células do sistema imunológico, exercendo também efeito benéfico na função imune por meio do estímulo da produção de imunoglobulinas (ROSINA e COSTA, 2010).

Ao avaliar o quadro de complicações infecciosas, observou-se que pacientes queimados e cirúrgicos, que receberam a suplementação com glutamina, apresentaram redução deste quadro provavelmente devido a melhora da contagem de linfócitos, imunoglobulinas e citocinas. Cabe destacar que o estudo de revisão de WILMORE (2001) encontrou melhora desse desfecho devido à atenuação da imunossupressão comumente observada em pacientes catabólicos.

Sabe-se que a translocação bacteriana intestinal pode ser prevalente em pacientes com cirurgia extensa, queimaduras e submetidos à quimioterapia e à radioterapia (SAVY, 2002), condições encontradas em estudos desta revisão. A suplementação com glutamina acarretou em melhora significativa do quadro de endotoxemia em grande parte dos estudos desta revisão nos três subgrupos de pacientes, sendo que, em pacientes queimados, também foi encontrada redução da permeabilidade intestinal. A glutamina é quantitativamente, o combustível mais importante para enterócitos e, desse modo, promove a manutenção de sua integridade e diminui a translocação bacteriana (ERBIL et al., 1999; NEU et al., 2002).

O balanço nitrogenado positivo foi verificado após a suplementação com glutamina em grande parte dos estudos com pacientes queimados e cirúrgicos. Estudos têm mostrado que um dos aspectos encontrados na resposta metabólica à lesão é a perda muscular associada à excreção urinária do nitrogênio e aceleração da proteólise. Consequentemente, a resposta metabólica ao trauma é caracterizada pelo balanço nitrogenado negativo (KINNEY e ELWYN, 1983; WILMORE, 2001). A suplementação com glutamina pode melhorar o balanço nitrogenado por atenuar a perda de glutamina a partir do *pool* intracelular do músculo esquelético, aumentar a síntese de proteínas no músculo e diminuir a degradação de proteínas (NEWSHOLME, 2001).

Os estudos com pacientes queimados foram os únicos que avaliaram o desfecho relacionado à cicatrização de feridas, sendo que a suplementação com glutamina melhorou o tempo de cicatrização de feridas. De acordo com estudos anteriores, assim como a ingestão adequada de

proteína é relevante para a cicatrização de feridas, as concentrações de aminoácidos como a glutamina nos tecidos é um componente necessário no processo de regeneração tecidual. A glutamina é utilizada pelas células inflamatórias no local da ferida para a proliferação e como fonte de energia. Neste contexto, ressalta-se que os fibroblastos utilizam glutamina para estes mesmos fins, bem como para a síntese de proteínas e de ácido nucleico e o ótimo funcionamento destas células é fundamental para o processo de cicatrização (NEWSHOLME et al., 2001; SOUBA, 1992; MacKAY e MILLER, 2003).

Quando analisadas as concentrações de proteínas de fase aguda negativa e positiva, foi encontrado, respectivamente, aumento e redução para os pacientes suplementados com glutamina na maioria dos estudos com pacientes cirúrgicos. Foi demonstrado que a expressão aumentada da proteína de choque térmico 70 (HSP-70), após suplementação parenteral com glutamina, protege as proteínas de danos e permite a restauração da função de proteínas danificadas. Outra função das HSP-70 na doença crítica é atenuar a resposta pró-inflamatória, o que pode estar relacionado com a mudança no perfil de proteínas de fase aguda descrita no presente trabalho (ZIEGLER et al., 2005).

Ao avaliar o desfecho mortalidade foram encontrados alguns efeitos positivos isolados, que indicaram redução do número de mortes com a suplementação com glutamina, em cada subgrupo, mas, no geral, este desfecho não foi melhorado significativamente para a maioria dos estudos incluídos nesta revisão. Da mesma forma, as diferenças no risco de mortalidade não foram significativas entre os grupos conforme verificado em revisão sistemática recente (TAO et al., 2014).

No entanto, para os subgrupos de pacientes queimados e cirúrgicos foram encontrados redução do tempo de permanência hospitalar e, para a maioria dos estudos, este desfecho foi associado com melhora de outros parâmetros, como aumento da função imunitária e diminuição de complicações infecciosas. Não obstante, cabe destacar que não está totalmente esclarecido o mecanismo para este resultado, semelhante ao encontrado por revisões publicadas anteriormente (WILMORE, 2001; NOVAK, 2002; TAO et al., 2014).

Diferentemente dos resultados encontrados para queimados e cirúrgicos, foram identificados efeitos negativos em um estudo em pacientes com câncer, como aumento da mortalidade, do tempo de permanência hospitalar e do grau de mucosite. Para os demais estudos foram encontrados melhores resultados em relação à toxicidade à quimioterapia (QT) e à radioterapia (RXT), tendo mucosite como o desfecho mais avaliado. Uma revisão da literatura concluiu que a suplementação com glutamina pode ser uma opção viável no tratamento oncológico, principalmente em relação à prevenção de graus mais graves de mucosite oral de pacientes submetidos à RXT e/ou QT, semelhante ao encontrado nos estudos avaliados nesta revisão. A prevenção de mucosite ou de graus mais graves está relacionada ao fato de que a glutamina é utilizada por toda a mucosa do trato

gastrointestinal, desde a cavidade oral até o intestino, por células de rápida proliferação (MIRANDA e SOUZA, 2015).

Recentemente, uma revisão sistemática, com pacientes críticos adultos admitidos em UTI utilizando estudos que tinham via parenteral como rota de suplementação, não usaram doses elevadas de glutamina, excluíram condições clínicas em que a glutamina é contraindicada e que não iniciaram precocemente no doente a terapia nutricional com glutamina, apresentou benefícios na utilização da glutamina em relação à redução significativa da mortalidade e permanência hospitalares e uma forte tendência para melhora de outras variáveis como complicações infecciosas, permanência em UTI e para taxa global da mortalidade (WISCHEMEYER et al., 2014).

Contrário a revisão sistemática citada anteriormente, o estudo REDOXS, um ensaio clínico de 1.223 pacientes adultos criticamente doentes com falência de múltiplos órgãos, randomizado e controlado com suplementação com glutamina parenteral e enteral (cerca de 0,6 a 0,8 g/kg/dia), colocou em questão a segurança e a eficácia dessa suplementação por ter apresentado uma tendência para aumento da mortalidade e do tempo de internação hospitalar (HEYLAND et al., 2013).

Diferente dos estudos incluídos nos critérios deste trabalho e de outros estudos realizados anteriormente, o REDOXS foi realizado com uma dose de suplementação maior que a recomendada (> 0,5 g/kg/dia) e por terapia nutricional enteral e parenteral conjunta, incluiu pacientes criticamente doentes com falência múltipla de órgãos (até mesmo disfunção hepática e renal), em estado de choque necessitando de vasopressores e suplementou glutamina precocemente (até 24 horas após admissão) (HEYLAND et al., 2013).

Apesar desta revisão ter observado resultados positivos relacionados à suplementação com glutamina nos diferentes grupos de pacientes — cirúrgicos, queimados e no câncer — e nas diferentes vias de administração — enteral e parenteral —, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) e a *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) indicam que a glutamina deve ser suplementada em pacientes com específicas condições (queimados e trauma) (KREYMANN et al., 2006; McCLAVE et al., 2016)

O *guideline* mais recente com posição sobre a suplementação de glutamina foi publicado em 2016 pela ASPEN e indica que a suplementação com glutamina não deve ser combinada à terapia nutricional enteral de forma rotineira em pacientes críticos, uma vez que resultados benéficos para essa conduta foram evidenciados apenas em pacientes queimados. Analogamente, também não indica a suplementação com glutamina pela via parenteral rotineiramente no ambiente de cuidados intensivos devido ao potencial efeito adverso da glutamina evidenciado no ensaio clínico REDOXS e pela falta de resultados benéficos em relação a complicações infecciosas e mortalidade no SIGNET (McCLAVE, et al., 2016).

É importante ressaltar que esta revisão apresenta limitações que incluem quantidades diferentes de artigos para os subgrupos de condições clínicas; os estudos diferiram em relação aos desfechos analisados, pois nem todos avaliaram as mesmas variáveis; a maioria dos artigos utilizou a via parenteral para a administração da glutamina, exceto para os estudos com queimados; as amostras de cada estudo foram heterogêneas em relação às suas características e gravidade da enfermidade dentro de cada subgrupo; e com a exclusão da via oral é possível que tenha-se restringido de forma significativa o número de estudos incluídos nesta revisão, principalmente para os subgrupos de queimaduras e câncer.

8. CONCLUSÃO

É possível concluir que a suplementação com glutamina por via enteral é eficiente em pacientes queimados, todavia há escassez de estudos nessa condição para qualquer conclusão relativa à via parenteral. Em relação aos pacientes cirúrgicos foi encontrado que a suplementação com glutamina por via parenteral é eficiente, com menor número de estudos publicados relativos à via enteral.

Em pacientes com câncer foram encontrados resultados negativos. Quanto a este subgrupo de pacientes, mais estudos são necessários para compreender melhor se de fato existem mais benefícios do que efeitos nocivos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOELEN, P. G. et al. Glutamine-Enriched Enteral Nutrition Increases HLA-DR Expression on Monocytes of Trauma Patients. *J Nutri.* 2002; 132(9):2580-2586.

BOLIGON, C. S.; HUTH, A. O Impacto do Uso de Glutamina em Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço em Tratamento Radioterápico e Quimioterápico. *Rev Brasileira Cancerologia.* 2011; 57(1):31-38.

BRINKMANN, S. J. H. et al. Perioperative glutamine supplementation restores disturbed renal arginine synthesis after 2 open aortic surgery: a randomized controlled clinical trial. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311(3):567-575.

CAHILL, M. C. et al. Transcriptional repression of the pro interleukin 1b gene by heat shock factor-1. *The Journal of Biological Chemistry.* 1996; 271(40):24874-24879.

CERCHIETTI, L. C. et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(5):1330-1337.

CRUZAT, V. F.; PETRY, E. R.; TIRAPEGUI, J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Rev Bras Med Esporte*. 2009; 15(5):392-397.

CRUZAT, V. F. et al. Oral supplementations with free and dipeptide forms of l-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. *J Nutr Biochem*. 2014; 25(3):345–352.

CURI, R. et al. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(1):15-21.

CURI, T. C. P. et al. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. *Am J Physiol*. 1997; 273(42), p. 1124-1129.

CURTHOYS, N. P.; GSTRANTHALER, G. Mechanism of increased renal gene expression during metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(3):381–390.

DECHELOTTE, P. et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med*. 2006; 34(3):598-604.

D’SOUZA, R.; POWELL-TUCK, J. Glutamine supplements in the critically ill. *J R Soc Med*. 2004; 97(9):425-427.

EDA, K. et al. The effects of enteral glutamine on radiotherapy induced dermatitis in breast cancer. *Clin Nutr*. 2016; 35(2):436-439.

ELWYN, D. H.; PARIKH, H. C.; SHOEMAKER, W. C. Amino acid movements between gut, liver and periphery in unanesthetized dogs. *Am J Physiol*. 1968; 215(5):1260-1275.

ENGEL, J. M. et al. Role of glutamine administration on T-cell derived inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutr*. 2009; 28(1):15-20.

ERBIL, Y. et al. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46(29):2791-2795.

ESTIVARIZ, C. F. et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(4):389-402.

FRANCISCO, T. D. et al. Glutamina: metabolismo, destinos, funções e relação com o exercício físico. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar.* 2002; 6(1):81-88.

FUENTES-OROZCO, C. et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr.* 2004; 23(1):13-21.

GALVÃO, C. M. Níveis de Evidência. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2006; 19(2):1.

GARCIA, J.G.O. et al. Efficacy of parenteral glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutr Hosp.* 2012; 27(1):205-208.

GARREL, D. et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2003; 31(10):2444-2449.

GOETERS, C. et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30(9):2032-2037.

GRAU, T. et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011; 39(6):1263-1268.

GSTRAUNTHALER, G. et al. Differential expression and acid–base regulation of glutaminase mRNAs in gluconeogenic LLC-PK (1) – FBPase (b) cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278(2):227–237.

HALL, J. C. et al. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med.* 2003; 29(10):1710-1716.

HAUSSINGER, D. Nitrogen metabolism in liver: structural-functional organization and physiological relevance. *Biochem J.* 1990; 267(2):289-290.

HEYLAND, D. et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013; 368(16):1489-1497.

IQBAL, K.; OTTAWAY, J. H. Glutamine Synthetase in Muscle and Kidney. *Biochem J.* 1970; 119(2):145-156.

JO, S. et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg.* 2006; 30, (11):1974-1982.

JUANG, P. et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients with burn injuries: a retrospective case-control evaluation. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(1):11-19.

KANG, K. et al. Effect of Glutamine Enriched Nutrition Support on Surgical Patients with Gastrointestinal Tumor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128(2):245–251.

KARWOWSKA, K. A. et al. Influence of glutamine-enriched parenteral nutrition on nitrogen balance and immunologic status in patients undergoing elective aortic aneurysm repair. *Nutrition.* 2001; 17(6):475-478.

KIMURA, R. E. et al. The effect of fasting on rat portal venous and aortic blood glucose, lactate, alanine, and glutamine. *Pediatr Res.* 1988; 23(2):241-244.

KINNEY, J. M.; ELWYN, D. H. Protein Metabolism and Injury. *Annual Review of Nutrition.* 1983; 3(1):433-466.

KLEK, S. et al. The Clinical Value of Parenteral Immunonutrition in Surgical Patients. *Acta Chir Belg.* 2005; 105(2):175-179.

KREYMANN, K. G. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006; 25:210–223.

KUMAR, S. et al. Effect of oral glutamine administration on oxidative stress, morbidity and mortality in critically ill surgical patients. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26(2):70-73.

LI, Y. et al. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy – a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(5):452-458.

LIBONI, K. C. et al. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through I κ B/NF- κ B in human fetal and adult intestinal epithelium. *J Nutr.* 2005; 135(2):245-251.

LIU, H. et al. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy. *J Dig Dis.* 2012; 13(8):401-406.

LU, C. Y. et al. The Inflammatory Modulation Effect of Glutamine-Enriched Total Parenteral Nutrition in Postoperative Gastrointestinal Cancer Patients. *Am Surg.* 2011; 77(1):59-64.

MacKAY, D.; MILLER, A. L. Nutritional Support for Wound Healing. *Altern Med Rev.* 2003; 8(4):359-377.

McCLAVE, S. A. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(2):159–211.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão Integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto – Enfermagem.* 2008; 17(4):758-764.

MIRANDA, M. P.; SOUZA, D. S. Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura. *Rev Brasileira Cancerologia.* 2015; 61(3):277-285.

MUNDI, M. S.; SHAH, M.; HURT, R. T. When Is It Appropriate to Use Glutamine in Critical Illness?. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(4):445-450.

NERI, A. et al. Glutamine-Supplemented Total Parenteral Nutrition in Major Abdominal Surgery. *Nutrition.* 2001; 17(11-12):968-969.

NEU, J.; SHENOY, V.; CHAKRABARTI, R. Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here?. *FASEB J.* 1996; 10(8):829-837.

NEU, J. Glutamine in the fetus and critically ill low birth weight neonate: metabolism and mechanism of action. *J Nutr.* 2001; 131(9):2585-2589.

NEU, J., DeMARCO, V. and LI, N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5(1):69-75.

NEU, J.; LI, N. Pathophysiology of glutamine and glutamate metabolism in premature infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(1):75-79.

NEWSHOLME, E. A. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med.* 1994; 15(3):142-147.

NEWSHOLME, P. Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection?. *J Nutr.* 2001; 131(9):2515–2522.

NEWSHOLME, P. et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res.* 2003a; 36(2):153-163.

NEWSHOLME, P. et al. Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct.* 2003b; 21(1):1-9.

NOVAK, F. et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30(9):2022–2029.

NOVELLI, M. et al. Suplementação de Glutamina Aplicada à Atividade Física. *Rev Brasileira Ci e Mov.* 2007; 15(1):109-117.

OGUZ, M. et al. L-Alanin-L-Glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis.* 2007; 9(6):515-520.

PACIFICO, S. L.; LEITE, H. P.; CARVALHO, W. B. A suplementação de glutamina é benéfica em crianças com doenças graves?. *Rev. Nutr.* 2005; 18(1):95-104.

PATTANSHETTI, V. M. et al. Enteral glutamine supplementation reducing infectious morbidity in burns patients: a randomised controlled trial. *Indian J Surg.* 2009; 71(4):193–197.

PENG, X. et al. Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules-supplemented enteral nutrition in severely burned patients. *Burns.* 2005; 31(3):342-346.

PENG, X. et al. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns.* 2006; 32(5):589-593.

PYTLIK, R. et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(12):953-961.

RHOADS, M. Glutamine signaling in intestinal cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23(5):38-40.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física. *Rev Nutrire.* 2003; 25:99-124.

ROSINA, K. T. C.; COSTA, C. L. Uso de terapia nutricional imunomoduladora em pacientes politraumatizados: uma revisão da literatura. *Ceres: Nutrição e Saúde.* 2010; 5(2):27-36.

SAVY, G. K. Glutamine supplementation. Heal the gut, help the patient. *J Infus Nurs.* 2002; 25(1):65-69.

SOUBA, W. W. Glutamine, fibroblasts, and wounds. In: *Glutamine Physiology, Biochemistry, and Nutrition in Critical Illness.* 1992; 67-69.

SOUSA, A. E. S. et al. O papel da arginina e glutamina na imunomodulação em pacientes queimados – revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras.* 2015; 14(4):295-299.

TAO, K. M. et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9(9).

TORRES, H. O. G. et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(12):1021-1027.

VINNARS, E. M. D. BERGSTOM, J.; FURST, P. Influence of the Postoperative State on the Intracellular Free Amino Acids in Human Muscle Tissue. *Ann Surg.* 1975; 182(6):665–671.

XI, P. et al. Regulation of protein metabolism by glutamine: implications for nutrition and health. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011; 1(16):578-597.

ZIEGLER, T. R. et al. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000; 3(5):355-362.

ZIEGLER, T. R. et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31(8):1079-1086.

ZHOU, Y. P. et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27(4):241-245.

ZHOU, Y. P. et al. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr Supplem.* 2004; 1:55–60.

WANG, W. et al. Oral Glutamine Is Effective for Preventing Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Colorectal Cancer Patients. *Oncologist.* 2007; 12(3):312–319.

WATFORD, M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation. *J Nutr.* 2008; 138(10):2003–2007.

WERNERMAN, J. Clinical Use of Glutamine Supplementation. *J Nutr.* 2008; 138(10):240-244.

WISCHMEYER, P. E. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition.* 2002; 18(3):225-228.

WISCHMEYER, P. E. et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor- α release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition.* 2003; 19(1):1-6.

WISCHMEYER, P. E. et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care.* 2014; 18(2):1-17.

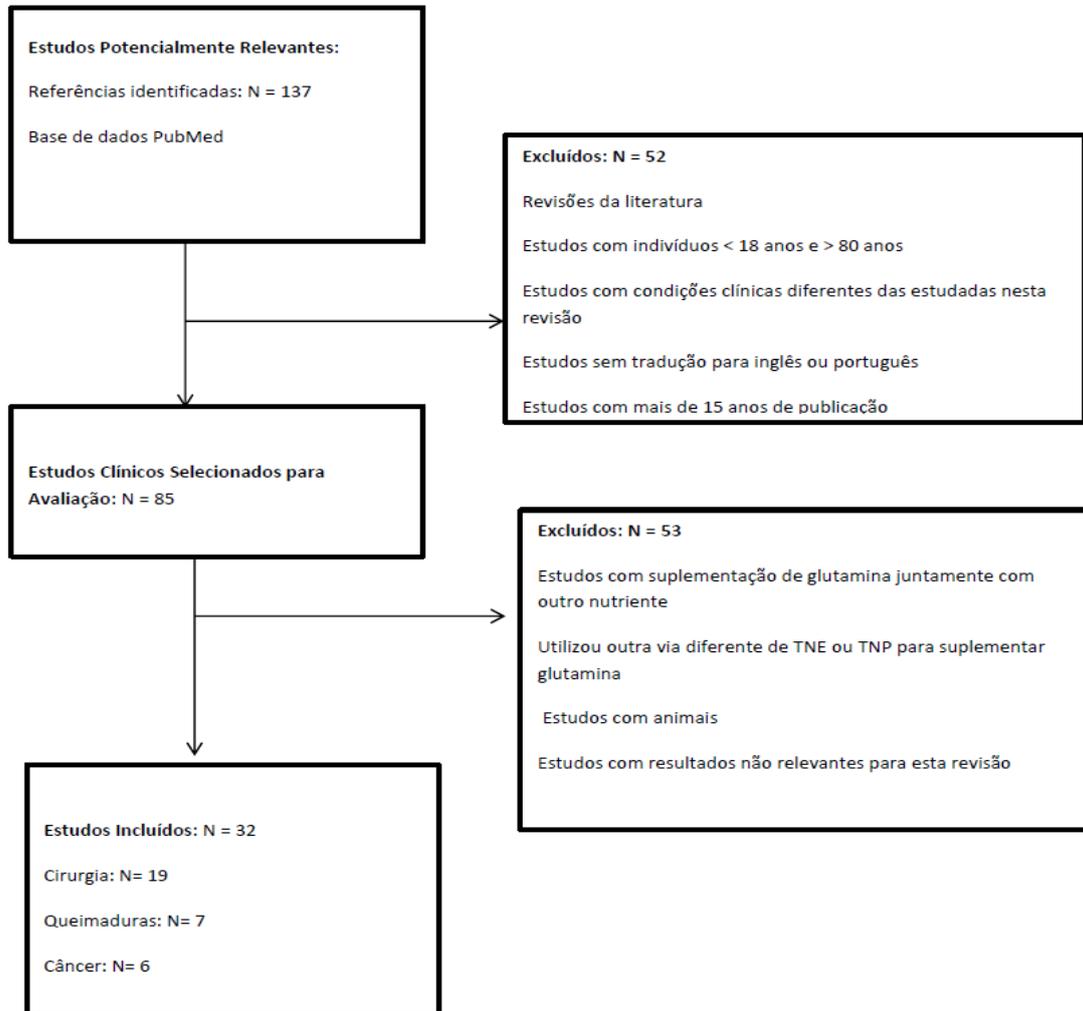
WILMORE, D. W. The Effect of Glutamine Supplementation in Patients Following Elective Surgery and Accidental Injury. *J Nutr.* 2001; 131(9):2543-2551.

YAO, G. X. et al. Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome. *Clin Nutr.* 2005; 24(4):510-515.

YEH, C. N. et al. The role of parenteral glutamine supplement for surgical patient perioperatively: result of a single center, prospective and controlled study. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393(6):849-855.

APÊNDICE

Figura 2 - Diagrama do processo de seleção de estudos.



Quadro 1. Número de estudos por ano de publicação

ANOS DOS ESTUDOS	Cirurgia	Câncer	Queimadura	TOTAL
2001	2	0	0	2
2002	2	1	0	3
2003	1	0	2	3
2004	1	0	1	2
2005	2	0	1	3
2006	2	1	1	4
2007	2	0	1	3
2008	2	1	0	3
2009	1	1	1	3
2010	0	0	0	0
2011	2	0	0	2
2012	1	1	0	2
2013	0	0	0	0
2014	0	0	0	0
2015	0	0	0	0
2016	1	1	0	2

Quadro 2. Número de estudos publicados por revistas

Revistas	Cirurgia	Câncer	Queimadura	Total
Journal of Nutrition	1	0	0	1
Intensive Care Medicine	1	0	0	1
Critical Care Medicine	3	0	1	4
Langenbeck's Archives of Surgery	1	0	0	1
Colorectal Disease	1	0	0	1
Clinical Nutrition	3	1	0	4
World Journal Surgery	1	0	0	1
American Journal of Physiology	1	0	0	1
Acta Chirurgica Belgica	1	0	0	1
Journal of Parenteral Enteral Nutrition	1	0	1	2
Indian Society of Gastroenterology	1	0	0	1
Journal of Digestive Diseases	1	0	0	1
The American Surgeon	1	0	0	1
Nutrition	2	0	0	2
Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics	0	1	0	1
Alimentary Pharmacology & Therapeutics	0	1	0	1
Bone Marrow Transplantation	0	2	0	2
Nutricion Hospitalaria	0	1	0	1
Indian Journal Surgery	0	0	1	1
Burns	0	0	2	2
Pharmacotherapy	0	0	1	1
Clinical Nutrition Supplements	0	0	1	1

Quadro 3. Nível de evidência e características dos estudos.

Condição Clínica	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Nº total de participantes	Referência
Cirurgia	Estudo clínico, controlado, duplo-cego, randomizado	2	59	ESTIVARIZ, C. F. et al (2008)
Cirurgia	Estudo clínico, randomizado, prospectivo, intervencionista, observador-cego	2	120	KUMAR, S. et al (2007)
Cirurgia	Randomizado	3	78	LIU, H. et al (2012)
Cirurgia	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e prospectivo	2	50	LU, C. Y. et al (2011)
Cirurgia	?	?	30	KARWOWSKA, K. A. et al. (2001)
Cirurgia	Estudo clínico randomizado, observador-cego, prospectivo	3	33	NERI, A. et al (2001)
Cirurgia	Estudo clínico, randomizado, controlado, duplo-cego	2	33	FUENTES-OROZCO, C. et al (2004)
Cirurgia	Estudo clínico, randomizado, prospectivo, duplo-cego, controlado	2	100	DECHELOTTE, P. et al (2006)
Cirurgia	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado	2	55	BOELENS, P. G. et al (2002)
Cirurgia	Estudo clínico, randomizado, prospectivo, triplo-cego	2	363	HALL, J. C. et al (2003)
Cirurgia	Estudo clínico, multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, randomizado	2	117	GRAU, T. et al (2011)
Cirurgia	Estudo clínico, prospectivo, aberto, randomizado	2	163	GOETERS, C. et al (2002)
Cirurgia	Estudo controlado, prospectivo e uni-centro	3	70	YEH, C. N. et al (2008)
Cirurgia	Estudo clínico, prospectivo, randomizado	2	109	OGUZ, M. et al (2007)
Cirurgia	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego	2	40	YAO, G. X. et al (2005)
Cirurgia	Estudo clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado	2	60	JO, S. et al (2006)
Cirurgia	Estudo clínico, controlado, randomizado	2	10	BRINKMANN, S. J. H. et al (2016)
Cirurgia	Estudo clínico, randomizado, prospectivo	2	90	KLEK, S. et al (2005)
Cirurgia	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego	2	78	ENGEL, J. M. et al (2009)
Queimaduras	Estudo clínico, randomizado, duplo-cego.	2	41	GARREL, D. et al (2003)
Queimaduras	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	2	48	PENG, X. et al (2006)
Queimaduras	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, prospectivo	2	30	ZHOU, Y. P. et al (2004)
Queimaduras	Estudo descritivo, caso-controle, retrospectivo	3	32	JUANG, P. et al (2007)
Queimaduras	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado	2	40	ZHOU, Y. P. et al (2003)
Queimaduras	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	2	48	PENG, X. et al (2006)
Queimaduras	Estudo, randomizado, controlado	2	30	PATTANSHETTI, V. M. et al (2009)
Câncer	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado	2	29	CERCHIETTI, L. C. et al (2006)
Câncer	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e cruzado	2	44	LI, Y. et al (2009)

Câncer	Estudo randomizado, duplo-cego	2	53	TORRES, H. O. G. et al (2008)
Câncer	Estudo controlado por placebo, duplo-cego e randomizado	2	40	PYTLIK, R. et al (2009)
Câncer	Estudo clinico, randomizado e duplo-cego	2	38	EDA, K. et al (2016)
Câncer	Estudo caso-controle retrospectivo longitudinal	3	26	GARCIA, J.G.O. et al (2012)