

Utilização de imunonutrientes em pacientes críticos sépticos: uma revisão de evidências científicas

Use of immunonutrients in septic critically ill patients: a review of scientific evidence

Nathália Dell Eugênio Costa^{*1}, Alice Romero².

1. Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Anápolis – GO – Brasil.

2. Universidade Presidente Antônio Carlos, Araguari – MG – Brasil.

Resumo

Objetivo: revisar as evidências científicas sobre a utilização de imunonutrientes em pacientes sépticos. **Fonte de dados:** As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Bireme e Scopus com recorte temporal na língua inglesa, portuguesa e espanhola. **Síntese dos dados:** Após análise dos estudos recomenda-se que a glutamina enteral ou parenteral não seja utilizada em pacientes críticos, com exceção para pacientes queimados. Em relação a arginina não há estudos prospectivos, controlados e randomizados publicados utilizando arginina como agente isolado na sepse nos últimos cinco anos. No caso de ômega 3, a maioria dos estudos avalia o efeito associado a antioxidantes, portanto não é possível estabelecer uma indicação específica do nutriente. O mesmo ocorre com suplementação de vitaminas associadas ao selênio. **Conclusão:** Não houve um senso comum quanto à recomendação de imunonutrientes entre os artigos analisados. São necessários mais estudos para definir dose, via de administração e o momento ideal para a administração de cada imunomodulador em subgrupos de pacientes críticos sépticos.

Palavras-chave:

Glutamina.
Arginina. Vitamina.
Sepse.
Antioxidantes.
Selênio.

Abstract

Objective: To review the scientific evidence on the use of immunonutrients in septic patients. **Data source:** The bibliographic searches were conducted in Pubmed, Scielo, Bireme and Scopus with time frame of the past five years in English, Portuguese and Spanish. **Data synthesis:** After the analysis of the studies, neither enteral or parenteral glutamine should be used in critically ill patients, except for burn patients. Regarding arginine there is no prospective, randomized controlled published trial using arginine as a single agent in sepsis the past five years. In the case of Omega 3, most studies have evaluated its effect associated with antioxidants, so it is not possible to establish a specific indication of the nutrient. The same is true with supplementation of vitamins associated with selenium. **Conclusions:** There was no consensus on the immunonutrients recommendation among the analyzed articles. Further studies are needed to define dose, route of administration and the ideal time for the administration of each immunomodulator in subgroups of septic critically ill patients.

Keyword:

Glutamine.
Arginine. Vitamin.
Sepsis.
Antioxidants.
Selenium

***Correspondência para/ Correspondence to:** nathaliadec@gmail.com

Instituto de Angiologia de Goiânia – IAG. Av. T-1, 800 - St. Bueno, Goiânia – GO – Brasil, 74210-045

INTRODUÇÃO

A sepse é a principal causa de mortalidade em pacientes críticos e sua incidência tem aumentado nas últimas décadas. Mesmo com diagnóstico precoce, antibióticos adequados e cuidados de suporte baseados em evidências, a mortalidade dos pacientes permanece elevada.¹

O organismo promove uma exacerbada reação frente a uma resposta inflamatória, ocorrendo uma resposta compensatória a anti-inflamatória. Com isso podem ocorrer situações que facilitem a ativação e proliferação de células do sistema imune, promovendo a atrofia da mucosa do tubo digestivo o que predispõe o surgimento de infecções, dentre um desses fatores sendo a redução na produção de imunoglobulinas influenciando em toda a ativação de resposta imune².

Evidências demonstram que o suporte com certos nutrientes pode corroborar para uma melhor resposta final do organismo influenciando na atividade das células do sistema imune, sendo isso denominado de imononutrição³.

Recentemente nutrientes têm sido estudados pelo potencial em melhorar desfechos clínicos pela modulação da resposta inflamatória, imune e do estresse oxidativo quando fornecidos em doses supra-fisiológicas a pacientes críticos.^{2,3}

Destaca-se entre os imunonutrientes a glutamina, arginina, ômega 3 e antioxidantes. Em situação de estresse prolongado, os níveis desses nutrientes no corpo se modificam e muitas vezes é necessário uma oferta adicional para uma redistribuição corporal.^{2,3}

Diante da abordagem de estudos recentes sobre o tema e da extrema importância da continuidade de busca de literatura embasada, o presente trabalho tem o objetivo de revisar as evidências científicas sobre a utilização de imunonutrientes em pacientes críticos sépticos.

MÉTODOS

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Bireme e Scopus.

Essas bases foram selecionadas por sua relevância científica na saúde.

O recorte temporal para a busca de artigos foi de 2010 a 2015. As buscas bibliográficas foram realizadas no módulo avançado, por meio da combinação das palavras-chave em cada base de dados com os limites estabelecidos. As palavras-chave utilizadas foram: glutamina, arginina, vitamina, sepse, antioxidantes e selênio. Todas são indexadas nos descritores em ciências da saúde.

Foram incluídos todos os artigos que abordavam adultos e idosos e estudos que abordavam qualquer relação com a oferta de imunonutrientes isolados ou associados a pacientes críticos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos os artigos que utilizavam animais. Foram utilizados alguns guidelines e consensos para fins de definição teórica do assunto ou por constituírem abordagens pertinentes a temática do estudo, assim como artigos considerados clássicos anteriores ao recorte temporal.

Após a pesquisa e seleção de artigos nas bases de dados, estes foram submetidos a avaliação e análise crítica de fatores como clareza, lógica, consistência, coerência e coesão, título, resumo, e por fim o texto completo. Priorizou-se os artigos com conteúdo relevante ao tema. Foram utilizados ao final 51 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunologia se perpetua em algumas áreas de Ciências da Saúde, sendo um deles a nutrição clínica. Alguns estudos têm sugerido a relevância da nutrição sobre o complexo sistema imune em pacientes críticos e hospitalizados, que são considerados os mais suscetíveis a complicações. A nutrição não se resume apenas ao aporte de macro e micronutrientes, mas também com relação de modulação do sistema imune. Tais nutrientes apresentam importantes efeitos na resposta inflamatória e, quando inseridos em uma dieta convencional, poderiam amenizar os possíveis agravos intercorrentes em pacientes críticos.

GLUTAMINA

A glutamina é o mais abundante aminoácido não essencial no organismo, respondendo por 60% do total de aminoácidos.⁴ Em condições normais é sintetizada em vários tecidos do corpo, principalmente nos músculos, mas em condições de estresse metabólico como no trauma, na sepse, câncer e queimaduras graves ocorre aumento da demanda e sua depleção. Em situação de estresse prolongado, os enterócitos e outras células de alto turnover necessitam de oferta adicional desse aminoácido e a redistribuição corporal passa a ser insuficiente, tornando-se assim um aminoácido condicionalmente essencial. Como resultado ocorre alteração no transporte interórgãos de nitrogênio, balanço nitrogenado negativo, apoptose celular com falência da barreira intestinal, favorecendo a translocação bacteriana.⁴⁻⁶ Ocorrem ainda alterações no fornecimento de nitrogênio para síntese de nucleotídeos, alterações na ativação de proteínas de fase aguda, turnover de linfócitos e outras células inflamatórias e na síntese da glutathione peroxidase, enzima importante na metabolização de radicais livres.^{4,7}

A via de administração da glutamina pode influenciar seus efeitos fisiológicos e clínicos. Quando administrada por via enteral é consumida, principalmente pela mucosa intestinal proximal e portanto altera pouco o nível sérico de glutamina. Além disso leva a formação de uma maior quantidade de arginina, pelo ciclo glutamina - citrulina - arginina. O enterócito capta também a glutamina arterial por meio de sua membrana basolateral.^{6,8,9}

A glutamina é adicionada na forma de dipeptídeos às fórmulas parenterais, mantendo sua solubilidade em água e estabilidade durante esterilização com calor, sendo hidrolisada por peptidases na superfície endotelial. Pode ser administrada separadamente em veia periférica porque apesar de osmolaridade superior a 900 mosm/L, tem pH neutro não provocando irritação em veias periféricas.⁶ Uma dose de 30g de solução de 20% contendo dipeptídeo L - alanil glutamina equivale a 20 g de glutamina parenteral.⁴

A suplementação de glutamina por via parenteral já foi avaliada por várias publicações em populações específicas. Em pacientes cirúrgicos eletivos, a glutamina parenteral reduziu complicações infecciosas, sem alterar mortalidade nessa meta-análise.¹⁰ Em relação a queimados, a European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) em 2013 recomenda considerar a suplementação (grau de recomendação C).¹¹

No entanto, a suplementação de glutamina parenteral para pacientes críticos não evidencia melhora de desfechos clínicos. Houve apenas dois estudos^(12,13) que indicaram um melhor controle da hiperglicemia, sendo que um destes detectou também a redução da taxa de infecções⁽¹²⁾ e outro estudo com redução da mortalidade precoce, mas sem diferença aos seis meses.¹⁴

A suplementação isolada de glutamina por via enteral também não indicou redução de desfechos clínicos significativos.

A oferta de glutamina por vias associadas (enteral e parenteral) indicou aumento da mortalidade em pacientes com disfunção de órgãos.¹⁵ Esse resultado pode ser vinculado a elevada dosagem oferecida ao paciente (aproximadamente 0,7g de glutamina/Kg dia), níveis basais de glutamina normais, combinação de vias de administração e número elevado de pacientes com insuficiência renal aguda, mas diante do poder de impacto do estudo e metodologia elogiável o uso de glutamina em pacientes críticos, principalmente em doses elevadas, não deve ocorrer mediante o resultado de maior mortalidade. Outros estudos avaliaram a oferta por vias combinadas mas não obtiveram resultados relevantes.

Segundo a ESPEN em Guideline de Nutrição Enteral de 2006¹⁷, a glutamina deve ser administrada via enteral para pacientes queimados ou politraumatizados e em seu Guideline de Nutrição Parenteral de 2009,¹⁸ anterior ao resultado dos estudos mais recentes, a nutrição parenteral deve conter solução de dipeptídeo de albumina na dose de 0,3 a 0,6 g/Kg/dia, com nível de evidência A.

A American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recomenda em publicação de

2011¹⁹ que quando a nutrição parenteral for utilizada, a critério clínico deve se considerar o uso de glutamina.

A DITEN (Diretrizes Brasileiras em Terapia Nutricional) em 2011²⁰ recomenda glutamina enteral em queimados ou politraumatizados e considerar glutamina parenteral em pacientes sob uso de nutrição parenteral.

ARGININA

A arginina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial em situações de alta demanda como trauma e cirurgias de grande porte. A fonte de arginina inclui a ingestão oral (5-6g), catabolismo proteico e a síntese de novo no rim à partir da citrulina.^{3,24} Participa da síntese de poliaminas (crescimento e proliferação celular) e de prolina e desta à colágeno (cicatrização de feridas), age como agente modulador de elementos ligados à imunidade, participa no ciclo da ureia e é o único substrato para produção de óxido nítrico (NO) pela enzima óxido nítrico sintetase.^{3,6,25} O NO é um radical livre de oxigênio que promove vasodilatação, atua como neurotransmissor e tem ação citotóxica.³

Após situações de injúria ou cirurgia, células imaturas da linhagem mielóide são liberadas na circulação e em tecidos linfáticos. Estas células produzem arginase 1, enzima que degrada a arginina. Assim, o consumo de arginina, somado a baixa ingesta e produção endógena limitada resultam em deficiência de arginina. Esta deficiência está associada com supressão das funções do linfócito T, redução das células CD4, menor produção de IL-2 e interferon gama e perda da cadeia zeta no receptor das células T.⁶

A utilização de fórmula enteral enriquecida com arginina está bem estabelecida no perioperatório de cirurgias eletivas de grande porte do trato gastrointestinal, reduzindo taxa de infecções hospitalares e permanência hospitalar,^{25,26} assim como em cirurgias de malignidades do trato gastrointestinal.²⁷

Na sepse, uma meta-análise²⁴ revelou significativa redução dos níveis plasmáticos de arginina, mesmo na ausência de cirurgia ou trauma. A redução do aporte proteico na dieta e o aumento

da demanda de arginina não são compensados pelo catabolismo proteico observado na sepse. Contudo o NO tem sido responsável pela vasodilatação sistêmica e redução da contratilidade cardíaca em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e o uso de arginina nesta situação poderia piorar os desfechos clínicos.³

Estudos envolvendo suplementação de arginina em pacientes sépticos são escassos, com diferenças em vias, tempo de reposição e dose de arginina.³ Não há estudos prospectivos, controlados e randomizados publicados utilizando arginina como agente isolado na sepse nos últimos 5 anos, nas bases de dados pesquisadas.

Os CCCN publicados em 2015¹⁶, recomendam não suplementar arginina em pacientes críticos por não reduzir mortalidade, taxa de infecções hospitalares e tempo de internação. A ESPEN mantém ainda suas recomendações de 2006,¹⁷ recomendando o uso em trauma, cirurgias eletivas e sepse não grave (APACHE II < 15) e não recomenda em queimados e sepse grave. A ASPEN mantém as recomendações de seu guideline de 2009¹⁹ de uso em pacientes críticos, exceto em sepse severa. A DITEN em 2011²⁰ recomenda não utilizar arginina em pacientes críticos com infecção.

ÔMEGA 3

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica reflete a resposta do paciente crítico à injúria. O grau dessa resposta por proteases, radicais livres, citocinas e eicosanóides pode resultar em dano a diversos órgãos, aumentando a morbidade e mortalidade. Os pulmões são frequentemente acometidos neste contexto na forma de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{28,29}

A resposta inflamatória à sepse poderia ser modulada usando nutrientes, em especial ácidos graxos ômega 3 e anti-oxidantes. O ácido araquidônico (AA), ômega 6, são precursores de tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas da série par, tendo características inflamatórias. Já os suplementos com ômega 3 ao serem incorporados à membrana celular, interferem nessa produção já que o ácido eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) competem pela

ligação à lipoxigenase e cicloxigenase formando eicosanoides da série ímpar além de resolvinas e protectinas.^{28,30} O EPA pode regular essa resposta inflamatória ao inibir a transcrição do NF-κB.^{30,31} Suplementos contendo ácido gama linoleico (GLA) modulam essa resposta inflamatória ao reduzir metabólitos derivados do AA. No pulmão EPA e GLA reduzem a permeabilidade da membrana capilar alveolar, neutrófilos no lavado broncoalveolar (LBA) e produção de interleucina 6, interleucina 8 e TNF alfa.³²

Em relação a pacientes críticos, os estudos publicados nos últimos anos envolveram principalmente combinação de ômega 3 e antioxidantes, mas em sua maioria não obtiveram consenso na redução de desfechos clínicos ou mortalidade.

A suplementação de ômega 3, isoladamente, por via enteral foi avaliada em dois estudos^{32, 33} sem diferença em mortalidade.

Em relação a suplementação parenteral isolada de ômega 3, os estudos publicados apresentaram resultados diversos.

Existem dúvidas em relação a subgrupos de pacientes que poderiam ser beneficiados ou não com a suplementação, dosagem e tempo de iniciar e interromper a reposição e composição do lipídio ômega 3 (EPA/DHA).

De uma forma geral, baseado em 3 estudos nível 1 e 5 estudos nível 2, CCCN¹⁶ recomenda considerar uso de fórmula enteral contendo óleo de peixe, borage e antioxidantes em pacientes com SARA. A ESPEN mantém as recomendações enterais de 2006¹⁷ com nível B para sepse (APACHE <15) e SDRA. A ASPEN mantém recomendações de 2009⁽¹⁹⁾ com nível A para suplementos com ômega 3 e antioxidantes para SDRA e precaução em sepse severa, já a DITEN em 2011²⁰ recomenda com grau A o uso em SDRA.

ANTIOXIDANTES

A doença crítica é caracterizada por inflamação exacerbada, disfunção imune, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. O estresse oxidativo é um estado em que o nível de espécies reativas de oxigênio excede as defesas oxidativas endógenas danificando DNA, RNA, proteínas e membranas

celulares.⁴³ A Vitamina A, C e E estariam implicadas em efeito protetor contra peroxidação de membranas.⁽⁴⁴⁾ Na SIRS ocorre redução dos níveis séricos de vitamina por perda capilar, hemodiluição, baixa ingestão e hemodiálise.⁴³

O Selênio é um micronutriente essencial, componente das selenoproteínas, com ação antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladoras, além de participar do metabolismo tireoidiano. Entre as selenoproteínas, a glutathione peroxidase (GPx) e a selenoproteína P protegem as células dos radicais livres oriundos do processo oxidativo.⁴⁶ A SIRS e sepse são associadas com redução do selênio plasmático e da atividade da GPx 3 e ambos parâmetros são associados a gravidade da doença e piores desfechos.¹ O efeito do selênio pode estar relacionado à dose, via de administração e combinação com outros antioxidantes. O Selenito de sódio geralmente é administrado em bolus (1000-2000 µg/d) com efeito citotóxico pró-oxidante transitório (apoptose e citotoxicidade em células pró-inflamatórias e efeito bactericida e virucida) e efeitos anti-inflamatórios posteriormente com infusão de 1000-1600 µg/d por 10-14 dias.⁴⁷

CCCN (2015)¹⁶ não recomendam o uso de selênio endovenoso isolado ou em combinação com outros antioxidantes em pacientes críticos, assim como não recomenda o uso de vitaminas como antioxidantes. A ESPEN (2009)¹⁸ recomenda considerar suplementação de selênio em SIRS/sepse e de vitaminas em queimados, mas não especifica a dose. A ASPEN mantém as recomendações de 2009¹⁹ com nível B para suplementos com selênio e antioxidantes para pacientes críticos. A DITEN em 2011²⁰ recomenda considerar o uso de antioxidantes em quantidades maiores em traumatizados e queimados com função renal preservada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os imunonutrientes em todo contexto avaliado, tem um potencial terapêutico teórico ao modificar a expressão de genes, cascatas metabólicas intracelulares e o produto final da célula, interferindo na evolução do paciente. No entanto, os estudos até o momento são divergentes

quanto a efetividade dos desfechos clínicos, inclusive com piora clínica em alguns casos.

Outro fator relevante a ser avaliado nas evidências científicas publicadas até o momento é a heterogeneidade das amostras avaliadas, com pacientes em situações clínicas diversas, em diferentes fases da sepse, dificultando a interpretação dos resultados obtidos.

Faltam informações consistentes quanto a dosagem adequada dos imunonutrientes, vias de administração ideais e associações que deveriam ser feitas entre os nutrientes.

Esses fatores dificultam a recomendação consensual dos imunomoduladores, indicando a necessidade de pesquisas com um delineamento metodológico mais sensível para a obtenção de novos eixos norteadores de indicação no caso de pacientes críticos com sepse e em outros sub grupos específicos.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Costa NDE, Romero A. Utilização de imunonutrientes em pacientes críticos sépticos: uma revisão de evidências científicas. Rev. Educ. Saúde 2017; 5 (2): 112-120.

REFERÊNCIAS

1. Huang TS, Shyu Y, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Plos One.2013;8(1):e54431.
2. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. JAMA.2014;312(5):514-524.
3. Chetty S. The do's and dont's of arginine supplementation. S Afr J Clin Nutr. 2010;23(1):S25-28.
4. Çehmen N, Aydin A, Erdemli O. The impact of L-

alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients. e-SPEN.2011;6: e64-e67.

5. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Critical Care.2014; 18:R8.
6. Hegazi R, Wischmeyer P. Clinical review: optimizing enteral nutrition for critically ill patients – a simple data-driven formula. Critical Care.2011; 15: 234.
7. Pérez-Bárcena J, Crespí C, Regueiro V, Marsé P, M Raurich J, Ibáñez J, et al. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. Critical Care.2010;14:R233.
8. Van Zanten A, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland D. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Critical Care.2015;19:294.
9. Uranjek J, Vovk I, Kompan L. Effect of the route of glutamine supplementation (enteral versus parenteral) on intestinal permeability on surgical intensive care unit patients: a pilot study. Surgical Practice.2013;17:153-160.
10. Wang Y1, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K , et al. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr.2010;34(5):521-9.
11. Rousseau A, Losser M, Ichai C. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. Critical Nutrition.2013;32:497-502.
12. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A , et al. The effect of L-alanyl – L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. Critical Care Medicine.2011;39(6):1263-1268.
13. Grintescu IM, Luca Vasiliu I, Cucereanu Badica I, Mirea L, Pavelescu D, Balanescu A , et al. The influence of parenteral glutamine

supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients – a randomized-controlled clinical study. *Clin Nutr.*2015;34(3):377-82.

14. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, et al. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.*2011;55:812-818.

15. Daren Heyland, M.D., John Muscedere, M.D., Paul E. Wischmeyer, M.D., Deborah Cook, M.D., Gwynne Jones, M.D., Martin Albert, M.D , et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.*2013;368:1489-1497.

16. Critical Care Nutrition. 2015 Canadian Clinical Practice Guidelines. Disponível em: <http://www.criticalcarenutrition.com>.

17. Kreyman K.G, Berger M.M, Deutz N.E.P, Hiesmayr M, Jolliete P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition.* 2006;25:210-223.

18. Singer P, Berger M, Berghe GVD, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition.* 2009;28:387-400.

19. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. ASPEN. Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*2009;33(3):277-316.

20. Nunes ALB, Koterba E, Alves VGF, Abrahão V, Correia MITD. Terapia nutricional no paciente grave. Projeto Diretrizes – DITEN. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>.

21. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill

patients. *BMJ.*2011;342:d1542.

22. Perez-Barcena J, et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med.*2014;40(4):539-47.

23. Koksal G, et al. The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr.*2014;23(1):34-40.

24. Davis JS, Anstey NM. Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.*2011;39(2):380-5.

25. Drover J, et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Surgeons.* 2011;212(3):385-399.

26. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.*2012;255(6):1060-8.

27. Osland E, et al. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*2014;38(1):53-69.

28. Rice T, Wheeler A, Thompson B, P.deBoisblanc B, Steingrub J, Rock P. Enteral Omega-3 fatty acid, -linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011;306(14):1574-1581.

29. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma -linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clinical Nutrition.* 2011;30(5):578-84.

30. Pontes-Arruda A, Martins LF, Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende E, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, -linolenic acid and oxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized,

double – blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Critical Care*.2011;15:R44.

31. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. . Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2014; 38(1):20-28.

32. Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, Sanaie S, Asghari Jafarabadi M, Golzari SE , et al. The effect of omega - 3 fatty acids on ARDS: a randomized double-blind study. *Adv Pharm Bull*.2014;4:555-561.

33. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, et al. A phase II randomized placebo – controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39 (7): 1655-1662.

34. Elamin E, Miller A, Ziad S. Immune enteral nutrition can improve outcomes in medical-surgical patients with ARDS: a prospective randomized controlled trial. *J Nutr Disord Ther*.2012;2:109.

35. Theilla M1, Schwartz B, Zimra Y, Shapiro H, Anbar R, Rabizadeh E , et al. Enteral n-3 fatty acids and micronutrients enhance percentage of positive neutrophil and lymphocyte adhesion molecules: a potential mediator of pressure ulcer healing in critically ill patients. *British Journal of Nutrition*. 2012;107:1056-1061.

36. Zhu D1, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*.2014;40(4):504-12.

37. Kagan I1, Cohen J, Stein M, Bendavid I, Pinsker D, Silva V , et al. Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Med*.2015; 41(3):460-9.

38. Barbosa V, Miles E, Calhau C, Lafuente E, Calder P. Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids,

inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*.2010;14: R5.

39. Sabater J et al. Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Nutrition & Metabolism*.2011;8:22.

40. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller A. N-3 fatty acid enriched parenteral nutrition regimes in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Critical Care*.2012;16:R184.

41. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of -3 supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review & meta-analysis. *Crit Care Med*.2013;41(1):307-16.

42. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, Neal CP, Horst C, Cooke J, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2015;39(3):301-12.

43. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2012;16:R66.

44. Nogueira CR, Borges F, Lameu E, Franca C, Ramalho A. Effects of supplementation of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in critically ill patients. *Nutr Hosp*.2013; 28(5):1666-1672.

45. Schneider A, Markowski A, Momma M, Seipt C, Luettig B, Hadem J, et al. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. 2011;30(5):599-603.

46. Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, Najafi A, Ghadimi MH, Mosaed R, et al. The effect of parenteral selenium on outcomes of mechanically ventilated patients following sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Ann. Intensive Care*.2015;5:29.

47. Manzanares W, Langlois PL, Heyland DK.

Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? *Nutr Clin Pract.*2015;30(1):34-43.

48. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):808-15.

49. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, Galusso F, Facchin G, Hardy G. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med.*2011; 37(7):1120-7.

50. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.*2013;41(6):1555-64.

51. Landucci F, Mancinelli P, De Gaudio AR, Virgili G. Selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(1):150-6.

52. Sakr Y, Maia VPL, Santos C, Stracke J, Zeidan M, Bayer O, et al. Adjuvant selenium supplementation in the form of sodium selenite in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Critical Care.* 2014;18:R18.

53. Woth G, Nagy B2, Mérei Á2, Ernyey B3, Vincze R3, Kaurics Z3, et al. The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multiple organ failure. *J Crit Care.*2014; 29(5):883.e7-11.