

**Aspetos essenciais do metabolismo e
nutrição do adulto queimado grave**
*Essential aspects of metabolism and
nutrition in adults with severe burns*

Ana Raquel Carvalho Pereira

ORIENTADO POR: PROFESSORA DOUTORA FLORA CORREIA

REVISÃO TEMÁTICA

1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

As lesões por queimadura são das condições mais traumáticas para o ser humano, com consequências únicas, resultando num metabolismo anormal caracterizado por níveis elevados de stresse oxidativo, períodos prolongados de hipermetabolismo e hipercatabolismo, resposta inflamatória generalizada e disfunção multiorgânica. Estas respostas são proporcionais à extensão e profundidade da queimadura, pelo que um adulto queimado grave representa a condição de doente crítico. É comum nestes doentes a instalação de um quadro de défice energético, balanço proteico negativo e deficiência de micronutrientes antioxidantes, pelo que a nutrição é uma das principais variáveis que determina o resultado do tratamento.

É fundamental que na abordagem terapêutica complexa destes doentes a intervenção nutricional seja uma prioridade, planeada de uma forma rigorosa e personalizada, de forma a minimizar a desnutrição aguda e melhorar os resultados clínicos. O suporte nutricional deverá basear-se na gestão do estado de hipermetabolismo, no controlo glicémico, no fornecimento adequado de energia e macronutrientes, na suplementação de micronutrientes, com início imediato da nutrição por uma via tolerável e eficaz.

Este trabalho pretende fazer uma revisão à literatura existente sobre as alterações metabólicas e fisiológicas que ocorrem num adulto após uma queimadura grave e rever as diretrizes mais recentes sobre terapia nutricional em adultos queimados graves.

Palavras-chave: queimadura, ‘adulto queimado grave’, ‘necessidades energéticas’, ‘queimadura grave’, ‘terapia nutricional’.

Abstract

Burn injuries are one of the most traumatic conditions in humans and with unique consequences. The injuries result in abnormal physiological metabolism including high levels of oxidative stress, prolonged periods of hypermetabolism and hypercatabolism, generalized inflammatory response and multiorgan dysfunction. As these responses are proportional to the extent and depth of the burn, an adult with severe burn represent the condition of a critical patient. Severe burns in adults are typically marked by an energy deficit, negative protein balance and deficiency of antioxidant micronutrientes. In this line nutrition is one of the main variables in determining the outcome of the treatment.

A complex therapeutic approach of these patients is essential. Nutritional intervention is a priority and it should be planned in a rigorous and individualized way, in order to minimize acute malnutrition and improve clinical results. Nutritional support should be based on the management of the state of hypermetabolism, glycemic control, adequate supply of energy and macronutrients, micronutrient supplementation, with immediate initiation of nutrition through a tolerable and effective route.

This paper aims to review the existing literature of metabolic and physiological changes that occur in adults after a severe burn and to review the latest guidelines on nutritional therapy in adults with severe burns.

Keywords: burns, 'energy requirements', 'nutritional therapy', 'severe burn injury', 'adults with severe burns'.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AA - Aminoácido;

AQG - Adulto queimado grave;

ASCQ - Área de superfície corporal queimada;

ASPEN - *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*;

DC - Doente crítico;

DQ - Doente queimado;

DQG - Doente queimado grave;

EBA - *European Burns Association*;

ESPEN - *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*;

GE - Gasto energético;

ISBI - *International Society for Burn Injury*;

NCE - Necessidades energéticas;

NE - Nutrição entérica;

NN - Necessidades nutricionais;

NP - Nutrição parentérica;

QG - Queimadura grave;

SN - Suporte nutricional;

SCCM - *Society of Critical Care Medicine*;

TN - Terapia nutricional;

TM - Taxa metabólica;

VO - Via oral;

Sumário

Resumo e Palavras-chave	i
Abstract and Keywords	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
1- Introdução	1
2- Metodologia	2
3- O adulto queimado grave	3
4- Alterações metabólicas e fisiológicas após uma queimadura grave.....	3
5- A terapia nutricional como aspeto essencial do tratamento do adulto queimado grave	5
6- Quando iniciar a terapia nutricional?	6
7- Estimativa das necessidades energéticas.....	7
8- Necessidades de macronutrientes	9
9- Necessidades de micronutrientes.....	11
10- Vias de administração da terapia nutricional	12
11- Monitorização da terapia nutricional	13
12- A problemática do underfeeding e do overfeeding.....	14
13- Análise crítica e conclusão	15
Referências.....	16

1- Introdução

As lesões por queimadura representam uma das mais devastadoras formas de traumatismo, apresentando elevadas taxas de mortalidade e incapacidade associadas. A Organização Mundial da Saúde estima que as queimaduras sejam responsáveis por cerca de 180000 mortes anuais, sendo que as não fatais são uma importante causa de morbilidade, incluindo hospitalização prolongada, alteração da imagem corporal e incapacidade ⁽¹⁾. Estima-se que, anualmente e à escala mundial, cerca de seis milhões de pessoas necessitem de tratamento médico devido a queimaduras⁽²⁾. Em Portugal, os dados mais recentes indicam um registo total de 26447 hospitalizações de doentes queimados (DQ) entre os anos de 2000 e 2013⁽³⁾.

Particularmente, a queimadura grave (QG), que de uma forma geral corresponde a uma lesão de 2º grau acima de 20% de área de superfície corporal queimada (ASCQ) e de 3º grau acima de 10% de ASCQ⁽⁴⁾, continua associada a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade⁽²⁾. Representa uma condição que induz alterações consideráveis a nível físico, psicológico e social, internamentos prolongados e utilização de recursos⁽⁵⁾. O adulto queimado grave (AQG) é, antes de tudo, um doente crítico (DC)⁽⁶⁾ e como tal apresenta múltiplas respostas metabólicas, imunológicas e fisiológicas⁽⁷⁾, que exigem cuidados e monitorização constantes, pelo que o seu tratamento é um processo de elevada complexidade. O suporte nutricional (SN) é parte integrante e crucial deste complexo tratamento, uma vez que permite mitigar a resposta ao stress⁽⁸⁾, gerir o hipermetabolismo⁽⁹⁾ e o aumento do gasto energético (GE) associado⁽⁸⁾. Assim e particularmente após uma QG, a nutrição constitui um dos aspetos essenciais

para a sobrevivência, permitindo compensar parcialmente o impacto negativo do hipermetabolismo, fornecer substratos para a cicatrização das lesões⁽¹⁰⁾ bem como modular a resposta auto-inflamatória e minimizar a desnutrição aguda associada⁽¹¹⁾. Pelo exposto, a instituição de uma terapia nutricional (TN) cuidadosamente planeada e personalizada tem uma importância vital e contribui de forma inequívoca para a recuperação do doente.

A presente revisão temática pretende reunir as evidências científicas mais recentes sobre a resposta fisiológica e metabólica que ocorre num adulto após uma QG e a consequente necessidade de uma TN adequada e específica, bem como rever as diretrizes mais recentes sobre TN em AQG.

2- Metodologia

Para o desenvolvimento da presente revisão temática foram utilizadas as bases de dados eletrónicas *PubMed*, *Science Direct*, *Web of Science*, *Google Scholar* e *Scielo*, com as seguintes palavras-chave e associações: *burns*, *nutrition*, *‘severe burn injury’*, *‘energy requirements’*, *‘nutritional therapy’*. A seleção dos artigos foi realizada com base no ano de publicação (2010-2020) e de acordo com a sua relevância para o tema, após a leitura do título/resumo do artigo. As referências dos artigos selecionados na pesquisa inicial possibilitaram a obtenção de artigos adicionais relevantes. Procedeu-se ainda a uma pesquisa em sítios eletrónicos de instituições com relevância para a temática: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), *European Burn Association* (EBA), *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) e *International Society for Burn Injuries* (ISBI). Para a gestão das referências foi utilizado o *software Endnote X9*.

3- O adulto queimado grave

De acordo com um grupo de peritos na área, uma QG em adultos é caracterizada pelos seguintes critérios⁽⁵⁾:

- Uma das seguintes condições: ASCQ superior a 20%, queimaduras profundas numa área superior a 5%, inalação de fumo, queimaduras profundas em áreas funcionais (face, mãos, pés, períneo), queimaduras elétricas de alta voltagem⁽⁵⁾.
- ASCQ inferior a 20% e uma ou mais, das seguintes condições: idade superior a 75 anos, comorbilidades graves, suspeita ou confirmação de inalação de fumo, queimaduras circulares profundas, queimaduras superficiais em áreas funcionais sensíveis (face, mãos, pés, períneo, pregas cutâneas), ASCQ superior a 10%, queimaduras profundas em 3 a 5% de área corporal, queimaduras elétricas de baixa voltagem, queimaduras químicas⁽⁵⁾.

Logo após a ocorrência de uma queimadura de 2º e 3º grau é crucial medir a ASCQ, pois essa variável afeta diretamente a evolução clínica e abordagem inicial⁽⁵⁾. A Direção-Geral da Saúde recomenda a utilização da Regra dos Nove para a avaliação da ASCQ no adulto⁽¹²⁾. Em Portugal, para referenciação de AQQ existem 5 centros, locais estes capacitados para atender à natureza específica do tipo de prestação de cuidados no âmbito da medicina intensiva⁽¹³⁾.

4- Alterações metabólicas e fisiológicas após uma queimadura grave

Após uma QG ocorrem profundas alterações fisiopatológicas e um aumento radical da taxa metabólica (TM), que pode persistir anos após a lesão⁽⁸⁾. Surgem alterações importantes no equilíbrio metabólico, que se mantêm mesmo após a resolução das lesões provocadas pela queimadura⁽¹⁴⁾.

Especificamente, os AQG apresentam stresse oxidativo e resposta inflamatória intensos e períodos prolongados de resposta hipermetabólica e hipercatabólica, que são proporcionais à gravidade das lesões (profundidade e extensão)^(6, 15, 16).

A resposta inicial à queimadura é essencialmente bifásica e compreende a *ebb phase* e a *flow phase*^(10, 17, 18). A *ebb phase* surge após o traumatismo, está presente aproximadamente nas primeiras 72 horas e caracteriza-se por instabilidade hemodinâmica⁽¹⁹⁾, diminuição do débito cardíaco^(18, 20), redução da perfusão tecidual⁽¹⁰⁾ e níveis elevados de catecolaminas⁽¹⁸⁾. Há redução do consumo de oxigénio e diminuição da TM^(10, 18, 20), possivelmente para preservar as funções vitais dos órgãos e o fluxo sanguíneo central⁽¹⁰⁾.

Esta fase é substituída posteriormente e de forma progressiva pela *flow phase*, caracterizada por consumos elevados de oxigénio, GE em repouso elevado, fluxos elevados de substratos e perdas aceleradas de potássio e azoto⁽²¹⁾. Há aumento da perfusão dos tecidos periféricos, dos níveis de glicocorticóides e das citocinas inflamatórias⁽¹⁰⁾. Estas alterações dos níveis hormonais e de citocinas resultam numa resposta hipermetabólica caracterizada por aumento da lipólise, proteólise, gliconeogénese e do GE⁽¹⁵⁾ e consequentemente das necessidades energéticas (NCE)⁽¹⁰⁾. A energia é obtida a partir de reservas como o glicogénio hepático (glicose), gordura (ácidos gordos livres) e músculo (aminoácidos (AA))⁽²²⁾. É um período de grande instabilidade metabólica e catabolismo, que pode ser mais ou menos prolongado⁽¹⁹⁾. De uma forma mais específica, nesta fase o metabolismo da glicose está intensamente perturbado⁽¹⁸⁾. Há dificuldade no controlo da glicose e resistência à insulina em vários tecidos^(10, 23). É comum uma hiperglicemia reativa^(24, 25), que poderá resultar em dificuldades na cicatrização,

perda dos enxertos cutâneos e intensificação do catabolismo a nível muscular⁽²⁶⁾. A nível do metabolismo dos lípidos verifica-se um aumento da lipólise proporcionando níveis elevados de ácidos gordos livres para oxidação e aumento da libertação de glicerol para a gliconeogénese. Quanto ao metabolismo dos AA, devido ao aumento acentuado das necessidades proteicas, verifica-se um efluxo crónico de azoto e AA do músculo esquelético⁽¹⁰⁾.

Após esta fase inicial segue-se uma fase de recuperação que exige elevados níveis de energia para suportar a reabilitação física e a cicatrização completa das lesões e que no caso de doentes queimados graves (DQG) poderá persistir até 2 anos^(10, 27).

5- A terapia nutricional como aspeto essencial do tratamento do AQG

As doenças agudas, incluindo as queimaduras, têm efeitos pronunciados no metabolismo e na ingestão alimentar que podem levar a condições nutricionais que estão associadas ao aumento da morbilidade e eventualmente morte⁽²⁸⁾. As consequências de uma nutrição inadequada incluem atraso na cicatrização, perda de massa muscular, infeções e piores resultados clínicos⁽²⁹⁾.

O DQG é um exemplo de desnutrição aguda⁽¹¹⁾ a qual pode ser definida como o estado resultante da ingestão ou absorção insuficiente e que resulta na alteração da composição corporal (diminuição da massa muscular) e da massa corporal celular, tendo como consequências a diminuição das funções cognitivas e funcionais e o aumento das morbilidades associadas à doença^(19, 28, 30, 31).

Assim, a TN é um aspeto central do tratamento do AQG, desde a fase inicial de ressuscitação até à fase da reabilitação^(6, 15, 29, 30). É fundamental um SN e

metabólico adequado, de forma a promover a recuperação, modular a resposta auto-inflamatória e minimizar a desnutrição aguda^(11, 32). O fornecimento de um equilíbrio adequado de energia, antioxidantes, macro e micronutrientes é importante para mitigar o estado hipermetabólico e hipercatabólico que surge após a queimadura⁽³³⁾. Desta forma, é importante uma intervenção nutricional cuidadosamente planeada⁽¹⁹⁾, de forma a promover a cicatrização de feridas, aumentar a resistência à infecção e impedir a perda persistente de proteína muscular^(18, 23). A EBA alerta para a importância da visita regular dos Nutricionistas aos DQ de forma a avaliar as suas necessidades nutricionais (NN), definir uma intervenção nutricional individualizada e de acordo com a situação clínica⁽³⁴⁾. A ESPEN recomenda que após o diagnóstico de situação seja elaborado um plano de cuidados nutricionais que inclua informações como NCE, de nutrientes e de fluídos; como implementar a TN; via de administração mais adequada; duração estimada e parâmetros de monitorização e avaliação⁽²⁸⁾.

6- Quando iniciar a terapia nutricional?

A literatura é unânime em recomendar o início precoce da TN por via oral (VO) /entérica^(5, 35), uma vez que está associada a redução da gravidade da doença⁽³⁶⁾ e da incidência de complicações⁽²⁶⁾, a atenuação da resposta neuro-hormonal e hipermetabólica, aumento da produção de imunoglobulinas, redução da incidência de úlceras de stresse e redução do risco de insuficiência energética e proteica^(5, 37). A TN oral/entérica precoce mantém a integridade intestinal⁽³⁸⁾, motilidade e fluxo sanguíneo e previne a hipoperfusão intestinal⁽¹⁵⁾. Verificam-se melhores resultados clínicos, redução das infeções e melhoria do perfil

nutricional^(35, 39). As recomendações sobre o início da TN por VO/entérica variam: a ISBI recomenda iniciar assim que o doente aparente estar capaz de tolerar a nutrição⁽³⁹⁾, a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)/ASPEN* indicam 4 a 6 horas após a lesão⁽⁴⁰⁾, a ESPEN até 12 horas⁽⁶⁾ e outros autores recomendam iniciar até 48 horas após a lesão⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

7- Estimativa das necessidades energéticas

No AQG as NCE são elevadas como consequência do hipermetabolismo e hipercatabolismo intensos^(4, 11). A intensa mobilização de nutrientes para os tecidos superficiais nos locais de queimadura e órgãos internos requer um aumento do aporte energético de forma a manter a homeostasia⁽¹⁰⁾. Doentes com ASCQ superior a 40% podem apresentar um aumento de 40 a 80% na TM basal durante a fase aguda⁽²⁶⁾. O não atingimento das NCE pode ter como consequências dificuldade na cicatrização das lesões, disfunção orgânica, suscetibilidade à infecção e em última instância a morte⁽⁴⁴⁾. Assim, é importante uma correta medição do GE para determinar a TM basal e consequentemente calcular as NCE^(45, 46). As NCE variam de doente para doente e ao longo do tratamento, sendo que no DQG são particularmente difíceis de estimar⁽⁴⁴⁾, não só pela influência de fatores fisiológicos no GE (febre, hipotermia, alterações na frequência cardíaca, tremores, agitação) mas também pelas intervenções terapêuticas⁽²⁴⁾ e até mesmo pela temperatura ambiente^(23, 47).

O *gold standard* para a determinação das NCE é a calorimetria indireta (CI)^(14, 19, 26, 36, 44-55). No entanto, a CI é uma técnica dispendiosa^(56, 57), que requer pessoal treinado, nem sempre disponível nas unidades^(53, 57) e passível de ser aplicada a

todos os AQG^(48, 58). Assim, torna-se necessário que as NCE sejam estimadas, habitualmente através de equações preditivas⁽⁴⁸⁾. Estas são uma alternativa menos dispendiosa à CI e prontamente disponíveis^(27, 56) embora numerosos estudos tenham verificado que são menos precisas^(36, 56) e podem sobrestimar ou subestimar de forma acentuada as NCE^(14, 36, 39, 56) e consequentemente levar a situações de *overfeeding* e *underfeeding*^(44, 49, 58). Têm sido desenvolvidas inúmeras equações^(57, 59) (*Harris-Benedict*, *Curreri*, *Long*, *Penn State*, *Toronto*, *Milner*, *Carlson*, *Xie*, *Ireton-Jones*, *Mifflin*, *Swinamer*, entre outras), no entanto apresentam limitações⁽¹⁴⁾ e a sua capacidade preditiva tem sido questionada⁽⁴⁴⁾, sobretudo pela variação no metabolismo devido a cirurgias, inflamação e sépsis⁽⁶⁰⁾. Por exemplo, a equação de *Curreri* e a de *Davies-Liljedahl*, tendem a sobrestimar as NCE⁽⁸⁾ enquanto a de *Toronto* subestima⁽¹⁴⁾. Uma das equações mais populares, a de *Harris-Benedict*, além de apresentar inexatidão nos fatores de stress aplicados⁽⁶⁾, foi desenvolvida para indivíduos saudáveis e como tal não deverá ser usada em DQ⁽⁵⁷⁾. Na ausência de CI, a ISBI recomenda que as NCE sejam estimadas através de equações que utilizem variáveis como a extensão da queimadura, idade e peso⁽³⁹⁾ e a ESPEN recomenda que para AQG seja utilizada a de *Toronto*⁽⁶⁾, equação também recomendada por outros autores^(11, 26). Quando utilizadas equações simplistas baseadas apenas no peso, verifica-se que não há consenso na quantidade ideal de energia a fornecer, embora a maioria das recomendações seja de 25 Kcal/Kg/dia^(40, 48). A ESPEN recomenda que para o DC, na ausência de CI, sejam utilizadas 20-25 Kcal/Kg/dia⁽¹⁹⁾ e a SCCM/ASPEN recomendam 25-30 Kcal/Kg/dia⁽⁴⁰⁾. Relativamente ao peso corporal a ser utilizado nestas fórmulas recomenda-se a utilização do registado imediatamente

antes do traumatismo, pois o peso atual pode sofrer variações secundárias à ressuscitação inicial⁽⁵⁰⁾.

A ESPEN recomenda que, quando utilizada a CI, deve ser administrada durante a fase inicial uma nutrição hipoenergética (a que não excede 70% do GE) e após 3 dias aumentar o fornecimento energético até 80 a 100% do GE medido pela CI⁽¹⁹⁾. Quando são utilizadas equações preditivas deve ser administrada uma nutrição hipoenergética na primeira semana de internamento⁽¹⁹⁾.

8- Necessidades de macronutrientes

No AQG as necessidades proteicas estão bastante aumentadas devido, entre outros, ao catabolismo proteico, perdas urinárias, gliconeogénese, ao processo de cicatrização e à produção de proteínas de fase aguda^(4, 17, 26). Uma vez que o catabolismo proteico excede a síntese proteica, há consumo da massa muscular. Assim, a suplementação proteica é essencial para atingir as necessidades estimadas, para a manutenção da massa magra e para fornecer um substrato para a função imunitária e cicatrização^(15, 40, 61). A recomendação de aporte proteico neste tipo de DC é de 1,5 - 2g/kg/dia^(14, 26, 39, 40, 58).

Vários AA desempenham um papel único na recuperação pós queimadura, dado o efluxo aumentado de glutamina, alanina e arginina do músculo esquelético e dos órgãos⁽⁸⁾. Estes AA são importantes para o transporte e ajudam a fornecer energia ao fígado e para a cicatrização das lesões⁽⁸⁾. Especificamente, as QG caracterizam-se por uma necessidade aumentada de glutamina, o AA livre mais abundante no organismo. É essencial na resposta orgânica ao stresse e traumatismos⁽⁶²⁾ e é um importante transportador de azoto, estando envolvido

em múltiplas vias metabólicas (anabolismo e controlo glicémico)^(52, 53, 63, 64). O seu efeito protetor resulta de múltiplos mecanismos, incluindo proteção direta de células e tecidos contra lesões, atenuação da inflamação e preservação da função metabólica⁽⁶²⁾. A nível do intestino delgado ajuda a manter a sua integridade^(61, 65), dada a sua ação trófica sobre os enterócitos⁽⁶⁶⁾. Baixas concentrações plasmáticas de glutamina, situação comum nos DQG^(67, 68), parecem estar associadas a piores resultados⁽⁵²⁾. A sua suplementação está associada a redução do tempo de internamento e da mortalidade hospitalar^(5, 26). No DQ com ASCQ superior a 20%, recomenda-se a administração de 0,3 a 0,5 g/kg/dia, durante 10 a 15 dias e assim que a nutrição entérica (NE) é iniciada⁽¹⁹⁾. A arginina, outro AA considerado condicionalmente essencial na cicatrização^(15, 69), exerce influência na resposta inflamatória e aumenta a resistência imunológica^(4, 69, 70). Promove a proliferação de linfócitos e fibroblastos e funciona como substrato intracelular para a produção de óxido nítrico em macrófagos para melhorar a ação bactericida⁽⁷¹⁾. Está ainda envolvido na libertação hormonal e na redução da resistência à insulina^(26, 68).

Os hidratos de carbono são o substrato preferencial para a produção de energia⁽¹⁹⁾. A ESPEN recomenda que estes representem 55 a 60% do valor energético total⁽⁶⁾ e que a quantidade de glicose (na nutrição parentérica (NP)) ou de hidratos de carbono (na NE) não exceda os 5 mg/kg/minuto⁽¹⁹⁾, o que corresponde a 7g/kg/dia num adulto⁽⁶⁾.

Quanto aos lípidos, são excelentes fontes energéticas e no caso do AQG são um tipo de nutriente necessário para prevenir o défice de ácidos gordos essenciais^(4, 8). No entanto, não há evidência que suporte o aumento do consumo de lípidos

após a queimadura⁽⁵⁸⁾. Os lípidos devem representar menos de 10% das NCE não proteicas e não devem exceder 30% do valor energético total^(6, 50, 58, 61).

9- Necessidades de micronutrientes

Doentes com QG têm necessidades aumentadas de micronutrientes (vitaminas e elementos traço), devido à resposta hipermetabólica, às necessidades de cicatrização e devido às perdas exsudativas que ocorrem através das lesões⁽¹⁵⁾. O elevado stresse oxidativo, associado à resposta inflamatória intensa, leva a uma depleção do mecanismo de defesa antioxidante endógeno, que está altamente dependente de micronutrientes^(8, 15, 58). Alguns micronutrientes possuem função antioxidante o que se reveste da maior importância no DQ de forma a neutralizar a produção de radicais livres que ocorre nas queimaduras^(72, 73).

Verificou-se que níveis baixos de vitamina A, C e E, zinco e selénio resultam numa diminuição da função imunitária, neuromuscular e redução da cicatrização das lesões⁽⁴⁾. Assim, este conjunto de micronutrientes pode facilitar a função imunitária e a cicatrização das lesões⁽⁶¹⁾. A vitamina C diminui a gravidade da infeção⁽⁷⁴⁾, estimula a migração de neutrófilos para os locais de infeção, melhora a fagocitose e a destruição de microrganismos⁽⁷⁵⁾. É fundamental para a síntese de colagénio. A vitamina E atua como antioxidante, melhorando a cicatrização das lesões e o sistema imunitário⁽¹⁰⁾. Verificou-se também que nos DQ a administração de suplementos de tiamina (vitamina B1) também é benéfica, dada a sua depleção habitual⁽⁷⁶⁾. O zinco e o cobre são frequentemente suplementados em DQ⁽¹⁰⁾, assim como o selénio, uma vez que melhoram a cicatrização e estão associados a menores complicações pulmonares⁽⁵⁸⁾. O zinco,

para além de melhorar a resposta imunitária, atua como cofator para a síntese de colagénio e o cobre tem propriedades antioxidantes⁽¹⁰⁾. O selénio é um mineral com importantes funções estruturais e enzimáticas e também limita o stresse oxidativo⁽⁷⁷⁾.

10- Vias de administração da terapia nutricional

De acordo com a ESPEN, os cuidados nutricionais podem passar por⁽²⁸⁾:

- Dietas: hospitalar, terapêutica (modificação e fortificação de alimentos; suplementos alimentares; alimentos funcionais; líquidos e alimentos de textura modificada);
- TN médica: suplementos nutricionais orais; NE; NP.

O ADQ pode receber a TN por VO, entérica ou parentérica⁽³²⁾ ou uma combinação de duas ou mais vias^(56, 58). A ISBI recomenda que a VO seja utilizada preferencialmente à NE ou NP⁽³⁹⁾. A mesma posição tem a ESPEN, que recomenda esta via para DC adultos que estão capazes de se alimentar, desde que consigam atingir 70% das suas NCE e que não apresentem risco de vômito ou aspiração⁽¹⁹⁾. Quando as NCE estimadas não são atingidas com a dieta por VO, devem ser considerados os suplementos nutricionais orais^(19, 29). Quando a ingestão por VO não é possível, a NE precoce deve ser então iniciada^(11, 19, 26, 78), inicialmente a baixo ritmo^(19, 41) e aumentada de forma progressiva em 48 horas⁽¹⁹⁾. A ESPEN recomenda que o acesso gástrico seja a via de abordagem padrão para iniciar a NE e em situações de intolerância sem resolução com agentes pró cinéticos ou em pacientes com risco de aspiração, utilizar o acesso pós pilórico^(19, 26). É

preferível a administração da NE de forma contínua aos bólus^(19, 79), devido ao menor risco de aspiração e tendência para diminuição da mortalidade⁽⁷⁹⁾.

A ISBI recomenda que a NE seja usada preferencialmente à NP para a quase totalidade das situações, exceto em situações de síndrome de intestino curto, fístulas gastrointestinais e obstrução intestinal⁽³⁹⁾. A utilização da NE tem como benefícios a nutrição da mucosa intestinal, incluindo células epiteliais intestinais e do sistema imune intestinal, o que reduz a translocação bacteriana e melhora a função imunitária associada ao intestino⁽³⁹⁾. Outras vantagens passam pela preservação da integridade funcional e estrutural dos enterócitos, sendo considerada uma opção barata, acessível e potencialmente segura⁽²⁶⁾.

A NP deve ser reservada, segundo a SCCM/ASPEN, para DQ nos quais a NE não é viável ou tolerada⁽⁴⁰⁾. Esta via também é recomendada em situações de queimaduras que limitem o acesso gástrico e intestinal e quando não se atingem as NN com a NE^(80, 81). Para a ESPEN, a NP deve ser iniciada 3 a 7 dias após a admissão em unidades de cuidados intensivos, em todas as situações que contra indiquem a alimentação por VO e a NE (onde se incluem situações de descontinuidade ou obstrução do trato gastrointestinal, entre outras), exceto em doentes severamente desnutridos ou com elevado risco de desnutrição, em que a NP deverá ser mais precoce e progressiva⁽¹⁹⁾.

11- Monitorização da terapia nutricional

A resposta metabólica durante a TN deve ser monitorizada por várias razões sendo que uma das mais importantes é pelo facto de que se esta for inadequada pode prejudicar o doente e alterar o equilíbrio fisiológico⁽⁸²⁾.

Os principais objetivos da monitorização da TN perante um DC são assegurar que é selecionado um SN adequado e fornecido de acordo com a prescrição^(19, 82), que as NCE e proteicas são atingidas^(19, 28, 82), despistar de forma precoce possíveis complicações^(19, 82), avaliar a resposta à nutrição⁽⁸²⁾ e detetar deficiências específicas de eletrólitos ou micronutrientes^(19, 82). Idealmente recomenda-se a monitorização da ingestão alimentar, de dados antropométricos (peso e composição corporal), bioquímicos e funcionais⁽¹⁹⁾. Laboratorialmente recomenda-se a avaliação de parâmetros como fosfato, glicose, eletrólitos (potássio, sódio, cloretos, magnésio), micronutrientes (zinco, cobre, selénio), função hepática, triglicerídeos, ureia, albumina, transferrina e glutamina⁽⁸²⁾.

12- A problemática do *underfeeding* e do *overfeeding*

Uma avaliação inadequada das NCE pode contribuir para *over-* ou *underfeeding*, resultando em efeitos deletérios⁽⁴⁶⁾, nomeadamente aumento do risco de infeção, de disfunção hepática e do tempo de internamento⁽⁴³⁾. Assim, reveste-se da maior importância um cálculo correto das NN, o que nos DQ poderá revelar-se difícil e se for instituído um SN agressivo na fase precoce pós lesão, poderá surgir *overfeeding* e por consequência complicações graves⁽⁸⁾. O *overfeeding*, condição em que há fornecimento de um ou mais componentes nutricionais numa quantidade ou a uma taxa que excede a sua utilização fisiológica e excreção⁽⁸³⁾, poderá aumentar o stresse fisiológico causando hiperglicemia, hiperlipidemia, disfunção hepática, insuficiência renal, sobrecarga hídrica e sobreprodução de dióxido de carbono⁽⁴⁶⁾. Para evitar esta situação, deve-se evitar o fornecimento de quantidades excessivas de nutrientes

na fase inicial, por qualquer via e as metas nutricionais devem ser alcançadas de forma progressiva⁽¹⁹⁾. Por sua vez, o *underfeeding* leva a insuficiência nutricional, resultando em redução da imunidade, aumento do tempo de cicatrização e do risco de infecção e agravamento da perda de massa muscular⁽⁴⁶⁾.

13- Análise crítica e conclusão

As lesões por queimadura, sobretudo as de maior gravidade, estão associadas a uma multiplicidade de respostas metabólicas, imunológicas e fisiológicas que, independentemente da sua causa, determinam lesões locais e sistêmicas. A instituição de cuidados nutricionais adequados é uma prioridade do complexo tratamento do doente vítima de QG, determinando os resultados e prognóstico da situação clínica. Um SN adaptado à condição clínica do doente pode melhorar a condição metabólica, diminuir a morbidade e mortalidade e otimizar o sucesso da reabilitação a longo prazo.

Ao longo dos anos diversas intervenções e estratégias nutricionais têm sido desenvolvidas e enfatizadas, com o objetivo de minimizar a desnutrição aguda que ocorre nestes doentes, modular a resposta inflamatória e melhorar os resultados clínicos. Para tal, reveste-se da maior importância uma avaliação correta e precisa das NN destes doentes, de forma a assegurar um bom estado nutricional ao longo das várias fases da doença. A intervenção do Nutricionista, enquanto elemento de uma equipa multidisciplinar, é fundamental para a prossecução destes objetivos, devendo instituir um SN que sustente as necessidades do doente, que promova a melhoria do seu estado nutricional e consequentemente a sua recuperação e qualidade de vida.

Referências

1. Organization WH. Burns. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
2. Ehrl D, Heidekrueger PI, Ninkovic M, Broer PN. Effect of primary admission to burn centers on the outcomes of severely burned patients. *Burns*. 2018; 44(3):524-30.
3. Santos JV, Oliveira A, Costa-Pereira A, Amarante J, Freitas A. Burden of burns in Portugal, 2000-2013: A clinical and economic analysis of 26,447 hospitalisations. *Burns*. 2016; 42(4):891-900.
4. Lima MNd, Barros RKSD, Cavalcanti RDAS. Conduta Nutricional No Tratamento Do Paciente Portador De Queimadura Grave. *Revista Saúde*. 2019; 13(1/2)
5. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, Fontaine M, et al. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020
6. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr*. 2013; 32(4):497-502.
7. Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Gkiouras K, Stamouli EM, Mavrantoni ME, Dardavessis T, et al. AGREEing on Guidelines for Nutrition Management of Adult Severe Burn Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(4):490-96.
8. Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. Nutrition and metabolism in burn patients. *Burns Trauma*. 2017; 5:11.
9. Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, Suman OE, Branski LK, Herndon DN. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg*. 2009; 208(4):489-502.
10. Sommerhalder C, Blears E, Murton AJ, Porter C, Finnerty C, Herndon DN. Current problems in burn hypermetabolism. *Curr Probl Surg*. 2020; 57(1):100709.
11. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients. *Med Intensiva*. 2018; 42(5):306-16.
12. Saúde D-Gd. Abordagem Hospitalar das Queimaduras em Idade Pediátrica e no Adulto. 022; 29.
13. Saúde GdSdEAed. Despacho n.º 9496/2017.
14. Wise AK, Hromatka KA, Miller KR. Energy Expenditure and Protein Requirements Following Burn Injury. *Nutr Clin Pract*. 2019; 34(5):673-80.
15. Natarajan M, Sekhar D. Nutrition in burns patient. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015; 14(3):38-54.
16. García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez Sánchez SM. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente quemado crítico. *Medicina Intensiva*. 2011; 35:63-67.
17. Stein M, Bettinelli R, Vieira B. Terapia nutricional em pacientes grandes queimados - uma revisão bibliográfica [Bibliographic review]. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2013:10.

18. Williams FN, Branski LK, Jeschke MG, Herndon DN. What, How, and How Much Should Patients with Burns be Fed? *Surgical Clinics of North America*. 2011; 91(3):609-29.
19. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1):48-79.
20. Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(10 Pt B):2633-44.
21. Berger M. Basics in clinical nutrition: Nutritional support in burn patients. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2009; 4(6):e308-e12.
22. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care*. 2019; 23(1):368.
23. Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *The Lancet*. 2016; 388(10052):1417-26.
24. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014; 113(6):945-54.
25. Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care*. 2019; 23(Suppl 1):139.
26. Blesa-Malpica A, Martín-Luengo A, Robles-González A. Recommendations for specialized nutritional-metabolic management of the critical patient: Special situations, polytraumas and critical burn patients. *Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Medicina Intensiva (English Edition)*. 2020
27. Silva A, Freitas B, Oliveira F, Piovacari S, Nóbrega F. Terapia nutricional em queimaduras: uma revisão. *Rev Bras Queimaduras*. 2012; 11(3):135-41.
28. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1):49-64.
29. Coffey R, Thomas S, Murphy C, Bailey J, Jones L, Evans D. *Clinical Guide to Nutrition Therapy*. Austin Journal of Emergency and Critical Care Medicine. 2015; 2(6)
30. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015; 34(3):335-40.
31. Sobotka L. *Basics in clinical nutrition*. 4th ed.: Galén; 2012.
32. Ostadrahimi A, Nagili B, Asghari-Jafarabadi M, Beigzali S, Zalouli H, Lak S. A Proper Enteral Nutrition Support Improves Sequential Organ Failure Score and Decreases Length of Stay in Hospital in Burned Patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; 18(2):e21775-e75.
33. Hall KL, Shahrokhi S, Jeschke MG. Enteral nutrition support in burn care: a review of current recommendations as instituted in the Ross Tilley Burn Centre. *Nutrients*. 2012; 4(11):1554-65.

34. Association EB. European Practice Guidelines for Burn Care. 2017. Disponível em: <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017.pdf>.
35. Vicic VK, Radman M, Kovacic V. Early initiation of enteral nutrition improves outcomes in burn disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013; 22(4):543-7.
36. Nutrition BSoPaE. Diretrizes Brasileira de Terapia Nutricional. *Braspen Journal*. 2018; 33:1-55.
37. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnoldo BD, Gamelli RL, et al. Early enteral nutrition in burns: compliance with guidelines and associated outcomes in a multicenter study. *J Burn Care Res*. 2011; 32(1):104-9.
38. Fraipont V, Preiser JC. New Trends in ICU. *ICU Management & Practice* 3. 2019; 19(3):146-48.
39. Committee IPG, Steering S, Advisory S. ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns*. 2016; 42(5):953-1021.
40. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(2):159-211.
41. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):380-98.
42. Bicudo-Salomao A, de Moura RR, de Aguiar-Nascimento JE. Early nutritional therapy in trauma: after A, B, C, D, E, the importance of the F (FEED). *Rev Col Bras Cir*. 2013; 40(4):342-6.
43. Coronárias SEDMICyU. Quality indicators in critically ill patients - 2017 Update. 2017.
44. Jeon J, Kym D, Cho YS, Kim Y, Yoon J, Yim H, et al. Reliability of resting energy expenditure in major burns: Comparison between measured and predictive equations. *Clin Nutr*. 2019; 38(6):2763-69.
45. Mtaweh H, Taira L, Floh AA, Parshuram CS. Indirect Calorimetry: History, Technology, and Application. *Front Pediatr*. 2018; 6:257.
46. Wichansawakun S, Meddings L, Alberda C, Robbins S, Gramlich L. Energy requirements and the use of predictive equations versus indirect calorimetry in critically ill patients. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; 40(2):207-10.
47. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*. 2017; 36(3):651-62.
48. Tanaka A, Hamilton K, Eastwood GM, Jones D, Bellomo R. The epidemiology of overfeeding in mechanically ventilated intensive care patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 36:139-45.
49. Zusman O, Kagan I, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. *Clin Nutr*. 2019; 38(3):1206-10.
50. Serón Arbeloa C, Martínez de la Gándara A, León Cinto C, Flordelis Lasier JL, Márquez Vácaro JA. Recommendations for specialized nutritional-metabolic management of the critical patient: Macronutrient and micronutrient requirements. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of

Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Medicina Intensiva (English Edition). 2020

51. Mtaweh H, Soto Agüero MJ, Campbell M, Allard JP, Pencharz P, Pullenayegum E, et al. Systematic review of factors associated with energy expenditure in the critically ill. *Clin Nutr ESPEN*. 2019; 33:111-24.
52. Chowdhury R, Lobaz S. Nutrition in critical care. *BJA Education*. 2019; 19(3):90-95.
53. Berger MM. Nutrition determines outcome after severe burns. *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 6):S216.
54. Ridley E, Gantner D, Pellegrino V. Nutrition therapy in critically ill patients- a review of current evidence for clinicians. *Clin Nutr*. 2015; 34(4):565-71.
55. Savino P, Patiño J. Metabolismo y nutrición del paciente en estado crítico. *Rev Colomb Cir*. 2016; 31:108-27.
56. Rollins C, Huettner F, Neumeister MW. Clinician's Guide to Nutritional Therapy Following Major Burn Injury. *Clin Plast Surg*. 2017; 44(3):555-66.
57. Nunez-Villaveiran T, Sanchez M, Millan P, Martinez-Mendez JR, Iglesias C, Casado-Perez C, et al. Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica. *Nutrió Hospitalaria*. 2014; 29(6):1262-70.
58. Baranwal S. Nutrition in burns - current guidelines. *International Journal of Scientific Research*. 2019; 8(10):55-57.
59. Ndahimana D, Kim E-K. Energy Requirements in Critically Ill Patients. *Clin Nutr Res*. 2018; 7(2):81-90.
60. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, Murrell JE, Hickerson WL, Kudsk KA, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2002; 26(1):17-29.
61. Stodter M, Borrelli M, Maan Z, Rein S, Chelliah M, Sheckter C, et al. The role of metabolism and nutrition therapy in burn patients. *J Nutr Food Sci*. 2018; 8(6)
62. Kim M, Wischmeyer PE. Glutamine. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 105:90-96.
63. Erdem D, Sozen I, Cakirca M, Ornek D, Kanyilmaz D, Akan B, et al. Effect of Nutritional Support Containing Arginine, Glutamine and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on the Protein Balance in Patients with Major Burns. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019; 47(4):327-33.
64. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *BioMed Research International*. 2015; 2015:545467.
65. Salem Y, Labib H, Algendy M. Intravenous glutamine supplementation improves gut mucosal function in burn patients: a randomized controlled trial [Original Article]. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*. 2017; 10(1):60-67.
66. Geraix J, Valério M, Abbud Z, Mistura L, Felício D. Glutamina e sistema imune. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional*. 2014; 61:44-62.
67. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018; 10(11)

68. Perro G. Nutrition chez le brûlé. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2016; 24:24-29.
69. Serra M, Sacramento A, Costa L, Ramos P, Junior L. Terapia nutricional no paciente queimado. *Rev Bras Queimaduras*. 2011; 10:93-95.
70. Feitosa C, Damasceno C, Vasconcelos V. Recomendação de arginina na terapia nutricional de pacientes queimados: aspetos atuais. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2017; 16(3):194-99.
71. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(1_suppl):121S-27S.
72. Aguiar A, Oliveira B, Carnib L. Efeito dos antioxidantes vitamina C e selênio em pacientes queimados: uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 2014; 13:62-66.
73. Narayan A, Deepthi S. Role of antioxidant trace elements in thermal burns. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* 2015; 6(3):111-14.
74. Hemila H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017; 9(4)
75. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11)
76. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2011; 14(6):610-17.
77. Narayan A, Deepthi S. Role of selenium supplementation in thermal burn patients. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015; 4(7):970-75.
78. Reintam Blaser A, Berger MM. Early or Late Feeding after ICU Admission? *Nutrients*. 2017; 9(12)
79. MacLeod JBA, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn SM, et al. Prospective Randomized Control Trial of Intermittent Versus Continuous Gastric Feeds for Critically Ill Trauma Patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2007; 63(1)
80. Romanowski K. 2020. Overview of nutrition support in burn patients. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-nutrition-support-in-burn-patients/print>.
81. Herrero Meseguer JI, Lopez-Delgado JC, Martínez García MP. Recommendations for specialized nutritional-metabolic management of the critical patient: Indications, timing and access routes. *Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)*. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2020; 44:33-38.
82. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019; 38(2):584-93.
83. Ashley CC, Howard L. Parenteral Nutrition. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2003. p. 4360-68.

