

Nutrição e imunidade

Sérgio H. Loss¹

O sistema imune humano possui diferentes células que produzem substâncias destinadas a defender o organismo humano contra agentes infecciosos ou suas toxinas. Este sistema imune é dividido em um sistema central (medula óssea e timo) e periférico (baço, linfonodos, tonsilas amigdalíneas e tecidos linfóides associados às membranas mucosas), e permite a ação conjunta e sincronizada de diferentes células. Morbidades como infecção, trauma, câncer e doenças inflamatórias ativam este sistema, possibilitando a produção de substâncias pró-inflamatórias, produzidas por diferentes elementos deste sistema, principalmente o tecido linfóide associado à mucosa intestinal, que tem papel central neste processo. Alterações da nutrição suprimem o sistema imune, caracterizando-se como a forma mais comum de imunodeficiência adquirida em seres humanos. Muitos estudos têm sido publicados em diferentes e importantes jornais médicos, mostrando o possível benefício de nutrientes imunostimulantes (arginina, glutamina, nucleotídeos, carnitina, fibras e lipídios ω -3) na melhor modulação da atividade imunológica. Além disso, recentes estudos mostraram os efeitos benéficos de dietas incluindo flora pró-biótica em fórmulas enterais com o objetivo de realçar a barreira intestinal (ecoimunonutrição). O uso de fórmulas imunostimulantes e recomendações atuais pertinentes a esta abordagem são discutidas neste artigo.

Unitermos: Sistema imune; imunonutrição; dietas imunostimulantes; arginina; glutamina; nucleotídeos; lipídios ω -3; translocação bacteriana.

Nutrition and immunity

The immune system has different cells producing different substances whose objective is to defend the organism against foreign bodies. The human immune system is divided into a central system (bone marrow and thymus) and a peripheral system (spleen, lymph nodes, and mucous membrane associated lymphoid tissue – MALT). This system allows all cells to work together and synchronically. Infection, trauma, malignances, and inflammatory diseases activate the immune system production of pro-inflammatory substances. These substances are produced by different cells, mainly the gut-associated lymphoid tissue (GALT), perhaps the most important component of MALT, which has a central role in this process. The related nutrition abnormalities suppress the immune system, becoming the most commonly acquired immune deficiency in human beings. Many studies have been published showing the potential benefits of nutrients (arginine, glutamine, nucleotides, carnitine, fibers, and fish oil) in modulating the immune response. Moreover, recent studies have shown the beneficial effects of diets including probiotic flora in enteral formulas to enhance the gut mucosal barrier. This is called ecoimmunonutrition. The use of immune-enhancing formulas and modern

¹ Centro de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

recommendations concerning this sort of approach are discussed in the present article.

Key-words: Immune system; immunonutrition; immune enhancing formulas; arginine; glutamine; nucleotides; fish oil; bacterial translocation.

Revista HCPA 1999;19(3):388-95

Introdução

O sistema imune envolve uma gama de células e seus produtos, os quais têm por objetivo maior a defesa orgânica contra corpos estranhos. O sistema imune humano é conceitualmente dividido em sistema central, formado pela medula óssea e timo, e periférico, composto pelo baço, linfonodos, amígdalas faríngeas e tecido linfóide associado a mucosas (MALT – *mucous membrane associated lymphoid tissue*). Esse sistema interage com granulócitos, macrófagos, linfócitos e substâncias como complemento, imunoglobulinas e citocinas.

Infecção, trauma, câncer e doenças inflamatórias crônicas ativam o sistema imune, fazendo-o sintetizar e liberar reagentes do oxigênio, citocinas e eicosanóides com o objetivo de neutralizar e eliminar toxinas e patógenos, restaurando a função tecidual ao normal. Este mecanismo inclui uma ação vigilante e integrada de diferentes células que compõem o sistema imune, dentre as quais encontra-se um integrante do MALT, o tecido imune associado ao tubo gastrointestinal (GALT – *gut-associated lymphoid tissue*). Quando avaliado isoladamente no organismo humano, o GALT é o maior tecido imune, repercutindo direta e intensamente na resposta imune como um todo e conferindo ao tubo digestivo uma ação destacada em termos de modulação da imunidade.

As variações da normalidade da nutrição, tanto para menos quanto para mais, suprimem o sistema imune, constituindo-se na maior causa de imunodeficiência adquirida em humanos. Má nutrição implica má imunidade, atrofia da mucosa do tubo digestivo e maior facilidade de surgimento de infecção, o que repercute ainda mais na nutrição, com adicional

piora na resposta imunológica, originando, assim, um ciclo vicioso (1-3).

Intestino e o paciente crítico

É possível que segmentos do tubo digestivo, sobretudo o intestino, tenham um papel central na imunomodulação e perpetuação do quadro de estresse importante, típico destes pacientes. Já precocemente na evolução de pacientes com choque hipovolêmico ou séptico, podemos observar a relação entre chegada e ativação de macrófagos e produção local de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (3,4). Provavelmente, a perfusão da mucosa gastrointestinal é a primeira a ser afetada em estados de baixo fluxo e a última a ser restaurada após a ressuscitação, ou seja, alterações promovidas através do processo de reperfusão (5). Ensaio randomizado e controlado demonstram a relação entre a precocidade do envolvimento da circulação no tubo digestivo, apontados por alterações na tonometria da mucosa, e a lesão na mucosa digestiva, como úlcera de estresse. Este desequilíbrio entre demanda e consumo de oxigênio (disóxia) também contribui para o aparecimento de disfunção exócrina do trato digestivo (diarréia, íleo, déficit de absorção de determinados nutrientes), incluindo o pâncreas (6). Diferentes métodos estudam e mensuram as alterações de permeabilidade do intestino nos estados de baixo débito. Estes reforçam o papel central da hipoperfusão da mucosa do trato digestivo no desenvolvimento de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS) (7-10). Enquanto a isquemia intestinal tem sido tradicionalmente identificada somente através de evidente e inequívoca disfunção intestinal, ou mesmo necrose transmural, parece claro

hoje que a isquemia em menor intensidade, suficiente para produzir alguma perda das funções de barreira do epitélio digestivo, pode levar a uma disfunção sistêmica grave (5,10). A translocação bacteriana (8) através do intestino mais permeável constitui-se uma atraente e excitante maneira de explicar DMOS a partir do intestino. Entretanto, não existem claras evidências de que isto ocorra; de qualquer forma, acredita-se que possa se tratar de um evento final na DMOS (11-15).

À luz das evidências descritas acima, fica fácil compreender os resultados de Fong et al., que estudaram os efeitos da atrofia da mucosa intestinal induzida por nutrição parenteral total (NPT) e a repercussão sistêmica associada. Doze voluntários saudáveis foram aleatoriamente divididos, durante uma semana, em grupo alimentado por dieta enteral e grupo alimentado por NPT. As dietas eram isocalóricas e isoprotéicas. Posteriormente, ambos os grupos foram submetidos à infusão de dose subletal de lipopolissacarídeo (LPS). O grupo de pacientes alimentados parenteralmente apresentou maior produção basal e sobre estresse de citocinas, após a infusão de LPS. Além disso, o grupo apresentou maior lactatemia e nitrogenúria (16). Este estudo já apontava, em 1989, os riscos de uma mucosa intestinal atrofiada e mais permeável.

Imunomodulação e o intestino

O GALT representa um sistema imune único no organismo, com funções de proteção contra patógenos e toxinas que entram em contato com as mucosas, de ataque a patógenos e de tolerância a elementos estranhos ao organismo que devem ser absorvidos e metabolizados (substratos energéticos). Este tecido imune é formado pelas placas de Payer (tecido linfóide estruturalmente situado na intimidade da luz intestinal), lâmina própria (contém leucócitos) e linfócitos intra-epiteliais (1-3).

A aderência bacteriana é uma condição indispensável à ação de bactérias ou outros patógenos que eventualmente invadam o tubo digestivo. Com a finalidade de evitar a aderência bacteriana, um repertório de medidas imunes

e não imunes é adotado. Entre as últimas incluem-se: produção de muco, descamação celular, peristalse, movimentação ciliar e secreção de água. A ação imune anti-aderência compreende a produção e secreção da IgA secretora (IgA-s), a mais abundante imunoglobulina em secreções externas. Muitos estudos demonstram a redução desta imunoglobulina em situações de importante estresse (queimados, politraumatizados, sepse, pancreatite). Outrossim, uma aumentada aderência bacteriana em situações em que a produção de IgA-s é diminuída tem sido documentada. Finalmente, durante estresse, tem também sido descrita uma redução da IgA-s nas secreções pulmonares, com incidência aumentada de pneumonia (1,17,18).

Como já dito anteriormente, a manutenção de uma barreira intestinal íntegra parece ser desejável em uma população de pacientes de risco, como queimados, vítimas de trauma e sépticos. Isto inclui alguns cuidados que repousam basicamente na precocidade da ação de nutrir, especialmente utilizando o trato gastrointestinal, e na oferta de nutrientes que possam incrementar as ações da mucosa digestiva. Estes nutrientes compreendem membranas lipídicas, fosfolipídios, fibras solúveis (fermentação a ácidos graxos de cadeia curta, adequação do trânsito e produção de muco) e insolúveis (formação de bolo fecal e produção de muco) e ecoimunonutrição (flora probiótica, especialmente *Lactobacilos plantarum*, especializado em metabolizar a arginina e competir contra bactérias enteropatogênicas devido a síntese de óxido nítrico). Os mecanismos específicos pelos quais a nutrição intraluminal realça a função imune também envolvem a ação do sistema nervoso no tubo digestivo e a síntese de neuropeptídeos (somatostatina, polipeptídeo vasoativo intestinal, substância P e peptídeos relacionados à calcitonina) com ação reguladora no sistema imune (1,19,20). Esta ação neuroendócrina pode justificar os potenciais efeitos imunossupressivos da nutrição parenteral, como o que foi verificado no estudo de Fong et al. (16). Um aporte enteral mínimo concomitante a nutrição parenteral pode atenuar esta ação imunossupressiva. É

importante o reconhecimento de que a administração de nutrientes por via intestinal pode precipitar isquemia intestinal nas situações de fluxo borderline, o que é mais comumente visto em pacientes usando vasopressores em doses elevada ou hipovolêmicos. Isquemia intestinal estabelecida gera um ambiente pró-inflamatório local e possibilita a perpetuação do estímulo ao surgimento de DMOS (5).

Dietas enterais imunomoduladoras no paciente grave

Uma área de intensos estudos e debates envolve a possível capacidade que alguns substratos energéticos teriam em melhorar a resposta imunológica de pacientes gravemente enfermos. Alguns ensaios avaliaram a eficácia de dietas imunomoduladoras em pacientes graves. Um destes, publicado por Cerra et al., em 1991 (21), foi um estudo prospectivo, cego e randomizado em 20 pacientes com politrauma, cirurgia de grande porte ou infecção pós-operatória, que recebiam dieta isonitrogenada e isocalórica entre uma apresentação standard e outra com arginina, nucleotídeos e ω -3 (seus efeitos são discriminados mais adiante). Embora a avaliação da resposta imune *in vitro* fosse melhor no grupo de estudo, não houve diferença entre os pacientes quando avaliados pelo desfecho a longo prazo e mortalidade. Outrossim, a amostra é demasiado pequena para a obtenção de resultados mais conclusivos. Bower et al. (22), em 1995, também estudaram os efeitos de uma dieta imunoestimulante em um estudo prospectivo, cego e randomizado, que arrolou 296 pacientes graves em terapia intensiva, os quais receberam dieta standard ou enriquecida com arginina, nucleotídeos e ω -3. Os autores concluíram que a administração precoce de dieta imunoestimulante a pacientes graves, particularmente se sépticos no momento da admissão, resultou em permanência hospitalar e complicações infecciosas menores. Neste estudo, os autores não avaliaram a resposta imune *in vitro*, como no estudo anterior, o que teria validado seus resultados e, mais importante, as dietas dos diferentes grupos não

eram isonitrogenadas nem isocalóricas. Mais recentemente, Barton (23), em 1997, escreveu uma excelente revisão sobre estes e outros estudos concebidos para avaliar a eficácia de dietas imunoestimulantes, e concluiu que, embora promissora, ainda carecemos de nível de evidências para a prescrição rotineira deste tipo de dieta. Heyland (24), a partir da revisão crítica de vários estudos que avaliavam os efeitos de nutrientes imunomoduladores em pacientes graves ou de elevado risco nutricional, atestou que apesar dos registros de que dietas imunomoduladoras modificam o metabolismo intermediário e levam à morte pacientes graves (evidências III e IV), os resultados de estudos prospectivos e controlados nesta população de pacientes não demonstraram qualquer benefício consistente em termos de redução de morbidades ou mortalidade (evidências I e II), de maneira que esse tipo de dieta não deve ser usado rotineiramente em pacientes criticamente doentes (recomendação grau A). Barton et al. (25) já havia previamente publicado uma revisão com conclusões semelhantes. Finalmente, uma meta-análise foi recentemente publicada por Beale et al. (26). Trata-se de uma revisão de dietas imunomoduladoras, publicadas no período entre 1967 e 1998, das quais 12 estudos controlados e randomizados (dieta standard versus dieta imunomoduladora) foram selecionados, totalizando 1.557 pacientes. As variáveis avaliadas foram mortalidade, infecção, dias de ventilação mecânica, permanência na unidade de terapia intensiva e hospitalar, diarreia, ingestão calórica e nitrogenada. A meta-análise foi realizada em termos de intenção de tratamento. Não houve diferença na mortalidade, porém, houve redução nas taxas de infecção, dias de ventilação mecânica e permanência hospitalar no grupo tratado. Concluiu-se que os benefícios da imunonutrição enteral são mais pronunciados em pacientes cirúrgicos, e que as reduções da permanência hospitalar e infecção têm implicações econômicas.

Nutrientes específicos e suas ações imunológicas

A literatura que tem abordado a ação de

elementos da nutrição na imunidade é vasta. Infelizmente, ainda carecemos de comprovadas evidências para o uso regular destes nutrientes, embora revisões e estudos atuais, melhor desenhados, apontem para uma positiva expectativa em relação aos potenciais benefícios destes nutrientes. Os mais estudados são a glutamina, arginina, ácidos graxos poliinsaturados ω -3, taurina e nucleotídeos.

Glutamina

É o mais abundante aminoácido no organismo, sendo considerado não essencial no indivíduo saudável. É primariamente sintetizado no músculo esquelético e pulmões, servindo como combustível para enterócitos e leucócitos e como precursor da síntese de nucleotídeos e glutatona (anti-oxidante); é também responsável pela manutenção do equilíbrio ácido-básico, entre outros propósitos. Durante estresse com catabolismo, a avidéz dos enterócitos e leucócitos por glutamina pode exceder a síntese, tornando este aminoácido condicionalmente essencial. A síntese de glutamina muscular é altamente sensível à regulação por glicocorticóides e a resposta ao estresse determina um elevado consumo do aminoácido, diminuindo sua produção no pólo intracelular e implicando na síntese “de novo”. Aproximadamente 60% da glutamina consumida provém desta neo-síntese. Com a evolução do processo, exaurem-se as reservas naturais e a síntese diminui, tornando a correção, por meio de administração exógena, bastante atraente.

Uma variedade de estudos investigaram os efeitos da suplementação nutricional de glutamina na sepse. Os primeiros relatos que documentaram benefícios com a suplementação de glutamina em humanos foram publicados no início desta década e reportavam-se à administração parenteral deste aminoácido. Atualmente ainda carecemos de informações tais como melhor via, dose e o momento de sua utilização. Acredita-se que a administração enteral limita suas ações ao nível do tubo digestivo sem o impacto sistêmico demonstrado em modelos e humanos quando da oferta parenteral. Embora os benefícios da

suplementação de glutamina sejam mais evidentes a partir de estudos em modelos experimentais, estudos clínicos sobre seus efeitos existem e sugerem efeitos benéficos no desfecho dos pacientes. A dose proposta oscila na faixa de 0,3g/Kg/dia (1,17,27,28).

Arginina

É considerado um aminoácido não essencial em indivíduos normais. Apresenta potenciais propriedades realçadoras da resposta imune, em função de ações como estimulação da síntese de hormônio do crescimento, glucagon, prolactina e liberação de insulina. Adicionalmente, é um precursor da síntese de óxido nítrico, um potente reagente do oxigênio, e apresenta funções que abrangem a síntese protéica hepática, redução do tono muscular, vasodilatação e redução do crescimento bacteriano e tumoral. Promove, também, retenção nitrogenada e tem papel fundamental no metabolismo do nitrogênio, creatina e síntese de poliaminas, importantes na transcrição do DNA e translação do RNA. Todos estes dados foram demonstrados em estudos em modelos experimentais ou *in vitro*. Estudos em humanos demonstraram isoladamente algumas dessas propriedades (aumento da massa do timo, melhora do ritmo e qualidade de cicatrização e melhoras em testes imunológicos). Ainda necessitamos de comprovação e evidência definitivas sobre os benefícios da suplementação de arginina na nutrição de pacientes graves no que concerne à mortalidade. Quando administrada, não deve exceder a dose de 5% do valor energético total administrado, evitando-se assim os riscos de uma pronunciada síntese de óxido nítrico (1,29).

Taurina

É um aminoácido sulfurado derivado do metabolismo da metionina e cisteína. Está presente em elevadas concentrações na maioria dos tecidos e em particular nas células que medeiam a resposta inflamatória, tais como os fagócitos polimorfonucleares. Suas funções biológicas ainda permanecem amplamente desconhecidas. Postula-se ações como estabilização de membranas, síntese de sais

bilíares, ações antioxidantes, manutenção da homeostasia do cálcio, estimulação da glicólise e glicogênese, modulação do crescimento, osmorregulação e visão. Estudos *in vitro* demonstram que a taurina mantém a viabilidade de linfócitos cultivados, mantém a capacidade fagocítica de neutrófilos em condições adversas (hiperlipidemia) e possui propriedades antioxidativas em diversas células. Recentemente, demonstrou-se que ofertado em uma dose de 3g/dia para pacientes com diminuída fração de ejeção do ventrículo esquerdo, determinava melhora do rendimento cardíaco em relação aos controles com seis semanas de uso. Portanto, embora considerada como uma molécula inerte, taurina apresenta-se como importante elemento na regulação das respostas pró-inflamatórias durante o estresse (30).

Nucleotídeos

Servem de unidades estruturais para a síntese de DNA, RNA, ATP e AMP cíclico, além de moléculas responsáveis pela transferência de energia (NAD, NADP e FAD). Estas características permitem a inferência sobre suas propriedades imunomoduladoras. No entanto, não existem evidências de que a suplementação de dietas com nucleotídeos interfira favoravelmente no desfecho dos casos. Relatos recentes apontam para benefícios na reparação intestinal em doença inflamatória do cólon com a administração parenteral de nucleotídeos (1,31,32).

Ácidos graxos ω -3

Lipídios dietéticos são componentes fundamentais para a sobrevivência celular, basicamente na preservação estrutural e funcional das membranas celulares. Ácidos graxos ω -3 e ω -6 não podem ser sintetizados pelo organismo e portanto são componentes essenciais da dieta em humanos. Muitas das mediações inflamatórias associadas à sepse e a DMOS incluem a síntese de prostaglandinas, leucotrienos e fatores plaquetários, os quais são metabólitos de ácidos graxos ω -6. Em geral, eicosanóides formados a partir de ácidos graxos ω -3 são menos potentes nas respostas

biológicas, incluindo o estímulo à produção de citocinas e respostas inflamatórias. Estudos clínicos bem controlados têm demonstrado que uma intervenção dietética com aumentadas quantidades de ácidos graxos ω -3 altera o desenvolvimento de doença cardiovascular, processos inflamatórios, desordens autoimunes, infecção, rejeição a enxertos e doenças renais. Não existe um consenso sobre as doses de lipídios na composição da dieta nem sobre a proporção entre esses dois diferentes tipos de ácido graxo. Especula-se, entretanto, uma relação próxima a 10:1 (ω -6: ω -3) (1,17).

Carnitina

É responsável pelo transporte de triglicerídeos de cadeia longa ao interior da mitocôndria para oxidação. Sua síntese está diminuída durante o estresse (não é uma proteína de fase aguda), o que pode comprometer o metabolismo deste tipo de lipídio e gerar o seu acúmulo plasmático e, portanto, riscos de imunossupressão e piora da função respiratória. Também pode estar diminuída em pacientes submetidos à diálise peritoneal. Nestas situações pode ser necessária a repleção de carnitina (33).

Conclusão

A contribuição do tubo digestivo na resposta ao estresse, envolvendo especificamente a modulação imunológica de pacientes graves, é fundamental. A tentativa da manutenção de um epitélio digestivo trófico parece adequada em pacientes portadores de doenças graves com catabolismo. A nutrição específica do tubo digestivo compreende a administração precoce de substratos energéticos, modulada com fibras solúveis e insolúveis e, possivelmente, agentes pró-bióticos (ecoimunonutrição). O uso de dietas imunomoduladoras, associando glutamina, arginina, taurina, ácido graxo ω -3, carnitina e nucleotídeos, não obteve dos estudos clínicos suficiente nível de evidência que suporte seu uso rotineiro em pacientes de risco com intuito de reduzir a mortalidade. Entretanto, há dados convincentes sobre os benefícios

proporcionados por todos esses elementos, como melhora da cicatrização, melhora da resposta imune, retenção nitrogenada, diminuição de infecção e redução da permanência hospitalar, o que parece ter implicações econômicas favoráveis. Um problema na avaliação destes nutrientes é a ausência de trabalhos que estudem a resposta destes agentes imunomoduladores isoladamente, e não combinados em uma mesma dieta, ainda que suas ações combinadas teoricamente pareçam complementar e incrementar efeitos.

É bem estabelecido que a ação destes nutrientes exige rotas metabólicas viáveis, com enzimas e co-fatores em quantidades adequadas. Estes são muitas vezes representados por vitaminas e oligoelementos, os quais devem compor a prescrição de suporte nutricional.

Referências

1. Alverdy JC, Faber EM. Nutrition and immunity. In: Zaloga GP, editor. Nutrition in critical care. St Louis: Mosby; 1994. p. 545-56.
2. McVay LD. Immunology of the gut. In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 76-101.
3. Rundles SC, Lin DH. Nutrition and the immune system of the gut. Nutrition 1998;14:573-9.
4. Sinclair DG, Evans TW. Increased Gastrointestinal Permeability. In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 202-16.
5. Haglund U, Bulkley G, Granger D. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Acta Chir Scand 1987;153:321-4.
6. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-9.
7. Cook DJ, Fuller HD, Guyat GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med 1994;330:377-81.
8. Deitch EA, Maejima K, Berg R. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract micro-flora in burned rats. J Trauma 1985;25:385-92.
9. Deitch EA, Morrison J, Berg R, et al. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. Crit Care Med 1990;18:529-36.
10. Russel DH, Barreto JC, Klemm K, et al. Hemorrhagic shock increases macromolecular permeability in the rat. Shock 1995;4:50-5.
11. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. Ann Surg 1988;207:549-54.
12. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990;212:496-512.
13. Nieuwenhuijzen GAP, Haskel Y, Lu Q, et al. Macrophage elimination increases bacterial translocation and gut origin septicemia but attenuate symptoms and mortality rate in a model of systemic inflammation. Ann Surg 1993;218:791-9.
14. Nieuwenhuijzen GAP, Meyer MPD, Hendriks TH, et al. Deficiency of complement factor C5 reduces early mortality but does not prevent organ damage in an animal model of multiple organ failure. Crit Care Med 1995;23:1686-93.
15. Redl H, Bahrami S, Schlag G. Is bacterial translocation clinically relevant? In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 150-63.
16. Fong Y, Marano MA, Barber A, et al. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. Ann Surg 1989;210:449-56.
17. Lowry SF, Thompson III WA. Nutrient modification of inflammatory mediator production. New Horizons (Frontiers in critical care nutrition) 2:164-74, 1994.
18. Mainous MR, Block EFJ, Deitch EA. Nutritional support of the gut: how and why. New Horizons (Frontiers in critical care nutrition) 1994;2:193-201.
19. Bengmark S. Ecoimmunonutrition: a challenge for the third millennium. Nutrition 1998;14:563-72.
20. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. JPEN 1999;23(Suppl):70-3.
21. Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA and menhaden oil is independent of nitrogen balance. Nutrition 1991;7:193-9.

22. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
23. Barton RG. Immune-enhancing enteral formulas: are they beneficial in critically ill patients? *NCP* 1997;12:51-62.
24. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. In: Cook DJ, Levy MM, editors. *Critical Care Clinics. Evidence-Based Critical Care Medicine*. 1998. p.423-40.
25. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH. Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patient? A critical review of the evidence. *Crit Care Med* 1994;22:1192-202.
26. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
27. Van Acker BAC, Van Meyenfeldt MF, Van der Hulst RRW, et al. Glutamine: the pivot of our nitrogen economy? *JPEN* 1999;23(Suppl):45-8.
28. Saito H, Furukawa S, Matsuda T. Glutamine as an immunoenhancing nutrient. *JPEN* 1999;23(Suppl):59-61.
29. Evoy D, Lieberman MD, Fahey III TJ, Daly JM. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998;14:611-7.
30. Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Hayes DB. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.
31. Tsujinaka T, Kishibuchi M, Lijima S, et al. Nucleotides and intestine. *JPEN* 1999;23(Suppl):74-7.
32. Grimble RF, Grimble GK. Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 1998;14:605-10.
33. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. *J Nutr* 1988;118:541-47.