

Aplicações clínicas da glutamina

Renato Padovese¹, Jussara Gazzola²,
Manuela Ramos Lima³, Rui Curi³

Resumo

O aminoácido não essencial glutamina tem sido foco de muito interesse científico devido a sua importância para o metabolismo e função de células como linfócitos, macrófagos e neutrófilos e seu papel fisiológico em animais e humanos. É substrato energético para proliferação celular e um importante veículo para o transporte de nitrogênio e carbono entre diversos tecidos. Os benefícios clínicos da administração de glutamina em estados patológicos, tais como traumas, infecções prolongadas e grandes queimaduras, situações em que há uma queda nas concentrações intracelulares de glutamina, têm sido muito estudados. O uso de glutamina, juntamente com outros nutrientes, tem mostrado resultados promissores, com algumas vantagens bastantes significativas tais como redução na incidência de infecções e redução no tempo de

¹ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo.

² Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.

³ Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de São Paulo – USP.

internação hospitalar. Outros benefícios das aplicações clínicas da glutamina são a possibilidade de aumento da sensibilidade de tumores a agentes quimioterápicos e a diminuição dos efeitos metabólicos da caquexia.

Palavras-chave: glutamina, aminoácidos, condições hipermetabólicas, leucócitos.

Clinical applications of glutamine

Abstract: The nonessential amino acid glutamine has been the focus of extensive scientific interest because of its importance for metabolism and function of cells such as lymphocytes, macrophages and neutrophils and its general physiological importance for animals and humans. It is a primary fuel for rapidly dividing cells and plays a key role in the transport of nitrogen between organs. The potential clinical benefits of the administration of glutamine in pathological states such as trauma, prolonged sepsis and major burns, when a fall in intracellular glutamine levels occurs, have been investigated. The use of glutamine associated with other nutrients shows promising results, with some significant advantages such as reduction in infectious complication and shortening of hospital stay. Other potentially beneficial applications of glutamine to clinical practice are the possibility of increasing tumor response to chemotherapeutic agents and minimizing the metabolic effects of cachexia.

Keywords: glutamine, amino acids, hypermetabolic conditions, leukocytes.

Introdução

A essencialidade nutricional de um composto químico se refere à incapacidade do organismo de sintetizá-lo em quantidades suficientes para atender a uma determinada função fisiológica. Muitas substâncias nutricionalmente “não-essenciais” também participam de funções fisiológicas vitais, porém, podem ser sintetizadas em taxas suficientemente rápidas para atender à demanda, a partir de precursores prontamente disponíveis.

No homem adulto saudável, nove aminoácidos são considerados essenciais: treonina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, lisina e histidina. Portanto esses compostos devem ser ingeridos, uma vez que sua síntese no organismo é inadequada para satisfazer as necessidades metabólicas. Os aminoácidos classificados como não-essenciais são: glutamato, glutamina, prolina, aspartato, arginina, alanina, glicina, serina, tirosina e cisteína (Chipponi *et al.*, 1982).

Atualmente, entretanto, reconhece-se o fato de que muitos aminoácidos não-essenciais passam a ter que ser ingeridos sob certas condições em que a demanda metabólica excede a capacidade do organismo de sintetizá-los. Esses aminoácidos são considerados “condicionalmente essenciais”, ou seja, devem ser supridos pela dieta em determinadas situações em que o organismo não pode produzi-los em quantidades suficientes.

Há vários exemplos de aminoácidos “condicionalmente essenciais” na nutrição humana. A cisteína e a tirosina, que são sintetizadas a partir da metionina e da fenilalanina, respectivamente, passam a ser essenciais se a ingestão dos precursores for insuficiente ou em caso de disfunção hepática, pois um ou mais passos dessa síntese ocorrem no fígado (Rudman, 1983). Isto ocorre também em pacientes submetidos à nutrição parenteral total, em que os nutrientes absorvidos não vão diretamente para o fígado. A eficiência da conversão de metionina

em cisteína é maior administrada oralmente do que pela via intravenosa, mesmo em indivíduos normais (Stegink; Den Besten, 1972).

A arginina parece ser essencial para animais jovens em crescimento, mas não para adultos. Em determinadas condições clínicas tais, como estresse, traumas e infecções, a demanda por arginina aumenta e sua ingestão passa a ser necessária (Kirk, Barbul, 1990). Outro exemplo é a prolina. Esse aminoácido é o principal componente do colágeno, que precisa ser sintetizado em grandes quantidades durante a cicatrização de ferimentos ou após queimaduras graves, portanto, nesses casos, a síntese endógena não basta para atender a demanda (McNurlan, Garlick, 1995). A taurina, um beta-aminoácido não protéico, produto final do metabolismo de aminoácidos sulfurados, também tem sido classificada como condicionalmente essencial, principalmente para recém-nascidos, pois sua insuficiência resulta em prejuízo de funções hepáticas e visuais, de secreção de ácidos biliares e de absorção de gorduras (Chesney *et al.*, 1998).

A glutamina tem sido descrita como um aminoácido essencial ao organismo em situações que levam a um intenso catabolismo, tais como grandes cirurgias, grandes queimaduras, septicemia e inflamações (Padovese *et al.*, 1999). Estas situações são caracterizadas pelo balanço nitrogenado negativo com elevação das taxas de degradação protéica muscular, o que provoca alterações importantes no fluxo de glutamina entre os tecidos, com aumento no consumo deste aminoácido por parte do trato gastrintestinal, de células do sistema imune e dos rins. As necessidades desses tecidos podem exceder a capacidade de síntese no músculo esquelético e uma consequência imediata é a redução no seu conteúdo intracelular. Em seguida, com a escassez das reservas, as concentrações plasmáticas diminuem e um estado de deficiência se instala (Lacey; Wilmore, 1990; Hall *et al.*, 1996).

As alterações descritas anteriormente poderiam ser amenizadas pelo fornecimento exógeno deste nutriente. Em estados catabólicos, é necessário consumir entre 20g e 40g de glutamina por dia. A quanti-

dade obtida da dieta é inferior a 10 g, considerando que as proteínas alimentares contêm cerca de 4% a 8 % de glutamina e a produzida diariamente nos músculos é de 9g a 13g (Hall *et al.*, 1996).

Diversos trabalhos publicados recentemente com animais e humanos demonstraram que a administração de glutamina exógena, através de formas estáveis e disponíveis comercialmente, favorece a proliferação de células do trato gastrointestinal e é importante para a manutenção da resposta imunológica do hospedeiro, além de atenuar a proteólise e melhorar o balanço nitrogenado. Por essa razão, a glutamina tem sido considerada um agente coadjuvante importante no tratamento de enfermidades que levam a estados hipermetabólicos. Pacientes com Aids e câncer, por exemplo, podem beneficiar-se com a melhora da função imune, a manutenção da integridade da mucosa intestinal e o balanço de nitrogênio, minimizando os efeitos catabólicos da caquexia. Por outro lado, os efeitos da glutamina sobre o sistema imune e na barreira intestinal são importantes para a prevenção da septicemia.

A presente revisão discute as vantagens clínicas, e até econômicas, da utilização terapêutica da glutamina em diversas patologias à luz dos conhecimentos já produzidos. Muitos estudos ainda estão em andamento ou apresentam resultados contraditórios. Contudo, apresentamos uma análise global dos benefícios da terapia com glutamina para pacientes com várias patologias.

Enfermidades Gastrointestinais

O primeiro estudo clínico da glutamina em humanos foi realizado em 1957 e envolveu pacientes com úlcera péptica (Shive *et al.*, 1957). O que motivou o estudo foi a identificação da glutamina como sendo a principal substância presente no suco de repolho, costumeira-

mente recomendado ao tratamento de úlcera. Os resultados evidenciaram uma resposta mais satisfatória ao tratamento antiúlcera naqueles pacientes que receberam glutamina.

Estudos subseqüentes em animais confirmaram esses resultados, mostrando que a glutamina tanto previne o desenvolvimento de úlcera induzida por aspirina (Tanaka, 1974) como acelera o processo de cicatrização nos casos de úlcera crônica (Okabe *et al.*, 1976). A dose de glutamina administrada foi de 1,5 g/kg por dia.

O mecanismo pelo qual a glutamina exerce esse efeito protetor e também coadjuvante no tratamento de úlcera parece estar relacionado com sua propriedade de gerar glutatona. A glutatona, que desempenha um papel importante nos sistemas celulares de defesa antioxidante, tanto endógena como exógena, é capaz de proteger a mucosa gástrica contra danos provocados pelo etanol ou pela aspirina (Takeuchi *et al.*, 1988). É sabido que em pacientes com úlcera péptica as concentrações de glutatona na mucosa gástrica estão diminuídas, debilitando, assim, os mecanismos de defesa (Hirokawa; Kawasaki, 1995). Portanto, a administração de glutamina e de outros precursores da glutatona tem se mostrado eficaz na prevenção de úlcera péptica (Hung; Neu, 1997).

A nutrição e a funcionalidade intestinal estão intimamente relacionadas. O principal papel do intestino é digerir e absorver os nutrientes. Conseqüentemente, enfermidades gastrintestinais resultam em má nutrição e em aumento da mortalidade e da morbidade. Por exemplo, vários estudos demonstraram que entre 50 e 70 % dos pacientes adultos com doença de Crohn, inflamação crônica do intestino delgado de etiologia ainda desconhecida, ficam abaixo do peso normal e 80 % destes ficam anêmicos (O'Keefe; Rosser, 1994). Por outro lado, a desnutrição corporal crônica debilita a digestão e absorção porque os alimentos e nutrientes, além de serem importantes para o desenvolvimento do intestino, também fornecem as moléculas necessárias para a síntese de enzimas digestivas e células absorptivas. A ausência de alimento resulta em atrofia da mucosa intestinal, diminuição da pro-

dução de enzimas digestivas, estase intestinal (perda de fluido intestinal) e aumento da população bacteriana. A combinação desses fatores prejudica a integridade da barreira intestinal, aumentando o risco de translocação bacteriana, colestase (interrupção no fluxo de bile), formação de cálculo biliar, disfunção hepática, má absorção de nutrientes e diarreia (O'Keefe, 1996).

Estudos recentes, entretanto, têm demonstrado que alguns nutrientes são mais efetivos que outros na prevenção destas modificações, embora nenhum nutriente isolado seja tão eficiente quanto o conjunto dos nutrientes que compõem a dieta. A partir dos estudos realizados por Windmeuller e Spaeth, em 1978, verificando que a glutamina, e não a glicose, era o principal substrato energético dos enterócitos, vários trabalhos científicos foram produzidos com o objetivo de desvendar o papel da glutamina neste tecido, bem como de testar suas possíveis aplicações terapêuticas.

Pacientes submetidos a cirurgias que permanecem por longos períodos sob nutrição parenteral total desenvolvem atrofia da mucosa intestinal. Essa atrofia se deve à falta de estímulo das vilosidades pelo alimento e, provavelmente, seria um resultado direto da deficiência em glutamina. Embora importante para a recuperação do paciente, a nutrição parenteral prolongada apresenta graves efeitos colaterais, tais como infecções, trombose, osteoporose, problemas hepáticos e renais (O'Keefe, 1996). A maioria das soluções parenterais totais disponíveis comercialmente não contém glutamina devido à sua instabilidade em soluções aquosas, sendo rapidamente convertida em amônia e carboxilato de pirrolidina. A adição de formas estáveis de glutamina a estas preparações reduz o processo de atrofia, ao mesmo tempo em que aumenta a síntese de enzimas digestivas (Platel *et al.*, 1991), além de elevar a taxa de crescimento e a capacidade absorptiva da mucosa intestinal (Burns *et al.*, 1992; Wirén *et al.*, 1995).

O grupo do Dr. Douglas Wilmore propôs um novo tratamento para indivíduos acometidos pela síndrome do intestino curto, baseado na administração de glutamina e hormônio de crescimento (Byrne *et*

al., 1995). A síndrome do intestino curto ocorre quando grandes segmentos do intestino delgado são removidos cirurgicamente. A redução da superfície absorptiva do intestino leva a estado de má absorção de fluidos, eletrólitos e outros nutrientes essenciais, provocando diarreia grave, desidratação e desnutrição progressiva (Dudrik *et al.*, 1991). A porção remanescente pode sofrer um processo de adaptação, que resulta na redução, ou até mesmo no desaparecimento, dos sintomas. Porém esta adaptação é gradual e depende de diversos fatores, desde o tamanho do segmento retirado até a idade e estado de saúde do paciente. Portanto, muitas vezes é necessário manter o paciente sob nutrição parenteral total (NPT) por longos períodos, com seus efeitos colaterais e custos elevados (Dudrik *et al.*, 1991; Gouttebel *et al.*, 1986).

Um novo tratamento foi proposto em 1995, num estudo que envolveu 47 pacientes com a síndrome do intestino curto dependentes de NPT por seis anos em média. Os pacientes foram internados e divididos em grupos que receberam hormônio de crescimento (0,14 mg/kg/d), glutamina (0,6 mg/kg/d), ou ambos, por um período de 4 semanas. Uma dieta modificada, rica em carboidratos complexos (60% do total de calorias) e pobre em gordura (20% do total de calorias), também foi fornecida. Após a alta, os pacientes continuaram se alimentando com a dieta modificada e glutamina (30 g por dia). A combinação do hormônio do crescimento com a glutamina promoveu recuperação de 40% no balanço nitrogenado e um decréscimo de 33% no volume das fezes, além de melhorar o balanço de sódio. O resultado mais expressivo foi o fato de 86% dos pacientes se tornarem livres da NPT (56%) ou terem sua necessidade bastante reduzida (30%) durante as quatro semanas de tratamento. O acompanhamento por um ano mostrou que 40% não mais necessitaram de NPT, 40% necessitaram de quantidades reduzidas e 20% precisaram tanto quanto antes do estudo. Os autores destacam o caso da paciente que ficou mais tempo sem NPT. Após 5 anos do tratamento, esta paciente engravidou; a gravidez e o parto transcorreram sem complicações e ela também amamentou o bebê. Estes eventos revelam a resistência da paciente a necessidades nutricionais extras.

A iniciativa de tratar indivíduos portadores da síndrome do intestino curto através da associação de um nutriente trófico (glutamina) e um fator de crescimento específico para estimular a funcionalidade do intestino tem sido bastante discutida (Kapadia, 1996; Sax, 1996). Scolapio e colaboradores (1997) reproduziram o estudo descrito anteriormente e não chegaram à mesma conclusão. Por esta razão, eles não recomendam o tratamento com hormônio de crescimento e glutamina para pacientes com síndrome do intestino curto e alertam para a necessidade de estudos mais cuidadosos antes que a nova terapia seja adotada.

Estudos preliminares de ação da glutamina em pacientes com doença de Crohn não foram conclusivos e, portanto, existe a necessidade de ensaios mais abrangentes para se estabelecer uma correlação positiva (Elia; Lunn, 1997). Entretanto, estudos em ratos, utilizando um modelo de colite induzida por ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS), mostraram que a dieta suplementada com 2% de glutamina proporcionou melhora dos parâmetros avaliados, tais como translocação bacteriana, concentrações séricas de IL-8 e TNF- α (mediadores do processo inflamatório) e análise histológica (Ameho *et al.*, 1997; Shinozaki *et al.*, 1997). Quando uma dose maior de glutamina é adicionada à dieta (4%), os resultados passam a ser conflitantes, variando de um resultado mais positivo (Ameho *et al.*, 1997) até o agravamento da inflamação (Shinozaki *et al.*, 1997). Por outro lado, a terapia com glutamina tem-se mostrado satisfatória em pacientes com inflamação crônica da bolsa ileal elaborada cirurgicamente, que atua como um reservatório em pacientes submetidos a colectomias. Num estudo preliminar, seis dos dez pacientes responderam bem ao tratamento com supositórios de glutamina (1 g duas vezes ao dia, durante 21 dias), sem recorrência dos sintomas uma semana após o tratamento (Wischmeyer *et al.*, 1993).

Terapias Anticâncer

Devido ao fato de a glutamina ser um substrato essencial ao crescimento de células em cultura, os médicos têm se mostrado resistentes à idéia de administrar glutamina a indivíduos com câncer, re-

ceando estimular o crescimento do tumor. Sabe-se que tumores malignos em estágios avançados provocam diminuição nas reservas de glutamina do tecido muscular. Com o crescimento, o tumor passa a consumir cada vez mais glutamina (Chen *et al.*, 1990; Jepson *et al.*, 1988). Existem evidências de correlação positiva entre a atividade da glutaminase e o volume tumoral e negativa entre o crescimento de hepatomas e a concentração intracelular de glutamina. Entretanto, experiências *in vivo* têm demonstrado que a administração de glutamina via oral ou intravenosa não acelera o crescimento de tumores (Fahr *et al.*, 1994).

Klimberg e colaboradores (1991, 1992) demonstraram, através de estudos com ratos implantados com sarcoma, que a glutamina não apenas aumentou a concentração intracelular do metotrexato, como também elevou o efeito tumoricida, evidenciado pela diminuição do volume tumoral. Experimentos subseqüentes determinaram as concentrações teciduais e tumorais de glutathione e, a partir daí, foram calculados os danos oxidativos através da relação entre glutathione reduzida e oxidada. Todos os tecidos do hospedeiro tiveram elevação significativa no teor de glutathione, enquanto que, no tecido tumoral, os teores foram significativamente menores. Houve, portanto, aumento nos danos oxidativos do tumor provocados pela quimioterapia, concomitante a proteção maior aos demais órgãos do hospedeiro (Rouse *et al.*, 1995).

A constatação de que a mucosa intestinal de indivíduos com câncer consome o dobro de glutamina, reduzindo drasticamente as concentrações séricas do aminoácido (Salloum *et al.*, 1991), impulsionou vários estudos envolvendo a administração oral de glutamina numa tentativa de amenizar os efeitos da quimioterapia sobre o intestino.

Em 1997 Muscaritoli e colaboradores administraram uma dose de 18 g de glutamina (6 g via oral, três vezes ao dia, durante as refeições) a 14 pacientes acometidos por leucemia mielocítica, a partir do terceiro dia de tratamento com quimioterápico. A terapia com o aminoácido não teve influencia significativa sobre a incidência de di-

arréia. Porém, a gravidade e a duração foram significativamente reduzidas; os pacientes suplementados com glutamina não tiveram diarreia grave. A necessidade da adoção de dieta parenteral também foi reduzida.

A administração oral de glutamina antes, durante e depois da quimioterapia é factível e está possivelmente associada à maior tolerância a tratamentos com agentes antineoplásicos. Contudo, a eficácia desse nutriente deve ainda ser confirmada por estudos mais abrangentes (Muscaritoli, 1997).

O fornecimento de glutamina também pode ser útil durante a radioterapia. Como a quimioterapia, o tratamento com radiação destrói, além das células tumorais, tecidos normais, especialmente aqueles que apresentam rápida renovação (“turnover”) tais como intestino e mucosa da boca e esôfago. Quando animais são submetidos a radiação abdominal (1000 cGy) há taxa de mortalidade de 50% após dez dias. A suplementação com glutamina pode converter este quadro para 100% de sobrevivência. Os ratos que receberam glutamina antes e depois da radiação apresentaram, em relação ao controle, maior número e tamanho da vilosidades intestinais (Klimberg *et al*, 1990).

Estudo mais prolongado foi desenvolvido por Jensen e colaboradores (1993) para avaliar os efeitos da glutamina sobre lesões no intestino delgado provocadas pela radioterapia. A dose administrada intragastricamente foi de 1g/kg por dia. Dois dias após o início do tratamento com glutamina, uma única dose de 2.000 rads foi aplicada. O grupo controle não recebeu a radiação, mas a dieta foi idêntica. Os ratos foram sacrificados dois meses após a irradiação, período em que a enteropatia provocada pela irradiação se estabiliza. As lesões crônicas provocadas pela radiação foram determinadas através de um índice baseado em oito parâmetros histopatológicos: ulcerações, atipia epitelial, engrossamento seroso, esclerose vascular, fibrose, engrossamento da parede do intestino, congestão linfática e ileíte cística profunda. Os índices obtidos para os animais tratados com glutamina foram similares àqueles não irradiados. Portanto, o tratamento com gluta-

mina pode acelerar o processo de cura do intestino irradiado e prevenir contra lesões, além de reduzir as complicações decorrentes da enteropatia causada pela irradiação.

Foi observado, inclusive, que a glutamina potencializada a radioterapia, elevando sua capacidade tumoricida. O mecanismo pelo qual o aminoácido exerce este efeito envolve a diminuição da concentração de glutatona tumoral, enquanto aumenta os teores deste metabólito no enterócito (Hong *et al.*, 1992; Klimberg; McClellan, 1996).

Em resumo, a glutamina torna as células tumorais mais sensíveis à quimioterapia e à radioterapia pela diminuição das concentrações intracelulares de glutatona. Ao mesmo tempo, a glutamina restaura as concentrações de glutatona dos demais tecidos do hospedeiro, diferentemente de outros antioxidantes que, ao contrário da glutamina, aumentam também a concentração de glutatona das células neoplásticas, aumentando a resistência do tumor à terapia. Esta característica leva à melhora no quadro geral do paciente e resulta numa diminuição dos índices de morbidade e mortalidade associados ao câncer e às terapias anticâncer (Klimberg; McClellan, 1996).

Queimaduras Extensas

Vítimas de queimadura extensas desenvolvem várias alterações patofisiológicas que incluem: a perda intensa de nitrogênio, a desnutrição, o aumento da taxa metabólica e deficiência imunológica. Estas alterações predispõem o organismo a infecções frequentes, além de prejudicar o processo de cicatrização, elevando o tempo de internação e a taxa de mortalidade (De-Souza, 1998). Esses pacientes necessitam, portanto, de um aporte nutricional rico em proteínas e energia, a fim de acelerar sua recuperação.

Embora eficazes, as dietas convencionais são limitadas e podem levar a deficiências específicas em certos órgãos ou tecidos. Portanto, a suplementação nutricional dessas dietas tem sido cada vez mais re-

comendada (Fürst, 1996). Em particular, a adição de glutamina a essas dietas passou a ser recomendada após a verificação experimental de que as concentrações plasmáticas de glutamina em pacientes queimados caem em cerca de 58% e permanecem baixas até pelo menos 21 dias após a injúria, afetando a funcionalidade das células do sistema imune (Parry Billings *et al.*, 1990). Ogle e colaboradores (1994) relataram aumento na capacidade bactericida de neutrófilos de indivíduos queimados e tratados com glutamina. Em nenhum dos estudos, entretanto, a glutamina foi suplementada aos pacientes. Na verdade, não há estudo sobre o efeito da suplementação de glutamina em pacientes injúria térmica. Portanto, os efeitos benéficos da glutamina, observados em outras patologias, tais como melhora no balanço nitrogenado, manutenção da funcionalidade do sistema imune e redução da incidência de infecções, assim como os efeitos prejudiciais que a queda das concentrações intracelulares deste aminoácido após a injúria térmica podem acarretar, ainda carecem de investigação.

Aids

Devido à importância da glutamina na resposta imune celular, existe a hipótese de que a suplementação com este aminoácido pode aumentar a sobrevivência de pacientes com Aids. A má absorção e a disfunção intestinal que ocorre nestes indivíduos em virtude desta doença também poderiam ser diminuídas pela suplementação com glutamina, preservando a integridade intestinal desses pacientes.

Na verdade, a glutamina é essencial para manter muitos dos processos metabólicos que são bastante afetados durante a infecção por HIV. Foi verificado que as concentrações intracelulares de glutamina caem drasticamente, mesmo em indivíduos assintomáticos, e as reservas de glutamina se esvaem. Como a demanda por glutamina cresce, a degradação muscular aumenta, numa tentativa de satisfazer as necessidades, resultando em atrofia muscular e perda de peso (Robinson *et al.*, 1992; Buhl *et al.*, 1989).

Quando a glutamina é fornecida como um suplemento a indivíduos HIV-positivos assintomáticos em uma dose de 20 g por dia durante 1 mês, as concentrações plasmáticas de glutamina permanecem baixas, sugerindo que a deficiência global de glutamina persiste apesar da suplementação (Robinson *et al.*, 1992; Young, *et al.*, 1992). Em pacientes sintomáticos, pode-se esperar que a demanda por glutamina seja muito maior do que 20 g/dia. Shabert; Wilmore (1996) acreditam que glutamina exógena deve ser administrada em quantidades suficientes para atender às necessidades metabólicas do trato gastrintestinal, células do sistema imune e para a biossíntese de glutatona. Desta forma, a disfunção destes tecidos poderia ser atenuada, as concentrações intramusculares de glutamina seriam restauradas e o estado de caquexia revertido. Além disso, a suplementação com glutamina deve ser considerada à luz de outros suplementos nutricionais. A infecção por HIV produz muitos radicais livres e tem sido associada à diminuição do conteúdo de selênio, ácido ascórbico, vitamina E e betacaroteno do organismo. Uma vez que o sistema antioxidante do organismo atua de forma sinérgica, a glutamina em conjunto com substâncias antioxidantes poderia melhorar, de maneira mais eficiente, o estado nutricional dos aidéticos (Shabert; Wilmore, 1996).

Conclusão

Com o avanço do nosso conhecimento em ciências médicas e nutricionais, as dietas elaboradas para atender necessidades específicas de determinados pacientes ganham importância cada vez maior. O uso de combinações de nutrientes com atividade farmacológica, os chamados “nutracêuticos”, é uma nova área de pesquisa e tem apresentado resultados promissores. Aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas, entre outros nutrientes, estão sendo utilizados não só para corrigir eventual deficiência específica, mas também para melhorar estados clínicos e metabólicos de determinadas patologias.

Preparações suplementadas com glutamina vêm sendo utilizadas com maior frequência especialmente após a aprovação de seu uso por parte dos órgãos de vigilância sanitária de diversos países, incluindo os EUA e Europa (Wilmore, 1997), baseado em estudos que atestaram a segurança de sua administração e a isentaram de efeitos tóxicos, exceto em indivíduos com alguma desordem hepática grave (Ziegler *et al.*, 1990). A questão agora é determinar, através das evidências proporcionadas pelos estudos clínicos, qual grupo de pacientes se beneficiaria deste avanço científico. A princípio, todos os estados catabólicos que levam a perda significativa de massa muscular e de diminuição nas concentrações intracelulares de glutamina, caracterizando um estado de deficiência, são passíveis de receberem suplementação com este aminoácido, concomitante ao tratamento indicado para cada patologia. Sua aplicação diversifica-se desde criança portadoras de distrofia muscular de Duchenne, pois parece preservar a massa muscular por um período maior (Hankard *et al.*, 1998), até a pacientes extremamente críticos, os quais mostraram aumento da taxa de sobrevivência de 43% para 67% em 6 meses de tratamento (Griffiths *et al.*, 1997).

Grande número de trabalhos foi produzido nos últimos anos mostrando os mecanismos bioquímicos e funções fisiológicas exercidos direta ou indiretamente pela glutamina. Acredita-se, entretanto, que a glutamina possa estar associada a mecanismos regulatórios mais globais, tais como modificações da resposta inflamatória endógena. Os mecanismos envolvidos nesses efeitos contudo permanecem desconhecidos.

Bibliografia

AMEHO, C. K; ADJEL, A. A.; HARRISON, E. K.; TAKESHITA, K.; MORIOKA, T.; ARAKAKI, Y.; ITO, E.; SUZUKI, I.; KULKARNI, D. A.; KAWAJIRI, A.; YAMAMOTO, S. *Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumor necrosis factor a production in trinitrobenzenesulfonic acid induced colitis*. Gut, v. 41, p. 487-493,1997.

BUHL, R.; JAFE, H.A.; HOLROYD, K.J.; MASTRANGELI, A.; SALTINI, C.; CANTIN, A. M.; CRYSTAL, R. G. *Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals*. Lancet, v. 2, p. 1294-1298, 1989.

BURKE, D.J.; ALVERDY, J. C.; AOYS, E.; MOSS, G. S. *Glutamine-supplemented TPN improves gut immune function*. Arch. Surg. v. 124, p. 1396-1399, 1989.

BURNS, J.; O'KEEFE, S. J. D.; FLEMING, C. R. *Home parenteral nutrition – a three-year analysis*. J. Parenter: Enteral. Nutr., v. 16, p. 327-332, 1992.

BYRNE, T. A.; PERSINGER, R. L.; YOUNG, L. S.; ZIEGLER, T. R.; WILMORE, D. W. *A new treatment for patients with short-bowel syndrome*. Ann. Surg., v. 222, p. 243-255, 1995.

CHEN, M. K.; AUSTGEN, T. R.; KLIMBERG, V. S. *Tumor glutamine use exceeds intestinal glutamine use in cachectic tumor-bearing rats*. Surg. Forum, v.1, p. 12-14. 1990.

CHESNEY, R. W.; HELMS, R. A.; CHRISTENSEN, M.; BUDREAU, A. M.; HAN, X.; STURMAN, A. *The role of taurine in infant nutrition*. Adv. Exp. Med. Biol., v. 442, p. 463-476, 1998.

CHIPPONI, X. J.; BLEIER, J. C.; SANTI, M. T.; RUDMAN, D. *Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients*. Am. J. Clin. Nutr., v. 35, p.1112-1116, 1982.

DE-SOUZA, D. A.; GREENE, L. J. *Pharmacological nutrition after burn injury*. J. Nutr., v.128, p. 797-803, 1998.

DUDRYCK, S. J.; LAFITI, R.; FOSNOCHT, D. E. *Management of the sort bowel syndrome*. Surg Clin North Am, v.71, p. 625-643,1991.

ELIA, M.; LUNN, P. G. *The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man*. Nutrition, v.13, p. 743-747,1997.

FAHR, M.; KORNBLUTH, J.; BLOSSOM, S.; SCHAEFFER, R.; KLIMBERG, V. S. *Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth*. J. Parenter. Enteral. Nutr., v.18, p. 471-476, 1994.

FÜRST, P. *New Strategies in clinical nutrition*. Perit. Dial. Inter., v.16, p. S28-S35, 1996.

GOUTTEBEL, M. C.; SAINT-AUBERT, B.; ASTRE, C.; JOYEUX, H. *Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome*. Dig.Dis. Sci., v.31, p. 718-723, 1986.

GRIFFITHS, R. D.; JONES, C.; PALMER, T. E. A. *Six month outcome of critically ill patients given glutamina supplemented parenteral nutrition*. Nutrition, v. 13, p. 295-302, 1997.

HANKARD, R. G.; HAMMOND, D.; HAYMOND, M. W.; DARMAUN, D. *Oral glutamine slows down whole body protein breakdown in duchenne muscular dystrophy*. *Pediatr. Res.*, v. 43, p. 222-226, 1998.

HALL, J. C.; HEEL, K.; McCAULEY, R. *Glutamine*. *British J. Surg.*, v.89, p. 05-312, 1996.

HIROKAWA, K.; KAWASAKI, H. *Changes in glutathione in gastric mucosa of gastric ulcer patients*. *Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol.*, v.88, p. 163-167, 1995.

HONG, R.; ROUNDS, J.; HELTON, W. *Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury*. *Ann. Surg.*, v.215, p. 114-118, 1992.

HUNG, C. R.; NEU, S. L. *Acid-induced gastric damage in rats is aggravated by starvation and prevented by several nutrients*. *J. Nutr.*, v.127, p. 630-636, 1997.

JENSEN, J.; SCHAEFER, R.; NWOKEDI, E.; BEVANS, D. W.; BAKER, M. L.; PAPPAS, A. A.; KLIMBERG, V. S.; WESTBROOK, K. C. *Dietary glutamine prevents chronic radiation enteropathy*. *Ann. Surg. Oncol.*, v.1, p. 157-163, 1993.

JEPSON, M. M.; BATES, P.; BROADBENT, P.; PELL, J. M.; MILLWARD, D. J. *Relationship between glutamine concentration and protein synthesis in rat skeletal muscle*. *Am. J. Physiol.*, v.255, p. 166-172, 1988.

KAPADIA, C. R. *The short-bowel syndrome: new vistas*. *Gastroenterology*, v.110, p. 1318-1319, 1996.

KIRK, S. J.; BARBUL A. *Role of arginina in trauma, sepsis and immunity*. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, v.14, p. 226S-229S, 1990.

KLIMBERG, V. S.; MCCLELLAN, J. L.; CLAUDE, H. *Glutamine, cancer, and its therapy*. *J. Surg*, v.172, p. 418-424, 1996.

KLIMBERG, V. S.; NWOKEDI, E.; HUTCHINS, L. F.; PAPPAS, A. A.; LANG, N. P.; BROADWATER, J. R.; READ, R. C.; WESTBROOK, K. C. *Does glutamine facilitate chemotherapy while reducing its toxicity?* *Surg. Forum*, v.42, p. 16-18, 1991.

KLIMBERG, V. S.; PAPPAS, A. A.; NWOKEDI, E.; LANG, N. P.; BROADWATER, J. R.; WESTBROOK, K. C.; JENSER, J. C. *Effect of supplemental dietary glutamine on methotrexate concentrations in tumors*. *Arch. Surg.*, v.127, p. 1317-1320, 1992.

KLIMBERG, V. S.; SOUBA, W. W.; DOLSON, D. J.; SALLOUM, R. M.; HAUTAMAKE, R. D.; PLOMLEY, D. A.; MENDENHALL, W. M.; BAVA, F. J.; KHAN, S. R.; HACKETT, R. L. *Prophylatic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury*. *Câncer*, v.66, p. 62-68, 1990.

LACEY, J. M.; WILMORE, D. W. *Is glutamine conditionally essential amino acid?* Nutr. Rev., v.48, p. 297-309, 1990.

McNURLAN, M. A., GARLICK, P. J. *Protein and amino acid nutritional support.* Crit. Care Clin., v.11, p. 635-651, 1995.

MUSCARITOLE, M.; MICOZZI, A.; CONVERSANO, L.; MARTINO, P.; PETTI, M. C.; CASCINO, A.; ROSSIFANELLI, F. *Oral glutamine in the prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity.* Eur. J. Cancer, v.33, p. 319-320, 1997.

O'KEEFE, S. J. D.; ROSSER, B. G. Nutrition and gastroenterology. In: GITNICK, G. ed. *Current Gastroenterology*, St Louis: Mosby Year Book, 1994. p. 237-60.

O'KEEFE, S. J. D. *Nutrition and gastrointestinal disease.* Scand. J. Gastroenterol, v.220, p. 52-59, 1996.

OGLE, C. K.; OGLE, J. D.; MAO, J. X.; SIMON, J.; NOEL, J. G.; LI, B. G.; ALEXANDER, J. W. *Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils.* J. Parenter. Enteral, v.18, p. 128-133, 1994.

OKABE, S.; TAKEUCHI, K.; HONDA, K.; TAKAGI, K. *Effects of acetylsalicylic acid (ASA), ASA plus L-glutamine and L-glutamine on healing of chronic gastric ulcer in the rat.* Digestion, v.14, p. 85-88, 1976.

PADOVESE, R.; LIMA, M. R.; MARTINS, A. K. A.; GUIMARÃES, A. R. P. *Glutamina: um aminoácido "condicionalmente essencial"* LAES & HAES 1999.

PARRY-BILLINGS, M.; EVANS, J.; CALDER, P. C.; NEWSHOLME, E. A. *Does glutamine contribute to immunosuppression in major burns?* Lancet, v.336, p. 523-525, 1990.

PLATEL, C.; McCAULEY, R.; McCULLOCH, R.; HALL, J. C. *Influence of glutamine and branched chain amino acids on the jejunal atrophy associated with parenteral nutrition.* J. Gastroenterol. Hepatol., v.6, p. 345-349, 1991.

ROBINSON, M. K.; HONG, R. W.; WILMORE, D. W. *Glutathione deficiency and HIV infection.* Letter to the editor. Lancet, v.339, p. 1603-1604, 1992.

ROUSE, K.; NWOKEDI, E.; WOODIFF, J.; EPSTEIN, J.; KLIMBERG, V. S. *Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism.* Ann.Surg., v.221, p. 420-426, 1995.

RUDMAN, D. Cysteine and tyrosine requirements during the nutritional repletion of cirrhotic patients. In: BLACKBURN, G. L.; GRANT, J. P.; YOUNG, U. R. (eds.). *Amino acids: metabolismo and medical application.* Littleton: PSG Publishing, 1983. p. 484-496.

SALLOUM, R. M.; COPELAND, E. M.; BLAND, K. I.; SOUBA, W. W. *Selective stimulation of brush border glutamine transport in the tumor-bearing rat*. J. Sug. Res., v.50, p. 391-397, 1991.

SAX, H. C. *New treatment for patients with short-bowel syndrome: growth hormone, glutamine and a modified diet*. J. Parenter. Enteral Nutr., v.20, p. 375-376, 1996.

SCOLAPIO, J. S.; CAMILLERI, M.; FLEMING, C. R.; OENNING, L. V.; BURTON, D. D.; SEBO, T. J.; BATTIS, K. P.; KELLY, D. G. *Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study*. Gastroenterology, v.113, p. 1074-1081, 1997.

SHABERT, J. K.; WILMORE, D. W. *Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting*. Medical Hypothesis, v.46, p. 252-256, 1996.

SHINOZAKI, M.; SAITO, H.; MUTO, T. *Excess glutamine exacerbates trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats*. Dis. Colon. Rectum., v.40, p. S59-S63, 1997.

SHIVE, W.; SNIDER, R. N.; DUBILIER, B.; RUDE, J. C.; CLARK, G. E.; RAVEL, J. O. *Glutamine treatment of peptic ulcer*. J. Med. Nov., v. 840, 1957.

STEGINIK, L. D.; DEN BESTEN, L. *Synthesis of cysteine from methionine in normal adult subjects: effect of route of alimentation*. Science, v.178, p. 514-516, 1972.

STEHLE, P.; ZANDER, J.; MERTES, N.; ALBERTS, M.; PUCHSTEN, C.; LAWIN, P.; FÜRST, P. *Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery*. Lancet, v.1, p. 231-233, 1989.

TAKEUCHI, K.; OKADA, M.; NIDA, H.; OKABE, S. *Role of SH in mucosal injury caused by ethanol: relation to the micropermeability, gastric motility and cytoprotection*. J. Pharmacol. Experiment. Ther., v. 248, p. 836-841, 1988.

TANAKA, H.; KIYOHARA, A.; ORIMA, H.; SUZUKI, Y.; TAKAGI, K.; OKABE, S. *Influence of L-glutamine on aspirine-induced gastric lesions and absorption as well as antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory effects of aspirin in rats and mice*. Jpn. J. Pharmacol., v.24, p. 903-910, 1974.

WILMORE, D. W. *Glutamine saves lives! What does it mean?* Nutrition, v. 13, p. 375-376, 1997.

WINDMUELLER, H. G.; SPAETH, A. E. *Identification of ketone in bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for post-absorptive rate small intestine*. J. Biochen., v.253, p. 69-76, 1978

WIRÉN, M.; MAGNUSSON, K. E.; LARSSON, J. *Enteral glutamine increases growth and absorptive capacity of intestinal mucosa in the malnourished rat.* Scand. J. Gastroenterol, v.30, p. 146-152, 1995.

WISCHEMEYER, P.; PEMBERTON, J. H.; PHILLIPS, S. F. *Chronic pouchitis after ileal pouch anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study.* Mayo Clin. Proc., v.68, p. 978-985, 1993.

YOUNG, L. C.; GATZEN, C.; WILMORE, K.; WILMORE, D. W. *Glutamine (Gln) supplementation fails to increase plasma Gln levels in asymptomatic HIV+individuals.* JADA, v.92, p. A-88, 1992.

ZIEGLER, T. R.; BENFELL, K.; SMITH, R. J.; YOUNG, L. S.; BROWN, E.; FERRARI-BALIVEIRA, E. *Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans.* J. Parenter. Enteral. Nut., v. 14, p. 137S-146S, 1990.