

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**MECANISMOS DE AÇÃO DA GLUTAMINA NO MANEJO DE DOENÇAS  
INTESTINAIS**

**Felipe Puccinelli Caxeta**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Carla Taddei

São Paulo

2024

## SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL E MÉTODOS	8
4. DISCUSSÃO	11
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS	33

## RESUMO

PUCCINELLI CAXETA, FPC. **Mecanismos de ação da glutamina no manejo de doenças intestinais**. 2024. 37 páginas.

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano 2024

Palavras-chave: Glutamina, Saúde Intestinal, Suplementação, Fisiologia Gastrointestinal.

A glutamina é um aminoácido crucial para o metabolismo humano e a função imunológica, sendo um dos mais abundantes no corpo. Ela mantém a integridade da mucosa intestinal, modula respostas inflamatórias e fornece energia para células intestinais, especialmente em situações de estresse metabólico, como sepse, trauma e grandes cirurgias. A glutamina tem potencial terapêutico para doenças gastrointestinais devido às suas múltiplas funções.

Esse aminoácido é responsável por preservar a mucosa intestinal, promovendo a biossíntese de nucleotídeos, regulando o metabolismo energético e apoiando a imunidade. Sua suplementação pode aumentar os níveis de glutathione, um antioxidante, e estimular a síntese proteica da mucosa. Além disso, a glutamina é fonte de energia para enterócitos, essenciais para a saúde intestinal.

Ela pode modular a microbiota intestinal, influenciando a função imunológica e a barreira intestinal. Durante estresse metabólico grave, como sepse e câncer, as reservas de glutamina podem se esgotar, destacando sua importância. No entanto, células cancerígenas também utilizam glutamina, e transportadores como o SLC1A5 são estudados como alvos terapêuticos. Este estudo teve como objetivo realizar uma análise de literatura sobre o papel da glutamina na saúde intestinal. Para alcançar esse objetivo, foram pesquisados os temas "glutamina", "glutamina no manejo de doenças intestinais" e "glutamina e ação intestinal" nas bases de dados PubMed, SCieLO e Google Acadêmico. A partir dessas pesquisas, buscou-se reunir e analisar informações relevantes que pudessem contribuir para uma compreensão mais aprofundada das funções e benefícios da glutamina no contexto da saúde e tratamento de doenças intestinais.

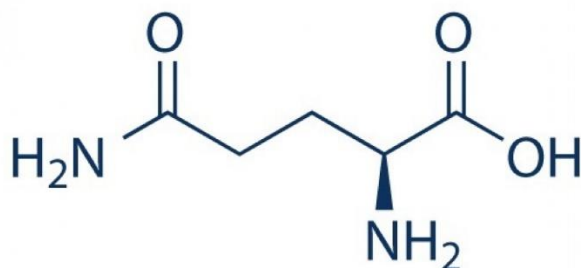
Os trabalhos mostram que a suplementação de glutamina em doenças intestinais mostram resultados variados, indicando a necessidade de mais pesquisas

para estabelecer protocolos clínicos precisos. Enquanto alguns estudos sugerem benefícios na redução da inflamação e cicatrização, outros apresentam resultados neutros ou contraditórios.

Para otimizar o uso terapêutico da glutamina, são necessários estudos controlados que determinem a dosagem ideal, duração do tratamento e identifiquem os pacientes que mais se beneficiariam. A complexidade das interações entre glutamina, microbiota intestinal e sistema imunológico deve ser explorada para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. Desta forma, pode-se concluir com essa revisão de literatura que a glutamina tem potencial significativo para a saúde intestinal e como terapia complementar, mas seu uso clínico deve ser baseado em evidências sólidas e personalizado.

## 1. INTRODUÇÃO

A glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial, ocupa uma posição de destaque no panorama metabólico humano, sobretudo devido ao seu papel imunomodulador e à sua prevalência como aminoácido livre no organismo. Um aminoácido condicionalmente essencial é uma substância orgânica fundamental para a síntese de proteínas no organismo humano, cuja necessidade pode variar de acordo com condições fisiológicas específicas ou estados patológicos. Embora seja produzido endogenamente em certas circunstâncias, sua ingestão através da dieta pode tornar-se crucial para sustentar processos metabólicos e promover a saúde celular. Este tipo de aminoácido exemplifica a complexidade das necessidades nutricionais humanas, requerendo uma abordagem individualizada para garantir o suprimento adequado em diferentes contextos de saúde e desenvolvimento. (1,2)



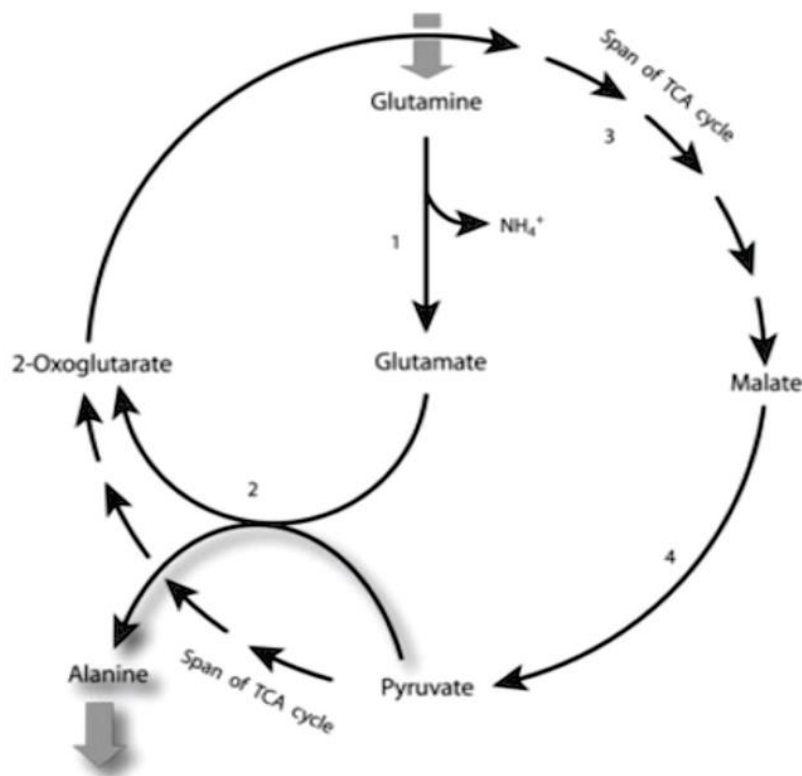
*Figura 1. Molécula da Glutamina*

Fonte: Molécula desenhada usando o Software ChemDraw

Reconhecida por uma gama diversificada de funções biológicas, que vão desde a proliferação celular, até a manutenção do equilíbrio ácido-base, a glutamina emerge como uma entidade crítica para a saúde e o funcionamento adequado de diversos órgãos e sistemas fisiológicos. Seus efeitos benéficos foram investigados, revelando mecanismos intrincados que sustentam sua influência protetora em várias condições patológicas, particularmente em relação à fisiologia intestinal e ao manejo de doenças gastrointestinais.(3)

O entendimento dos mecanismos subjacentes aos efeitos da glutamina tem revelado sua capacidade de preservar a integridade da mucosa intestinal, modular

respostas inflamatórias, promover biossíntese de nucleotídeos, regular o metabolismo energético e fortalecer a imunidade. Além disso, estudos sobre o metabolismo do nitrogênio em bactérias entéricas destacaram o papel do glutamato, sugerindo uma interação importante entre a glutamina e a composição da microbiota intestinal.(4,5)

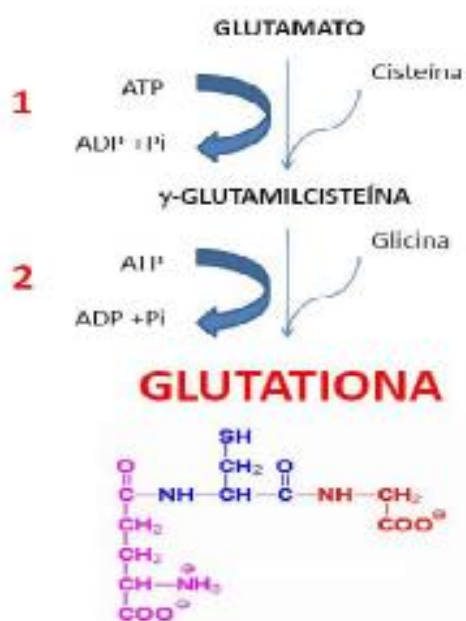


*Figura 2. Metabolismo da glutamina no intestino.* 1 – Glutaminase fosfato dependente; 2- Alanina aminotransferase; 3- reações do ciclo TCA; 4- Enzima málica NADP+-dependente. Fonte: Adaptado de Newsholme, 2003

A plasticidade da microbiota intestinal, caracterizada pela sua capacidade de responder dinamicamente aos hábitos alimentares e outros estímulos ambientais, destaca o potencial de aminoácidos funcionais, como a glutamina, em modular as interações entre o sistema imunológico e a barreira intestinal. Estes aminoácidos, por meio da regulação de vias metabólicas chave e do crosstalk com receptores e ligantes específicos, emergem como elementos cruciais na promoção da saúde intestinal e imunológica. (4,6)

A suplementação de L-glutamina tem sido associada ao aumento dos níveis de glutathiona mucosa e plasmática (GSH). A glutathiona é um pequeno peptídeo composto pelos aminoácidos ácido glutâmico, cisteína e glicina, desempenhando funções essenciais na proteção antioxidante e na regulação do metabolismo celular. Sua síntese ocorre dentro das células por meio de enzimas específicas que utilizam esses aminoácidos como precursores. Após sua formação, a glutathiona é distribuída por

diversos compartimentos celulares, incluindo o citoplasma, mitocôndrias e núcleo. A forma reduzida, conhecida como GSH, é a variante predominante e atua como um dos principais antioxidantes naturais, combatendo espécies reativas de oxigênio e mitigando danos oxidativos. Além de seu papel antioxidante, a glutathiona desempenha um papel crucial na desintoxicação de substâncias estranhas ao organismo e na regulação do sistema imunológico, contribuindo para a manutenção da homeostase celular. (4,7)



*Figura 2. Síntese de GSH* - A síntese da glutathiona ocorre em duas etapas sequenciais. Primeiramente, a γ-glutamylcisteína sintetase (GCS), também conhecida como glutamato cisteína ligase, utiliza glutamato e cisteína como substratos para formar o dipeptídeo γ-GluCys. Em seguida, esse dipeptídeo combina-se com glicina em uma reação catalisada pela glutathiona sintetase (GS), resultando na formação de GSH. Ambas as enzimas requerem adenosina trifosfato (ATP) como co-substrato. O nível intracelular de GSH é regulado por retroalimentação negativa, onde a atividade da GCS é inibida pelo produto final, γ-GluCys. Esse mecanismo assegura um equilíbrio entre a síntese e o consumo de GSH dentro da célula. (7)

Fonte: Adaptado de Misra, I., Griffith, O. W. (1998)

O uso de glutamina enteral também tem mostrado estimular a síntese proteica da mucosa durante episódios de sepse, reduzindo a proteólise dependente da ubiquitina e melhorando o equilíbrio proteico intestinal. O mecanismo subjacente à proteção da mucosa intestinal, resultante da suplementação oral de glutamina em

condições como fome, estresse, trauma e radiação, envolve um aumento na taxa de síntese proteica e uma redução na proteólise. Além disso, a glutamina serve como uma importante fonte de energia para a proliferação e diferenciação das células epiteliais intestinais. Portanto, a suplementação dietética de glutamina é considerada benéfica não apenas para a manutenção da morfologia normal das vilosidades intestinais, mas também para o ganho médio diário de peso corporal. Esses achados destacam a importância da glutamina na proteção e regeneração da mucosa intestinal em condições adversas.(4)

Apesar de desempenhar múltiplas funções vitais no organismo e ser o aminoácido mais abundante, a glutamina frequentemente se esgota das reservas musculares em situações de estresse metabólico grave, como sepse, câncer e cirurgias de grande porte. Além disso, a glutamina é reconhecida por seu papel importante na tumorigênese, sendo considerada uma parte crucial da reprogramação metabólica nos tumores. Tal reprogramação do metabolismo da glutamina é entendida por ter efeitos pleiotrópicos nas funções celulares, incluindo síntese de macromoléculas, geração de energia, controle do equilíbrio das espécies reativas de oxigênio (ROS) e manutenção de um ambiente antitumoral. (3,4)

Sabe-se que determinadas células tumorais têm um alto consumo de glutamina para suprir suas necessidades metabólicas específicas. Essas células cancerosas têm a capacidade de transportar glutamina para o interior das células por meio de transportadores específicos, como o transportador de aminoácidos neutros da família 1, membro 5 (SLC1A5), também conhecido como alanina, serina, transportador 2 que tem afinidade por cisteína (ASCT2). Esses processos metabólicos têm sido objeto de estudo e são considerados fundamentais para compreender a fisiopatologia do câncer.(4,8)

Neste contexto, este artigo se propõe a revisar os mecanismos de ação da glutamina, seu papel na fisiologia intestinal e sua relevância no manejo de doenças gastrointestinais, destacando sua interação com a microbiota intestinal e seu potencial como alvo terapêutico promissor.



## **2. OBJETIVOS**

Com o objetivo de destacar uma possível relevância terapêutica na aplicação da glutamina no manejo de doenças intestinais este artigo visa realizar uma revisão abrangente da literatura científica acerca da glutamina, explorando sua importância no contexto do manejo de doenças intestinais e sua influência em uma variedade de processos metabólicos cruciais para a saúde humana. O objetivo primordial é investigar os diversos mecanismos de ação atribuídos à glutamina, assim como analisar os resultados de estudos que investigaram sua aplicação terapêutica em condições patológicas intestinais. A revisão será conduzida de forma a identificar lacunas no conhecimento atual, destacar informações relevantes já exploradas, e fornecer uma visão crítica e atualizada sobre o tema em discussão.

Além disso, pretendemos aprofundar nossa compreensão sobre a relação entre os efeitos observados da suplementação de glutamina e os mecanismos bioquímicos subjacentes que ocorrem no intestino. Especificamente, destacaremos a influência da microbiota intestinal na absorção e metabolismo da glutamina, proporcionando uma visão mais integrada do papel desse aminoácido na fisiologia gastrointestinal.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

Para realizar uma revisão abrangente sobre a influência da glutamina no manejo de doenças intestinais, Inicialmente foi conduzida uma pesquisa minuciosa em bases de dados acadêmicas renomadas, tais como PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizaremos uma combinação de palavras-chave relevantes, como "glutamina", "doenças intestinais", "inflamação intestinal", "funções imunológicas da glutamina" e "glutamina e intestino", entre outras, para garantir a abrangência da busca.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos com clareza no projeto inicial. Foram considerados para inclusão estudos que investigavam especificamente o papel da glutamina no manejo de doenças intestinais, desde que fossem conduzidos em seres humanos e estivessem disponíveis em inglês ou português.

Além disso, foram excluídos estudos que aprofundassem em relações moleculares muito específicas, e os que não abordem diretamente a relação entre glutamina e saúde, bem como com metodologia inadequada ou dados duplicados. Não foram excluídos estudos que abordassem o papel da glutamina no manejo de outras

doenças, ou diversas aplicações, uma vez que o autor do estudo julgou que as informações eram relevantes na compressão a função geral do aminoácido, e reconhecimento da relevância de suas múltiplas funções.

Inicialmente esse trabalho foi desenvolvido a partir da reunião, leitura, e compreensão de 40 artigos científicos, tendo sido filtrados aqueles com conteúdo de maior relevância para o tema de pesquisa proposto, escolhidos para referências. Ao final da fase de seleção do conteúdo, 23 artigos haviam sido selecionados para guiar essa revisão de literatura.

Após a seleção dos estudos pertinentes, foram extraídos dados relevantes de cada um, como autor, ano de publicação, tipo de estudo, população estudada, intervenção com glutamina, desfechos avaliados e principais conclusões. Esses dados foram comparados e submetidos a uma análise crítica, avaliando a qualidade metodológica, os resultados obtidos e as conclusões dos estudos incluídos. Os resultados foram agrupados, comparados e sintetizados de forma clara e organizada, destacando padrões, tendências e eventuais controvérsias na literatura.

Apesar da necessidade de buscar publicações atuais para avaliar as aplicações e descobertas mais recentes em relação à influência da glutamina no manejo de doenças intestinais, o autor desse estudo considerou necessária a consulta a materiais com os autores relevantes no meio científico por publicações importantes para o tema, o que nos levou a incluir algumas referências antigas, entretanto de relevância considerada essencial, nesse artigo.

A discussão e interpretação dos resultados serão fundamentadas na fisiopatologia das doenças intestinais e no mecanismo de ação da glutamina. Foram exploradas as possíveis implicações clínicas dos achados, incluindo o potencial papel da glutamina como agente terapêutico adjuvante no manejo dessas doenças.

Finalmente, as principais descobertas da revisão serão resumidas nas conclusões, destacando a evidência atual sobre a influência da glutamina no manejo de doenças intestinais.

Serão fornecidas recomendações práticas para profissionais de saúde com base nos resultados apresentados. Além disso, será reconhecida a importância de pesquisas adicionais para esclarecer questões em aberto.

Todas as fontes de informação utilizadas serão listadas nas referências bibliográficas, seguindo as diretrizes de citação do estilo adotado. Essa metodologia proporciona uma estrutura abrangente para conduzir uma revisão de literatura significativa e informativa sobre esse tema crucial.

#### 4. DISCUSSÃO

A glutamina tem demonstrado efeitos benéficos na redução dos sintomas de distúrbios inflamatórios e proteção contra o estresse oxidativo.(3,8) Ela é conhecida por sua capacidade de ajudar na proteção e regeneração da mucosa intestinal e por ter uma influência significativa no sistema imunológico. Estudos recentes exploraram a aplicação da glutamina no manejo de doenças gastrointestinais, destacando sua importância em várias condições patológicas, como doenças inflamatórias intestinais, sepse e câncer.(9,10)

A pesquisa sugere que a glutamina pode proteger contra os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo porque é precursora da glutatona, um importante antioxidante endógeno. Este papel antioxidante é crucial, pois o estresse oxidativo pode levar à inflamação e danos celulares. A glutatona, por sua vez, contribui para a defesa celular, combatendo radicais livres e reduzindo a incidência de lesões no tecido intestinal (6-8).

Além disso, a glutamina pode estimular a produção de proteínas essenciais para a integridade da mucosa intestinal e reduzir a proteólise, um processo de degradação proteica que ocorre durante o estresse metabólico. Por exemplo, estudos mostram que a suplementação de glutamina pode estimular a síntese de proteínas na mucosa durante a sepse, reduzindo a proteólise dependente de ubiquitina e melhorando o equilíbrio proteico intestinal. A glutamina também serve como fonte de energia para a proliferação e diferenciação de enterócitos, as células que compõem o revestimento intestinal (6,11)

Em condições de inflamação crônica, como na doença de Crohn e na colite ulcerativa, a glutamina pode ajudar a reduzir a inflamação e promover a cicatrização da mucosa. (12,13). Em ensaios clínicos, pacientes que receberam suplementação de glutamina apresentaram uma redução na permeabilidade intestinal e melhorias na morfologia da mucosa. No entanto, nem todos os estudos tiveram resultados consistentes, com algumas variações atribuídas a diferenças na dosagem, duração do tratamento e características dos participantes.

Além disso, a influência da glutamina na fisiologia intestinal vai além do contexto imunológico e antioxidante. Ela pode regular vias metabólicas chave e interagir com receptores específicos, o que a torna fundamental para a saúde intestinal. A plasticidade da microbiota intestinal, a capacidade de responder a estímulos alimentares e ambientais, sugere que a glutamina pode ser um modulador importante dessas interações, promovendo um ambiente intestinal saudável (2, 4, 7).

O impacto da glutamina no sistema imunológico também é substancial. Ela é necessária para a função e crescimento de linfócitos e outros componentes do sistema imunológico. Durante o estresse metabólico, como em casos de sepse ou trauma, os estoques musculares de glutamina podem ser rapidamente esgotados, aumentando a necessidade de suplementação para apoiar a função imunológica e a integridade intestinal (1, 7, 14).

#### **4.1 Função antioxidante**

A glutamina desempenha um papel crucial no funcionamento do organismo, fornecendo combustível para células de rápida divisão, como linfócitos, enterócitos e células epiteliais intestinais. Representa um aminácido fundamental para manter a integridade da barreira intestinal e funciona como precursor da glutathione, um antioxidante endógeno que protege as células contra danos oxidativos. Além disso, serve como mediadora na formação de mucina e na manutenção da integridade da superfície intestinal, promovendo a síntese de importantes componentes como N-acetilglucosamina e N-acetilgalactosamina.

Um dos principais benefícios da glutamina é sua capacidade de atuar como precursora da glutathione, um antioxidante essencial para proteger as células contra o estresse oxidativo. A glutathione neutraliza radicais livres, reduzindo a inflamação e prevenindo danos ao tecido intestinal. Esse papel antioxidante é particularmente importante em condições que causam alto estresse oxidativo, como trauma, sepse e grandes cirurgias. A suplementação de glutamina, ao aumentar os níveis de glutathione, pode, portanto, ter um efeito protetor em tais cenários (6-8).

Em doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, a glutamina pode exercer um efeito anti-inflamatório e promover a cicatrização

da mucosa. Estudos clínicos sugerem que a suplementação de glutamina pode reduzir a inflamação, melhorar a morfologia intestinal e diminuir a permeabilidade do intestino. No entanto, a evidência ainda é mista, com alguns estudos relatando benefícios significativos e outros mostrando resultados neutros ou contraditórios. As diferenças nos protocolos de dosagem, duração do tratamento e características dos participantes podem explicar essa variabilidade (7, 9).

No entanto, o uso terapêutico da glutamina deve ser cuidadosamente avaliado, especialmente em pacientes com condições como câncer, uma vez que células tumorais podem usar a glutamina para sustentar seu crescimento. Transportadores específicos, como o SLC1A5, têm sido estudados como alvos terapêuticos para inibir a absorção excessiva de glutamina por células cancerosas.

Estudos recentes avaliados nesse artigo, destacaram o potencial da glutamina no manejo de distúrbios inflamatórios e no combate ao estresse oxidativo, com aplicações que vão desde a manutenção da integridade da mucosa intestinal até a proteção contra danos celulares, no entanto, não houve consenso entre os autores quanto à posologia precisa recomendada para ajudar em cada condição de saúde específica, o que dificulta sua aplicação clínica.

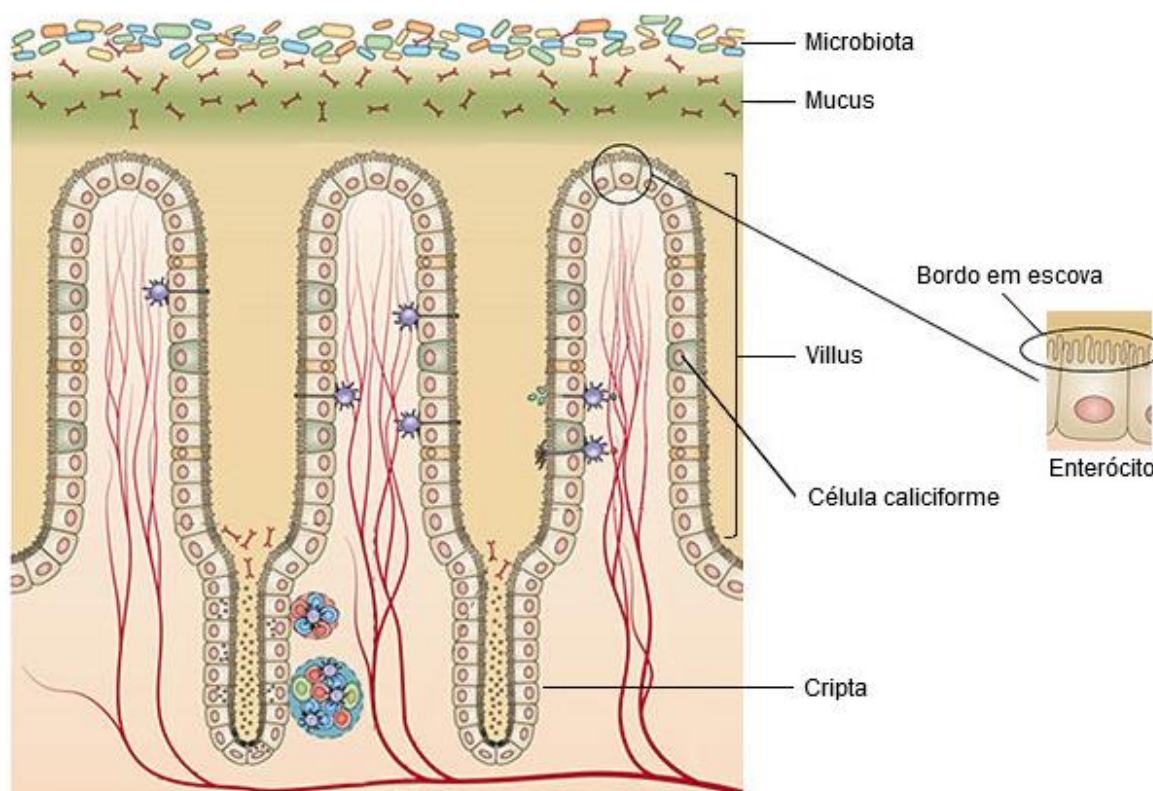
Em resumo, a glutamina é um aminoácido multifacetado com amplo potencial terapêutico para a saúde intestinal e a função imunológica. No entanto, a aplicação clínica requer uma abordagem cuidadosa, baseada em evidências, para garantir segurança e eficácia. Pesquisas futuras devem explorar o papel da glutamina em diferentes contextos clínicos para desenvolver protocolos de tratamento mais eficazes e personalizados.

Estudos adicionais têm aprofundado nossa compreensão dos mecanismos que fundamentam a capacidade antiapoptótica da glutamina. Em primeiro lugar, por emergir como uma precursora vital da glutathione (GSH), desempenhando um papel crucial na prevenção da apoptose ao manter o equilíbrio redox celular. (14,15) Essa interação sinérgica destaca a importância da glutamina não apenas como um nutriente essencial, mas também como um regulador chave da homeostase celular e da defesa contra o estresse oxidativo.(3,6) Essas descobertas fornecem insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam modular esses processos bioquímicos em contextos de saúde e doença.(16)

## 4.2 Ação da glutamina em enterócitos

A mucosa intestinal é um tecido complexo composto por uma variedade de células com funções distintas, desempenhando papéis críticos na digestão, absorção de nutrientes e defesa imunológica. Apesar de muitos estudos terem explorado a estrutura e função da mucosa, a proporção exata de diferentes tipos de células ainda é um tema em desenvolvimento. Um dos pontos de interesse é a proporção entre linfócitos, que fazem parte do sistema imunológico, e enterócitos, que são as células epiteliais responsáveis pela absorção de nutrientes.

O papel desempenhado pelos enterócitos no metabolismo global da glutamina no intestino delgado foi delineado mediante a análise das características metabólicas dessas células em comparação com outras células presentes na mucosa intestinal, como os linfócitos.



*Figura 3. Representação do intestino delgado*

Fonte: Modificado de Sommer e Bäckhed, 2013

Os enterócitos desempenham um papel dominante na função da mucosa intestinal, especialmente na absorção de nutrientes e no metabolismo de aminoácidos como a glutamina. Os linfócitos, embora menores em número, são fundamentais para as respostas imunológicas e para a defesa do organismo contra patógenos.

Curiosamente, estudos sugerem que a taxa de utilização da glutamina pelos linfócitos isolados é comparável à dos enterócitos, indicando uma alta demanda por esse aminoácido tanto pelas células epiteliais quanto pelas células imunológicas. Esse dado é importante porque mostra que a glutamina é essencial para ambos os tipos de células, desempenhando papéis diferentes, mas complementares. Os enterócitos utilizam a glutamina principalmente como fonte de energia e para manutenção da barreira intestinal, enquanto os linfócitos a utilizam para sustentar sua função imunológica. (13,17,18)

Portanto, é plausível atribuir grande parte do metabolismo da glutamina no intestino aos enterócitos, com uma contribuição significativa, mas secundária, dos linfócitos. Essa divisão de funções sugere que a glutamina é crítica para manter o equilíbrio entre a absorção de nutrientes e a defesa imunológica no intestino. A importância da glutamina para ambas as populações celulares ressalta a necessidade de um suprimento adequado desse aminoácido para manter a saúde e a integridade da mucosa intestinal.

Essas descobertas também têm implicações clínicas. Por exemplo, em condições de estresse metabólico, como sepse ou trauma, a demanda por glutamina pode aumentar, exigindo suplementação para manter o equilíbrio entre a função imunológica e a integridade da mucosa. Compreender a proporção exata de linfócitos e enterócitos na mucosa intestinal e como cada um utiliza a glutamina é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para doenças gastrointestinais e para condições que afetam a imunidade e a saúde intestinal.

### **4.3 Função da Glutamina na integridade tecidual**

Em situações de estresse catabólico, como trauma, sepse e queimaduras, ocorre uma rápida liberação de glutamina dos estoques musculares e do plasma, resultando em uma diminuição dos níveis intracelulares desse aminoácido. Assim, a glutamina passa a

ter uma importância condicional nessas circunstâncias.(16,19)

A sepse é uma condição de emergência médica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica a infecções, levando a complicações graves, como falência de órgãos e choque séptico. Durante esse estado crítico, o corpo passa por alterações metabólicas profundas, que afetam a utilização de nutrientes como a glutamina. A redução das taxas de utilização de glutamina pelos enterócitos isolados durante a sepse é uma dessas mudanças significativas, com implicações tanto para a função intestinal quanto para a resposta metabólica geral do corpo.

Normalmente, os enterócitos, as células que revestem o intestino delgado, usam glutamina como uma importante fonte de energia e para manter a integridade da mucosa intestinal. A redução na utilização de glutamina durante a sepse pode ter diversas causas, incluindo alterações na atividade da glutaminase, a enzima responsável por converter glutamina em glutamato. Com a diminuição da atividade da glutaminase, a produção de glutamato e alanina pelos enterócitos também diminui, indicando uma redução no metabolismo normal da glutamina.

Essa diminuição na taxa de utilização de glutamina tem implicações metabólicas importantes. O intestino delgado, que normalmente consome uma grande quantidade de glutamina para suas funções metabólicas, passa a depender menos desse aminoácido, reduzindo sua atividade metabólica. Isso pode ser uma resposta adaptativa do corpo à sepse, permitindo que a glutamina seja direcionada para outros tecidos ou processos fisiológicos que precisam de suporte durante a resposta inflamatória sistêmica.

Além disso, a redução na utilização de glutamina pelos enterócitos pode afetar a taxa de utilização de glicose no intestino delgado. Como a glutamina é uma das principais fontes de energia para os enterócitos, uma redução em seu uso pode levar a um aumento na disponibilidade de glicose. Essa maior disponibilidade de glicose localmente pode ser benéfica em situações como queimaduras ou outras lesões, onde a glicose é necessária em altas taxas para reparação tecidual. Durante a sepse, o corpo precisa redirecionar recursos para processos críticos, como resposta imunológica e reparação de tecidos lesionados, e a redistribuição de nutrientes, como glutamina e glicose, é parte desse processo adaptativo.

No entanto, a redução na utilização de glutamina pelos enterócitos também pode



ter efeitos negativos. Pode diminuir a integridade da mucosa intestinal, aumentando a permeabilidade e o risco de translocação bacteriana, um problema sério em pacientes com sepse. Isso ressalta a complexidade do metabolismo durante a sepse e a necessidade de um equilíbrio cuidadoso para manter a função intestinal e suportar a resposta do sistema imunológico.

Em resumo, a redução nas taxas de utilização de glutamina durante a sepse e a diminuição da atividade da glutaminase pelos enterócitos sugerem uma reorganização metabólica do corpo em resposta ao estresse sistêmico. Essa alteração pode ter efeitos tanto positivos quanto negativos, destacando a importância de entender esses mecanismos para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para pacientes críticos.(7,17)

As atividades máximas de diversas enzimas envolvidas no metabolismo da glicose foram avaliadas in vitro utilizando extratos da mucosa intestinal. Foi observado que a sepse resultou em uma redução das atividades máximas de todas as enzimas glicolíticas, em uma magnitude quantitativamente comparável àquela observada durante períodos de fome. Diferentemente do que ocorre durante a fome, a sepse não influenciou a atividade máxima da glicose-6-fosfatase. Este achado é de particular relevância na contextura da sepse, visto que a atividade da piruvato desidrogenase apresentou um aumento significativo de 73% em relação ao estado alimentado e 138% em relação ao estado de fome. (9,19,20)

Durante a sepse, uma resposta inflamatória sistêmica é desencadeada, resultando em alterações metabólicas complexas que afetam diversas funções corporais, inclusive a atividade da enzima glutaminase, que converte glutamina em glutamato. A observação de uma diminuição na atividade da glutaminase intestinal durante a sepse, juntamente com um aumento dessa atividade nos linfócitos, sugere uma reconfiguração do metabolismo para garantir que a glutamina seja mais disponível para o sistema imunológico (7, 14).

A redução na atividade da glutaminase intestinal implica uma menor conversão de glutamina em glutamato no intestino. Isso pode ser uma resposta adaptativa para reduzir a demanda por glutamina no tecido intestinal, liberando-a para outras funções vitais. A glutamina é um aminoácido essencial para a energia dos enterócitos, as células que

revestem o intestino, e para a manutenção da integridade da mucosa intestinal. Portanto, uma diminuição na atividade da glutaminase pode levar a um uso reduzido de glutamina pelos enterócitos, resultando em menor produção de glutamato e alanina.

Por outro lado, o aumento da atividade da glutaminase nos linfócitos sugere uma maior demanda por glutamina para apoiar a proliferação e função do sistema imunológico durante a sepse. Linfócitos e outras células do sistema imunológico dependem da glutamina para síntese de proteínas, produção de energia e proliferação celular. O aumento da atividade da glutaminase nesses contextos indica uma maior conversão de glutamina para suprir as necessidades dos linfócitos, que têm uma demanda significativa por energia durante a resposta imune (14).

Este ajuste no metabolismo da glutamina durante a sepse pode ser fundamental para manter a homeostase metabólica e apoiar o sistema imunológico em seu combate à infecção. A reconfiguração dos recursos para garantir que a glutamina esteja disponível para os linfócitos pode ser crucial para uma resposta imune eficaz, dado que as células imunológicas precisam se multiplicar rapidamente para combater patógenos e prevenir a progressão da sepse (7).

No entanto, a redução na atividade da glutaminase intestinal pode ter consequências adversas para a integridade do intestino. A glutamina é uma fonte crítica de energia para os enterócitos, e sua falta pode levar a uma perda de integridade da mucosa, aumentando a permeabilidade intestinal. Isso, por sua vez, pode elevar o risco de translocação bacteriana, um fator que pode exacerbar a sepse e causar complicações adicionais.

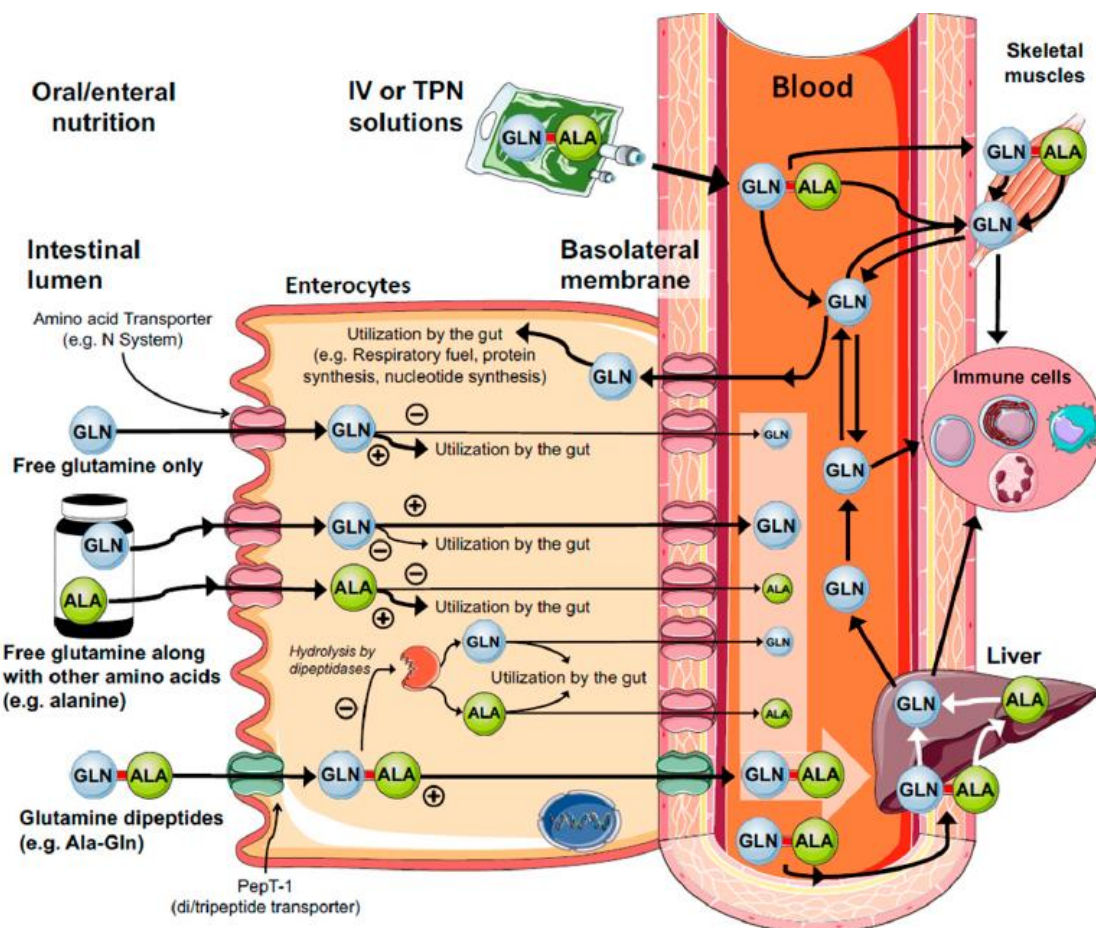
A complexidade dessas alterações metabólicas durante a sepse sublinha a necessidade de um equilíbrio cuidadoso entre as necessidades do sistema imunológico e a manutenção da integridade intestinal. Ao mesmo tempo que o corpo reconfigura a distribuição de glutamina para atender às demandas imunológicas, é importante considerar as implicações dessa alteração para a saúde do intestino e para o paciente como um todo. Essas mudanças metabólicas durante a sepse destacam a importância de compreender os mecanismos subjacentes para desenvolver estratégias terapêuticas que ofereçam o suporte necessário ao sistema imunológico sem comprometer a integridade intestinal.

#### **4.4 Glutamina e Integridade da Mucosa Intestinal**

Dentre os diversos tecidos que consomem glutamina em níveis elevados, o intestino é responsável por aproximadamente 30% do consumo total de glutamina, sugerindo sua importância como um nutriente essencial para o funcionamento intestinal. Pesquisas realizadas em adultos saudáveis revelaram que três quartos da glutamina administrada por via enteral são absorvidos pelos tecidos abdominais, com a maior parte desse aminoácido sendo metabolizada no próprio intestino.(9,21)

A integridade da mucosa intestinal é um fator crucial para o bom funcionamento do sistema digestivo e para a proteção contra patógenos. A mucosa age como uma barreira física e imunológica, evitando a translocação de bactérias e toxinas para a corrente sanguínea e contribuindo para a digestão e absorção de nutrientes. A saúde dessa barreira é vital para prevenir infecções e inflamações crônicas, e qualquer dano à mucosa pode ter consequências graves para o sistema digestivo e para a saúde geral.

A glutamina desempenha um papel crucial como substrato essencial para células que se proliferam rapidamente, como os enterócitos. Essas células absorvem glutamina tanto pela síntese exógena ou dieta (na membrana luminal) quanto pela endógena (na membrana basolateral). A suplementação de glutamina livre é principalmente metabolizada no intestino, resultando em uma contribuição mínima para os níveis plasmáticos de glutamina e para as reservas teciduais, conforme esquematizado na Figura 4.



*Figura 4. Mecanismos enteral e parenteral de ação após suplementação com glutamina.*

Fonte: Cruzat V et. (2018).

Em contraste, dipeptídeos de glutamina, como Ala-Gln, são eficientemente metabolizados pelos enterócitos, levando a um aumento significativo da glutamina plasmática. Na prática clínica e atlética, doses típicas de glutamina, tanto na forma livre quanto dipeptídica, variam de 20 a 35 g por dia ou ajustadas para menos de 1,0 g por kg de peso corporal (geralmente 0,3 g a 0,5 g). A administração enteral geralmente resulta em um aumento mais significativo da glutamina plasmática em comparação com a administração oral. Recomenda-se fortemente considerar vários parâmetros nutricionais antes de optar por soluções parenterais, especialmente em casos de mau estado nutricional, perda significativa de peso ou massa corporal, baixa albumina plasmática e comprometimento severo da função tecidual e de nitrogênio. Para indivíduos com alimentação enteral regular e atletas de elite que ocasionalmente necessitam de

suplementação de glutamina, as vias oral ou enteral são consideradas mais fisiológicas. Além disso, soluções entéricas estimulam células intestinais a produzir derivados de aminoácidos importantes para funções imunológicas, particularmente relevantes em pacientes hipercatabólicos, como arginina e seus metabólitos como ornitina e citrulina. Estudos em modelos animais e humanos indicam que tanto a glutamina livre oral/enteral quanto a forma de Ala-Gln resultam em aumento da glutaminemia dentro de aproximadamente 30 a 120 minutos após a administração, sendo que Ala-Gln tende a promover picos de concentração e área sob a curva superiores em comparação com a glutamina livre, devido em grande parte à eficiente metabolização intestinal e ao rápido fornecimento de glutamina aos tecidos via transportador oligopeptídico 1 (Pept-1) na membrana luminal dos enterócitos.(14)

Estudos experimentais têm demonstrado que a glutamina desempenha um papel fundamental na promoção da integridade da mucosa e na reparação após lesões ou danos. Um dos mecanismos sugeridos é a capacidade da glutamina de estimular a proliferação de células epiteliais, que compõem a maior parte do revestimento do intestino. Com uma maior proliferação de células epiteliais, a mucosa tem mais capacidade de se regenerar após danos causados por inflamação, infecções ou estresse físico (7, 17).

Além disso, a glutamina contribui para a produção de muco, uma substância crucial para a proteção da mucosa. O muco age como uma camada protetora, impedindo que patógenos entrem em contato direto com as células epiteliais e ajudando a manter a lubrificação do trato gastrointestinal. Estudos sugerem que a glutamina pode aumentar a produção de muco, proporcionando uma camada adicional de proteção contra danos e ajudando a restaurar a função normal do sistema digestivo (7, 17).

Outra função importante da glutamina é sua atuação como substrato para a síntese de nucleotídeos, que são os blocos de construção do DNA e RNA. A síntese de nucleotídeos é essencial para a regeneração celular, permitindo que as células epiteliais se dividam e cresçam para reparar a mucosa danificada. Sem um suprimento adequado de glutamina, o processo de regeneração celular pode ser prejudicado, levando a uma barreira intestinal comprometida e a um maior risco de inflamação e infecção (10, 15).

Além disso, a glutamina pode desempenhar um papel na modulação das junções



indicam que a glutamina regula a expressão de proteínas envolvidas nas junções estreitas(17,18)As *tight junctions*, compostas por múltiplas proteínas, desempenham o papel de selar as células epiteliais adjacentes, formando uma barreira física entre as células epiteliais e endoteliais. Estas estruturas, conhecidas como “junções estreitas” ou *tight junctions*, são altamente dinâmicas e constantemente remodelam suas configurações com uma taxa de renovação significativa, permitindo uma resposta rápida aos estímulos externos. Essa dinâmica é crucial para regular a entrada de íons, nutrientes e água. Além disso, as junções apertadas desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade do intestino, prevenindo a entrada de patógenos e toxinas no lúmen intestinal.(9,17,18)

#### 4.5 Glutamina e Manutenção da Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa de trilhões de micro-organismos que habitam o trato gastrointestinal humano, desempenhando um papel fundamental na saúde e na doença. Desde as primeiras fases da vida, a microbiota ajuda a moldar o sistema imunológico, estimulando a resposta imune inata e contribuindo para a maturação do tecido linfóide associado ao intestino (GALT). Esse processo é essencial para o desenvolvimento de uma imunidade robusta, que defende o organismo contra infecções e inflamações (17, 19).

À medida que uma pessoa envelhece, a microbiota intestinal continua a desempenhar um papel crucial na regulação do sistema imunológico. Essa comunidade microbiana mantém o sistema imunológico constantemente estimulado, resultando em um estado de “fisiologia de baixo grau de inflamação”, que proporciona uma defesa eficaz contra patógenos. A microbiota atua como um estímulo contínuo para o sistema imunológico, mantendo-o alerta e preparado para responder a ameaças externas (20).

Outro aspecto importante da microbiota é seu papel protetor competitivo. Ao metabolizar nutrientes essenciais, ela limita a disponibilidade de recursos para patógenos, reduzindo sua capacidade de crescimento e proliferação. Além disso, alguns microrganismos da microbiota produzem moléculas que inibem o crescimento de bactérias patogênicas, funcionando como um mecanismo de defesa adicional para o hospedeiro (9, 17, 20, 21).

.O metabolismo do nitrogênio em bactérias entéricas envolve complexos mecanismos bioquímicos que permitem a assimilação, conversão e utilização eficiente de compostos nitrogenados. Esses microrganismos utilizam diversas vias metabólicas para capturar nitrogênio do ambiente, como a fixação de nitrogênio atmosférico, a assimilação de nitratos e a degradação de compostos orgânicos nitrogenados. Um aspecto fundamental desse processo é a transformação do glutamato em glutamina, mediada pela glutamina sintetase, que desempenha um papel crucial na incorporação de nitrogênio em aminoácidos e outras moléculas essenciais para o crescimento bacteriano. Além disso, as bactérias entéricas ajustam dinamicamente suas vias metabólicas de acordo com a disponibilidade de nitrogênio no ambiente, demonstrando uma adaptação sofisticada para otimizar o uso desse elemento vital.(7)

Alterações na composição da microbiota, tanto qualitativas quanto quantitativas, têm sido associadas a uma variedade de distúrbios gastrointestinais e sistêmicos. Por exemplo, desequilíbrios na microbiota (disbiose) estão ligados a doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino irritável e até mesmo a distúrbios metabólicos como obesidade e diabetes tipo 2. Essas alterações podem impactar negativamente a resposta imunológica, prejudicando a capacidade do organismo de combater infecções e mantendo um estado de inflamação crônica (9, 17, 20, 21).

A relação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico é uma área de pesquisa crescente. Estudos mostram que a microbiota pode influenciar tanto a imunidade adaptativa quanto a inata. Ela estimula a produção de células imunológicas, como células T e B, e regula a liberação de citocinas, que são importantes para a comunicação entre as células do sistema imunológico. Essa interação entre a microbiota e o sistema imunológico é bidirecional, com o sistema imunológico também influenciando a composição da microbiota, criando um equilíbrio dinâmico entre os dois (17, 19).

Em resumo, a microbiota intestinal desempenha um papel essencial na modulação do sistema imunológico, desde o nascimento até a idade adulta. Ela estimula a resposta imune, contribui para a maturação do tecido linfóide e mantém uma fisiologia de baixo grau de inflamação. Além disso, atua como um protetor competitivo, limitando o crescimento de patógenos. As alterações na microbiota estão associadas a uma ampla gama de distúrbios, enfatizando a necessidade de manter um equilíbrio saudável dessa



comunidade microbiana para a saúde geral do hospedeiro. Compreender a interação entre a microbiota e o sistema imunológico pode levar a novas abordagens terapêuticas para uma variedade de doenças gastrointestinais e sistêmicas.

#### **4.6 Uso de Glutamina em Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)**

Em doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, a inflamação crônica pode levar à degradação da mucosa e a um aumento da permeabilidade intestinal. Estudos clínicos sugerem que a suplementação com glutamina pode ajudar a reduzir a inflamação e promover a cicatrização. No entanto, a evidência ainda é inconclusiva, com alguns estudos relatando benefícios significativos, enquanto outros mostram resultados neutros ou até contraditórios. Essa variabilidade pode ser atribuída a diferenças nos protocolos de dosagem, duração do tratamento e características dos participantes.

A inflamação é um mecanismo de defesa natural do corpo contra lesões e infecções, mas, quando se torna crônica, pode contribuir para o desenvolvimento de várias doenças intestinais, como colite ulcerativa, doença de Crohn e câncer colorretal. Nessas condições, a inflamação persistente causa danos ao tecido intestinal, levando a sintomas como dor abdominal, diarreia, sangramento retal e perda de peso, e aumenta o risco de complicações graves, incluindo perfuração intestinal e câncer. Por isso, estratégias eficazes para controlar a inflamação intestinal são essenciais para prevenir e tratar essas doenças.

A glutamina tem mostrado propriedades anti-inflamatórias que podem ser benéficas no contexto das doenças intestinais. Estudos sugerem que a glutamina influencia uma série de vias de sinalização inflamatória, incluindo o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e as vias do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT), que são centrais para a resposta inflamatória (2, 13). O NF- $\kappa$ B é um regulador-chave da resposta inflamatória, controlando a expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outras proteínas envolvidas na inflamação. Ao modular a atividade do NF- $\kappa$ B, a glutamina pode reduzir a produção dessas moléculas inflamatórias, ajudando a controlar a resposta inflamatória no intestino.

Além disso, a glutamina pode influenciar as vias STAT, que desempenham um

papel importante na regulação do crescimento e diferenciação celular, bem como na resposta inflamatória. As vias STAT estão envolvidas na sinalização mediada por citocinas e fatores de crescimento, e sua modulação pela glutamina pode impactar positivamente o processo inflamatório. Ao reduzir a ativação dessas vias, a glutamina pode diminuir a proliferação de células inflamatórias e a produção de mediadores inflamatórios, contribuindo para uma resposta inflamatória mais equilibrada e menos prejudicial ao tecido intestinal.

A propriedade anti-inflamatória da glutamina também está relacionada à sua capacidade de estabilizar a barreira intestinal. Ao fortalecer as junções estreitas entre as células epiteliais, a glutamina ajuda a manter a integridade da mucosa intestinal, impedindo a entrada de bactérias e toxinas que poderiam desencadear ou exacerbar a inflamação. Esse efeito protetor sobre a barreira intestinal pode ser crucial para prevenir a progressão de doenças inflamatórias intestinais e minimizar as complicações associadas (2, 13).

Portanto, a glutamina surge como um componente essencial no tratamento e prevenção de doenças inflamatórias intestinais, graças ao seu impacto positivo na regulação da resposta inflamatória e na manutenção da integridade intestinal. No entanto, é necessário mais pesquisa para entender plenamente os mecanismos pelos quais a glutamina exerce seus efeitos anti-inflamatórios e para identificar as dosagens e formas de administração mais eficazes para pacientes com doenças intestinais. O estudo contínuo dessas vias de sinalização e a exploração do papel da glutamina em doenças inflamatórias intestinais poderão levar a terapias mais eficazes e individualizadas para esses pacientes.

Por fim, a complexidade dos efeitos da glutamina, tanto em condições normais quanto patológicas, ressalta a necessidade de mais pesquisas para entender seus mecanismos de ação e suas aplicações terapêuticas. Estudos futuros devem explorar a relação entre a glutamina, a microbiota intestinal e o sistema imunológico para desenvolver abordagens clínicas mais eficazes.

#### **4.7 Glutamina no Contexto da Oncologia**

A glutamina desempenha um papel paradoxal na oncologia. Enquanto é crucial

para a manutenção do equilíbrio ácido-base e para a função imunológica, a glutamina também é conhecida por ser uma fonte importante para o metabolismo de células tumorais. Células cancerosas têm um alto consumo de glutamina para sustentar suas necessidades metabólicas, e transportadores específicos como o SLC1A5 são responsáveis pelo transporte de glutamina para o interior dessas células (5) Isso sugere que o metabolismo da glutamina é uma área de interesse para estudos voltados para terapias anticâncer.

A relevância da glutamina no funcionamento metabólico das células tumorais é comparável à da glicose devido às suas semelhanças. Ambos os nutrientes desempenham um papel crucial no atendimento de duas necessidades essenciais para a proliferação das células cancerígenas: a geração de energia por meio da produção de ATP e o fornecimento de blocos de construção para a síntese de moléculas complexas. (22)

Estudos anteriores, como os de Medina et al. (1992) e Souba et al (1993), têm discutido de forma abrangente o papel da glutamina no câncer. No entanto, é surpreendente que apenas recentemente tenha sido observado que os oncogenes influenciam o metabolismo da glutamina da mesma forma que influenciam o da glicose, e que as características genéticas específicas do tumor podem determinar a dependência das células tumorais da glutamina para sobreviver.

Pesquisas recentes têm revelado funções diversas e inesperadas para a glutamina e seus derivados na regulação da sinalização celular, conectando o metabolismo da glutamina à sobrevivência e ao crescimento celular de maneiras que vão além de seus papéis tradicionais no metabolismo intermediário.(10,22)

#### **4.8 Manejo e doses indicadas para a suplementação com glutamina**

Em uma revisão sistemática conduzida por García-de-Lorenzo et al., foi estabelecida a quantidade de glutamina necessária para alcançar melhores resultados clínicos: 21 g de glutamina por dia durante 28 dias para pacientes com doença de Crohn e 42g por dia durante 21 dias para aqueles com síndrome do intestino curto. Em um ensaio clínico randomizado, Benjamin et al. descobriram que a suplementação de glutamina (0,5 g por kg de peso corporal; por 2 meses) em pacientes com doença de

Crohn em fase de remissão resultou na redução da permeabilidade e na melhoria da morfologia intestinal.

Para solucionar o desafio da baixa estabilidade da glutamina em ambientes aquosos, desenvolveu-se uma estratégia de acoplar a glutamina a outro aminoácido, como glicina ou alanina, resultando em um composto menos degradável. Esse método permite a formação de um dipeptídeo, como a L-alanil-L-glutamina, que demonstrou ser eficaz na prevenção da morte celular induzida por oxidantes ou endotoxinas em estudos *in vitro* com enterócitos neonatais(16,23)

Ensaio clínico em humanos indicaram que as concentrações arteriais de glutamina se mantêm mais estáveis após a administração parenteral de alanil-glutamina em comparação com a administração de glutamina isolada. A estabilidade é uma questão crítica quando se trata da administração de aminoácidos em contextos clínicos, pois a glutamina isolada é suscetível à degradação em soluções aquosas. A combinação de glutamina com outros aminoácidos, como a alanina, ajuda a superar esse problema, oferecendo maior resistência à degradação e melhorando a biodisponibilidade do composto no organismo (7, 8).

A estabilidade do dipeptídeo L-alanil-L-glutamina garante uma absorção mais eficiente e transporte mais estável pela corrente sanguínea, resultando em níveis séricos consistentes de glutamina. Essa estabilidade é particularmente importante para pacientes críticos, onde a eficácia terapêutica da glutamina pode ser comprometida pela degradação prematura ou absorção inadequada. Uma distribuição mais uniforme no corpo significa que tecidos vitais, como músculos, sistema imunológico e intestino, recebem glutamina de forma mais eficaz, aprimorando seu potencial terapêutico (7).

Além disso, ensaios clínicos envolvendo pacientes com peritonite, uma condição grave caracterizada por inflamação do peritônio, revelaram que aqueles que receberam nutrição parenteral contendo L-alanil-L-glutamina apresentaram taxas de mortalidade significativamente mais baixas do que os pacientes que receberam nutrição sem esse composto. Esse achado sugere que a combinação de glutamina com alanina pode fornecer benefícios adicionais para pacientes em estado crítico, possivelmente devido à maior estabilidade e eficácia do dipeptídeo em comparação com a glutamina isolada (7, 8).

Esses resultados evidenciam o potencial da glutamina acoplada a outros aminoácidos como uma estratégia promissora para otimizar sua eficácia terapêutica e estabilidade em contextos clínicos. A combinação da glutamina com a alanina no dipeptídeo L-alanil-L-glutamina oferece uma forma mais estável e biodisponível do aminoácido, resultando em melhor resposta terapêutica. Isso é especialmente relevante em situações clínicas onde a administração parenteral é necessária, como em pacientes críticos, vítimas de trauma ou aqueles submetidos a grandes cirurgias (7, 8).

A maior estabilidade e eficácia terapêutica do dipeptídeo de glutamina têm implicações significativas para a prática clínica. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para determinar a dosagem ideal, a duração do tratamento e os potenciais efeitos colaterais associados ao uso de dipeptídeos de glutamina. A obtenção dessas informações é crucial para o estabelecimento de protocolos clínicos eficazes e seguros, permitindo que os profissionais de saúde utilizem a glutamina de maneira otimizada e com maior confiança em seus benefícios terapêuticos (7).

#### **4.9 Considerações de Segurança e Efeitos Colaterais**

A glutamina é considerada segura para uso humano, com poucos efeitos colaterais significativos relatados em estudos clínicos e experiências de uso. Sua natureza como aminoácido endógeno, sendo uma das mais abundantes no organismo, contribui para sua aceitação como um suplemento seguro para uma variedade de aplicações terapêuticas. Na maioria dos casos, a suplementação com glutamina é bem tolerada, com efeitos adversos mínimos ou inexistentes (1).

No entanto, algumas preocupações foram levantadas quanto ao uso da glutamina em pacientes com condições hepáticas ou renais graves. Como a glutamina é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, esses órgãos podem ser impactados negativamente quando estão comprometidos por doenças crônicas ou lesões graves. Por exemplo, em pacientes com insuficiência renal, a capacidade dos rins de eliminar o excesso de glutamina pode ser reduzida, levando a uma acumulação perigosa do aminoácido no corpo. Em casos de doença hepática, a capacidade do fígado de processar a glutamina pode ser prejudicada, potencialmente exacerbando complicações

relacionadas ao metabolismo do nitrogênio (25).

Outra preocupação está relacionada ao uso da glutamina em pacientes com risco aumentado de tumores de crescimento rápido. A glutamina é um nutriente importante para células em divisão rápida, incluindo células tumorais. Estudos sugerem que algumas células cancerosas dependem da glutamina para o crescimento e a sobrevivência, tornando-se "glutaminodependentes". Assim, a suplementação com glutamina em pacientes com tumores de crescimento rápido pode teoricamente fornecer substrato adicional para a proliferação tumoral, embora essa preocupação ainda seja objeto de debate entre pesquisadores e clínicos (22).

Devido a essas potenciais preocupações, é crucial que o uso de suplementos de glutamina seja monitorado por profissionais de saúde qualificados para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Isso envolve uma avaliação cuidadosa da condição do paciente, levando em consideração sua saúde renal e hepática, bem como seu histórico oncológico. Profissionais de saúde devem considerar os riscos potenciais de aumento do crescimento tumoral em indivíduos com risco elevado de câncer ou com tumores já estabelecidos antes de recomendar a suplementação com glutamina.

Além disso, os profissionais devem estar atentos a possíveis interações medicamentosas ou outros riscos associados à suplementação de glutamina. Por exemplo, em pacientes que tomam medicamentos que afetam o metabolismo de aminoácidos, a suplementação de glutamina pode exigir ajuste de dosagem ou monitoramento adicional. Portanto, um acompanhamento cuidadoso e uma abordagem personalizada para cada paciente são essenciais para garantir a segurança e maximizar os benefícios da suplementação de glutamina.

Em resumo, embora a glutamina seja amplamente considerada segura para uso humano, existem preocupações importantes que devem ser consideradas, especialmente em pacientes com condições hepáticas ou renais graves e em indivíduos com risco aumentado de tumores de crescimento rápido. O monitoramento por profissionais de saúde qualificados é essencial para garantir a segurança e a eficácia do uso da glutamina como suplemento ou terapia complementar.

## 5 CONCLUSÃO

A suplementação com glutamina demonstra potencial como uma terapia complementar para doenças intestinais, especialmente no contexto da manutenção da integridade da mucosa e na promoção da recuperação após lesões intestinais.

No entanto, a variabilidade dos resultados clínicos destaca a necessidade de mais estudos controlados e randomizados para permitir melhor adaptação de um protocolo clínico individualizado para cada paciente, esclarecendo a dosagem ideal, a duração do tratamento. É igualmente relevante estabelecer com maior precisão quais seriam os subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com suplementação de glutamina. Os resultados desta revisão destacam a ampla gama de funções da glutamina no contexto da saúde intestinal, no manejo de doenças gastrointestinais e sua relevância para a saúde geral do indivíduo.

Este aminoácido demonstra potencial significativo para promover a integridade da mucosa, modular respostas inflamatórias e apoiar o sistema imunológico. Além disso, a relação entre a glutamina e a microbiota intestinal apresenta um campo promissor para estudos futuros, com a possibilidade de influenciar positivamente a saúde e a função do trato gastrointestinal. A evidência sugere que a suplementação de glutamina pode ter aplicações clínicas valiosas em condições como doenças inflamatórias intestinais, sepse e durante o tratamento de pacientes com trauma ou submetidos a grandes cirurgias. No entanto, os resultados variáveis em estudos clínicos.

A relação entre a glutamina e o metabolismo tumoral é uma área de pesquisa complexa e em evolução. Embora a glutamina seja um nutriente essencial para muitas funções celulares, seu papel no crescimento e desenvolvimento de tumores levanta questões críticas. Estudos indicam que algumas células tumorais são "glutaminodependentes", utilizando a glutamina para sustentar seu crescimento e metabolismo. Por essa razão, o uso clínico da glutamina em pacientes com câncer requer uma abordagem cuidadosa para evitar alimentar a proliferação tumoral.

Apesar de sua importância, os estudos disponíveis indicam que há uma grande variabilidade nos resultados clínicos sobre a suplementação de glutamina em contextos oncológicos. Essa variabilidade pode ser decorrente de diferenças na dosagem, duração do tratamento, tipo de câncer e outros fatores relacionados ao paciente, como genética

e ambiente. Além disso, a influência de múltiplos fatores que podem introduzir "viés" nos estudos clínicos destaca a necessidade de pesquisas mais rigorosas para esclarecer a relação entre a glutamina e o metabolismo tumoral.

Para estabelecer diretrizes claras para o uso clínico da glutamina, incluindo dosagem ideal, duração do tratamento e monitoramento de efeitos adversos, são necessários estudos randomizados e controlados de alta qualidade. Esses estudos devem abordar questões como quais tipos de câncer são mais suscetíveis ao uso de glutamina e quais condições clínicas podem se beneficiar da suplementação. Além disso, é importante avaliar o impacto da glutamina no sistema imunológico e na microbiota intestinal, pois essas interações podem afetar o curso do tratamento e a resposta ao mesmo.

A complexidade das interações entre a glutamina, a microbiota intestinal e o sistema imunológico também exige pesquisas futuras que explorem esses mecanismos com maior profundidade. A microbiota intestinal desempenha um papel crucial na saúde humana e pode influenciar a resposta imunológica, enquanto o sistema imunológico é um fator importante na luta contra o câncer. Compreender como a glutamina afeta essas interações é fundamental para determinar sua aplicação clínica mais segura e eficaz.

Além disso, a variabilidade nos resultados clínicos sugere que a suplementação de glutamina pode ser benéfica em certos contextos, mas potencialmente prejudicial em outros. Para determinar os cenários clínicos nos quais a glutamina é mais adequada, é necessário considerar a variedade de condições clínicas em que é utilizada, como em pacientes com doenças gastrointestinais, trauma, sepse e câncer. A diversidade de aplicações da glutamina requer uma abordagem abrangente para entender seu impacto em diferentes contextos.

Em resumo, a glutamina surge como um componente fundamental para a saúde intestinal e seu manejo em condições patológicas, mas seu uso terapêutico requer uma abordagem baseada em evidências e deve ser adaptado ao contexto clínico individual de cada paciente. Possivelmente as investigações científicas futuras poderão fornecer artifícios para melhor clareza sobre o tema, permitindo aprimorar os conhecimentos sobre o uso da glutamina na prática clínica, e padronizar protocolos de suplementação como auxílio em tratamentos diversos, principalmente naqueles relacionados ao intestino, com



potencial para melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes com doenças gastrointestinais.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an anti-fatigue amino acid in sports nutrition. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
2. Wu G. Dietary requirements of synthesizable amino acids by animals: A paradigm shift in protein nutrition. Vol. 5, *Journal of Animal Science and Biotechnology*. BioMed Central Ltd.; 2014.
3. Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an anti-fatigue amino acid in sports nutrition. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
4. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, Alnashaba T, Gasparri C, Infantino V, et al. The role of glutamine in the complex interaction between gut microbiota and health: A narrative review. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
5. Rao RK, Samak G. Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5(SPEC. ISSUE).
6. Effects of Dietary Components on Intestinal Permeability in Health and Disease.
7. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. Vol. 57, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2003. p. 145–55.
8. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. Vol. 52, *Yonsei Medical Journal*. 2011. p. 892–7.
9. Kim MH, Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
10. Ziegler TR. Glutamine Metabolism: Nutritional and Clinical Significance Glutamine Supplementation in Cancer Patients Receiving Bone Marrow Transplantation and High Dose Chemotherapy 1,2 [Internet]. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/131/9/2578S/4687615>
11. Ramezani Ahmadi A, Rayyani E, Bahreini M, Mansoori A. The effect of glutamine supplementation on athletic performance, body composition, and immune function: A systematic review and a meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2019 Jun 1;38(3):1076–91.
12. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, Rajan KDA, Kalaivani M, Gupta SD, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with crohn's disease: A randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):1000–12.
13. Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Ghooos Y, Rutgeerts P. Original Communications Effect of Long-Term Oral Glutamine Supplements on Small Intestinal Permeability in Patients With Crohn's Disease.
14. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
15. Lagranha CJ, Hirabara SM, Curi R, Pithon-Curi TC. Glutamine supplementation prevents exercise-induced neutrophil apoptosis and reduces p38 MAPK and JNK phosphorylation and p53 and caspase 3 expression. *Cell Biochem Funct*. 2007 Sep;25(5):563–9.
16. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. Vol. 52, *Yonsei Medical Journal*. 2011. p. 892–7.

17. Gonz! Alez-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. Vol. 81, Progress in Biophysics & Molecular Biology. 2003.
18. Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: From simple barriers to multifunctional molecular gates. Vol. 17, Nature Reviews Molecular Cell Biology. Nature Publishing Group; 2016. p. 564–80.
19. Newsholme EA, Carrie AL. Gut 1994; supplement 1: S13-S17 Quantitive aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells.
20. Hu X, Deng J, Yu T, Chen S, Ge Y, Zhou Z, et al. ATF4 Deficiency Promotes Intestinal Inflammation in Mice by Reducing Uptake of Glutamine and Expression of Antimicrobial Peptides. Gastroenterology. 2019 Mar 1;156(4):1098–111.
21. Recent Advances in Nutritional Science [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/128/8/1249/4722724>
22. Deberardinis RJ, Cheng T. Q's next: The diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. Vol. 29, Oncogene. 2010. p. 313–24.
23. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med. 2001;27(1):84–90.

*Felipe Capeta*

---

Data e assinatura do aluno(a)

27/06/2024

---

Data e assinatura do orientador(a)

27/06/2024