

IMPORTÂNCIA DA GLUTAMINA NA TERAPIA NUTRICIONAL

Elizabeti de Matos Massambani *
Roberto Barbosa Bazotte **

MASSAMBANI, E. M.; BAZOTTE, R. B. Importância da glutamina na terapia nutricional. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(3): 295-298, 1998.

RESUMO: A glutamina é um aminoácido de importância fundamental para muitas funções homeostáticas e funcionamento de inúmeros tecidos do corpo, particularmente o sistema imunológico. Entretanto, em estados catabólicos como infecção, cirurgia, trauma, queimadura e imunossupressão, as reservas de glutamina estão reduzidas. Suplementação com glutamina, empregada em nutrição enteral ou parenteral tem sido sugerida para melhorar a eficácia do apoio nutricional, em função do estímulo à síntese protéica e sistema imunológico promovido por este aminoácido. Os efeitos benéficos observados sugerem que soluções intravenosas deste aminoácido sejam empregadas no tratamento de pacientes com funções imunológicas diminuídas e estados catabólicos.

PALAVRAS-CHAVE: glutamina; terapia nutricional.

IMPORTANCE OF GLUTAMINE ON NUTRITIONAL THERAPY

MASSAMBANI, E. M.; BAZOTTE, R. B. Importance of glutamine on nutritional therapy. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(3): 295-298, 1998.

ABSTRACT: Glutamine is an aminoacid of essential importance for most homeostatic functions and adequate functioning of several body tissue, particularly the immunological system. Nevertheless, during catabolic states such as infection, surgery, trauma, burn and immunosuppression, the stores of glutamine are reduced. Supplementation with glutamine, employed in enteral or parenteral nutrition has been suggested to improve the efficacy of the nutritional support, due to the stimulus to proteic synthesis and to the immune system caused by this aminoacid. The beneficial effects observed suggest that intravenous solutions of this compound should be used on the treatment of patients with reduced immune functions and during catabolic states.

KEY WORDS: glutamine; nutritional therapy.

Introdução

Glutamina, o aminoácido encontrado em maior concentração na corrente sanguínea, é altamente solicitado em situações de estresse, tais como: cirurgias, sepsis, queimaduras e imunossupressão que resultam em sua mobilização a partir do músculo esquelético.

É precursor de purinas, pirimidinas e fosfolípidos; substrato fundamental para células do sistema imunológico e outras de rápida divisão; influencia no estado de hidratação celular, na função intestinal e no metabolismo de proteínas. Em consequência destas funções que lhe são pertinentes, a glutamina pode tornar-se um nutriente indispensável em diversos estados patológicos.

Esta multiplicidade de funções da glutamina e sua importância em estados patológicos reforça a

seguinte declaração do bioquímico Hans Krebs: “a maioria dos aminoácidos tem múltiplas funções, mas glutamina parece ser o mais versátil” (KREBS, 1980).

Em doenças graves, a concentração de glutamina na corrente sanguínea e tecidos tem queda significativa direcionando a um estado de deficiência deste aminoácido (SOUBA, 1991). Em pacientes sépticos, por exemplo, a queda pode ser de até 75% (ROTH *et al.*, 1982). Quando o paciente tem danos severos, cirurgias ou queimaduras há perda de massa muscular e conseqüentemente de glutamina muscular.

A glutamina presente no sangue é proveniente de 3 diferentes fontes: liberação de glutamina presente nos espaços intercelulares dos músculos; degradação de proteínas musculares, da qual a

* Docente do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Paranaense. Especialista em Farmacologia pela Unipar

** Docente do Departamento de Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá. Assessor Científico da Universidade Paranaense.

Endereço para correspondência: Elizabeti de Matos Massambani. Rua Amambai, 3161. Umuarama - PR. 87501-070.

glutamina representa uma fração de 4% dos aminoácidos constituintes; e transformação de alguns outros aminoácidos em glutamina. Desta forma, em situação de estresse 1/3 dos aminoácidos são liberados na forma de glutamina (SHABERT & EHRLICH, 1994), sendo carreado pela corrente sanguínea para o rim, intestino, fígado e células do sistema imunológico, com funções nutriente; sendo ainda essencial para a síntese de DNA; divisão e crescimento celular e regulador da síntese de proteínas (SOUBA, 1991). A glutamina também constitui importante substrato para a amoniogênese renal (WELBOURNE *et al.*, 1986); ureogênese e gliconeogênese hepática (ROSS *et al.*, 1967).

O metabolismo da glutamina é regulado por duas enzimas, a glutaminase (converte glutamina em glutamato e NH_4^+) e a glutamina sintetase (catalisa a síntese de glutamina a partir do glutamato e amônia). O glutamato é sintetizado a partir de NH_4^+ e alfa-cetoglutarato, um intermediário do ciclo do ácido cítrico, por ação da glutamato desidrogenase e, convertido em glutamina por ação da glutamina sintetase. A depleção do glutamato pela reação da glutamina sintetase pode ter um efeito adicional sobre o cérebro, pois o glutamato e o ácido gama-aminobutirato (GABA), dele derivado, são importantes neurotransmissores, cuja depleção afeta a atividade cerebral.

Desenvolvimento

Glutamina: um aminoácido essencial em condições patológicas

A manutenção da homeostasia depende de um adequado suprimento de proteínas, carboidratos e lipídeos. As proteínas, sintetizadas a partir de aminoácidos atuam como enzimas, hormônios, fornecem energia e reparam tecidos danificados. Dos 20 aminoácidos importantes usados na formação de proteínas, 9 são considerados essenciais e 11 não essenciais. A glutamina por ser considerada um aminoácido não essencial, não é incluída em fórmulas nutricionais. E no caso de soluções de nutrição parenteral total (TPN), sua ausência tem sido justificada devido a sua instabilidade nestas preparações.

Porém, estudos recentes passaram a considerar a glutamina como um aminoácido “condicionalmente essencial”, ou seja, em condições normais o organismo sintetiza quantidades adequadas de glutamina, mas em circunstâncias de estresse (febre, cirurgias, exercícios extenuantes, caquexia, queimaduras, lesão da mucosa

intestinal, quimioterapia, radioterapia, a produção deste aminoácido não atende a demanda e uma suplementação se faz necessária (LACEY & WILMORE, 1990), pois nestas situações a diminuição de glutamina é maior do que a de qualquer outro aminoácido (SOUBA, 1991). Percebe-se, portanto, que o impacto do potencial terapêutico de dietas enriquecidas com glutamina pode ser maior nestas condições patológicas na qual há riscos de o paciente desenvolver disfunções hepáticas, do aparelho intestinal e outras complicações.

Glutamina e Intestino

A glutamina é indispensável na manutenção da integridade da mucosa intestinal na qual é utilizada como fonte de energia pelos enterócitos e colonócitos (WINDMUELLER, 1982). Sendo a amônia gerada e removida pelo fígado através da ureogênese ou da formação de glutamina a partir do glutamato.

Em doenças severas, os pacientes são susceptíveis a injúria da mucosa intestinal, mudança na permeabilidade e falência dos mecanismos de defesa, colocando-os sob riscos de infecções e síndrome de disfunção múltipla do órgão. Nutrição enteral incluindo arginina e principalmente glutamina tem mostrado significantes avanços na prevenção da translocação de bactérias e/ou toxinas do lúmen intestinal para a circulação sistêmica em humanos e diminuição da perda de eletrólitos e água durante a diarreia.

Glutamina e Exercício

O músculo esquelético é a maior fonte de glutamina plasmática em condições fisiológicas e patológicas (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1991). De fato, a glutamina representa, aproximadamente, 60% dos aminoácidos livres no plasma e cerca de 1/3 da concentração das reservas intracelulares.

Quando concentrações de glutamina são medidas simultaneamente no músculo e sangue, podem estar mais baixas no músculo mas não no sangue; entretanto, se os níveis de glutamina também estão diminuídos no sangue, há indicação de deficiência severa de glutamina (SHABERT & EHRLICH, 1994).

De fato, a glutamina tem função primordial na manutenção da massa muscular durante programas de exercícios extenuantes.

Um recente estudo em animais revelou que a suplementação com glutamina pode prevenir acidose e reduzir o desgaste muscular promovida pelo exercício físico (WELBOURNE, 1993).

Glutamina e Caquexia

No câncer, o elevado catabolismo leva à caquexia que se manifesta por uma progressiva perda de peso, miopatia, atrofia de órgãos viscerais, metabolismo anormal de carboidratos, lipídeos, proteínas e anorexia conduzindo a incapacidade física e morte.

São elementos envolvidos no processo de caquexia: elevação dos níveis séricos de cortisol, glucagon e catecolamina (TRACEY *et al.*, 1987), e redução da insulinemia (FERNANDES *et al.*, 1990), presença do fator de necrose tumoral (TNF) produzido pelo macrófago (BEAUTLER *et al.*, 1985) e coma. Como durante a caquexia há severa depleção de glutamina abre-se a perspectiva do emprego deste aminoácido como elemento no tratamento desta condição patológica. Porém, como as células tumorais são ávidas consumidoras deste aminoácido (NEWSHOLME *et al.*, 1989), há o risco de a suplementação com glutamina "alimentar" o tumor, contribuindo para acelerar o processo de caquexia. Desta forma, o emprego de glutamina em pacientes neoplásicos necessita de uma avaliação mais cuidadosa.

Glutamina e Sistema Imunológico

Os linfócitos, assim como as células tumorais, por terem alta atividade proliferativa, necessitam um aporte de ATP para suprir a demanda energética (SCHROEDER *et al.*, 1991). Sendo sua principal fonte energética, a glutamina, que fornece precursores para a síntese de purinas e pirimidinas necessárias à síntese de DNA durante a proliferação dos linfócitos (CURI, 1994).

Desta forma, a suplementação com glutamina em pacientes com imunodeficiência pode ser favorável. Por exemplo, após grandes queimaduras há diminuição na concentração de glutamina plasmática, com conseqüente redução na taxa de proliferação de linfócitos e fagocitose nos macrófagos (NEWSHOLME *et al.*, 1989). Nestas situações, dietas enterais e parenterais contendo glutamina têm mostrado efeitos benéficos por melhorar o balanço nitrogenado e estímulo à resposta imunológica e metabólica (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990).

Outra condição de função imunológica limitada é a AIDS, onde os níveis de glutamina no músculo estão extremamente baixos e há possibilidade da suplementação com glutamina amenizar o quadro de desgaste muscular.

Maratonistas e remadores apresentam alta incidência de infecções do trato respiratório superior

e fadiga (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1992). Estes atletas sofrem da síndrome de treino intenso (ROWBOTTON *et al.*, 1996). Pesquisas recentes sobre a incidência de infecções durante 7 dias após os exercícios foram realizadas e os resultados indicaram que atletas que foram suplementados com glutamina não relataram infecções (CASTELL *et al.*, 1996).

Estudos mostrando efeitos positivos da glutamina no sistema imunológico foram realizados no Hospital Escola de Harvard, em pacientes transplantados de medula óssea, que receberam 40 gramas diárias do aminoácido, nos quais se registrou diminuição de infecções, redução do número de dias em antibióticoterapia e redução no período de internação hospitalar (ZIEGLER *et al.*, 1992; SCHLOERB & AMARE, 1993).

Considerações Finais

Perspectivas de Emprego da Glutamina

O emprego da glutamina como suplemento nutricional tem sido sugerido, tendo como base estudos realizados em humanos e animais experimentais.

Glutamina em nutrição parenteral tem sido sugerida, visando estimular a síntese de proteínas e melhorar o sistema imunológico. Porém, foram descritos efeitos adversos em pacientes com insuficiência hepática ou problemas renais.

Em trabalho envolvendo pacientes com politraumatismo, recebendo infusão de 570 mg/dia do dipeptídeo glicina-glutamina, observou-se manutenção da concentração plasmática de glutamina, mas não houve acúmulo de glicina ou do dipeptídeo (WEINGARTMANN *et al.*, 1996).

Em várias disfunções, a presença de glutamina em nutrição parenteral total (TPN) é segura e prática. Como por exemplo, em pacientes colecistectomizados e pacientes transplantados de medula óssea que estão recebendo intensa quimioterapia e radiação integral.

Embora tumores consumam glutamina, estudos indicam que nutrição enriquecida com glutamina não favorece o crescimento do tumor, mas podem auxiliar o metabolismo do músculo e trato intestinal (SOUBA, 1991), além de favorecer a ingestão de alimento e amenizar a perda de peso durante e após radioterapia (CAMPOS *et al.*, 1996).

Crianças com transplante de medula óssea, recebendo quimioterapia, a suplementação com glutamina através de tubo nasogástrico, apresentaram

menor incidência de infecções, menor permanência no hospital e melhoria da qualidade de vida (FORD *et al.*, 1997).

A glutamina livre não é incluída em terapias nutricionais devido a sua instabilidade durante estocagem e esterilização por calor. Porém, existem hoje evidências de que a glutamina, presente em dipeptídeos, é eficiente em animais e humanos. Por exemplo, o peptídeo sintético L-alanil-L-glutamina (ala-glu) é altamente solúvel e estável durante esterilização por calor em vários níveis de pH. Em humanos saudáveis, esta infusão não foi acompanhada por qualquer efeito colateral e as concentrações de glutamina livre aumentaram rapidamente (MOSKOVITZ, 1994).

Dados todos os benefícios observados em pacientes submetidos a cirurgias, transplantes, quimioterapia e radioterapia, doenças do trato gastrointestinal, imunodeficientes e outras condições catabólicas existe a esperança de que em um futuro próximo a glutamina possa ser prescrita apropriadamente por médicos no tratamento de pacientes acometidos de patologias que possuem em comum uma intensificação do estado catabólico.

Referências Bibliográficas

- BEAUTLER, B. *et al.* Purification of cachetin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *Journal of Experimental Medicine*, 161: 984-995, 1985.
- CAMPOS, F. G. Protective effects of glutamine enriched diets on acute actinic enteritis. *Nutrition and Hospital*, 11(3): 167-177, 1996.
- CASTELL, L. M.; POORTMANS, J. R.; NEWSHOLME, E. A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *European Journal of Applied Physiology*, 73(5): 488-490, 1996.
- CURI, R. Metabolism of lymphocyte, and its regulation. *Revista de Ciência & Tecnologia*, 43-66, 1994.
- FERNANDES, L. C.; *et al.* Insulin secretion by isolated islets from Walker 256 tumour-bearing rats. *American Journal of Physiology*, 258: E, 1033-1036, 1990.
- FORD, C.; WHITLOCK, J. A.; PIETSCH, J. B. Glutamine-supplemented tube feedings versus total parenteral nutrition in children receiving intensive chemotherapy. *Journal of Pediatric Oncology and Nursing*, 14(2): 68-72, 1997.
- KREBS, H. A. Glutamine metabolism in the animal body. In: _____, *Glutamine: Metabolism, Enzymology and Regulation*. New York: J. Mora, R. Palacios, 1980. p.319-329.
- LACEY, J.; WILMORE, D. W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.* 48: 297-313, 1990.
- MOSKOVITZ, B. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. *Pharmacological Research*, 30(1): 61-71, 1994.
- NEWSHOLME, F. A. *et al.* Glutamine metabolism in different tissue its physiological and pathological importance. In: KINNEY, J. M.; BORUM, P. R. *Perspective in Clinical Nutrition*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1989. p.71-98.
- PARRY-BILLINGS, M., *et al.* Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports Exercise*, 24: 1353-1358, 1992.
- PARRY-BILLINGS, M., *et al.* The effect of tumour bearing on skeletal muscle glutamine metabolism. *International Journal of Biochemistry*, 23(9): 933-937, 1991.
- PARRY-BILLINGS, M., *et al.* Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*, 336: 523-525, 1990.
- ROSS, B. D.; HEMS, R.; DREBS, H. A. The rate of gluconeogenesis from various precursors in the perfused rat liver. *Biochemical Journal*, 102: 942, 1967.
- ROTH, E. *et al.* Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clinical Nutrition*, 1: 25-41, 1982.
- ROWBOTTON, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A. R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Medicine*, 21(2): 80-97, 1996.
- SCHLOERB, P. R.; AMARE, M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 17: 404-413, 1993.
- SCHROEDER, F. *et al.* Membrane cholesterol dynamics: cholesterol domains and kinetic pools. *Proceedings Society for Experimental Biology and Medicine*, 196: 235-252, 1991.
- SHABERT, J.; EHRLICH, N. *The ultimate nutrient, glutamine*. New York: Avery Publishing Group, 1994. 120p.
- SOUBA, W. W. Glutamine: A Key Substrate of the Splanchnic Bed. *Annual Review of Nutrition*, 11: 285-308, 1991.
- TRACEY, K. J. *et al.* Cachetin/tumour necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. *Surgery Gynecology Obstetrics*, 164: 415-422, 1987.
- WEINGARTMANN, G. *et al.* Safety and efficacy of increasing dosages of glycyl-glutamine for total parenteral nutrition in polytrauma patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 108(21): 683-688, 1996.
- WELBOURNE, T. C. Enteral glutamine spares endogenous glutamine in chronic acidosis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 17: 23S, 1993.
- WELBOURNE, T. C.; CHILDRESS, D.; GIVENS, G. Renal regulation of interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *American Journal Physiology*, 251: R, 858-866, 1986.
- WINDMUELLER, H. G. Glutamine utilization by the small intestine. *Advances Enzymology*, 53: 202, 1982.
- ZIEGLER, T. R. *et al.* Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Annual International of Medicine*, 116: 821-828, 1992.

Recebido em: 20/07/1998

Aceito em: 03/10/1998