



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

GLUTAMINA E SAÚDE INTESTINAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Daniella Souza Amorim

Manhuaçu

2023

DANIELLA SOUZA AMORIM

GLUTAMINA E SAÚDE INTESTINAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médica.

Área de concentração: Ciências da Saúde
Orientador(a): Elis Campos Mol

Manhuaçu

GLUTAMINA E SAÚDE INTESTINAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Autor(a): Daniella Souza Amorim

Orientador(a): Elis Campos Mol

Curso: Medicina Período: 11º Área de Pesquisa: Ciências da Saúde

Resumo: Transtornos do funcionamento intestinal afetam indivíduos do mundo todo e geralmente advém da alteração da permeabilidade da barreira do intestino e/ou do desequilíbrio de sua microbiota. A nutrição adequada é essencial para preservação do sistema imunológico e para manutenção da homeostase intestinal, influenciando na construção e na integridade do sistema de defesa intestinal e interferindo no desenvolvimento de doenças. A glutamina é um aminoácido não essencial conhecida pelo seu efeito benéfico em diversos sistemas e órgãos do corpo, sendo um suplemento de fácil acesso pela população. Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo estabelecer o papel da glutamina na saúde intestinal, seus benefícios e sua relação com a permeabilidade e a microbiota intestinal, tendo como base a revisão sistemática de literatura com abordagem qualitativa. Constata-se a capacidade da suplementação com o aminoácido de contribuir com a homeostase e otimizar o desempenho intestinal através da diminuição da permeabilidade, aumento da microbiota comensal, restauração da integridade da barreira mucosa, recuperação de lesões intestinais, prevenção de atrofia das vilosidades e minimização da imunossupressão da mucosa. O papel efetivo da glutamina foi identificado em pacientes sem comorbidades e naqueles com patologias intestinais e em condições clínicas críticas. Logo, a prescrição por parte de profissionais responsáveis é válida e necessária tornando importante a atuação conjunta do profissional médico com o nutricionista a fim proporcionar um cuidado integral e efetivo. Ainda assim, é necessário o detalhamento de doses efetivas da suplementação com glutamina para as devidas patologias correlacionadas.

Palavras-chave: Glutamina; Intestino; Disbiose intestinal; Glutamina e saúde intestinal; Ação da Glutamina.

GLUTAMINE AND INTESTINAL HEALTH: AN INTEGRATIVE REVIEW

Author: Daniella Souza Amorim

Advisor: Elis Campos Mol

Course: Medicine Period: 11th Research Area: Health Sciences

ABSTRACT: Intestinal functioning disorders affect individuals all over the world and usually result from changes in the permeability of the intestinal barrier and/or from an imbalance in its microbiota. Adequate nutrition is essential for preserving the immune system and maintaining intestinal homeostasis, influencing the construction and integrity of the intestinal defense system and interfering with the development of diseases. Glutamine is a non-essential amino acid known for its beneficial effect on various systems and organs of the body, being a supplement easily accessible by the population. Therefore, the present work aims to establish the role of glutamine in intestinal health, its benefits and its relationship with permeability and intestinal microbiota, based on a systematic literature review with a qualitative approach. The ability of supplementation with the amino acid to contribute to homeostasis and optimize intestinal performance by decreasing permeability, increasing the commensal microbiota, restoring the integrity of the mucosal barrier, recovering intestinal lesions, preventing villous atrophy and minimizing mucosal immunosuppression. The effective role of glutamine was identified in patients without comorbidities and in those with intestinal pathologies and in critical clinical conditions. Therefore, the prescription by responsible professionals is valid and necessary, making the joint action of the medical professional with the nutritionist important in order to provide comprehensive and effective care. Even so, it is necessary to detail the effective doses of glutamine supplementation for the corresponding pathologies.

Keywords: Glutamine; Intestine; Intestinal dysbiosis; Glutamine and gut health; Glutamine action.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	7
3. DISCUSSÃO E RESULTADOS	7
3.1 Glutamina, o que é?	7
3.2 Barreira intestinal, estrutura	9
3.3 Ação da glutamina no intestino	10
4. CONCLUSÃO	14
5. REFERÊNCIAS	15

1. INTRODUÇÃO

A nutrição adequada é essencial para o desenvolvimento e preservação do sistema imunológico e para manutenção da homeostase intestinal (KONG, 2018). Vários fatores são capazes de afetar o sistema de defesa intestinal e estimular no desenvolvimento de doenças. A barreira mucosa faz parte desse sistema de defesa sendo responsável por controlar a passagem e a absorção de nutrientes e bloquear o acesso de toxinas e antígenos patogênicos (REN, 2020; FARRÉ, 2020).

O aumento da permeabilidade intestinal está correlacionado a diversos distúrbios, como doença celíaca, alergias alimentares, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide (ZHOU, 2019). Além desses, a microbiota intestinal, composta por aproximadamente 100 trilhões de bactérias, tem papel fundamental no sistema de defesa intestinal, sendo influenciada pela genética, dieta, medicações, estresse e doenças. Assim sendo, o predomínio de bactérias comensais nas superfícies gastrointestinais ajuda a impossibilitar a aderência e a infecção de organismos patogênicos, conferindo benefícios à manutenção da saúde do hospedeiro e prevenção de doenças (MARTINEZ, 2020; SOUZA, 2021).

A constipação crônica afeta 16% dos adultos, aproximadamente 33% dos idosos e é mais prevalente em mulheres, sendo a queixa digestiva mais comum na população em geral com uma prevalência estimada de até 80%. A doença inflamatória intestinal também é afetada por fatores genéticos, ambientais, dietéticos e microbiológicos, estando presente em todo o mundo e podendo acometer indivíduos de todas as faixas etárias, todavia, em oposição à constipação, afeta principalmente pessoas jovens. De forma geral, pacientes com queixas intestinais são responsáveis por um crescente número de atendimentos e internamentos, implicando em muitos gastos para a comunidade. Todavia, patologias que afetam a saúde intestinal, como a constipação, são frequentemente negligenciadas nos cuidados de saúde pública (PRADO, 2020; GASPARINI, 2018).

A glutamina é um aminoácido não essencial conhecida pelo seu efeito benéfico em diversos sistemas e órgãos do corpo, à nível intestinal tem o potencial de atuar na integridade da mucosa intestinal, translocação de bactérias, perfis de citocinas, permeabilidade intestinal, constipação, modulação da resposta inflamatória, biossíntese de nucleotídeos, metabolismo energético e estimulação da imunidade (PERNA, 2019). A deficiência de glutamina é relacionada a distúrbios do metabolismo de proteínas, aumento da permeabilidade da parede intestinal, com consequente penetração de bactérias patogênicas no sistema linfático e depois no sangue, contribuindo para o desenvolvimento de doenças intestinais e sistêmicas (DMITRIEV, 2021).

Dessa forma, a justificativa do presente trabalho se estabelece ao suplemento glutamina, que possui diversos benefícios para saúde e desempenho intestinal, sendo um ativo de fácil acesso pela população, porém pouco prescrito e recomendado de forma correta pelos médicos. Nesse sentido, o objetivo desse artigo visa estabelecer o papel da glutamina na saúde intestinal, seus benefícios e sua relação com a permeabilidade e a microbiota intestinal.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática bibliográfica narrativa com abordagem qualitativa sobre o tema abordado. Desse modo, foi desenvolvida uma busca entre fevereiro a abril de 2023 nas bases de dados da Scientific Eletronic Library Online (SciELO), do Google Acadêmico, do Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) e da National Library of Medicine do PubMed, sem limitação aplicados ao idioma, usando os seguintes descritores para a busca: Glutamina; Intestino; Suplementação; Disbiose intestinal; Glutamina e saúde intestinal; Ação da Glutamina. A partir dos artigos encontrados, foram selecionados, após leitura exploratória das publicações, 30 artigos, revisões sistemáticas e metanálise, publicados obrigatoriamente nos últimos 6 anos e que fossem pertinentes e elegíveis para o tema dessa revisão. Os dados obtidos tiveram a intenção de demonstrar a função da glutamina no ambiente intestinal, seu papel no manejo de condições que interferem no equilíbrio da microbiota e na regulação da permeabilidade intestinal.

3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

O adequado funcionamento intestinal é um componente fundamental para a manutenção da saúde corporal sendo o trato gastrointestinal (TGI) o principal local onde ocorre a interação entre o que está dentro do corpo humano e o ambiente externo, incluindo alimentos e patógenos que entram no TGI (FARRÉ, 2020; KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020). O intestino possui um complexo sistema de defesa, camada epitelial e lâmina própria, que possibilita a preservação de sua homeostase frente a uma interação com uma significativa variedade de antígenos e bactérias (REN, 2020).

A permeabilidade intestinal alterada desempenha um papel em muitas condições patológicas, podendo gerar um desequilíbrio entre o número de bactérias protetoras e agressoras, isto é, um estado mal adaptativo do microbioma intestinal denominado disbiose (PANTOJA, 2019).

O microbioma intestinal é influenciado por fatores genéticos, estilo de vida, envelhecimento e dieta, e é essencial para a saúde geral do ser humano e prevenção de doenças. Intervenções dietéticas são capazes de modular a microbiota, atenuando o declínio fisiológico típico do processo de envelhecimento e até mesmo diminuindo a incidência de alergias em bebês (RIBEIRO, 2021).

3.1. Glutamina, o que é?

A glutamina é um aminoácido não essencial livre mais abundante na circulação sanguínea humana. Possui duas cadeias laterais de nitrogênio, um grupo amino e um grupo amina, sendo um importante doador de nitrogênio e carbono no metabolismo intracelular e na manutenção dos músculos e de células imunes, sendo o combustível preferível tanto para os linfócitos quanto para o TGI, contribuindo para o rápido crescimento e diferenciação celular (WANG, 2018; ANDERSON, 2020).

Absorvida principalmente pelo jejuno, aproximadamente 80% da glutamina do corpo está armazenada no músculo esquelético. O fígado funciona como mediador com capacidade de processar esse aminoácido da absorção intestinal e fornecê-lo ao plasma para nutrir o TGI, permitindo um suprimento contínuo para esse trato, equilibrando a absorção luminal do substrato. Assim, o intestino contribui de forma significativa para a homeostase da glutamina no plasma e para o metabolismo da superfície da mucosa (CHEN, 2019; ANDERSON, 2020).

Esse aminoácido exerce função fundamental no metabolismo intracelular além de atuar como um transportador de nitrogênio entre o músculo e outros tecidos. A glutamina é encontrada em altas e relativamente estáveis concentrações no plasma e nos glóbulos vermelhos, sendo afetadas, ainda que minimamente, diante da sua ingestão e infusão. Em contrapartida, é encontrada em concentrações muito maiores no músculo em comparação com outros aminoácidos, sendo o local de “armazenamento” dessa substância. (ANDERSON, 2020).

A depleção de glutamina durante estresse, inflamação, infecção ou doença, por exemplo, leva à atrofia das células epiteliais intestinais e à hiperpermeabilidade intestinal, em contrapartida, a suplementação da dieta com glutamina pode restaurar a permeabilidade intestinal (ZHOU, 2019).

Portanto, desempenha um papel importante ajudando na defesa contra infecções e é essencial para a homeostase intestinal durante estados catabólicos, ajudando a mucosa a ser uma barreira contra infecções, contribuindo para absorção de nutrientes e agregando na manutenção do adequado estado nutricional, além de que o mecanismo de ação da glutamina inclui a síntese peptídica e não peptídica, desintoxicação de amônia, equilíbrio ácido-base sistêmico e contribui para a restauração da permeabilidade intestinal normal o que proporciona a melhora dos sintomas gastrointestinais (CHEN, 2019; LIMA, 2021; ANDERSON, 2020; ZHOU, 2019).

A glutamina participa de várias funções no corpo, como a síntese de proteínas e o fornecimento de energia, podendo ser adquirida de forma endógena, isso é, sintetizada pelo corpo e também fornecida de maneira exógena, obtida pela dieta (ANDERSON, 2020).

A suplementação dessa substância é capaz de aumentar o crescimento e proliferação celular e fornecer substrato para importantes precursores, como nucleotídeos, aminoácidos não essenciais e ácidos graxos, para síntese de macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas e lipídios). Contudo, a glutamina é sintetizada pelo próprio corpo através de carbono derivado de glicose e amônia livre em mamíferos (JIANG, 2019).

A glutamina é um combustível doador de nitrogênio útil para a cicatrização de tecidos danificados pela quimioterapia e radiação. Há evidências que apontam a eficácia da sua suplementação oral (enteral) para aliviar os sintomas, melhorar e/ou manter a qualidade de vida de pacientes com câncer. Os benefícios incluem, além da melhor nutrição, a diminuição do dano à mucosa (mucosite, estomatite, faringite, esofagite e enterite) (ANDERSON, 2020).

No sobrepeso/obesidade a glutamina é capaz de reduzir a circunferência abdominal, o lipopolissacarídeo (LPS) circulante e a insulina sérica. Em ratos, a suplementação com glutamina aumentou a captação muscular de glicose e reverteu o aumento da produção hepática de glicose, reduzindo a captação no tecido adiposo por aumentar o substrato 1 do receptor de insulina (IRS1) O-glicosamina neste tecido, levando a resistência à insulina em adipócitos, reduzindo a massa adiposa e melhorando a ação sistêmica da insulina. Além disso, em diabéticos tipo 2, a suplementação crônica de glutamina, reduziu a gordura corporal e a circunferência abdominal e melhorou a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c) (ABBOUD, 2019).

A sarcopenia (perda de massa muscular) em pacientes com câncer está associada a complicações aumentadas e menor sobrevida. Desse modo, fortifica a importância da nutrição enteral e da manutenção da massa muscular, garantindo um adequado estoque de aminoácidos, incluindo a glutamina (ANDERSON, 2020).

Campos (2018) constatou a abreviação do jejum pré-operatório com a administração de bebida enriquecida com carboidratos e glutamina podendo ser eficaz no cuidado ao paciente cirúrgico, com melhora da resposta metabólica e otimizando a recuperação do período pós-operatório. Tais substâncias demonstraram reduzir a resistência insulínica, insulinemia e glicemia, favorecendo o controle glicêmico. Adicionalmente, evidenciou melhora do balanço nitrogenado e preservação da massa muscular no pós-operatório daqueles que consumiram bebida contendo carboidratos e glutamina antes do procedimento cirúrgico.

3.2. Barreira intestinal, estrutura

A barreira intestinal controla todos os processos fisiológicos de absorção, protege as camadas mais profundas da parede intestinal e regula a passagem de moléculas inflamatórias, toxinas, microrganismos e antígenos, garantindo a homeostase normal (FARRÉ, 2020).

As células epiteliais intestinais (CEIs) são de suma importância na barreira intestinal por estarem em constante renovação celular sendo continuamente substituídas por células-tronco pluripotentes localizadas na base das criptas. (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020). As CEIs revestem a superfície do epitélio intestinal onde são responsáveis pela digestão de alimentos, absorção de nutrientes e proteção contra infecções microbianas. Logo, a disfunção dessas células pode resultar no desenvolvimento de doenças (KONG, 2018).

A permeabilidade intestinal é um componente vital dessa barreira e é influenciada pela dieta. O intestino delgado, devido a sua extensa superfície, resultante da arquitetura vilosa, e da maior permeabilidade da camada de enterócitos, é a principal área de vulnerabilidade da barreira no TGI (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

A barreira intestinal fortifica os mecanismos de defesa contra materiais tóxicos, bactérias e macromoléculas derivadas de bactérias vindas do meio externo através de suas múltiplas camadas, sendo a camada epitelial a principal delas. No lúmen as “bactérias comensais”, o muco, produtos das células de Paneth, como lisozimas, α -

defensinas e imunoglobulina A (IgA) secretora (secretada por células plasmáticas na lâmina própria) fornece defesa contra bactérias e impedem o crescimento de outros patógenos. (ZHOU, 2019; KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

A microbiota intestinal e a dieta são os principais modificadores do perfil dos macrófagos intestinais, modificando e ajustando sua função. Os macrófagos são os protagonistas nas respostas inflamatórias e na cicatrização de feridas. Hábitos alimentares inadequados alteram a composição da microbiota e pode levar ao surgimento de fibrose intestinal (AMAMOU, 2022).

O grau de permeabilidade intestinal também é influenciado pelos níveis plasmáticos de LPS. O TGI é a principal fonte de LPS e a translocação desse sacarídeo para o plasma resulta em inflamação sistêmica, resistência à insulina e aumento do tecido adiposo (ABBOUD, 2019).

Diversas doenças têm sido associadas a alterações na integridade da barreira intestinal e alterações de sua microbiota (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020). A quebra da integridade dessa barreira em enfermos graves pode levar à hiperpermeabilidade, translocação de bactérias para a circulação sistêmica e sepse. Além disso, pode levar ao aumento da absorção intestinal de moléculas inflamatórias para a corrente sanguínea e a um estado de inflamação (ZHOU, 2019).

Fatores dietéticos são capazes de diminuir (por exemplo, emulsificantes, surfactantes e álcool) ou aumentar (por exemplo, fibras, ácidos graxos de cadeia curta, glutamina e vitamina D) a integridade da barreira. Com a ruptura da barreira intestinal e aumento da permeabilidade, metabólitos e substâncias nocivas presentes no lúmen podem entrar na corrente sanguínea e atingir concentrações suficientes para afetar as funções dos órgãos do corpo, desenvolvendo estados patológicos ou inflamatórios (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

Os aminoácidos são essenciais para preservação da microbiota intestinal e para função de células intestinais, mantém a integridade e função da mucosa do TGI e inibem a progressão de várias doenças intestinais como infecção e colite intestinal (REN, 2020).

3.3. Ação da glutamina no intestino

Os componentes das dietas são capazes de influenciar na permeabilidade intestinal através de diversos mecanismos: alterações na composição da microbiota, expressão de proteínas das junções estreitas (TJ), de transportadores de células epiteliais e de canais iônicos e ativação de receptores ou moléculas sinalizadoras (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

Pormenorizando a glutamina, esse aminoácido pode afetar a microbiota intestinal através da redução na proporção de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, ativando vias NF-κB e PI3k-Akt, reduzindo a colonização intestinal por bactérias patológicas e a translocação bacteriana, diminuindo os níveis de asparagina e aumentando a produção intrainestinal de imunoglobulina secretora A (SIgA) e imunoglobulina A+ (IgA+) (PERNA, 2019).

A presença de várias cepas bacterianas comensais, portanto, necessárias, no intestino, foi associada aos níveis de glutamato, substrato este que pode ser produzido a partir da glutamina (PALOMO-BUITRAGO, 2019; JUANG, 2019).

Alguns autores relataram que a glutamina não impediu o supercrescimento bacteriano ou a translocação bacteriana, enquanto outros mostraram que a suplementação de glutamina reduziu a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana devido à capacidade do aminoácido de preservar a integridade da barreira intestinal (PERNA, 2019).

A glutamina foi capaz de reduzir a produção pró-inflamatória de interleucina 6 e 8 (IL-6 e IL-8) além de aumentar o nível anti-inflamatório de interleucina 10 no intestino. Contribuindo para a compreensão do efeito benéfico da glutamina na redução da permeabilidade intestinal e posterior morbidade em pacientes com trauma de múltiplos órgãos (KONG, 2018). Khoshbin e Camilleri (2020) fortaleceram o exposto e evidenciaram que a glutamina reduz a produção de interleucinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-8) e aumenta o nível de interleucina 10 anti-inflamatória em linfócitos T e B e células epiteliais.

Foi visto que após o tratamento com glutamina houve aumento significativo dos níveis de proteína, hexose e ácido siálico na mucosa intestinal, assim como o melhor processamento e modificação do muco nas células caliciformes do intestino (WANG, 2018).

Glutamina tem a capacidade de aumentar a proliferação intestinal de células-tronco e suas diferenciações em células caliciformes, células de Paneth e células enteroendócrinas, mantendo a estabilidade dos organoides da cripta e da mucosa (CHEN, 2019).

A suplementação desse aminoácido é capaz de reduzir a frequência evacuatória diária, melhorar o formato das fezes e normalizar a alta permeabilidade intestinal, disfunções induzidas por interleucina 13 (IL-13), atuando na modulação das proteínas de junções apertadas através da diminuição da resistência elétrica transepitelial (TEER) induzida por IL-13 e o aumento da permeabilidade de dextrano, bem como a diminuição da claudina-1 e aumento da claudina-2. Além de proporcionar benefícios a alguns pacientes que estavam gravemente doentes e que desenvolveram aumento da permeabilidade intestinal que resulta em sepse e bacteremia (LI, 2019; ZHOU, 2019).

A glutamina exógena pode interferir nos efeitos bacterianos intestinais no metabolismo e utilização de aminoácidos, estes que atuam como receptores de hidrogênio. Consistentemente, a glutamina é a fonte preferida de nitrogênio da microbiota intestinal. Em concentrações aumentadas atua estabelecendo o equilíbrio e a ótima função da comunidade bacteriana (MA e MA, 2019).

Zhou (2019) publicou o primeiro estudo randomizado, duplo-cedo, controlado por placebo, sobre a suplementação da glutamina, o qual teve a duração de 8 semanas. Avaliou a eficácia e a segurança da terapia oral com glutamina (5g) em pacientes que desenvolveram síndrome do intestino irritável (SII) com aumento da permeabilidade intestinal após uma infecção entérica. Inicialmente houve redução de 50 pontos ou mais no Sistema de Pontuação de Gravidade da Síndrome do Intestino

Irritável (IBS-SS). Houve redução na frequência de evacuação diária, forma das fezes e permeabilidade intestinal. Além disso, a hiperpermeabilidade intestinal foi normalizada no grupo da glutamina, não sendo no grupo controle. Não foram observados eventos adversos graves e sintomas de abstinência após interrupção do uso do aminoácido.

Há evidências emergentes de que intervenções nutricionais executam papel importante na microbiota intestinal, inflamação intestinal e podem ajudar no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) (LIMKETKAI, 2018).

Contudo, em 2021, Lima publicou uma revisão sistemática analisando os efeitos da suplementação da glutamina na DII com base em evidências de ensaios clínicos randomizados em humanos. Foi constatada que o aminoácido não influenciou na permeabilidade e morfometria intestinal, estresse oxidativo, parâmetros antropométricos e nutricionais, inflamação e atividade da doença. Todavia, os ensaios clínicos foram limitados, sendo a glutamina administrada por apenas quatro semanas.

Uma revisão sistemática recente de sete estudos em que a glutamina foi administrada aos participantes por via oral (21–30 g ou 0,5 g por kg de peso corporal), enteral (7,87 g–8,3 g/100 g da fórmula enteral) e/ou parenteral (0,3 g/kg de peso corporal) não encontrou nenhum efeito no curso da doença (DII), medidas antropométricas, permeabilidade e morfologia intestinal, atividade da doença, sintomas intestinais, parâmetros bioquímicos, estresse oxidativo e marcadores de inflamação em pacientes com DII (BISCHOFF, 2023)

Ainda assim, há estudos que descrevem a redução na permeabilidade intestinal e morfometria, leve efeito na inflamação, no estresse oxidativo e na atividade da DII diante da suplementação da glutamina, contudo, os estudos que não evidenciaram efeito do suplemento no curso da doença são prevalentes (SEVERO, 2021).

Através de um alto suprimento energético para os enterócitos, a glutamina ainda é capaz de aliviar lesões intestinais, proporcionar uma rápida renovação da mucosa intestinal, prevenir atrofia das vilosidades e minimizar a imunossupressão da mucosa, contribuindo para manutenção da estrutura e função intestinal (WANG, 2018; CHEN, 2019).

Em seu estudo, Henrique (2022) utilizou um questionário semiestruturado contendo produtos da medicina complementar e alternativa (MCA), entre esses a glutamina. Identificou e incluiu 126 pacientes com doença de Crohn e 101 com colite ulcerosa, 1,76% do total dos indivíduos relataram ter usado glutamina para tratamento da DII. Concluiu que o uso de MCA foi associado a pior qualidade de vida e menor duração da doença em comparação com pacientes sem uso de MCA.

As endotoxinas são reconhecidas como um fator causador de inflamação. Quase 70% das bactérias intestinais são gram negativas e resultam na produção de endotoxinas no intestino. Níveis mais altos de zonulina foram associados a marcadores inflamatórios mais altos (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020). Em pacientes críticos foi visto que a suplementação com glutamina promoveu a redução significativa da concentração plasmática de zonulina (proteína sanguínea que reflete a permeabilidade intestinal) e de endotoxina, promovendo a diminuição da

permeabilidade e obtendo uma incidência significativamente menor de constipação e diarreia (SHARIATPANAH, 2019).

A glutamina é considerada por alguns autores como um aminoácido essencial porque seu consumo aumenta durante condições adversas, como no trauma e sepse (FARRÉ, 2020). De toda forma, é uma fonte significativa de energia para a mucosa intestinal, tanto para os enterócitos quanto para as células imunes, pois é fonte de trifosfato de adenosina (ATP). Ademais, o aminoácido controla a proliferação celular e interage com fatores de crescimento, como fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento transformador (TGF) e crescimento semelhante à insulina fator-1, exercendo efeitos tróficos e aumentando o crescimento, reparo e função da mucosa intestinal (CHEN, 2019; KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

Diante da síndrome de hipercatabolismo que acompanha condições críticas, há queda da concentração de glutamina no plasma sanguíneo e nos músculos, em contrapartida, a necessidade do aminoácido aumenta especialmente nos enterócitos, células da medula óssea e linfócitos. Logo, em situações críticas a glutamina melhora a função integrativa do intestino e a imunidade local, prevenindo a atrofia dos enterócitos e melhorando a barreira intestinal (DMITRIEV, 2021). Assim, em situações de estresse onde o corpo se encontra em estado catabólico, os estoques dessa glutamina muscular podem ser solicitados a fornecer seu substrato para ajudar a suportar e reparar danos (síntese proteica, alta atividade da glutaminase na maioria dos órgãos e leucócitos e fibroblastos) (ANDERSON, 2020).

Para que a glutamina exerça a função de proteção celular em pacientes com intenso estresse metabólico, são recrutados e utilizados mecanismos de equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, redução do acúmulo de neutrófilos e melhora da integridade intestinal e função imunológica celular. Há redução da apoptose das células intestinais, preservando a integridade da barreira intestinal e dificultando a passagem de bactérias pela mucosa (STONOGA, 2019).

Uma extensa revisão na literatura avaliou vários papéis da glutamina no trato gastrointestinal, que incluíam aumentar o crescimento celular, prevenir a atrofia epitelial em estados catabólicos, melhorar a morfologia celular e a resposta imune e melhorar a função de barreira regulando a expressão de TJ. A glutamina melhorou os escores histológicos e a inflamação e aumentou a permeabilidade intestinal do dextrano 4-kDa em sacos evertidos do íleo de um modelo pré-clínico de lesão de isquemia-reperfusão (IR) induzida por oclusão da artéria mesentérica superior (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

Estudos evidenciaram que a suplementação com a glutamina atenua a inflamação e a fibrose intestinal enquanto a privação afeta a expressão de proteínas de junções apertadas, aumenta a permeabilidade ao manitol e suprime a proliferação de células epiteliais (FARRÉ, 2020)

Em um estudo feito em camundongos, a anorexia baseada em atividade foi induzida. Os efeitos da suplementação com glutamina versus aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) foram avaliados. Os BCAA incluíam leucina, isoleucina e valina. A glutamina, mas não o BCAA, restaurou a permeabilidade colônica e a síntese proteica ao nível do grupo controle (L'Huillier, 2019).

A glutamina exerce comprovado efeito na restauração da permeabilidade intestinal, com redução dos sintomas associados a alta permeabilidade, frequência de defecação e melhora da consistência das fezes. Esses dados foram obtidos e comprovados em estudos com crianças desnutridas, pacientes com doença de Crohn e em queimados. Além disso, o grupo tratado com glutamina teve um curso hospitalar mais curto (KHOSHBIN e CAMILLERI, 2020).

Baixas concentrações plasmáticas desse aminoácido, enfraquece o sistema imunológico e o intestino, e estão associadas a maior mortalidade hospitalar e em unidades de terapia intensiva (STONOGA, 2019)

O manejo da disbiose pode ser iniciado pela suplementação de glutamina, o que promove a potencialização dos efeitos dos probióticos, melhorando o desempenho dos enterócitos e as atividades absorptivas. Além de que a suplementação dessa substância reduz os sintomas gastrointestinais associados à disbiose intestinal e as patologias correlacionadas (PANTOJA, 2019).

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, tendo em vista o aumento de patologias intestinais agudas e crônicas, o impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e o difícil manejo médico de doenças prevalentes na população como diarreia, constipação e doenças inflamatórias intestinais, fica evidente a necessidade de amplificar os métodos terapêuticos a fim de reduzir os sinais e sintomas e promover uma boa qualidade de vida.

Nesse sentido, evidencia-se a capacidade da suplementação com glutamina de contribuir com a homeostase e otimizar o desempenho intestinal através da diminuição da permeabilidade, aumento da microbiota comensal, restauração da integridade da barreira mucosa, recuperação de lesões intestinais, prevenção de atrofia das vilosidades e minimização da imunossupressão da mucosa.

Dessa forma, o papel efetivo da glutamina foi identificado em pacientes sem comorbidades e naqueles com diarreia, constipação, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, patologias correlacionadas a disbiose intestinal e condições clínicas críticas, como pacientes queimados e oncológicos. Os trabalhos em que foram constatados ausência da influência da glutamina na melhora dos parâmetros do funcionamento intestinal não foram eficazes por utilizarem o suplemento durante curto prazo ou realizarem o experimento em uma amostra restrita de indivíduos.

Tendo isso exposto, a suplementação contínua e a longo prazo do aminoácido é benéfica e útil para a manutenção e recuperação da saúde intestinal. Não foram encontrados estudos apresentando os malefícios associados ao uso agudo ou crônico da glutamina. Logo, a prescrição por parte de profissionais responsáveis é válida e necessária tornando importante a atuação conjunta do profissional médico com o nutricionista a fim proporcionar um cuidado integral e efetivo. Ainda assim, é

necessário o detalhamento de doses efetivas da suplementação com glutamina para as devidas patologias correlacionadas.

5. REFERÊNCIAS

ABBOUD KY. et al. Glutamine Supplementation Reduces Obesity, Pro-Inflammatory Markers, and Improves Insulin Sensitivity in DIO Wistar Rats and Reduces Waist Circumference in Overweight and Obese Humans. **Nutrients**. 2019 Mar 1; vol. 11(3):536.

AMAMOU A. et al. Gut Microbiota, Macrophages and Diet: An Intriguing New Triangle in Intestinal Fibrosis. **Microorganisms**. 2022 Mar; vol. 10(3): 490.

ANDERSON PM, LALLA RV. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. **Nutrients**. 2020 Jun 4; vol.12,6 1675.

BISCHOFF SC. et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**. 2023. Vol. 42, Issue 3, pp. 352-379.

CAMPOS SBG. et al. Pre-operative fasting: why abbreviate?. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. São Paulo. 2018, v. 31, n. 02, e1377.

CHEN Y. et al. Influence of Growth Hormone and Glutamine on Intestinal Stem Cells: A Narrative Review. **Nutrients**. 2019 Aug 17; vol. 11(8):1941.

DMITRIEV, AV. et al. Glutamin kak komponent nutritivno-metabolicheskoi terapii patsientov khirurgicheskogo profilya v usloviyakh ORIT [Glutamine as a component of nutritional and metabolic therapy for surgical patients in ICU]. **Khirurgiia**. 2021. Vol. 8: 98-106.

FARRÉ R. et al. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. **Nutrients**. 2020 Apr 23; vol. 12(4):1185.

GASPARINI RG. **Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo – Brasil**. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia). Faculdade de Medicina. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. 2018.

HENRIQUES DP. et al. Complementary and alternative medicine use in brazilian patients with inflammatory bowel disease. **Arquivos De Gastroenterologia**. 2022, V. 59, n. 03, pp. 375-382.

JIANG J. et al. Starve Cancer Cells of Glutamine: Break the Spell or Make a Hungry Monster? **Cancers**. 2019 Jun 11; vol 11(6):804.

KHOSHBIN K, CAMILLERI M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**. 2020 Nov 1;319(5):G589-G608.

KONG S. et al. Regulation of Intestinal Epithelial Cells Properties and Functions by Amino Acids. **Biomed Research International**. 2018 May 9;2018:2819154.

L'HUILLIER C. et al. Glutamine, but not Branched-Chain Amino Acids, Restores Intestinal Barrier Function during Activity-Based Anorexia. **Nutrients**. 2019 Jun 15; vol: 11(6):1348.

LI M. et al. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. **Gastroenterologia**. 2019;102(2):170-179.

LIMKETKAI, BN. et al. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology clinics of North America**. 2018. vol. 47,1: 155-177.

MA N, MA X. Dietary Amino Acids and the Gut-Microbiome-Immune Axis: Physiological Metabolism and Therapeutic Prospects. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**. 2019 Jan;18(1):221-242.

MARTINEZ DCL. **Microbiota Intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer: existe alguma relação?** Tese (Especialista em Neurociências). Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. Belo Horizonte. 2020.

PALOMO-BUITRAGO, M.E. et al. Glutamate interactions with obesity, insulin resistance, cognition and gut microbiota composition. **Acta Diabetologica**. 2019. Vol: 56: 569–579.

PANTOJA CL. et al. Diagnóstico e tratamento da disbiose: Revisão Sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. 2019. n. 32, p. e1368.

PERNA S. et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. **International journal of molecular sciences**. 2019 Oct 22;20(20):5232.

PRADO FC de. et al. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos da Constipação Intestinal: Uma Revisão Integrativa Da Literatura. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. 2020. Vol. 14, N. 51 p. 318-326.

REN, W. et al. Impacts of Amino Acids on the Intestinal Defensive System. In: Wu, G. (eds) Amino Acids in Nutrition and Health. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. 2020; vol 1265: 133-151.

RIBEIRO FM. et al. An overview of the level of dietary support in the gut microbiota at different stages of life: A systematic review. **Clinical Nutrition ESPEN**. 2021 Apr; vol. 42: 41-52.

SEVERO JS. et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. **Clinical nutrition ESPEN**. 2021. Vol. 42: 53–60.

SHARIATPANAHI ZV. et al. Effects of Early Enteral Glutamine Supplementation on Intestinal Permeability in Critically Ill Patients. **Indian Journal of Critical Care Medicine**. 2019 Aug; vol. 23(8):356-362.

SOUZA CSC de. et al. The importance of the intestinal microbiota and its effects on obesity. **Research, Society and Development**. 2021. vol. 10, n. 6, p. e52110616086.

STONOGA ETS. et al. Effects of intraperitoneal glutamine in the treatment of experimental sepsis. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. 2019, v. 32, n. 02, e1431.

WANG ZE. et al. Effects of glutamine on intestinal mucus barrier after burn injury. **American Journal of Translational Research**. 2018 Nov 15; vol.10(11):3833-3846

ZHOU Q. et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. **Gut**. 2019 Jun; vol. 68,6: 996-1002.