



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS PALMAS
CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

TAMÍRIA SOUSA NUNES
VANEILLA BRITO DE SOUSA

EFEITOS DA GLUTAMINA NA SAÚDE INTESTINAL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

PALMAS/TO

2021

TAMÍRIA SOUSA NUNES
VANEILLA BRITO DE SOUSA

**EFEITOS DA GLUTAMINA NA SAÚDE INTESTINAL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Nutrição, da
Universidade Federal do Tocantins, como
requisito para obtenção do título de Bacharel em
Nutrição.

Orientador: Prof. MSc. Iraíldo Francisco Soares

PALMAS/TO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da Universidade Federal do Tocantins
Campus Universitário de Palmas

N972e Nunes, Tamíria Sousa.
 Efeitos da glutamina na saúde intestinal: uma revisão sistemática. / Tamíria Sousa Nunes, Vaneilla Brito de Sousa. – Palmas, TO, 2021.
 34 f.
 Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Nutrição, 2021.
 Orientador: Iraíldo Francisco Soares

1. Glutamina. 2. Permeabilidade intestinal. 3. Efeitos. 4. Nutrição. I. Sousa, Vaneilla Brito de. II. Título.

CDD 612.3

Bibliotecária: Atilena Monteiro Carneiro
CRB-2 / 932

Todos os Direitos Reservados – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do código penal.

TAMÍRIA SOUSA NUNES
VANEILLA BRITO DE SOUSA

**BENEFÍCIOS DA GLUTAMINA NA SAÚDE INTESTINAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

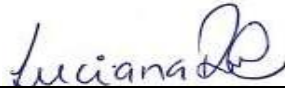
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Nutrição, da Universidade Federal do
Tocantins, como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 07/12/2021

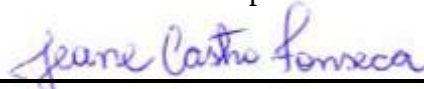
BANCA EXAMINADORA



Prof. MSc. Iraildo Francisco Soares
Orientador/Presidente - UFT



Prof.^a MSc. Luciana Ribeiro Cançado
Examinadora 1/ Hospital Geral de Palmas - HGP



Prof.^a Esp. Jeane Castro Fonseca
Examinadora 2/ Nutricionista Clínica



Prof.^a MSc. Débora Thaís Sampaio da Silva
Suplente/ Faculdade Paraíso

Agradeço à Deus por estar me capacitando nessa jornada, e dedico este trabalho aos meus filhos, Renato Neto e Davi, pela compreensão da minha ausência, e aos meus pais que são meus pilares, sendo o apoio incondicional que recebi em todos os momentos difíceis nessa trajetória acadêmica.(Vaneilla Brito)

Primeiramente a Deus, por me sustentar nos momentos de desafio na construção desse trabalho e ao meu esposo, Fabrício que sempre me apoia e torce por minhas conquistas.(Tamíria Nunes)

*“De todos os meios que conduzem à sorte, os
mais seguros são a perseverança e o trabalho.”*

(Louis Reybaud)

RESUMO

O objetivo dessa revisão sistemática é demonstrar os resultados de estudos publicados sobre os desfechos da glutamina e os efeitos na saúde intestinal. Foram investigados artigos científicos publicados sem recorte temporal nas bases de dados científicos PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual de Saúde. A busca foi realizada por meio da utilização dos seguintes descritores glutamine AND function intestinal, glutamine AND intestine com a utilização do operador booleano AND. A estratégia POT (população, desfecho e tipo de estudo),), definiu a pergunta norteadora. O trabalho seguiu os padrões PRISMA para sua estruturação, os critérios para a pesquisa foram definidos e selecionados 9 trabalhos para compor a revisão e teve como objetivo analisar os efeitos da glutamina na saúde intestinal. Os resultados dos estudos mostra efeitos da suplementação de glutamina na melhora significativa da permeabilidade intestinal em determinadas situações clínicas, de alto impacto metabólico (grandes cirurgias, traumas, infecções, sepse etc) que leva a uma depleção do aminoácido. Atua na melhora de sintomas gastrointestinais ocasionados por diarreia aguda, síndrome do intestino irritável e doença de chron, podendo constituir um fator essencial no bem-estar e na boa saúde intestinal de indivíduos. Os resultados desta revisão sistemática apresenta evidências dos efeitos da glutamina sobre a barreira intestinal. Entretanto novos estudos devem ser realizados para padronizar a dose, possíveis efeitos colaterais e toxicidade, tempo de ingestão para que sua indicação alcance níveis mais seguros.

Palavras chaves: glutamina, permeabilidade intestinal, efeitos.

ABSTRACT

The aim of this systematic review is to demonstrate the results of published studies on glutamine outcomes and bowel health effects. Scientific articles published without time frame in the scientific databases PubMed, SciELO and Virtual Health Library were investigated. The search was performed using the following descriptors glutamine AND intestinal function, glutamine AND intestine with the use of the Boolean AND operator. The POT strategy (population, outcome and type of study), defined the guiding question. The work followed PRISMA standards for its structure, the criteria for the research were defined and 9 works were selected to compose the review. The results of the studies show the effects of glutamine supplementation in significantly improving intestinal permeability in critically ill patients in major surgery, cancer, sepsis, among other situations that lead to amino acid depletion. Glutamine works to improve gastrointestinal symptoms caused by acute diarrhea, irritable bowel syndrome and chron's disease, and may constitute an essential factor in the well-being and good intestinal health of individuals. The results of this systematic review present evidence of the effects of glutamine on the intestinal barrier. New studies must be carried out to standardize the doses, as there is no consensus on the dosage of glutamine, possible side effects, time of supplementation to be offered so that its indication reaches safe levels.

Keywords: glutamine, intestinal permeability, effects.

LISTA DE QUADROS

Quadro1- Fluxograma de busca e seleção.....

Quadro2-

Mapeamento bibliográfico como resultados no uso da glutamina.....

LISTA DE FIGURAS

Figura1-Estrutura bioquímica da glutamina.....

Figura2- Síntese de glutamato pela ação da enzima glutamato desidrogenase (A), síntese de glutamina catalisada pela enzima glutamina sintetase (B) e hidrólise de glutamina a glutamato pela enzima glutaminase (C)

Figura 3- Predominância na produção (setas em verde) e utilização (setas em vermelho) de glutamina por diversos tecidos e órgãos do corpo

Figura4-Organização geral do intestino delgado e intestino grosso, com projeção detalhada da constituição do epitélio intestinal e principais unidades funcionais

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACES

COVID- 19- Corona Vírus Disease

GI: Gastrointestinal

GLN: Glutamina

GS: Glutamina

sintetase **GA:**

Glutaminase **HIGH:**

Alto

IBS-D: Síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia

IGM: Imunoglobulina

M **IGG:**

Imunoglobulina G **IL-**

8: Interleucina-8

IP- Permeabilidade intestinal

L / M: Teste de permeabilidade intestinal da lactulose /manitol

LOW: Baixo

MESH: Medical Subject Headings

M ED: Médio

PCNA: Antígeno nuclear de proliferao celular

PRISMA : Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-Analyses

POT: Populao, desfecho e tipo do estudo

PUBMED: Public medline

SII: Síndrome do intestino irritável

SIGA: Imunoglobulina A salivar

SCIELO: Scientific Electronic Library Online

TID: Três vezes ao dia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Geral.....	14
2.2	Específicos.....	14
3	METODOLOGIA	15
3.1	Desenho da Pesquisa	15
3.2	Construção e Delimitação do Estudo	15
3.3	Estratégia de Busca.....	15
3.4	Elegibilidade dos Trabalhos.....	15
3.5	Extração e Gerenciamento de Dados	16
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO.....	25
6	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O intestino humano é um órgão responsável por parte do processo de digestão e absorção de nutrientes e, em adição às suas funções, apresenta também um importante papel relacionado ao sistema imunológico do indivíduo, sendo considerado como a primeira barreira de defesa do organismo. No entanto, para que essa ação importante seja exercida, a sua integridade deve estar e ser preservada. Quando cita-se “integridade intestinal”, refere-se à manutenção e/ou nutrição das células intestinais (enterócitos) garantido, dessa forma, o trofismo intestinal e o bem estar da troca metabólica entre os tecidos (BALZAN *et al.*, 2007).

Na microbiota intestinal habitam-se microrganismos benéficos e patogênicos, os quais precisam viver em equilíbrio. Algumas situações clínicas predispõem à ruptura dessa integridade intestinal, podendo ocasionar a translocação desses microrganismos patogênicos, juntamente, com outras substâncias tóxicas, favorecendo a etiologia de quadros infecciosos e demais complicações clínicas (GATT *et al.*, 2007; SUZUKI *et al.*, 2013).

Como componente fundamental para a reparação celular da microbiota humana, a glutamina é um aminoácido abundante livre no corpo considerado não essencial pela capacidade de síntese do organismo sobre esse composto. A glutamina é classificada como um aminoácido condicionalmente essencial, ou seja, em determinadas situações clínicas, de alto impacto metabólico (processos cirúrgicos, traumas, infecções, etc) em que a quantidade endógena de glutamina não supre as demandas metabólicas internas, a sua oferta exógena é recomendada (MILLS *et al.*, 2017). A carência de glutamina no organismo pode acarretar alterações clínicas, destacando-se alteração do sistema imunológico, conteúdo bacteriano, atrofia da mucosa intestinal e outras patologias (COEFFIER *et al.*, 2005; STEHLE *et al.*, 2017).

O estudo realizado por Perna *et al.* (2019) mostra que os níveis de glutamina no plasma e no músculo esquelético são reduzidos em condições catabólicas, como sepse, lesão, queimaduras ou cirurgia, bem como atividade física e exercícios de resistência. Níveis plasmáticos diminuídos de glutamina podem ser o resultado de aumento da demanda de glutamina pelo sistema imunológico e outros tecidos, como fígado, rim e intestino.

Em todo o corpo, a concentração e a disponibilidade de glutamina dependem do equilíbrio entre síntese e/ou liberação e absorção por órgãos e tecidos humanos. Os pulmões, fígado, cérebro, esqueleto músculos e tecido adiposo têm atividade de síntese de glutamina específica de tecido de órgão. Por outro lado, tecidos que consomem principalmente glutamina, como a mucosa intestinal, leucócitos e túbulo renal células, têm alta atividade de

glutaminase e cofatores capazes de degradar a glutamina. No entanto, o fígado pode se tornar um local consumidor de glutamina, e tecidos, como o tecido muscular, podem apresentar redução síntese de glutamina sob certas condições (ROTH,2007).

Nesse contexto, a glutamina representa um aminoácido que desempenha um importante papel na saúde intestinal por ser considerada um dos principais nutrientes para o equilíbrio do trato digestivo, agregando à sua capacidade de manutenção da integridade da parede intestinal, realçando assim a importância de um levantamento bibliográfico a respeito dos seus mecanismos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar uma revisão bibliográfica do tipo sistemática sobre os efeitos da glutamina na saúde intestinal.

2.2 Específicos

- Avaliar o uso da suplementação de glutamina;
- Verificar as dosagens do suplemento;
- Analisar os possíveis danos orgânicos sobre o uso da suplementação.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho da Pesquisa

O estudo realizado trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada com seleção criteriosa de artigos científicos. A pesquisa teve como alvo o levantamento de informações sobre os efeitos da glutamina na saúde intestinal

3.2 Construção e Delimitação do Estudo

O estudo utilizou a estratégia POT, acrônimo que observou a P: população analisada, sendo indivíduos submetidos ao uso de glutamina na saúde intestinal; O: *outcomes*/desfecho, verificando a eficácia do estudo de suplementação; e T: tipo de estudo prevalecendo os ensaios clínicos realizados e humanos. Esses elementos foram fundamentais para a definição da seguinte pergunta norteadora: “quais os efeitos da glutamina na saúde intestinal?”. A pesquisa seguiu os métodos estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items in Systematic Review sand Meta-Analyses* (PRISMA) para sua estruturação (LIBERRATI *et al.*, 2009).

Os padrões de busca foram definidos levando em consideração a proximidade dos fatores de associação da integridade intestinal, incluindo: saúde intestinal, suplementação, uso de glutamina e microbiota, como sendo condições para a análise.

3.3 Estratégia de Busca

Foram localizados estudos entre 2004 a 2020 nas bases de dados: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual de Saúde. As palavras-chave utilizadas foram: glutamine, function intestinal e intestine, extraídas do *Medical Subject Headings* (MeSH) e com resultados no idiomas: inglês. Foi utilizado operador booleano “AND” para estabelecer a relação entre os descritores.

3.4 Elegibilidade dos Trabalhos

Os critérios de inclusão foram: I) população; II) estudos originais; III) utilização/suplementação de glutamina; IV) trabalhos dispondo de textos completos e acesso livre (*openaccess*); V) idioma: inglês; VI) sexo feminino e masculino.

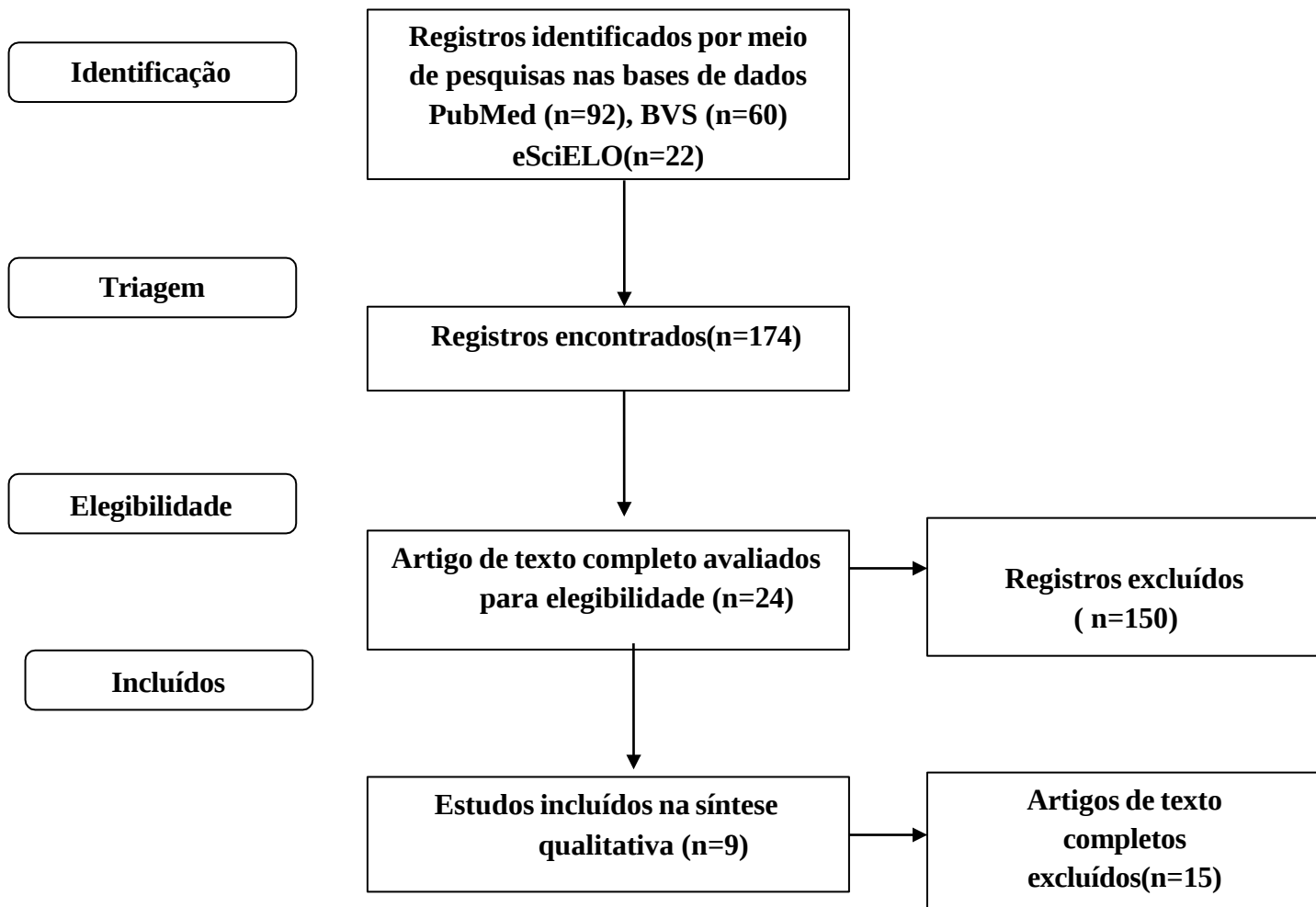
Os artigos que apresentaram texto incompleto, demais idiomas, estudos duplicados, trabalhos com animais, artigos que tenham mais de 17 anos de publicação, outros trabalhos de revisão e pesquisas com a utilização da glutamina para fins esportivos e de prevenção contra a COVID-19 foram excluídos da revisão.

3.5 Extração e Gerenciamento de Dados

A pesquisa foi realizada por meio de dois pesquisadores de forma independente, a partir de uma triagem com leitura de títulos e posteriormente a leitura dos resumos dos artigos selecionados. Após a triagem inicial dos estudos potencialmente elegíveis, consecutivamente, com os trabalhos selecionados, foram retiradas e tabuladas as informações: Os dados extraídos dos artigos selecionados foram: fontes de dados, autores do estudo, ano de publicação, local de pesquisa, tamanho da amostra, forma de apresentação, dosagem, tempo de uso e principais resultados.

4 RESULTADOS

O compilamento de dados sobre a pesquisa bibliográfica pode ser observado na Figura 1, mostrando os resultados do processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados. Inicialmente, foram identificados 174 artigos, sendo 25 selecionados para leitura do texto completo, no entanto, ao final da seleção, 10 artigos atenderam aos critérios todos os critérios estabelecidos. Esses estudos foram incluídos nesta revisão demonstrando os desfechos da utilização da glutamina sobre a saúde intestinal.

Quadro1–Fluxograma de busca e seleção

Fonte:Dados da pesquisa (2021)

Quadro2–Mapeamento bibliográfico com os resultados no uso da glutamina

Fontes de dados	Autor/ Ano	Local	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Forma de apresentação	Dosagem	Tempo de uso	Principais resultados
BVS	Ogden, Henry B., <i>et al.</i> (2020)	Reino Unido	14	20-30	Homens	Glutamina oral	0,3, 0,6 e 0,9g/kg	Dose única para cada ensaio	Os sintomas GI inferior e total foram todos ↑ no ensaio HIGH (ALTO) ao longo de todo o período de 24 horas, em comparação com os ensaios LOW (BAIXO) e MED. A maioria dos participantes experimentou alguns sintomas gastrointestinais leves, principalmente desconforto intestinal, arrotos e náuseas, especialmente durante as primeiras duas horas após a ingestão de GLN no ensaio HIGH (ALTO). A maior presença de cristais de GLN com o aumento da dose pode ser um contribuidor direto para sintomas GI.
BVS	Shariatpanahi, Zahra Vahdat, <i>et al.</i> (2019)	Irã	80 pacientes críticos avaliados quanto a permeabilidade intestinal	>18	Homens e Mulheres	Glutamina + maltodextrina	0,3 g/kg dia	10 dias	A glutamina enteral ↑ significativamente a concentração plasmática de zonulina em até 40%. A concentração de endotoxinas ↓ em ambos os grupos; essa redução foi significativamente ↑ no grupo glutamina (p = 0,014). Os níveis de anticorpos antiendotoxina IgM e IgG ↓ no grupo de glutamina, mas ↓ no grupo controle.
Pubmed	Zhou, QiQi, <i>et al.</i> (2019)	Estados Unidos	106 pacientes com iBS-D	18-72	Homens e Mulheres	Glutamina oral	5g / tid	56 dias	A 'hiperpermeabilidade intestinal', foi normalizada com o uso da glutamina. Também ↓ as médias: “síndrome do intestino irritável”, frequência de evacuação diária (5,4 vs 2,9 ± 1,0, p <0,0001), Escala Bristol (6,5 vs 3,9, p <0,0001) e permeabilidade intestinal (0,11 vs 0,05; p <0,0001).
Scielo	Beltrán-Cháidez, Yazmín-Lizeth, <i>et al.</i> (2019)	México	70 pacientes com câncer gastrointestinal submetidos a cirurgia	>18	Homens e Mulheres	Nutrição parenteral suplementado com Gln	0,4g/kg/dia	7 dias	A condição nutricional melhorou significativamente no grupo suplementado. De acordo com a avaliação da função gastrointestinal, mudou de disfunção grave para leve (p = 0,0001). Melhorou a concentração de linfócitos (p = 0,014). A

									concentração de albumina plasmática não mudou, mas a pré-albumina melhorou significativamente (p = 0,012).
Pubmed	Pugh, Jamie N, et al.(2017)	Reino Unido	10 indivíduos ativos	20-24	Homens	Glutamina oral	0,25, 0,5 e 0,9g/kg	Dose única para cada ensaio	Cada exercício consistiu em uma corrida em esteira de 60 minutos em uma câmara ambiental regulada a 30 ° C. O consumo agudo de glutamina oral atenua a permeabilidade GI em relação ao placebo, mesmo em doses mais baixas de 0,25 g/kg, embora doses maiores possam ser mais eficazes. Os sintomas gastrointestinais eram baixos e não houve efeito da suplementação. Ainda não está claro se isso levará a reduções desses sintomas.
Pubmed	Benjamin, Jaya et al.(2012)	Índia	28 pacientes com doença de Crohn	24-34	Homens	Glutamina oral	0,5g/kg/dia	60 dias	IP normalizado em 8 (57,1%) pacientes em cada grupo, criptas vilosas (VCR) melhorou de 2,33 (0,77) para 2,68 (1,02).
Pubmed	U', Yousheng, et al.(2006)	China	60 pacientes com câncer de mama	43-58	Mulheres	Glutamina oral	30g/dia	12 dias	O nível de glutamina no plasma foi significativamente ↑ no grupo da glutamina do que no grupo do placebo. Depois de um ciclo de quimioterapia, a proporção lactulose-manitol era mais alta no grupo placebo do que no grupo glutamina (0,0630 vs 0,0091 vs 0,0471 : I: 0,0094, P <0,05). Nenhuma diferença foi observada servido nos graus de estomatite, diarreia, nas mudanças no tamanho do tumor, e na expressão de Ki-67 e Antígenos PCNA entre os dois grupos.
BVS	Lima, Aldo AM, et al.(2005)	Brasil	80 crianças desnutridas	2 meses a 5 anos	Meninos e Meninas	Fórmula suplementada com Glutamina + Glicina	16,2 g/dia	10 dias	O teste de permeabilidade intestinal (L / M) da lactulose/manitol é feito através da ingestão desses componentes e colhida a urina posteriormente. E a proporção lactulose/manitol diminuiu significativamente em crianças que receberam fórmula suplementada com GLN, mas não naquelas que receberam glicina ou fórmula não suplementada, indicando melhora na função barreira intestinal. O ganho de peso ocorreu durante a terapia em todos os grupos e não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

BVS	Yalcin, S. Songu, <i>et al.</i> (2004)	Turquia	159 bebês com diarreia aguda	6 meses a 2 anos	Meninos e Meninas	Glutamina oral	0,3g/kg/dia	7 dias	A duração média da diarreia em pacientes tratados com GLN foi significativamente menor do que o do grupo placebo ($3,40 \pm 1,96$ dias, $4,57 \pm 2,48$ dias, respectivamente; $P 0,004$). Nenhuma diferença no soro IL-8 e sIgA foi encontrada entre grupos na admissão ou 1 semana depois. O ganho de peso médio e a incidência de doenças infecciosas foram semelhantes em ambos os grupos.
-----	--	---------	---------------------------------	------------------------	-------------------------	----------------	-------------	--------	--

Quadro 2 aborda a descrição dos estudos incluídos na revisão, sendo possível observar a presença de trabalhos que compreenderam os anos de 2004 a 2020, divididos geograficamente entre Índia (1 trabalho), Irã (1 trabalho), Estados Unidos (1 trabalho), Reino Unido (2 trabalhos), México (1 trabalho), China (1 trabalho), Brasil (1 trabalho) e Turquia (1 trabalho). O público amostral das pesquisas compreendeu entre 10 e 106 participantes, que fizeram o uso da glutamina em doses compreendendo entre 0,25g/kg (dose mínima) 0,9g/kg (dose máxima), no período entre 45 minutos, em dose única (tempo mínimo) e 60 dias (tempo máximo) de uso da glutamina para avaliação da suplementação e seus efeitos de acordo com estudo realizado.

Os resultados dos trabalhos, demonstrando os efeitos da glutamina na saúde intestinal descrevem efeitos na melhora da permeabilidade intestinal em doses de 0,5g/kg/dia, como mostram Benjamin *et al.* (2012), em um estudo realizado em pessoas com doença de Crohn em fase de remissão, onde, 28 pacientes foram divididos em dois grupos: glutamina e grupo de controle ativo. Houve um efeito comparável da glutamina e da proteína do soro de leite em melhorar significativamente a permeabilidade intestinal.

Shariatpanahi *et al.* (2019) avaliaram a administração enteral de glutamina em pacientes na fase crítica avaliados quanto a permeabilidade intestinal. Um total de 80 pacientes em idade média de 59 anos, maioria do sexo masculino divididos em dois grupos: glutamina e controle receberam na fórmula enteral por 10 dias mais de 0,3g/kg/dia de glutamina em pó. Os resultados foram uma incidência na diarreia e constipação menor que no grupo controle. Concluindo que a suplementação de glutamina na dieta enteral pode diminuir complicações gastrointestinais e diminuição da permeabilidade intestinal.

Conforme os estudos de Zhou, *et al.* (2019), que consistiu em suplementar glutamina a 5g/tid (três vezes ao dia) em pacientes adultos que desenvolveram síndrome do intestino irritável com aumento da permeabilidade intestinal após uma infecção entérica, os suplementos orais de glutamina na dieta reduziram drasticamente e com segurança todos os principais desfechos relacionados a síndrome do intestino irritável.

Para examinar os efeitos de suplementação de glutamina em marcadores de permeabilidade gastrointestinal (GI), e sintomas de desconforto GI em resposta à corrida no calor, Pugh *et al.* (2017), selecionaram dez homens ativos, onde completaram um total de quatro tentativas de exercícios, um ensaio com placebo e três ensaios com glutamina a 0,25, 0,5 e 0,9g/kg, consumida 2 horas antes do exercício. A atividade consistiu em uma corrida em esteira de 60 minutos, em um ambiente em 30 ° C de temperatura. A permeabilidade GI foi medida usando a proporção de lactulose para ramnose no soro.

Sintomas GI foram avaliados 45 minutos e 24 horas após o exercício. Os resultados sugerem que a suplementação aguda de glutamina (mesmo em uma dose baixa de 0,25 g/kg) pode reduzir a permeabilidade GI e os danos pós-exercício, beneficiando os atletas para manter a integridade gastrointestinal, no entanto, seu uso para reduzir sintomas gastrointestinais leves que são tipicamente associados a exercícios de resistência no calor não pôde ser elucidado no presente estudo.

Em um estudo conduzido por Beltrán-Cháidez *et al.* (2021), realizado com paciente diagnosticado com câncer gastrointestinal, avaliou dois grupos: suplementado e não suplementado, maiores de 18 anos com diagnóstico de câncer primário (esôfago, estômago, cólon, reto, pâncreas ou fígado) que foram submetidos a cirurgia, ambos grupos receberam a nutrição parenteral, no grupo suplementado com glutamina receberam uma dosagem de 0,4 g/kg/dia por sete dias. Os autores concluem que o grupo suplementado a maioria dos pacientes (80%) melhorou sua função gastrointestinal. Essa melhora foi observada nos casos de disfunção moderada e grave que evoluíram para disfunção leve, reduzindo quase todos os casos de disfunção grave. A glutamina pode melhorar a função gastrointestinal, diminuindo diarreia, urgência, dor abdominal e distensão.

De acordo com os achados no presente estudo, Ogden *et al.* (2020) avaliaram a ingestão da glutamina em doses de baixa (0,3), média (0,6) e alta (0,9)g/kg. 14 participantes homens saudáveis receberam a suplementação nas doses recomendadas. As observações do estudo demonstraram que a suplementação em doses baixas e médias na maioria dos participantes apresentaram sintomas gastrointestinais leves nas primeiras duas horas pós-prandial e diminuíram em quatro horas. Na dose alta o paciente apresentou arroto e regurgitação quando avaliado uma hora pós-prandial no ensaio alto.

Yousheng Li, *et al.* (2006), conduziram um estudo envolvendo sessenta pacientes com câncer de mama para receber suplemento oral de glutamina na dose de 30g/dia, por pelo menos 12 dias, testando seu efeito nas alterações induzidas pela quimioterapia na questão da permeabilidade intestinal e sintomas presentes como diarreia e estomatite. Após a análise, concluiu-se que a glutamina oral profilática pode melhorar o aumento induzido por quimioterapia neoadjuvante no intestino permeável, pois a proporção lactulose-manitol foi mais alta no grupo do placebo do que no grupo da glutamina, que é um indicador de permeabilidade intestinal (quanto maior a taxa, pior a permeabilidade do intestino), mas não teve efeito clínico significativo sobre estomatite e diarreia, nem no tamanho do tumor.

No estudo planejado por Yalçın *et al.* (2004), foi avaliado o efeito da suplementação de glutamina em crianças de 6 a 24 meses de idade com diarreia aguda, em doses de 0,3 g/kg por dia, por 7 dias, para avaliar seu efeito imunomodulador medindo a interleucina-8 (IL-8)

sérica e a imunoglobulina A salivar (sIgA). Onde nos resultados a duração média da diarreia no grupo tratado com glutamina foi significativamente menor do que no grupo placebo, mas apesar dessa diminuição, a frequência da diarreia persistente não foi afetada pela suplementação de glutamina. O estudo foi desenvolvido para detectar apenas uma diferença de um dia na duração da diarreia. Para demonstrar se a suplementação de glutamina reduz significativamente a incidência de diarreia persistente, seria necessário um tamanho de amostra de mais de 100 bebês por grupo, segundo os autores.

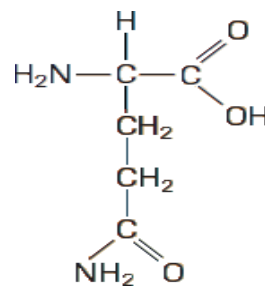
Outro estudo com crianças de 2 a 60 meses desnutridas e hospitalizadas, foi realizado por Lima, *et al.* (2005), com fórmula enteral por 10 dias onde, a relação lactulose / manitol diminuiu significativamente em crianças que receberam fórmula suplementada com glutamina, associando esse resultado a uma melhora na função de barreira intestinal, mas o ganho de peso não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

5 DISCUSSÃO

Cruzat *et al.* (2010) mostram que bioquimicamente, a L-glutamina é um aminoácido, com peso molecular de aproximadamente 146,15 kilodaltons e pode ser sintetizada por todos os tecidos do organismo (NEWSHOLME *et al.*, 2003). Fazem parte de sua composição química nas seguintes quantidades: carbono (41,09%), oxigênio (32,84%), nitrogênio (19,17%) e hidrogênio (6,90%) (LACEY; WILMORE, 1990).

De acordo com seu grupamento R, a glutamina não é carregada, mas é polar, o que significa uma característica mais hidrofílica, sendo facilmente hidrolisada por ácidos ou bases. Como o organismo pode sintetizar glutamina, esta é nutricionalmente classificada como um aminoácido dispensável ou não essencial depende de situações críticas que levam à depleção da glutamina, ou seja, a síntese não supre a demanda exigida pelo organismo. Nesse sentido, a glutamina tem sido reclassificada como um aminoácido condicionalmente essencial (CRUZAT *et al.*, 2010).

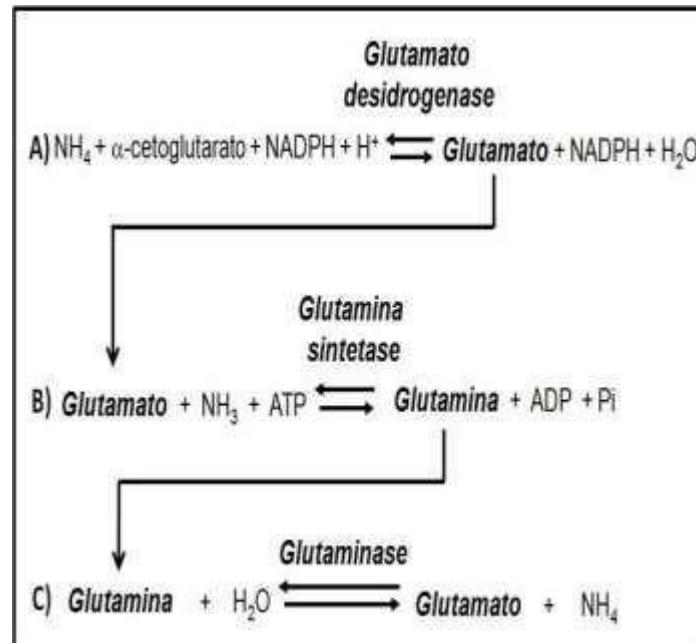
Figura1- Estrutura bioquímica da glutamina



Fonte:Lehninger (2006)

Cruzat *et al.* (2010), apontam que são diversas as enzimas envolvidas no metabolismo da glutamina, todavia, apenas duas são responsáveis pela sua síntese, a partir do glutamato ou por sua degradação, também em glutamato, a saber: a glutamina sintetase (GS) e a glutaminase (GA), respectivamente. Cabe ressaltar que o glutamato, por sua vez, é sintetizado a partir do alfa-cetoglutarato, um intermediário do ciclo de Krebs e amônia (Figura 2) (CURI *et al.*, 2005).

Figura 2 - Síntese de glutamato pela ação da enzima glutamato desidrogenase (A), síntese de glutamina catalisada pela enzima glutamina sintetase (B) e hidrólise de glutamina a glutamato pela enzima glutaminase(C)

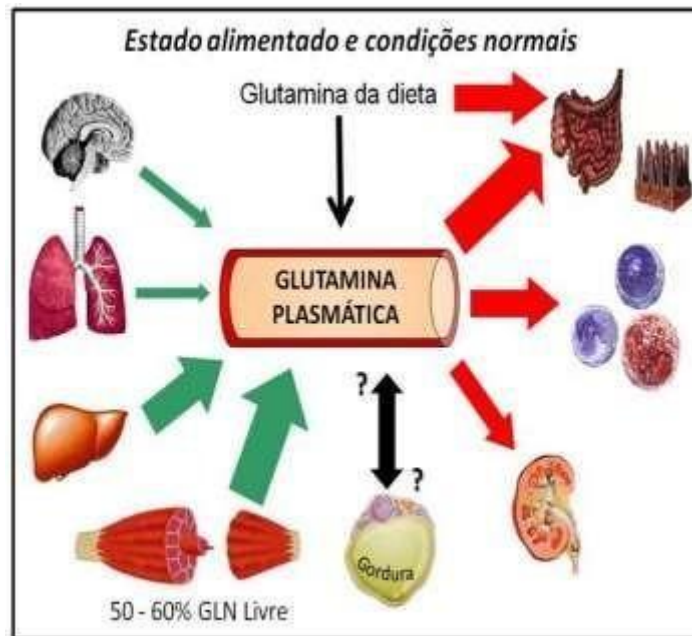


Fonte: Curie *et al* (2005)

A glutamina, pela ação da enzima glutaminase, é desaminada na maioria das células, liberando o L-glutamato, o aminoácido de maior concentração intracelular e precursor de ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório. A prolina, outro aminoácido, é produzida pela ciclização do glutamato, sendo importante para a formação do colágeno e tecido conectivo. A glutamina e o glutamato podem ser convertidos em diversas moléculas e assim serem utilizados para a formação de ATP via ciclo do ácido cítrico (ou ciclo de Krebs – CK). Seus esqueletos de carbono são utilizados como principal fonte de energia pelas células epiteliais do intestino delgado, linfócitos e músculo esquelético. Além disso, podem ser metabolizados a α -cetoglutarato, um substrato intermediário do CK, através da atividade de glutaminase, glutamato desidrogenase, alanina aminotransferase, glutamina transaminase e ω -amidase (SCHÖLER; KRAUSE; 2017).

Cruzat *et al.* (2010), descreve que tanto a concentração tecidual quanto a concentração sanguínea de glutamina podem ser influenciadas de acordo com a atividade da glutamina sintetase ou da glutaminase. Alguns tipos de células, tais como células do sistema imune, rins e intestino, apresentam elevada atividade da glutaminase, sendo assim considerados tecidos predominantemente consumidores de glutamina (Van *et al.*, 2004). Por outro lado, os músculos esqueléticos, os pulmões, o fígado, o cérebro e, possivelmente, o tecido adiposo apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase, sendo assim considerados tecidos predominantemente sintetizadores de glutamina (Figura 3) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2009). Cabe salientar que em condições de estresse fisiológico, tais como reduzido aporte de

carboidratos ou alteração no equilíbrio ácido básico, o fígado pode tornar-se um sitio consumidor de glutamina (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009).



Fonte: Rowbottom, Keaste Morton (1996)

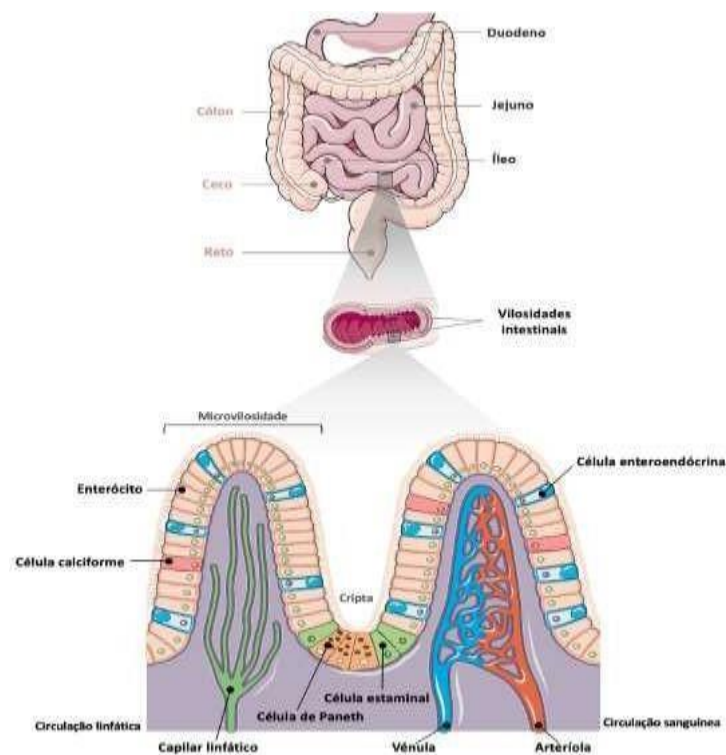
Wang *et al.* (2014) nos apresenta a barreira da mucosa intestinal como uma camada de células que reveste o intestino que consiste principalmente no enterócito e junções estreitas entre os enterócitos (ARRIETA *et al.*, [2006](#)). Este epitélio intestinal atua como uma barreira seletiva, permitindo o transporte transcelular de nutrientes essenciais da dieta, eletrólitos e água do lúmen intestinal na circulação e evitando a passagem de substâncias nocivas ou indesejadas (incluindo alimentos antígenos, bile, enzimas hidrolíticas, endotoxina, ou organismos e suas toxinas) de entrar no ambiente interno, mantendo assim a homeostase intracelular (JACOBI; ODLE, [2012](#); RUTH; FIELD, [2013](#)).

A desregulação da barreira intestinal (também conhecida como perda de integridade da barreira) devido ao estresse, invasão de agentes patogênicos, entre outros fatores, foi relatado como associado a várias doenças, como alergia alimentar, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, síndrome do intestino irritável e diabetes tipo I. Com base neste cenário, a compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis, susceptível de alterações e regulação da função da barreira intestinal, terá implicações importantes para o tratamento e prevenção de doenças intestinais. Nos últimos anos, testemunhou-se o acúmulo de evidências sobre os efeitos benéficos da glutamina na função intestinal e na saúde em humanos (ARRIETA, 2006; CAMILLERI, 2012)

Xavier *et al.* (2009) refere-se ao trato gastrointestinal como o principal órgão de utilização de glutamina e a sua captação ocorre fundamentalmente nas células epiteliais dos vilos do intestino delgado. Os enterócitos captam metabólitos oriundos do sangue e do lúmen intestinal, sendo o principal tipo celular do intestino a utilizar a glutamina. Este aminoácido é facilmente utilizado devido a presença de um grupo α -amino e de um grupo amida terminal, constituindo – se um portador de nitrogênio e carreador de amônia da periferia para os órgão viscerais glicose. Curi (2000) relata, em seu estudo, que além de ser responsável pela digestão e absorção de nutrientes, o trato digestório representa o maior tecido imune do organismo.

Aliado a isso, o trato digestório é o principal tecido de captação e metabolismo da glutamina, que é consumida primariamente pelas células da mucosa intestinal, que apresentam elevado turnover no organismo de indivíduos normais (BORGES; ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

Figura 4 - Organização geral do intestino delgado e intestino grosso, com projeção detalhada da constituição do epitélio intestinal e principais unidades funcionais



Fonte: AlvesRosana(2014)

O estado de saúde quando classificado como crítico quer dizer que o indivíduo se encontra em situação grave em virtude de complicações. A Gln como o aminoácido mais encontrado no plasma sanguíneo e nos tecidos musculares, pode também ser encontrada em outros tecidos do corpo humano em quantidades satisfatórias, mas quando o paciente se encontra em estado de elevado metabolismo, sua concentração plasmática diminui, logo, não atende toda a

demanda solicitada, devido esse fato, passou a ser considerada um aminoácido condicionalmente essencial.

É considerado comum encontrar em pacientes críticos a diminuição de aproximadamente 50% dos níveis de Gln. Essa diminuição leva a menor utilização de Gln, principalmente pelo intestino e pelo sistema imunológico. Para que ocorra a normalização desses níveis, recomenda-se a suplementação desse aminoácido. A Gln pode ser considerada um imunomodulador, por agir no sistema imunológico e como resultado leva ao aumento da resposta imunológica, oferecendo defesa contra infecções, diminuição da permanência de pacientes em hospitais e redução da taxa de mortalidade.

A Gln presente em alimentos protéicos fica entre 4 e 8%, contudo, o consumo diário é menor que 10 g. Em situações catabólicas, tais como, câncer, HIV, dengue, sepse, cirurgias, exercícios físicos intensos, entre outros, essa disponibilidade não supre a requerida demanda, que é de 9 a 13g. No estudo de Caruso (2007), é sugerido que a suplementação de Gln seja de 0,5g por kg de peso corpóreo por dia ou 30g diárias, já para Candela *et al.* (2006), a sugestão é de 5,7 g por kg de peso corpóreo por dia. Em questão uma dose de glutamina em 0,5 g/kg/dia é considerada segura, e doses maiores que 0,2 g/kg têm efeito melhor que doses inferiores. Recomenda-se a utilização de glutamina em doses superiores a 0,2g/kg/dia em situações de danos agudos e graves, em doses aproximadas de 0,34g/kg/dia. (GABRIELA, 2011). De acordo com a diretriz da BRASPEN, a recomendação segura é de 0,2g a 0,6g/kg/ dia.

De acordo com os estudos analisados, a maior parte deles optou pela utilização de 0,5g/kg/dia de glutamina em pacientes críticos, estando dentro da margem considerada segura, segundo os estudos da literatura.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática mostram que a suplementação de glutamina em diversos públicos nas mais variadas idades, pode atuar na restauração da barreira intestinal em situações de catabolismo em pacientes críticos, quanto em tratamentos profiláticos reduzindo sintomas gastrointestinais como diarreia. Sabendo que, em situações catabólicas a demanda por glutamina no organismo aumenta muito, levando a privação e a um prejuízo na disponibilidade do aminoácido, o que pode comprometer a condição de homeostase do organismo.

Uma das limitações iniciais desta pesquisa foi em relação à busca de dados nas bases científicas. Houve uma limitação de artigos sobre o tema da revisão e com isso foram selecionados poucos estudos que atendessem os critérios estabelecidos, aumentando também nas pesquisas, o tempo de publicação dos estudos para extração dos dados. Outra limitação encontrada foi com relação à dosagem utilizada nos estudos, não tendo um consenso comum nas pesquisas.

Portanto, com os dados dos estudos, permitiu-se evidenciar possíveis benefícios da glutamina na saúde intestinal, mas vimos a necessidade de mais evidências para investigar uma padronização no tempo de ingestão e a administração de uma dose padrão de glutamina como suplemento a fim de maximizar seu uso principalmente no suporte nutricional. Permanecendo assim, o campo aberto para novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

ALVES, Rosana; CLAUDIA, B. A; TALAIA, Gabriel Talaia; PAIVA, Sandra. **Metabolismo do sistema digestivo**. Revista Bras. Ciên. Farmac., São Paulo, v. 46, n. 5, p. 12, 2014.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023:2018. Informação e documentação — Referências — Elaboração**. 2018.

ARRIETA, M. C. ; BISTRITZ, L.; MEDDINGS, J. B. **Alterations in intestinal permeability**. Revista Gut, v. 55, p. 1512–1520, 2006.

BRASPEN. **Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral**. ISSN 2525-7374 2018. . Informação e documentação — Referências — Recomendações. 2018.

LIMA, Aldo A. M.; BRITO, Lúcia, F. B.; RIBEIRO, Hildênia B.; MARTINS, Ceci V; LUSTOSA, Amália P.; ROCHA, Edna M.; LIMA, Noélia L; MONTE, Cristina M. G; GUERRANT, Richard L. . *et al.* **Intestinal Barrier Function and Weight Gain in Malnourished Children Taking Glutamine Supplemented Enteral Formula**. Revista Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, v. 40, p. 28–35, 2005.

BALZAN, Silvio; ALMEIDA, Claudio; ZILBERSTEIN, Bruno; CECCONELLO, Ivan. *et al.* **Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact**. Revista J Gastroenterol Hepatol, v. 22, n. 4, p. 464-71, 2007.

BORGES, M.A.; ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. **Suplementação enteral e parenteral com glutamina em neonatos pré-termos com baixo peso ao nascer**. Revista Bras. Ciên. Farmac., São Paulo, v. 44, p. 1-5, 2008.

CAMILLERI, M; MADSEN K.; SPILLER R. **Função de barreira intestinal na saúde e doença gastrointestinal**. Revista Neurogastroenterol Motil. v. 24, p. 503-512, 2012.

CARUSO, L. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. São Paulo, v. 2, p.725-37, 2007.

CANDELA C.; CASTILHO R; MARTÍN M. C.; AGUADO, M. J. *et al.* **Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea**. Revista Nutr Hosp. v.1, p.13-21, 2006.

CHÁIDEZ , Yazmín Lizeth Beltrán; BARRETERO , Diana Yolanda Reyes; MERINO, Miriam V. Flores; ALPIZA, Emigdio Jaimes; TORRES, Valerie Yselle Anda; GARCÍA, M.^a-Victoria Domínguez. *et al.* **Efeito da glutamina parenteral em pacientes com câncer gastrointestinal submetidos a cirurgia**. Revista Nutr. Hosp, México, vol.36, p. 75-85, 2019.

CRUZAT, Vinicius Fernandes; PETRY, Éder Ricardo; TIRAPEGUI, Petry Julio. *et al.* **Uma introdução ao metabolismo da glutamina**. Revista Bras. Med. Esporte, v. 15, n. 5, p. 392-397, 2009.

CRUZAT, V.F.; ROGERO, M.M.; BORGES, M.C.; TIRAPEGUI, J. *et al* **Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação**. Revista Bras. Med. Esporte. v. 13, p. 336-342, 2007.

CRUZAT, Vinicius; ROGERO, Marcelo Macedo; KEANE, Kevin Noel Keane; CURI, Rui; PHILIP, Newsholme. *et al.* **Glutamina: Metabolismo e Função Imune, Suplementação e Tradução Clínica.** Revista Bras. Med. Esporte. v.10, p. 14-22, 2010.

COEFFIER, Moïse; DE CHELOTTE, Pierre. *et al* **The role of glutamine in intensive care unit patients mechanisms of action and clinical outcome.** Revisão Nutr. Rev. v. 63, n. 5, p. 63- 65–69, 2005.

CURI, R.; Lagranha, C.J.; DOI, S.Q.; Sellitti, D.F.; Procopio, J.; Pithon-Curi, T.C.; Corless, M. *et al*; **Newsholme, P. Molecular mechanisms of glutamine action.** Revista J. Cell. Physiol. v. 204, p. 392-401, 2000.

CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Revista J. Cell. Physiol. v. 210, p. 610- 615, 2005.

GATT, M; REDDY, B.S.; MACFIE, J. Review article: **bacterial translocation in the critically ill - evidence and methods of prevention.** Revista Aliment Pharmacol Ther, v. 5, n. 7, p. 741-57, abr, 2007.

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais Souza Andrade; HARRAD, David. *et al.* **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.** Revista Epidemiol. Serv. Saúde. v. 24, n. 2, 2015.

JACOBI, SK, Odle J. **Nutritional factors influencing intestinal health of the neonate.** Revista Adv Nutr. vol. 3, p. 687–696, 2012.

JAYA, Benjamin;• GOVIND, Makharia; VINEET, Ahuja; K. D. Anand Rajan; MANI, Kalaivani; SIDDHARTHA, Datta Gupta; YOGENDRA, Kumar Joshi. *et al* **Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn’s Disease: A Randomized Controlled Trial.** Department of Gastroenterology and Human Nutrition, Revista All India Institute of Medical Sciences. v. 57, p. 1000–1012, 2012.

LACEY, J.M; WILMORE, D.W. **Is glutamine a conditionally essential amino acid?** Revista Nutro f medical. v. 48, p. 297-309, 1990.

LOBO, Grazianne M; SANTOS, Mayza P. S. **Benefícios do uso da glutamina em pacientes Críticos.** Revista Bras. Nutr. Clin. v. 27, n. 2, p. 112-8, 2012.

LEHNINGER, A.L. **Princípios da Bioquímica.** São Paulo, 6ª edição p. 254, 2006.

LIBERATI, Alessandro; ALTMAN, Douglas G.; TETZLAFF, Jennifer; MULROW, Cynthia; GOTZSCHE, Peter C.; LOANNIDIS, John PA; CLARKE, Mike; DEVEREAUX, PJ; KLEIJNEN, Jos; MOHER, David. *et al.* **A declaração PRISMA para relatar revisões sistemáticas e meta-análises de estudos que avaliam intervenções de saúde: explicação e elaboração.** Revista PLoS Med, v. 6, p. 7, 2009.

MILLS, Evanna; KELLY, Beth; O’NEILL, Luke A J. *et al* **Mitochondria are the powerhouses of immunity.** Revista Nat. Immunol. v. 18, n. 5, p. 488–498, 2017.

NEWSHOLME, P.; PROCOPIO, J.; Lima, M.M. *et al.* **Glutamine and glutamate – their central role in cell metabolism and function.** Revista. Cell Biochem Funct. v. 21, p. 1-9, 2003.

OGDEN, Henry B; CHILD, Robert B.; FALLOWFIELD, Joanne L; DELVES, Simon K.; WESTWOOD, Caroline S.; MILLYARD, Alison, LAYDEN, Joseph D. *et al* . **Gastrointestinal Tolerance of Low, Medium and High Dose Acute Oral L-Glutamine Supplementation in Healthy Adults: A Pilot Study.** Revista Nutrients. v. 12, p. 29- 53, 2020.

PERNA, Simone. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health- a narrative review. Revista Int J Mol Sc, v. 20, n. 20, p. 3–22, out.,2019.

PUGH, Jamie N; SAGE, Stephen; HUTSON, Mark; DORAN, Dominic A.; FLEMING, Simon C.; HIGHTON, Jamie; MORTON, James P.; CLOSE, Graeme L. **Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner.** *et al.* Revista Eur J Appl Physiol. v. 117, p. 2569–2577, 2017.

ROTH, Erich. **Immune and cell modulation by amino acids.** Revista Clin Nutr. v. 26, n. 5, p- 535-44, 2007.

ROGERO, M.M.; Tirapegui, J.O.; Pedrosa, R.G.; Pires, I.S.O.; Castro, I.A. *et al.* **Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats.** Revista Nutr. Res. v. 24, p. 261-270, 2009.

ROWBOTTOM, D.G.; Keast, D.; Morton, A.R. **The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining.** Revista Sports Med. v. 21, p.80-97, 1996.

RUTH, MR.; FIELD, CJ . **The immune modifying effects of the gut-associated lymphoid tissue.** Revista. J Anim Sci Biotechnol, v. 5, p. 4-27,2013.

M. R. Ruth; C. J. Field. **The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue.** Revista Science and Biotechnology. v. 4, p. 1- 27, 2013.

SOUZA, Gabriela M. S. **Utilização da glutamina em pacientes críticos: eficácia e benefícios da suplementação.** Revista Bras Nutr Clin. v. 26, p. 217-25, 2011.

SUZUKI, Takuya. **Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions.** Revista Cell Mol Life Sci. v. 70, n. 4, p. 631-59, 2013.

SANTOS, Cristina Mamédio Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. *et al.* **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.** Revista Latino-Am. Enfermagem. v. 15, p. 3-5, 2007.

STEHLE, Peter; ELLGER, Björn; KOJIC, Dubravka; FEUERSENGER, Astrid; SCHNEID, Christina; STOVER, John; SCHEINER, Daniela; WESTPHAL, Martin. *et al.* **Glutamine dipeptide - supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials.** Revista Clin Nutr ESPEN. v.17, n.5, p. 75-85, 2017.

SAMPAIO, RF; MC, MANCINI. *et al.* **Estudos de Revisão Sistemática:Um Guia para Síntese Criteriosa da Evidência Científica.** Revista bras. fisioter. São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

S., Songul Yalcın; KADRIYE, Yurdakok; IILHAN, Tezcan; LEVENTI, Öner. *et al.* **Effect of Glutamine Supplementation on Diarrhea, Interleukin-8 and Secretory Immunoglobulin A in Children With Acute Diarrhea.** Revista Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. v. 38, p. 494–501, 2004.

SCHÖLER CM, KRAUSE M. **Metabolismo da glutamina e Exercício Físico: aspectos gerais e perspectivas.** Revista Bras. Ciênc. e Mov. v. 25, n. 2, p. 166-175, 2017.

TJADER, Inga; BERG, Agneta; WERNERMAN, *et al.* **Exogenous glutamine--compensating a shortage?** Revista Crit Care Med, v. 35, n. 9, p. 553-556, 2007.

TURNER, Jerrold R. **Intestinal mucosal barrier function in health and disease.** Revista: Nat Rev Immunol. v. 22, n. 1, p- 105-111, 2009.

VAN DE POLL, M.C.G.; Soeters, P.B.; Deutz, N.E.P.; Fearon, K.C.H.; Dejong, C.H.C. *et al* **Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange.** Revista Am. J. Clin. Nutr. v. 79. p. 185-197, 2004.

WANG, L.H.; FANG, X.C.; PAN, G.Z.; *et al.* . **regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome.** Revista Gut. v. 53, p. 101–111, 2014.

YOUSHEG, Li; ZEPING Yu, FANGNAN, Liu; LI, Tan; BO, Wu; JIESHOU, Li. *et al.* **Oral Glutamine Ameliorates Chemotherapy-Induced Changes Of Intestinal Permeability And Does Not Interfere With The Antitumor Effect OF Chemotherapy In Patients With Breast Cancer: A Propesctive Randomized Trial.** Revista Tumori, v. 92, p 396-401, 2006.

XAVIER, Heloisa; Souza, M. R.; Liberali, Rafaela; Coutinho, V. F. *et al.* Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. v. 4. n. 21. p. 242-253, 2009.

ZAHRA,Vahdat Shariatpanahi; GHAZALEH, Eslamian; SEYED, Hossein Ardehali3; AHMAD, Reza Baghestani. *et al.* **Effects of Early Enteral Glutamine Supplementation on Intestinal Permeability in Critically Ill Patients.** Revista Indian Journal of Critical Care Medicine, Índia. v. 23, p. 241- 254, 2019.

ZHOU, QiQi; VERNE, Meghan L. Verne; FIELDS, Jeremy Z.; LEFANTE, John J.; BASRA, Sarpreet; SALAME, Habeeb; VERNE, Nicholas G. *et al.* **Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome.** Revista Gut: first published, v. 24, p. 1-7, 2017.