

EFEITOS DA GLUTAMINA SOBRE A PAREDE INTESTINAL E SUA APLICABILIDADE POTENCIAL EM COLOPROCTOLOGIA

FRANCISCO LOPES-PAULO - TSBCP

LOPES-PAULO F. Efeitos da glutamina sobre a parede intestinal e sua aplicabilidade potencial em coloproctologia. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(1):75-78.

Unitermos: colon, reto, glutamina, metabolismo, suplementação

A glutamina é um aminoácido não essencial, cujo papel no metabolismo protéico e no transporte de nitrogênio entre diversos órgãos, tem sido muito pesquisado, principalmente quanto à possibilidade de se tornar essencial em casos de demanda aumentada¹. Sua ação trófica sobre a mucosa do intestino delgado já é bastante conhecida^{2,3}. Trabalhos experimentais recentes têm demonstrado a ação desse aminoácido sobre a parede colônica, com potencial aplicabilidade clínica⁴.

Em 1935, Krebs⁵ descreveu a capacidade de síntese e degradação da glutamina pelo rim de mamíferos. Vinte anos depois, Eagle⁶ enfatizou a importância da glutamina como nutriente em culturas de tecidos. Esse aminoácido é encontrado em concentrações relativamente altas em diversas células de mamíferos, quando pode funcionar como captador de amônia e doador de nitrogênio para a síntese de vários compostos, tais como nucleotídeos, mucosacarídeos e aminoácidos⁷.

A glutamina é o aminoácido mais abundante no sangue, correspondendo a um terço do nitrogênio circulante sob a forma de aminoácidos. Sua concentração varia de 600 a 800 mM e funciona como veículo para o transporte de nitrogênio, que irá dar suporte à síntese de uréia no fígado e de amônia no rim⁸. Elwyn et al⁹ demonstraram, por diferença de concentração artério-venosa, que uma quantidade significativa de glutamina é absorvida pelas vísceras drenadas pelo sistema porta. Diversos estudos têm demonstrado que a mucosa do intestino delgado é a principal responsável por essa absorção¹⁰⁻¹⁴. Outros trabalhos demonstraram o papel

fundamental desempenhado pelo fígado no metabolismo desse aminoácido, sendo capaz de funcionar como consumidor ou produtor de glutamina, de acordo com as necessidades de diversos processos fisiológicos ou patológicos^{15,16}.

A concentração de glutamina no sangue cai significativamente em doenças graves, levando a um estado de depleção acentuada desse aminoácido^{2,17,18}. Pode ser observada uma diminuição de até 75 % na concentração intracelular de glutamina no músculo estriado de pacientes sépticos, sendo essa diminuição correlacionada à mortalidade¹⁹.

O intestino delgado do rato absorve cerca de 25 % da glutamina circulante, sendo essa absorção menos intensa em cães e no homem²⁰⁻²². Ela é captada pelas células epiteliais do intestino a uma velocidade semelhante à da captação da glicose, sendo mesmo mais importante do que esta como fonte energética para enterócitos e colonócitos¹³, embora estes últimos utilizem preferencialmente ácidos graxos de cadeia curta como fonte energética²³.

A captação de glutamina pelas células epiteliais se faz a partir da luz intestinal e dos capilares, através da membrana baso-lateral. O transporte através da membrana a partir da luz, se faz por meio de uma via Na⁺ dependente e em menor grau por uma via Na⁺ independente. O transporte através da membrana basolateral é Na⁺ e pH dependente^{24,25}. Estudos adicionais demonstraram, por estudo através de carbono e nitrogênio marcados, que a glutamina é igualmente metabolizada, independentemente da via pela qual é absorvida¹⁰⁻¹⁴. O metabolismo intracelular da glutamina

é regulado através de duas enzimas principais: a glutaminase, que catalisa a hidrólise da glutamina em glutamato e a glutamino-sintetase, que catalisa a síntese de glutamina a partir de glutamato e amônia²⁰. As células epiteliais da mucosa intestinal têm alta concentração de glutaminase, compatível com as altas taxas de captação e consumo de glutamina²⁶.

Funcionalmente a glutamina é utilizada pelo intestino como uma importante fonte energética, como fonte de nitrogênio amídico para a síntese de nucleotídeos e no processamento de carbono e nitrogênio oriundos de outros tecidos para posterior utilização pelo fígado e pelos rins. Através de vias metabólicas secundárias, a glutamina fornece ainda carbono e nitrogênio para a síntese de alanina, citrulina e prolina.

O fígado desempenha um papel central no metabolismo da glutamina, pois é capaz de absorver ou liberar quantidades significativas de glutamina de acordo com as necessidades metabólicas do organismo. O fígado possui uma característica peculiar, segundo a qual os hepatócitos peri-portais apresentam alta concentração de glutaminase, enquanto os hepatócitos peri-venozos apresentam concentração elevada de glutamino-sintetase. Essas duas populações celulares respondem às concentrações de glutamina e amônia no sangue portal, captando ou liberando cada um desses elementos de acordo com as necessidades metabólicas do organismo. O fígado utiliza ainda a alanina produzida pela degradação da glutamina no intestino para a gliconeogênese²⁷.

Pacientes mantidos por longos períodos em nutrição parenteral e dieta zero, costumam desenvolver atrofia das vilosidades do intestino delgado, com conseqüente síndrome de má absorção²⁸. Tem sido demonstrado que a ingestão oral de alimentos desempenha papel fundamental na manutenção de funções da mucosa, tais como a secreção de imunoglobulinas, secreção de muco e multiplicação normal dos enterócitos².

Estudos recentes têm obtido resultados favoráveis em impedir essas alterações, adicionando o dipeptídeo L-alanil – L-glutamina às soluções de nutrição parenteral^{3,29-31}, embora alguns pesquisadores contestem esse benefício³². Esse dipeptídeo, estável em soluções aquosas, é hidrolisado após a infusão venosa, liberando alanina e glutamina, tornando esta última disponível para utilização pelas células da mucosa

intestinal³³⁻³⁴. Resultados favoráveis têm sido obtidos também com a adição de L-glutamina a dietas elementares utilizadas em pacientes incapazes de aceitar dieta oral completa³⁵.

A UTILIZAÇÃO DE GLUTAMINA PELO CÓLON E RETO

As células epiteliais da mucosa colônica utilizam como fonte energética primária, ácidos graxos de cadeia curta, principalmente os ácidos acético, propiônico e butírico³⁶⁻³⁷. Esses são formados pela fermentação bacteriana anaeróbia de fibras residuais contidas no bolo fecal. Em segmentos derivados do cólon, a ausência do bolo fecal impede essa formação e sua conseqüente absorção e utilização pelas células epiteliais. Nessa situação, a glutamina, que é um substrato energético secundário para essas células, passa a ser primordial, podendo ser utilizada preferencialmente à glicose como fonte energética²³.

Estudos experimentais recentes têm demonstrado que a glutamina pode ser um elemento com atividade energética e trófica importante para o cólon submetido a situações de estresse, como é o caso de segmentos derivados. Esses segmentos apresentam atrofia da parede, principalmente às custas do epitélio, tendo o emprego de glutamina evitado essas alterações^{3,38}.

De modo semelhante, segmentos colônicos submetidos a radiação, apresentam uma diminuição do seu conteúdo de colágeno, com conseqüente diminuição da pressão de ruptura e maior risco de deiscência, em anastomoses neles realizadas. A suplementação de glutamina nesses animais foi capaz de atenuar significativamente esses efeitos da radiação³⁹⁻⁴⁰.

COMENTÁRIOS

A glutamina, apesar de sua importância no metabolismo proteico e no transporte de nitrogênio, é considerada um aminoácido não essencial. Essa denominação deve-se ao fato de que o organismo é capaz de sintetizá-lo a partir de outros aminoácidos. No entanto, em situações de estresse, a demanda pode

superar a capacidade de síntese, tornando a sua suplementação essencial.

Até recentemente, acreditava-se que esse aminoácido tivesse ação significativa apenas sobre o intestino delgado. No entanto, estudos experimentais recentes, como os citados anteriormente, mostram que

a glutamina pode ter atuação importante sobre o cólon em situações de demanda aumentada.

No momento, são aguardados estudos clínicos que possam verificar a atuação dessa substância no cólon e reto de humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souba WW. Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed. **Annu Rev Nutr**; 1991, 11: 309-24.
2. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. **J Surg Res**; 1990, 48: 383-91.
3. Khan J, Iiboshi Y, Cui L, Wasa M, Sando K, Takagi Y, Okada A. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. **J Parenter Enter Nutr**; 1999, 23:24-31.
4. Lopes-Paulo F. Effects of oral supplement of L-glutamine on diverted colon wall. **J Cell Mol Med**; 2002; 6: 377-82.
5. Krebs HA. Metabolism of amino acids IV. The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymatic hydrolysis of glutamine in animal tissues. **Biochem J**; 1935, 33:1951-69.
6. Eagle H. Nutritional needs of mammalian cells in tissue culture. **Science**; 1955, 122:501-4.
7. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. **J Parenter Enter Nutr**; 1990, 14: 40S-44S.
8. Souba WW. Interorgan ammonia metabolism in health and disease: a surgeon's view. **J Parenter Enter Nutr**; 1987, 11:569.
9. Elwyn DH, Parikh HC, Shoemaker WC. Amino acid movements between gut, liver and periphery in unanesthetized dogs. **Am J Physiol**; 1968, 215: 1260-75.
10. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. **J Biol Chem**; 1974; 249: 5070-79.
11. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. **Arch Biochem Biophys**; 1975; 171: 662-72.
12. Windmueller HG, Spaeth AE. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. **J Biol Chem**; 1980; 255: 107-12.
13. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. **Adv Enzymol**; 1982; 53: 201-37.
14. Hanson PJ, Parson SDS. Metabolism and transport of glutamine and glucose in vascularly perfused rats small intestine. **Biochem J**; 1977; 166: 509-19.
15. Bode BP. Characteristics and regulation of hepatic glutamine transport. **J Parenter Enter Nutr**; 1990; 14: 51-55.
16. Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural-functional organization and physiological relevance. **Biochem J**; 1990; 267: 289-90.
17. Ardawi MSM, Newsholme EA. Glutamine metabolism in lymphocytes of the rat. **Biochem J**; 1982; 208: 473.
18. Vinnars E, Bergstrom J, Furst P. Influence of postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. **Ann Surg**; 1975; 182: 665-71.
19. Roth E, Funovics J, Muhlbacher F, Schemper M, Mauritz W. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. **Clin Nutr**; 1982; 1: 25-41.
20. Souba WW, Wilmore DW. Gut-liver interaction during accelerated gluconeogenesis. **Arch Surg**; 1985; 120: 66-70.
21. Herskowitz K, Martin TD, Austgen TR, Copeland EM III, Souba WW. The effects of hypothermic anesthesia on gut fuel metabolism. **Surg Forum**; 1990; 41: 300-2.
22. Elia M, Lunn PG. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. **Nutrition**; 1997; 13: 743-7.
23. Roedger WEW. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. **Gastroenterology**; 1982; 83: 424-29.
24. Bulus NM, Abumrad NN, Ghishan FK. Characteristics of glutamine transport in dog jejunal brush border membrane vesicles. **Am J Physiol**; 1989; 257: 80-85.
25. Salloum RM, Herskowitz K, Souba WW. Intravenous glutamine stimulates brush border glutamine transport. **Surg Forum**; 1990; 41: 195-98.
26. Pinkus LM, Windmueller HG. Phosphate-dependent glutaminase of small intestine and localization and role in intestinal glutamine metabolism. **Arch Biochem Biophys**; 1990; 182: 506-17.
27. Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural-functional organization and physiological relevance. **Biochem J**; 1990; 267: 289-90.
28. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. The gut: a central organ after surgical stress. **Surgery**; 1988, 104:917-23.
29. Burke DJ, Alverdy JC, Ayoys E, Moss GS. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. **Arch Surg**; 1989, 124: 1396-99.
30. Harald T, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P, Furst P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. **Gastroenterology**; 1994, 107: 1595-601.

31. Ly YS , Li JS , Jiang JW , Liu FN , Li N , Qin WS , Zhu H. Glycyl-glutamine-enriched long-term total parenteral nutrition attenuates bacterial translocation following small bowel transplantation in the pig. **J Surg Res**; 1999, 85: 106-11.
32. Bark T, Svenberg T, Theodorsson E, Uribe A, Wennberg A. Glutamine supplementation does not prevent small bowel mucosal atrophy after total parenteral nutrition in the rat. **Clin Nutr**; 1994, 13: 79-84,.
33. Albers S , Wernerman J , Stehle P , Vinnars E , Fürst P. Availability of amino acids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: kinetic evaluation of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine. **Clin Sci**; 1988, 75: 463-68.
34. Albers S , Wernerman J , Stehle P , Vinnars E , Fürst P. Availability of amino acids supplied by constant intravenous infusion of synthetic dipeptides in healthy man. **Clin Sci**; 1989, 76: 643-48.
35. Dumas F, De Brandt Jp , Colomb V , Le Boucher J , Coudray-Lucas C , Lavie S , Brousse N , Ricour C , Cynober L , Goulet O. Enteral ornithine alpha-ketoglutarate enhances intestinal adaptation to massive resection in rats. **Metabolism**; 1998, 47: 1366-71.
36. Agarwal VP, Schimmel EM. Diversion colitis: a nutritional deficiency syndrome? **Nutr Ver**; 1989, 47: 257-61.
37. Kissmeyer-Nielsen P, Mortensen FV, Laurberg S, Hessev I. Transmural trophic effect of short chain fatty acid infusions on atrophic, defunctioned rat colon. **Dis Colon Rectum**; 1995, 38: 946-51.
38. Lopes-Paulo F. Efeitos da L-glutamina na parede do cólon derivado: estudo estereológico experimental em ratos [Tese]. Rio de Janeiro, RJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999, 77p.
39. Lopes-Paulo F. Efeitos da L-glutamina em anastomoses realizadas em cólon irradiado: estudo manométrico e estereológico em ratos [Tese para Professor Titular de Cirurgia Colorretal]. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Faculdade de Ciências Médicas; 2003.
40. Lopes-Paulo F. Efeitos da irradiação com raios-X em anastomoses colônicas: estudo estereológico experimental em ratos. **Acta Cir Bras** [serial online] 2004, 19(5).