

INFLUÊNCIA DA GLUTAMINA NA MUCOSA DO INTESTINO DELGADO DE RATOS SUBMETIDOS À ENTERECTOMIA EXTENSA

INFLUENCE OF GLUTAMINE ON INTESTINAL MUCOSA OF RATS AFTER EXTENSIVE ENTERECTOMY

José de Souza Neves¹

José Eduardo de Aguiar Nascimento, TCBC-MT²

Maria Helena Gaiva Gomes da Silva³

Alberto Salomão Bicudo⁴

Mariana Nascimento⁵

Rubens Nochi Junior⁵

RESUMO: Objetivo: Avaliar a influência de uma dieta suplementada com glutamina sobre as alterações adaptativas no intestino delgado de ratos com enterectomia extensa. **Método:** Vinte ratos Wistar, divididos aleatoriamente em dois grupos de dez animais, foram enterectomizados e alimentados com dois tipos diferentes de dieta nos 14 dias de pós-operatório: grupo controle (GC)-dieta padrão; grupo glutamina (GG)-dieta padrão acrescida de 3,05% de glutamina. Avaliou-se evolução ponderal, peso da mucosa intestinal (PM), profundidade das criptas (PC), altura das vilosidades (AV), espessura da parede (EP) e o conteúdo de ácido desoxirribonucléico (DNA) na mucosa intestinal, no início e no final do experimento. **Resultados:** Com exceção da PC ileal do Grupo GG, todas as variáveis estudadas tiveram um aumento significativo em seus valores finais tanto no jejuno quanto no íleo ($p < 0,05$). Entre os grupos, a comparação do PM, AV, DNA da mucosa, no jejuno e no íleo, tanto inicialmente quanto no final do estudo, bem como da EP inicial no jejuno e íleo e da PC no jejuno final e no íleo inicial e final não mostraram diferenças significativas ($p > 0,05$). No jejuno inicial, a PC no grupo GC foi maior ($p = 0,005$). A EP do jejuno e íleo final foi maior no grupo GC. **Conclusão:** A suplementação dietética com a glutamina não melhorou as alterações adaptativas que ocorrem no remanescente intestinal.

Descritores: Síndrome do intestino curto; Glutamina; Suplementos dietéticos.

INTRODUÇÃO

O tratamento da síndrome do intestino curto continua sendo um desafio para cirurgiões, gastroenterologistas, nutrólogos, nutricionistas e pediatras¹⁻³.

O intestino delgado é um órgão indispensável e vital, cuja função básica, entre outras, é a captação de matérias-primas para manutenção dos processos

metabólicos e, diante de afecções em que haja necessidade de ressecções intestinais extensas, esses atributos fisiológicos serão comprometidos e uma conseqüente síndrome de má absorção, acometerá o paciente no pós-operatório. O grau de comprometimento funcional dependerá basicamente da extensão e da localização do segmento intestinal ressecado,⁴

Após a enterectomia extensa, o intestino delgado remanescente dilata-se e alonga-se e, micros-

1. Prof. Auxiliar do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

2. Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Mato Grosso.

3. Prof. Adjunto da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso.

4. Médico Residente do Hospital Universitário Julio Muller -Serviço de Cirurgia Geral - Faculdade de Ciências Médicas (UFMT)

5. Acadêmicos de Medicina da UFMT.

Recebido em 03/07/2002

Aceito para publicação em 17/09/2002

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

copicamente, observa-se aumento na altura das vilosidades, uma maior profundidade das criptas, bem como elevação do número de células destes compartimentos. Essas modificações se fazem às custas do aumento da taxa de proliferação celular nas criptas de Lieberkühn¹. Além desta resposta hiperplásica, observa-se um aumento na atividade das enzimas da borda em escova o que caracteriza o processo de adaptação funcional, buscando aumentar a capacidade absorptiva do intestino remanescente⁵.

Vários fatores estimulam a resposta adaptativa intestinal. Os principais são: fator luminal, os fatores humorais, a matriz extracelular e alguns sais minerais. O fator luminal, caracterizado pela presença de nutrientes na luz intestinal, é vital no processo de adaptação após ressecções intestinais⁶. Aguilar-Nascimento *et al.*⁷, demonstraram que ocorre atrofia da mucosa intestinal em ratos sob nutrição parenteral. Fatores humorais são representados pelos peptídeos gastrointestinais, pelas prostaglandinas (PGE), e pelos fatores de crescimento. A matriz extracelular e alguns minerais como o zinco, têm também, importante papel na cadeia de eventos que regulam a adaptação intestinal⁸.

O papel dos nutrientes exógenos, como fator que incrementa a adaptação intestinal, tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos⁸⁻¹¹. Desde que se constatou a importância da presença do conteúdo luminal como fator trófico, passou-se a estudar a influência de nutrientes específicos como moduladores da resposta adaptativa intestinal¹².

Em relação aos aminoácidos, as últimas evidências demonstraram que a glutamina, um aminoácido não essencial, seria a principal fonte nutridora dos enterócitos, tendo esta substância, conseqüentemente, um papel crucial na manutenção das atividades metabólicas habituais do intestino e possivelmente, um papel de importância no incremento da resposta adaptativa destes órgãos, nos casos de enterectomia extensa^{8,10,13}.

Embora vários trabalhos tenham sido feitos no sentido de estudar as ações da glutamina na Síndrome do Intestino Curto (SIC), os resultados permanecem controversos. Na realidade, o efeito dos diversos nutrientes na mucosa intestinal não está ainda totalmente esclarecido^{8,9,11}. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos de uma dieta oral suplementada com 3,05% de glutamina, na evolução ponderal e nas alterações adaptativas que ocorrem

na mucosa do intestino delgado de ratos submetidos à ressecção extensa do intestino delgado.

MÉTODO

Vinte ratos Wistar pesando 241 ± 3 g, após um período de adaptação ao laboratório de três dias, foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada, denominados grupos controle (GC) e grupo glutamina (GG), segundo o tipo de dieta utilizado no pós-operatório. As dietas foram isonitrogenadas e isocalóricas, formuladas obedecendo às recomendações nutricionais do Instituto Americano de Nutrição (AIN, 1993)¹⁴. A composição das mesmas para os grupos GC e GG, esta detalhada na Tabela 1. A dieta do grupo GG foi acrescida de 3,05% de glutamina (Support Produtos Nutricionais Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). A composição das vitaminas e dos minerais utilizada na dieta é mostrada na Tabela 2.

Os animais foram mantidos durante todo o experimento em gaiolas metabólicas individuais, em ambiente com temperatura média de 25° C e com ciclos de claro/escuro de 12 horas.

Os animais receberam anestesia inalatória, com éter sulfúrico, sendo em seguida submetidos a uma incisão abdominal mediana de 3 a 4 cm de extensão com exposição da cavidade peritoneal e de todo intestino delgado desde o ângulo duodeno-jejunal até a válvula íleo-cecal. A seguir, procedia-se à ressecção de 70%, da porção média do intestino delgado, preservando-se 15% do íleo terminal e 15% do jejuno, proximalmente. As ligaduras dos vasos mesentéricos foram feitas com fio de linho 4-0 e a reconstrução do trânsito intestinal foi realizada por anastomose término-terminal, com sutura em plano único total, com seis pontos separados de fio de poligalactina 6-0. O fechamento da parede abdominal foi realizado com sutura contínua, peritônio-aponeurótica de fio de catagute cromado 3-0, e da pele com pontos separados de fio de náilon 4-0.

De cada extremidade do intestino delgado ressecado, foi colhido um segmento de dois centímetros, correspondente ao jejuno e íleo, para estudo histológico. Estes segmentos foram abertos longitudinalmente em sua borda anti-mesentérica, fixados com alfinetes em papel-cartão, imersos em frascos previamente identificados, contendo solução de formalina a 10%, sendo posteriormente enviado ao laboratório de patologia para avaliação histomorfométrica. Do restante do segmento intestinal ressecado, a partir de

Tabela 1 - Composição das dietas utilizadas.

Dieta padrão (%)		Dieta padrão+glutamina (%)	
Amido de milho	43,06	Amido de milho	43,06
Caseína	14,00	Caseína	10,40
Glutamina	-	Glutamina	3,05
Amido dextrinizado	15,50	Amido dextrinizado	15,50
Sacarose	10,00	Sacarose	10,00
Óleo de soja	4,00	óleo de soja	4,00
Celulose	5,00	Celulose	5,00
Pré-mix mineral	3,50	Pré-mix mineral	3,50
Pré-mix vitamínico	1,00	Pré-mix vitamínico	1,00
L-Cistina	0,18	L-Cistina	0,18
Bitartarato de colina	0,25	Bitartarato de colina	0,25
Calorias/100g	345,26	Calorias/100g	345,74
g/Nitrogênio/100g	2,24	g/Nitrogênio/100g	2,24

suas extremidades, proximal, correspondente ao jejuno, e distal, correspondente ao íleo, coletou-se outro segmento de aproximadamente 15 centímetros. Este segmento também foi aberto longitudinalmente, pela borda anti-mesentérica, para coleta da

mucosa, que foi raspada delicadamente com lâmina de vidro, pesada, envolvida em papel-alumínio, identificada conforme o grupo a que pertencia o animal, e conservada em freezer para posterior dosagem de ácido desoxirribonucléico (DNA).

Tabela 2 - Composição das vitaminas e minerais utilizados na dieta.

Minerais	(mg/kg de dieta)	Vitaminas /kg de dieta	
Boro	0,5	Ácido fólico	2,0 mg
Cálcio	5000	Ácido nicotínico	30 mg
Cloro	1613	Biotina	0,2 mg
Cobre	10,00	Pantotenato de cálcio	15 mg
Crômio	1,00	Piridoxina	6,0 mg
Enxofre	300	Riboflavina	6,0 mg
Ferro	45	Tiamina	5,0 mg
Flúor	1	Vit. A	4000 U.I.
Fósforo	3000	Vit. B12	25 µg
Iodo	0,20	Vit. D	1000 U.I.
Lítio	0,1	Vit. E	75 U.I.
Magnésio	511	Vit. K	860 µg
Manganês	10	Colina	1000
Molibdênio	0,15		
Níquel	0,50		
Potássio	600		
Selênio	0,17		
Silício	5,0		
Sódio	1033		
Vanádio	0,1		
Zinco	35		

Após a operação, os animais foram recolocados em suas gaiolas e permaneceram em dieta zero por 24 horas, sendo-lhes oferecido somente água *ad libitum*. A partir deste período foram alocados em seus respectivos grupos, passando a receber suas respectivas dietas. Todos os animais que apresentaram complicações e os que faleceram no decorrer do experimento foram excluídos, e substituídos.

No 14º dia de pós-operatório, todos os animais, dos dois grupos estudados, foram mantidos em jejum por um período de 12 horas, anestesiados da mesma forma e submetidos à nova laparotomia. Após a abertura da cavidade abdominal pelo mesmo acesso anterior, ressecou-se todo intestino delgado remanescente. Da mesma forma como realizada na operação inicial, coletou-se amostras do jejuno e íleo para estudo morfológico e dosagem de DNA da mucosa. Em seguida, os animais foram mortos, com dose letal de éter sulfúrico.

Todos os animais que participaram do experimento tiveram a ingesta alimentar controlada e quantificada desde o início até o fim do estudo. Diariamente, no período matutino, eram ofertados aos animais 20 gramas das respectivas dietas e, 24 horas após, pesava-se a dieta restante no comedouro. Por subtração da dieta oferecida pela dieta restante quantificava-se o consumo da mesma. Os valores médios da ingesta alimentar foram calculados em quatro fases no decorrer do experimento: fase 1: dia “-3” ao dia “0” (três dias de adaptação à dieta ao dia da enterectomia); fase 2: Do 1º ao 4º dia de pós-operatório; fase 3: do 5º ao 9º dia de pós-operatório e fase 4: do 10º ao 14º dia de pós-operatório

Com o objetivo de avaliar a evolução ponderal, os animais foram pesados no primeiro dia de adaptação à dieta (dia -3), no dia da cirurgia inicial, (dia 0), e no 4º, 9º e 14º dia de pós-operatório.

Em todos os animais que participaram do estudo, coletou-se mucosa de segmento de íleo e de jejuno, na primeira operação, e quando da morte dos animais. Este material foi pesado em balança de precisão, com sensibilidade de pesagem de 0.001g (OHAUS Corporation-modelo TP 200S; USA), homogeneizados em solução de HCl 2N, na proporção de 1:10 (g/ml) e preparados para dosagem de DNA. A concentração de DNA foi avaliada pelo método descrito por Giles e Myers¹⁵ e expresso em mg/cm de tecido.

Para o estudo histológico, as amostras teciduais intestinais foram fixadas em solução de formalina, inclusas em parafina, submetidas a cortes

microtômicos com 4 µ de espessura, perpendiculares à serosa e preparadas em lâminas coradas pela hematoxilina-eosina. Foram então estudadas quanto aos seguintes aspectos histomorfométricos propostos: espessura da parede, altura das vilosidades e profundidade das criptas⁷. Todas as amostras coletadas foram estudadas por dois observadores que desconheciam qualquer dado sobre o projeto. Foi utilizado para tal estudo, um microscópio óptico, com aumento de 100 vezes e utilizado uma escala graduada em micras (Olympus, Japão) acoplada a ocular do microscópio.

A espessura da parede intestinal foi definida como sendo à distância da serosa, à luz do órgão. Foram obtidas dez medidas em cada lâmina (cinco de cada observador), sendo considerada a média aritmética das dez medidas, o valor da EP, AV e PC para cada rato.

Para comparar os valores médios no início e no do final do estudo, dentro de cada grupo, foi utilizado inicialmente, o teste de Levene para averiguar a homogeneidade das amostras. Quando homogêneas, utilizou-se o teste t de Student pareado e em caso contrário, teste não paramétrico de Wilcoxon. Para comparação entre grupos, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes ou o de Wilcoxon, na dependência da homogeneidade das mesmas. Estabeleceu-se em 5% ($p < 0,05$) o nível de significância estatística.

RESULTADOS

Na Tabela 3 são apresentados a média e desvio padrão dos valores do consumo alimentar dos ratos dos dois grupos, nas quatro fases do experimento. Observou-se pelos resultados apresentados que, o consumo alimentar foi semelhante nos dois grupos em todas as fases ($p > 0,05$).

Verificou-se que, na fase inicial (dia -3 ao 4ºPO), houve significativa perda de peso ($p < 0,05$) nos dois grupos (Tabela 4). Do 4º ao 14º PO, observou-se recuperação ponderal dos animais atingindo significância estatística apenas no grupo GC ($p = 0,04$). No dia da morte, os animais mostraram peso semelhante ao encontrado no dia da operação nos dois grupos. No dia da operação não houve diferença de peso (GC = $227,77 \pm 10,95$ vs GG = $232,29 \pm 16,96$; $p = 0,60$). Entretanto, no dia da morte, o grupo GC apresentou maior peso que o grupo GG ($240,23 \pm 36,96$ vs $224,47 \pm 31,63$; $p = 0,041$)

Com exceção do PC ileal do grupo GG, todas as demais variáveis histológicas estudadas, ti-

Tabela 3 - Média e desvio padrão do consumo alimentar (gramas) diário nas quatro fases nos dois grupos.

FASES	GRUPOS		
	GC	GG	p
1	14,35 ± 1,44	14,24 ± 0,76	0,49
2	13,10 ± 0,83	13,61 ± 0,46	0,24
3	16,12 ± 0,86	15,24 ± 4,42	0,71
4	15,93 ± 1,12	15,92 ± 1,15	0,34

GC=grupo controle; GG=grupo glutamina.

veram um aumento significativo em seus valores finais quando comparado aos iniciais, tanto no jejuno quanto no íleo ($p < 0,05$), como mostrado na Tabela 5. Tanto no início quanto no final do estudo, do PM, AV, da mucosa no jejuno e no íleo, da PC no jejuno final e da PC no íleo inicial e final, não mostrou diferenças significativas ($p > 0,05$). No jejuno inicial a PC foi maior no grupo GC que no grupo GG ($134 \pm 22 \mu$ vs $96 \pm 19 \mu$ $p = 0,005$). Na EP não houve diferenças entre os grupos, tanto no jejuno quanto no íleo na avaliação inicial, no entanto, a EP do jejuno final ($806 \pm 76 \mu$ vs $649 \pm 154 \mu$ $p = 0,01$) e íleo final ($673 \pm 128 \mu$ vs $609 \pm 97 \mu$ $p = 0,029$) foram maiores no grupo GC.

O conteúdo de DNA da mucosa intestinal teve um aumento significativo em seus valores finais quan-

do comparado aos iniciais, tanto no jejuno quanto no íleo ($p < 0,05$), nos dois grupos, conforme mostrado na Tabela 5. Entre os grupos (Tabela 6), a comparação, tanto inicialmente quanto no final do estudo, do DNA da mucosa no jejuno e no íleo, não mostrou diferenças significativas ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Aproximadamente 15% dos pacientes enterectomizados desenvolvem o quadro mal absorptivo, conhecido como síndrome do intestino curto (SIC)⁶ e caso não ocorra adaptação intestinal, capaz de recuperar as funções intestinais digestivas e absorptivas, mesmo que parcialmente, esses pacientes evoluirão para falência intestinal definitiva e estarão

Tabela 4 - Média e desvio padrão da variação ponderal dos animais, durante as cinco etapas do experimento.

DIA	GRUPO			
	GC	p	GG	p
-3	239,11 ± 8,70	0,02*	244,60 ± 8,80	0,004*
0	227,77 ± 10,95		232,29 ± 16,96	
4°	218,57 ± 16,33	0,12	218,06 ± 21,39	0,14
9°	228,75 ± 37,78	0,19	219,37 ± 27,68	0,74
14°	240,23 ± 36,96	0,04*	224,47 ± 31,63	0,12
#DIA 0 vs 14°	GC p=0,29		GG p=0,39	

GC = grupo controle; GG = grupo glutamina.

Comparação peso inicial versus peso final.

Significância estatística.

Tabela 5 - Comparação da PC, AV, EP, DNA e PM intra-grupos.

GRUPO/LOCAL	CRIPTA (μ)	VILO (μ)	VÁRIAVEL PAREDE (μ)	DNA (mg/cm)	PESO MUCOSA (g)
GC					
JEJUNO INICIAL	134 \pm 22	325 \pm 58	539 \pm 77	0,121 \pm 0,03	39,20 \pm 8,7
JEJUNO FINAL	205 \pm 35	487 \pm 63	806 \pm 77	0,193 \pm 0,07	94,90 \pm 32,0
p	0,001*	0,01*	0,001*	0,026*	0,001*
GC					
ÍLEO INICIAL	99 \pm 20	195 \pm 48	368 \pm 87	0,108 \pm 0,03	34,20 \pm 8,5
ÍLEO FINAL	158 \pm 33	418 \pm 112	673 \pm 128	0,201 \pm 0,06	70,00 \pm 13,6
p	0,01*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
GG					
JEJUNO INICIAL	96 \pm 19	309 \pm 44	456 \pm 68	0,094 \pm 0,017	39,70 \pm 6,8
JEJUNO FINAL	186 \pm 82	438 \pm 107	649 \pm 154	0,192 \pm 0,06	87,50 \pm 31,0
p	0,011*	0,008*	0,015*	0,001*	0,001*
GG					
ÍLEO INICIAL	101 \pm 20	211 \pm 20	378 \pm 37	0,090 \pm 0,019	33,00 \pm 5,8
ÍLEO FINAL	146 \pm 42	385 \pm 43	609 \pm 98	0,181 \pm 0,059	68,90 \pm 23,6
p	0,06	0,001*	0,002*	0,002*	0,001*

GC=grupo controle; GG=grupo glutamina

INICIAL= PC / AV / EP / DNA / PM no início do experimento FINAL = PC / AV / EP / DNA / PM no final do experimento.

* significância estatística.

sob risco de ficarem dependentes, definitivamente, de suporte nutricional artificial, cujos métodos não são isentos de complicações¹⁶.

Embora várias técnicas cirúrgicas tenham sido propostas para tratamento da SIC, até o momento, nenhum procedimento operatório é considerado suficientemente seguro e eficaz para ser recomendado rotineiramente. O transplante intestinal será, possivelmente a alternativa definitiva de tratamento para pacientes com falência intestinal e/ou para casos em que não há possibilidade de manutenção da terapia nutricional artificial^{4,12}.

A inexistência de uma terapêutica clínica ou cirúrgica totalmente eficaz e universalmente aceita, o conhecimento dos mecanismos reguladores da adaptação intestinal e especialmente da participação de diversos nutrientes específicos nesse processo, justificam as ações para se buscar novas alternativas de tratamento para a SIC através da aceleração do processo adaptativo¹⁷.

O presente estudo se baseou na premissa, de que a glutamina pudesse influenciar positivamente as

reações adaptativas da mucosa do intestino delgado remanescente em ratos enterectomizados, e que estas alterações morfológicas e funcionais pudessem servir como aceleradores do processo de adaptação da mucosa, o que acrescentaria um importante dado no tratamento clínico da SIC.

A glutamina, tem sido largamente usada, de várias formas (oral, parenteral), associadas ou não a outras substâncias, em vários tipos de estudos clínicos e experimentais, e em diversas situações envolvendo SIC e outras afecções do intestino delgado¹⁸⁻²¹.

A glutamina age como uma transportadora de nitrogênio entre os tecidos, vindo a fazer parte da constituição de numerosas proteínas corpóreas, sendo precursora da síntese protéica e se constituindo em importante fonte de energia para células de rápida proliferação, como fibroblastos, linfócitos, células tumorais e células do epitélio intestinal. É considerada o principal combustível oxidativo das células epiteliais, principalmente os enterócitos jejunais. Além disso, estudos *in vitro* tem demonstrado que células

Tabela 6 - Comparação da PC, AV, EP, DNA e PM entre grupos.

LOCAL/GRUPO	CRIPTA (μ)	VILO (μ)	VÁRIAVEL PAREDE (μ)	PESO MUCOSA (g)	DNA (mg/cm)
JEJUNO INICIAL					
GC	134 \pm 22	325 \pm 58	539 \pm 77	39,20 \pm 8,7	0,021 \pm 0,03
GG	96 \pm 19	309 \pm 44	456 \pm 68	39,70 \pm 6,8	0,090 \pm 0,02
p	0,005*	0,082	0,09	0,36	0,17
JEJUNO FINAL					
GC	205 \pm 35	487 \pm 63	806 \pm 77	94,90 \pm 32,0	0,193 \pm 0,07
GG	186 \pm 82	438 \pm 107	649 \pm 154	87,50 \pm 31,0	0,181 \pm 0,06
p	0,16	0,31	0,01*	0,31	0,98
ILEO INICIAL					
GC	99 \pm 20	195 \pm 48	368 \pm 87	34,20 \pm 8,5	0,108 \pm 0,03
GG	101 \pm 20	211 \pm 20	378 \pm 37	33,0 \pm 5,8	0,094 \pm 0,01
p	0,97	0,64	0,75	0,36	0,15
ILEO FINAL					
GC	146 \pm 42	415 \pm 112	673 \pm 128	70,0 \pm 13,6	0,201 \pm 0,06
GG	158 \pm 33	385 \pm 43	609 \pm 98	68,9 \pm 23,6	0,192 \pm 0,06
p	0,15	0,13	0,029*	0,59	0,36

GC=grupo controle; GG=grupo glutamina

INICIAL= PC/AV/EP no inicio do experimento FINAL = PC/AV/EP no final do experimento

* significância estatística.

colônicas também metabolizam a glutamina preferencialmente em relação à glicose¹³.

Alguns estudos experimentais tem demonstrado, por exemplo, que a suplementação de glutamina aumenta a espessura da mucosa intestinal²², aumenta o conteúdo de DNA e proteína da mucosa intestinal²³, reduz efeitos adversos na enterocolite²⁴, diminui a translocação bacteriana e aumenta a altura das vilosidades após terapia radioterápica¹⁸, e promove no remanescente intestinal resposta hiperplásica mais precoce e de maior intensidade, estimulando a adaptação funcional na SIC experimental⁸. Clinicamente, tem-se demonstrado efeitos da glutamina sobre a função intestinal tais como, aumento do trofismo e da barreira mucosa em doença intestinal inflamatória crônica²⁵, aumento na absorção de nutrientes na SIC¹⁹.

Em contraposição, outros autores têm demonstrado experimentalmente e em estudos clínicos, que a glutamina, eventualmente, não apresenta os efeitos considerados positivos, em diversas situações envolvendo o intestino delgado^{26,27}.

Cardoso²⁵, por exemplo, estudando clinicamente, o comportamento da permeabilidade intestinal em pacientes politraumatizados, após dieta padronizada com ou sem adição de glutamina, não observou influência favorável, ou seja, diminuição da permeabilidade, ao suplementar a dieta com este aminoácido.

Scott e Moellman²⁶ em estudo experimental utilizando NPT suplementada com 2% de glutamina, não obtiveram resultados favoráveis quanto ao restabelecimento dos parâmetros morfológicos intestinais, conteúdo de DNA da mucosa e altura das vilosidades intestinais, em animais sob tratamento radioterápico

Michail *et al.*²⁷ avaliando o DNA, proteína e peso da mucosa, do intestino delgado proximal e distal de ratos com ressecção de 80% do intestino delgado, e alimentados até o 15º dia de pós-operatório, com uma dieta elementar, adicionada com 2% de glutamina, observaram que os resultados das variáveis morfológicas não diferiram dos animais do grupo controle. Esses autores concluíram por esse experimento,

que a adição de glutamina à dieta elementar, não proporcionou aumento nas respostas adaptativas que ocorrem no intestino delgado, após ressecção extensas.

Wiren *et al.*²⁸ ofertaram uma dieta sem ou com suplementação de 4% de glutamina, com objetivo de avaliar os efeitos da glutamina intraluminal na adaptação da mucosa intestinal de ratos submetidos à ressecção, ou trans-secção intestinal e compará-los aos animais de um grupo controle sem cirurgia. Avaliando variáveis como, peso, DNA e proteína da mucosa intestinal e incorporação de timidina tritiada na mucosa jejunal e ileal, esses autores concluíram que, a dieta suplementada com a glutamina não teve efeito estimulatório nas reações adaptativas do intestino, quando comparada com a dieta sem esse nutriente.

A análise dos resultados deste experimento mostrou que na evolução ponderal dos animais observou-se o mesmo padrão mostrado pela literatura, ou seja, perda de peso nos primeiros dias de pós-operatório, seguido de uma progressiva recuperação^{17,21}. Neste estudo, todos os animais, apresentaram essa evolução ponderal. É interessante ressaltar, entretanto, que apenas nos animais do grupo GC o peso final (240,23 Kg) suplantou o peso obtido no dia da operação (227,77 Kg) e que a comparação do peso inicial com o peso final, nos dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

A comparação dos resultados obtidos no início com os do final do estudo, mostraram que houve um incremento significativo em todas as variáveis morfológicas, no conteúdo do DNA e peso da mucosa tanto no jejuno quanto no íleo. Isso denota que o modelo experimental foi eficaz, no sentido de provocar uma consistente reação adaptativa no intestino delgado remanescente.

Nos dois grupos e em praticamente todas as variáveis estudadas, o íleo apresentou maior capacidade de resposta adaptativa, quando comparado ao jejuno. Na altura dos vilos, por exemplo, comparando os valores iniciais com os do final do experimento, no jejuno houve um aumento de 49% e 42% nos grupos GC e GG respectivamente, enquanto que no íleo esses valores foram de 112 e 82%.

Em relação ao conteúdo de DNA da mucosa intestinal, o íleo também mostrou melhor comportamento referente à adaptação. No jejuno o aumento foi de 59 e 101% nos grupos GC e GG, enquanto que no íleo esses valores foram de 86 e

104%. De todas as variáveis morfológicas estudadas, apenas na profundidade das criptas, o jejuno apresentou, maior percentual de incremento que o íleo, no grupo GG. Pode-se especular se esta seria uma ação exclusiva de nutrientes funcionais, como a glutamina. Classicamente se reconhece que o íleo possui maior adaptabilidade, podendo inclusive suprir completamente as funções do jejuno. O inverso não é verdadeiro. As exclusivas funções ileais na absorção de vitamina B12 e na implementação do círculo entero-hepático dos sais biliares são irremediavelmente comprometidos nas ressecções ileais extensas.^{6,12}

As comparações dos resultados, das variáveis morfológicas bem como do conteúdo de DNA da mucosa intestinal, no final do experimento, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A premissa inicial de que a dieta suplementada com glutamina poderia servir como um efetivo estimulador das reações adaptativas, não se confirmou. A literatura apresenta resultados controversos, em inúmeros estudos experimentais com utilização de dietas adicionadas de glutamina. Ora esse nutriente surte resultados positivos^{8,22,24}, ora não²⁶.

Portanto, embora a princípio, haja uma tendência na literatura por considerar a glutamina como possuidora de efeitos favoráveis na SIC, e em outras afecções envolvendo o intestino delgado, na realidade, das análises dos resultados obtidos por este estudo e pelos diversos autores citados anteriormente, se depreende que os efeitos da suplementação dietética com a glutamina, parece ser um assunto ainda com pontos controversos e que permanece em aberto, para novas experimentações.

Uma análise sintética global dos principais resultados do presente experimento, mostram alguns aspectos coincidentes com a literatura. Primeiramente a evolução ponderal dos animais enterectomizados seguiu o mesmo padrão apresentado por outros autores, com uma perda inicial de peso, seguida de uma progressiva recuperação. Segundo, a enterectomia extensa proporcionou uma significativa reação adaptativa intestinal, com incremento em todos os parâmetros morfológicos estudados. Terceiro, os efeitos da suplementação dietética da glutamina na SIC não surtiu efeitos positivos, em concordância com os resultados obtidos por vários autores já referidos.

A análise global dos resultados obtidos neste experimento permitiu as seguintes conclusões:

1. Independente do tipo de dieta usada, ocorreu, morfológicamente, uma adaptação no remanescente intestinal, em todos animais enterectomizados.

2. A suplementação dietética com glutamina não teve influência nas alterações morfológicas adaptativas no remanescente intestinal dos animais enterectomizados.

ABSTRACT

Background: The aim of the present study was to investigate the effects of glutamine supplementation in the adaptive response of the intestinal mucosa in rats submitted to extensive resection of the small bowel. **Methods:** Twenty Wistar rats were randomized to two groups of ten animals which received different nutrition regimens after operation: control group (GC n=10)-standard rat chow; glutamine group (GG n=10)-standard rat chow supplemented with 3.05% glutamine. The weight evolution, mucosa weight (PM), crypts depth (PC), vilus height (AV), thickness wall (EP) and the mucosal content of DNA were evaluated at the beginning and at the end of the experiment both at the jejunum and ileum. **Results:** In both groups all parameters showed significant increase in final values both at the jejunum and ileum ($p < 0,05$), except for ileal PC of GG group ($p = 0,06$). Among groups, the PC in the GC group was higher than GG at the initial jejunum ($p = 0.005$) and the EP, both at the final jejunum and ileum was higher in GC group. There was no significant difference in the others comparisons. **Conclusion:** there was no increase in the adaptive response using glutamine supplementation.

Key Words: Short bowel syndrome; Glutamine; Dietary supplements.

REFERÊNCIAS

- Iglesias ACRG, Zucoloto S, Vannucchi H, et al. - Mecanismos de adaptação intestinal e suas relações com a ressecção extensa do intestino delgado. Rev Col Bras Cir, 1993, 20(1): 34-41.
- Iglesias, ACRG, Silva Júnior OC, Ceneviva R - Surgical management of short bowel syndrome. Acta Cir Bras, 1995, 10(3): 135-143.
- Sencan A, Mir E, Karaca I, et al. - Effects of intrinsic denervation on intestinal morphology in rats with short-bowel syndrome. Pediatr Surg Int, 2000, 16(8): 554-558.
- Dudrick SJ, Lafiti R, Fosnocht DE - Management of the short bowel syndrome. Surg Clin North Am, 1991, 71(3): 625-643.
- Koruda MJ, Rolandelli RH, Settle RG, et al. - Harry M. Vars award. The effect of a pectin-supplemented elemental diet on intestinal adaptation to massive small bowel resection. JPEN J Parent Enteral Nutr, 1986, 10(4): 343-350.
- Sturm A, Layer P, Goebell H, et al. - Short-bowel syndrome: an update on the therapeutic approach. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(4): 289-296.
- Aguilar-Nascimento JE, Lima AS, Pereira ACC - Effects of oral parenteral nutrition solution on the morphology and mechanical resistance of the small bowel in rats. Acta Cir Bras, 1997, 12(3): 159-162.
- Iglesias ACRG - Aspectos do comportamento nutricional e da adaptação intestinal em ratos submetidos à enterectomia extensa e suplementação da dieta oral com glutamina. Dissertação. Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 1997, 121 p.
- Cukier C, Waitzberg DL, Borges VC, et al. - Clinical use of growth hormone and glutamine in short bowel syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo, 1999, 54(1): 29-34.
- O'Flaherty L, Bouchier - Hayes DJ - Immunonutrition and surgical practice. Proc Nutr Soc, 1999, 58(4): 831-837.
- Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, et al. - Effect of glutamine in short-bowel syndrome. Clin Nutr, 2001, 20(4): 319-323.
- Scolapio JS, Fleming CR - Short bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am, 1998, 27(2): 467-479.
- Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, et al. - Importância da glutamina em nutrição na prática clínica. Arq Gastroenterol, 1996, 33(2): 86-92.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC - AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final reports of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. J Nutr, 1993, 123(11): 1939-1951.
- Giles KW, Myers A - An Improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. Nature, 1965, 206-93.

16. Mora RJF - Síndrome de intestino curto. In Mora RJF (ed) - *Soporte Nutricional Especial*. 2ª Edición. Santafé de Bogotá. Médica Internacional, 1997, pp. 247-268.
17. Kripke AS, De Paula JA, Berman JM, et al. - Experimental short-bowel syndrome: effect of an elemental diet supplemented with short-chain triglyceride. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(4): 954-962.
18. Campos FG, Mucerino DR, Waitzberg DL, et al. - Efeitos protetores da glutamina e da dieta elementar na enterocolite actínica aguda: Avaliação histológica. *Rev Assoc Méd Bras*, 1994, 40(3): 143-149.
19. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, et al. - A new treatment for patients with short-bowel syndrome: growth hormone, glutamine and a modified diet. *Ann Surg*, 1995, 222(3): 243-255.
20. Murad JC - Hormônio do crescimento associado à dieta rica em glutamina na síndrome do intestino curto em ratos. *Dissertação (Mestrado)*. São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 1996, 76 p.
21. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. - The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery*, 1988, 104(5): 917-923.
22. Souba WW, Herskowitz K, Austgen TR, et al. - Glutamine nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990, 14(5 suppl.): 237S-243S.
23. Rombeau JL - A review of the effects of glutamine-enriched diets on experimentally induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990, 14(4 suppl.): 100S-104S.
24. Scheppach W, Loges C, Bartram P, et al. - Effect of a free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*, 1994, 107(2): 429-431.
25. Cardoso JB - Comportamento da permeabilidade intestinal em pacientes traumatizados após dieta padronizada com ou sem adição de glutamina. *Dissertação (Doutorado)*. Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 1996
26. Scott TE, Moellman JR - Intravenous glutamine fails to improve gut morphology after radiation injury. *JPEN J Parent Enteral Nutr*, 1992, 16(5): 440-444.
27. Michail S, Mohammadpour H, Park JH, et al. - Effect of glutamine supplemented elemental diet on mucosal adaptation following bowel resection in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21(4): 394-398.
28. Wiren ME, Permet J, Skullman SP, et al. - No differences in mucosal adaptive growth one week after intestinal resection in rats given enteral glutamine supplementation or deprived of glutamine. *Eur J Surg*, 1996, 162(6): 489-498.

Endereço para correspondência:

José de Souza Neves.

Rua: São Bento Nº 306 apto 22 – Edifício Caribe

Bairro Baú - Cep: 78008-120 – Cuiabá - Mato Grosso (MT)

Tel.: (065) 623-1886

E-mail: jneves@terra.com.br