

EFEITOS DA GLUTAMINA INTRAPERITONEAL NO TRATAMENTO DA SEPSE EXPERIMENTAL

Effects of intraperitoneal glutamine in the treatment of experimental sepsis

Emanuele Therezinha Schueda **STONOGA**¹, Roberta Zawadzki **BUENO**¹, Thais Ayumi **NAGANO**¹, Vanessa **MARTINS**¹, Sérgio Luiz **ROCHA**¹

Como citar este artigo: Stonoga ET, Bueno RZ, Nagano TA, Martins V, Rocha SL. Efeitos da glutamina intraperitoneal no tratamento da sepse experimental. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(2):e1431. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1431

Trabalho realizado no ¹Departamento de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO - Racional: A sepse é importante problema de saúde pública, sendo relacionada com altos custos de tratamento e elevadas taxas de mortalidade. A suplementação de glutamina tem provado ser benéfica às funções do sistema imune, atuando em estados catabólicos graves. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação de glutamina via intraperitoneal em ratos induzidos à sepse. **Método:** Foram utilizados ratos Wistar submetidos à sepse por ligadura e punção do ceco, separados em grupo controle C (n=6) e glutamina G (n=11), aos quais foram administrados dipeptiven a 20% com dose de 2 ml/kg/dia (equivalente a 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamina/kg), via intraperitoneal, 48 h antes da indução da sepse. Após 48 h todos os animais foram submetidos à eutanásia e intestino, fígado, pulmão e rim foram retirados para análise histológica. **Resultados:** No intestino a descamação epitelial do grupo controle foi mais intensa em comparação ao da glutamina (p=0,008). Nos rins, houve menor degeneração do epitélio tubular nos animais que receberam glutamina (p=0,029). No fígado, o grupo glutamina apresentou índices menores de tumefação celular do que o grupo controle (p=0,034). No pulmão não houve resultados com significância estatística. **Conclusão:** A suplementação prévia de animais experimentais com glutamina via intraperitoneal é capaz de reduzir os danos causados à mucosa intestinal, histoarquitetura dos rins e do fígado.

DESCRITORES - Sepse. Glutamina. Peritonite. Ratos. Intestinos.

Correspondência:
Sérgio Luiz Rocha
E-mail: sluzr@gmail.com;
emanueschueda@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 22/08/2018
Aceito para publicação: 16/01/2019

HEADINGS - Sepsis. Glutamine. Peritonitis. Rats. Intestines.

ABSTRACT - Background: Sepsis is an important public health issue and is associated with high treatment costs and high mortality rates. Glutamine supplementation has proven to be beneficial to the functions of the immune system, acting beneficially in the evolution of patients in severe catabolic states. **Aim:** To evaluate the effect of glutamine supplementation via intraperitoneal in rats, induced sepsis, considering the following organs: intestines, liver, kidneys and lungs. **Methods:** Male Wistar rats subjected to sepsis by ligation and cecal puncture were divided into two groups: control C (n=6) and glutamine G (n=11), in which were administered dipeptiven 20% at a dose of 2 ml/kg/day (equivalent to 0.4g N(2)-L-alanyl-L-glutamine/kg) intraperitoneally 48 h prior to sepsis induction. After 48 h they were euthanized and intestine, liver, lung and kidney were removed for histological analysis. **Results:** Intestinal epithelial desquamation of the control group was more intense compared to the glutamine group (p=0.008). In the kidneys, degenerative tubular epithelial changes were less severe in the animals that received glutamine (p=0.029). Regarding to the liver, glutamine group showed lower levels of cell swelling than the control group (p=0.034). In the lung there were no results with statistical significance. **Conclusion:** Prior intraperitoneal supplementation with glutamine in experimental animals is able to reduce the damage to the intestinal mucosa, to the kidneys and liver's histoarchitecture.

INTRODUÇÃO

A sepse, definida como síndrome da resposta inflamatória de causa infecciosa, é a principal causa de morte nas UTI e uma das principais causas de mortalidade hospitalar tardia, superando o câncer e o infarto do miocárdio^{2,3,17}.

Com a progressão da sepse ocorrem três tipos de alterações: infecção, resposta inflamatória e alteração hemodinâmica. Contudo, ainda hoje o tratamento realizado não está relacionado diretamente com a resposta inflamatória, uma vez que é feito apenas com antibióticos e drogas vasoativas^{1,3}. Neste sentido, a ação do aminoácido glutamina (Gln) pode ser muito relevante no quadro, já que ele atua na reação inflamatória vigente¹².

A Gln é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular. É importante fonte de energia, sendo utilizada como substrato energético suplementar, visto que é componente essencial para diversas funções metabólicas, tais como: síntese de proteínas e ácidos nucleicos, transporte de nitrogênio, gliconeogênese e homeostase ácido-base^{20,29}. A menor disponibilidade desse aminoácido pode diminuir a resistência da célula às lesões, pois há desequilíbrio na resposta de Th1/Th2, aumento da secreção de IL-6 em órgãos não hepáticos e IL-4 intra-linfocitária e diminuição da expressão de IFN- α ²⁹.

Para que a Gln consiga proteger células de pacientes submetidos a intenso estresse metabólico, lança-se mão de mecanismos como a atenuação na ativação do fator nuclear (NF)- κ B, balanço entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, redução no acúmulo de neutrófilos e melhora na integridade intestinal e função imune celular²⁰. A preservação

da barreira intestinal ocorre pela diminuição da apoptose de células intestinais, dificultando a passagem de bactérias através da mucosa⁶. A Gln proporciona também aumento da altura dos vilos intestinais e do conteúdo de nitrogênio da mucosa; estimula o crescimento de submucosa e diminuição do acúmulo de neutrófilos nesta camada, prevenindo a falência múltipla de órgãos e septicemia^{6,20}.

Embora a maioria dos estudos experimentais e clínicos destaque o papel da Gln em relação à manutenção da barreira intestinal, a suplementação com este aminoácido é igualmente eficaz em outros órgãos. No fígado, há aumento da síntese hepática de enzimas antioxidantes, interferência na síntese de glicogênio e ácidos graxos, na sinalização de insulina, na proteção contra a apoptose, especialmente na excreção dos ácidos biliares canaliculares, além de potencial trófico em hepatócitos²⁴. No pulmão, há indícios de que o uso de Gln pode prevenir a ocorrência de lesões, visto que, em condições de suplementação ideal, o músculo esquelético e pulmões trabalham em conjunto para manter o pool de Gln em circulação²⁰. Há evidências de que a suplementação desse aminoácido cause, no rim, atenuação da disfunção tubular e da expressão de citocinas inflamatórias com potencial de lesão celular²¹.

Por estas razões a suplementação com Gln, tanto na forma livre quanto como dipeptídeo, tem sido investigada devido aos seus efeitos benéficos sobre a evolução clínica de pacientes criticamente enfermos^{5,20}. Desta maneira, o presente estudo visa avaliar o efeito da Gln em intestino, fígado, rins e pulmões na vigência da sepse.

MÉTODOS

Estudo experimental aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), sob protocolo nº893B. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da PUCPR. A análise histológica foi realizada no Laboratório de Patologia Experimental da PUCPR.

Amostra

Foram utilizados 20 ratos albinos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*, var. Albinus), obtidos do Biotério da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, com idade média de 90 dias. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro (12/12 h), com temperatura controlada a 22±1° C e livre acesso a água e alimento.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, em dois grupos: controle (n=9) e Gln (n=11).

Os animais do grupo controle foram submetidos à sepse por ligadura e punção do ceco, sem quaisquer procedimentos prévios. Já os pertencentes ao grupo Gln, receberam Gln dipeptídeo (L-alanil L-glutamina -Dipeptiven®), com dose diária de 2 ml/kg (equivalente a 0,4 g de L-alanil-L-glutamina/kg de rato), via intraperitoneal, 48 h antes da indução da sepse feita pelo mesmo método.

Anestesia e ato operatório

Os animais foram submetidos à anestesia via intraperitoneal com solução de cloridrato de cetamina (80 ml/kg) e xilasina 2% (10 ml/kg). Após, realizou-se a tricotomia da região operatória e fixação do animal em decúbito dorsal na mesa operatória.

A operação consistiu de laparotomia mediana com extensão de 3 cm. Após identificação e exposição do ceco foi realizada a ordenha das fezes, ligadura com fio de algodão 3-0 a 1 cm da válvula ileocecal, formando oclusão em bolsa fechada do ceco sem, contudo, causar oclusão do trânsito intestinal. A seguir foi efetuada uma punção transfixante com agulha de 40x12 mm e, logo após, o ceco foi recolocado na cavidade abdominal e a incisão abdominal suturada com fio de náilon 3-0.

Avaliação do desfecho

Procedeu-se a eutanásia dos animais com administração de Thiopental Sódico 1 g via intraperitoneal, na dose de 180 mg/kg. Logo após confirmado o diagnóstico de sepse, o abdome foi aberto para a constatação de peritonite aguda. Também foram coletados os órgãos para análise histológica.

Análise microscópica

Os órgãos retirados foram conservados em formalina 10% por 48 h e posteriormente incluídos em parafina, submetidos a cortes transversais de 4µ, com micrótomo, e corados com H&E. Os achados obtidos foram classificados de acordo com a intensidade em que foram encontrados e transformados em variáveis quantitativas.

A intensidade dos achados de H&E foi analisada segundo a classificação: ausência ou presença discreta (0 ou 1) e presença moderada ou intensa (2 ou 3).

De acordo com cada órgão, os achados verificados e analisados foram:

1) fígado: esteatose hepática, tumefação, congestão dos sinusóides hepáticos e presença de neutrófilos intrasinusoidais; 2) pulmão: congestão dos capilares do septo alveolar, congestão das arteríolas e artérias dos septos interlobulares e interlobares, presença de neutrófilos no septo alveolar e de neutrófilos periarteriais; 3) rim: neutrófilos glomerulares, congestão capilar glomerular, degeneração do epitélio tubular e edema intersticial; 4) intestino - descamação do epitélio de revestimento das vilosidades intestinais, neutrófilos epiteliais, edema de lâmina própria e inflamação de lâmina própria.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics para Windows, v. 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). A avaliação comparativa dos grupos controle e Gln em relação às variáveis descritas foi realizada utilizando o teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No grupo controle três animais não apresentaram sepse, sendo excluídos do estudo (n=6). O grupo Gln não apresentou perdas (n=11). Ambos os grupos foram submetidos à análise histológica.

Houve falhas na análise de duas lâminas, sendo que os grupos controle do fígado e o grupo Gln do intestino ficaram com (n=5) e (n=10) respectivamente. O restante permaneceu com controle (n=6) e Gln (n=11).

No intestino verificou-se que a descamação do epitélio intestinal do grupo controle foi significativamente mais intensa em comparação ao grupo experimental (Figura 1) que recebeu suplemento de Gln previamente 66,7% vs. 0,0%, $p=0,008$. Os demais achados não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

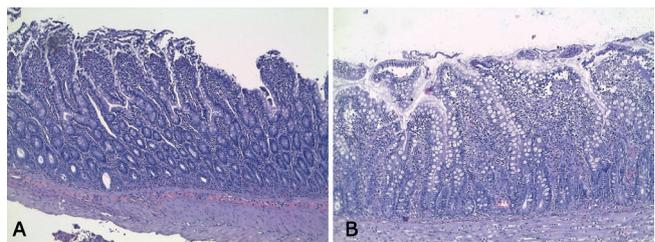


FIGURA 1 – Lâminas de intestino de rato coradas com H&E demonstrando a descamação epitelial em cada grupo avaliado: A) grupo controle; B) grupo glutamina

Quanto à avaliação histológica renal, houve menor degeneração, moderada a intensa, do epitélio tubular no grupo Gln, em relação ao grupo controle (50,0% vs. 0,0%, $p=0,029$ (Figura 2). Os demais parâmetros analisados não demonstraram diferença entre grupos.

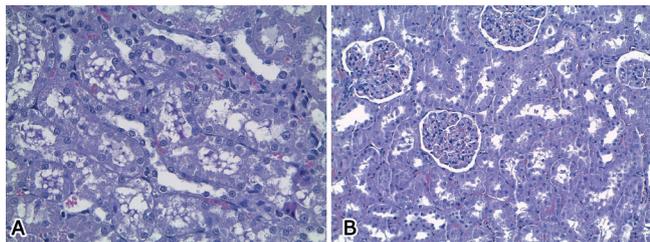


FIGURA 2 - Lâminas de rim de ratos coradas com H&E demonstrando a degeneração do epitélio tubular de cada grupo avaliado: A) grupo controle; B) grupo glutamina

Com relação aos achados hepáticos, o grupo Gln apresentou índices significativamente menores de tumefação intracelular do que o grupo controle (100,0% vs. 36,4%, $p=0,034$). Não houve significância estatística nos demais achados.

Nos cortes histológicos de tecido pulmonar não houve significância estatística em nenhum parâmetro analisado.

DISCUSSÃO

Dentre todos os aminoácidos presentes no organismo humano, a Gln é o mais afetado por condições que cursam com elevado catabolismo. Por essa razão, em condições como operações extensas, grandes queimaduras e sepse, a Gln passa a ser considerada um aminoácido condicionalmente essencial^{12,31}.

Baixas concentrações plasmáticas de Gln estão relacionadas à maior mortalidade hospitalar e em UTI, uma vez que na vigência de sua depleção tanto o sistema imune como o intestino ficam gravemente debilitados^{22,28,31}. O benefício da manutenção de níveis plasmáticos adequados de Gln deve-se também ao importante papel no equilíbrio homeostático no que diz respeito ao equilíbrio ácido-básico, balanço de nitrogênio e do metabolismo da glicose²¹.

Além disso, foi demonstrado que, em ratos submetidos à endotoxemia através da administração de lipopolissacarídeo (LPS), o tratamento prévio com Gln aumenta de maneira significativa a resposta vascular às catecolaminas vasoconstritoras, possui potencial de redução da liberação de citocinas inflamatórias, além de induzir a expressão de proteínas de choque térmico, em especial a HSP70, que tem papel vital na proteção celular e pode ser detectada em vários tecidos submetidos ao estresse¹¹.

A principal fonte energética para diferenciação e proliferação dos enterócitos é a Gln, além de ser um fator de proteção contra a apoptose^{19,31}. A Gln também exerce importante papel prevenindo a translocação bacteriana, ou seja, a passagem de microorganismos do lúmen intestinal para a circulação sistêmica, a qual é relacionada à diminuição da imunidade intestinal e à possibilidade de evolução para sepse e disfunção múltipla de órgãos^{10,23}. Uma das explicações para este efeito é a capacidade que a Gln possui de estimular o trofismo de células do intestino delgado e cólon³⁰.

Ding e Li⁷ conduziram estudo utilizando ratos com trauma ou endotoxemia induzida por lipopolissacarídeo, os quais receberam nutrição parenteral total. Constatou-se que o tratamento profilático com Gln minimiza o aumento da permeabilidade da barreira intestinal e a translocação bacteriana causadas pelo trauma ou endotoxemia. Grupos que não receberam esse aporte adicional de Gln não tiveram grande atenuação do dano causado à mucosa do intestino delgado. Fabiani e Rocha⁸, ao suplementar ratos com Gln via enteral por 48 h antes da indução de sepse, observaram que

houve menor dano isquêmico no intestino delgado desses animais, em comparação com o grupo não suplementado. No presente estudo identificou-se que o epitélio intestinal dos ratos suplementados com Gln apresentou menor descamação e a lâmina própria obteve menor inflamação, em comparação com o grupo controle^{7,8}.

Na sepse, os rins são órgãos frequentemente afetados, elevando a mortalidade dos pacientes que estão em estado crítico. Ainda que estudos sobre o assunto sejam limitados devido à dificuldade de se obter materiais histológicos e dados bioquímicos nas diferentes fases da doença, as principais teorias fisiopatológicas para explicar a injúria renal incluem: lesão por isquemia/reperfusão, lesão inflamatória direta por cascatas de citocinas, disfunção das células endoteliais por stress oxidativo, distúrbios da coagulação e apoptose. O avanço dessas lesões depende do tempo do órgão exposto à sepse, já que a baixa perfusão renal em resposta à vasodilatação periférica resulta em demanda diminuída de oxigênio, induzindo à lesão das células do epitélio tubular, à apoptose e à necrose tubular aguda^{13,16,25,27}.

Oliveira et al.²¹ conduziram um estudo no qual utilizaram Gln endovenosa em ratos submetidos à sepse por método de ligadura e punção do ceco. Evidenciou-se que a histoarquitetura dos túbulos renais foi restaurada, demonstrando diminuição da apoptose de células renais, diferentemente do grupo que não foi tratado com Gln prévia. Neste trabalho, a avaliação histopatológica demonstrou menor degeneração do epitélio tubular nos ratos que receberam Gln por via intraperitoneal comparado ao grupo controle. No que tange à congestão capilar glomerular, edema intersticial e presença de neutrófilos glomerulares, não houve diferença entre os grupos. Como neste estudo foram analisados apenas os cortes histológicos, parâmetros como creatinina, uréia e outros produtos do metabolismo não foram levados em conta²¹.

Acredita-se que há relação entre regeneração hepática e suplementação de Gln, uma vez que os dipeptídeos de maneira geral participam da ureagênese, gliconeogênese e síntese proteica^{15,18}. Magalhães et al.¹⁵ constataram que a suplementação de Gln em ratos aumenta a replicação de hepatócitos em 24 h, sendo, portanto, benéfica à regeneração hepática. A análise histológica em 72 h mostrou maior número de mitoses no grupo Gln, bem como mudanças no aspecto histológico do tecido hepático, com proliferação de hepatócitos em aglomerados não vascularizados¹⁵.

Isto é coerente com os índices apresentados neste estudo, visto que houve diminuição do edema intracelular (tumefação) no grupo experimental em relação ao grupo controle. Acredita-se que a tumefação e, portanto, os danos hepatocelulares, são induzidos por estresse oxidativo. Daí a importância da Gln em manter a redução celular para que o edema diminua²⁶.

Percebeu-se também que, embora a esteatose e a congestão hepática fossem menores no grupo que recebeu a Gln, esses parâmetros também foram reduzidos no grupo controle. Isso pode ser explicado pela influência de outros fatores no processo de regeneração, como interleucinas, hormônios derivados do intestino e peptídeos⁹.

Na sepse os pulmões sofrem um grande dano. Há formação de trombos de fibrina em pequenos vasos pulmonares e intenso processo inflamatório em seu parênquima com formação de congestão vascular, hemorragia focal e microabscessos. Conseqüentemente ocorre a ativação de múltiplas vias inflamatórias e do sistema de coagulação contribuindo para a disseminação dos distúrbios microcirculatórios⁹. Durante este período, uma das substâncias mais importantes na proteção do organismo é a HSP 70. Nos pulmões, ela age minimizando os processos inflamatórios em doenças como a injúria pulmonar aguda^{4,14}.

A administração de Gln profilática possui efeito protetor do parênquima pulmonar, porque aumenta a expressão da HSP 70 e o número de macrófagos alveolares por ativar a via anti-inflamatória de desfosforilação CD164/HO-1/p38-MAPK, além de diminuir a concentração de proteínas broncoalveolares

e de LDH. Li et al.¹⁴ observaram que este tratamento atenuou a extensão do edema e da infiltração celular pulmonar, e a análise de Western Blot demonstrou aumento significativo de HSP no órgão¹⁴.

Neste estudo, os parâmetros pulmonares apresentados não demonstraram relevância estatística significativa, o que pode ser justificado pela via de administração que foi utilizada, uma vez que para a análise deste órgão recomenda-se a escolha da via inalatória ou endovenosa. Ainda assim, todos os grupos que receberam o tratamento com Gln tiveram menor intensidade na infiltração de neutrófilos septo alveolares e periarteriais e na congestão arterial e septo alveolar^{4,14}.

CONCLUSÃO

Gln administrada previamente à indução de sepse em animais demonstrou atenuação do dano causado à mucosa intestinal, preservou a histoarquitetura dos túbulos renais, e, no fígado, diminuiu o edema intracelular, sugerindo que tenha ação na redução intracelular, atuando no estresse oxidativo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos técnicos do Departamento de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da PUCPR e aos professores Márcia Olandoski, Solena Ziemer Kusma e Cristina Pellegrino Baena pelas orientações durante todo o desenvolvimento deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Alves MM et al. Immunomodulating effects of the purified HEV B 13 fraction on septic rats. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2017;30(2):93-97.
- Benjamim CF. Atualização Sobre Mediadores E Modelos Experimentais de Sepses. *Rev da Fac Med Ribeirão Preto e do Hosp das Clínicas da FMRP*. 2001;34(1):18-26.
- Carvalho Paulo RA, Trotta Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2003 Nov; 79(Suppl 2): S195-S204.
- Chuang I, Huang M, Huang L, Chou S, Tsai T. Prophylactic Inhalation of L-Alanyl-L-Glutamine Enhances Heat Shock Protein 72 and Attenuates Endotoxin-Induced Lung Injury in Rats. *Physiol Res*. 2015;64:505-12.
- Cruzat VF, Petry ÉR, Tirapegui J. Glutamina: Aspectos Bioquímicos, Metabólicos, Moleculares e Suplementação. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(5):392-7.
- Cunha-Lopes WM Da, Aguilar-Nascimento JE De, Dock-Nascimento D, Gomes-da-Silva MHG, Silva VDAT Da. Associação de glutamina e probióticos no trofismo mucoso do cólon na peritonite experimental. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(1):48-53.
- Ding L, Li J. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol*. 2003;9(6):1327-32.
- Fabiani IM, Rocha SL. Avaliação do tratamento da sepse com glutamina via enteral em ratos. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2017;44(3):231-237.
- Garrido AG, Figueiredo LFP De, Silva MRE. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cirúrgica Bras*. 2004;19(2):82-8.

- Hulst R van der, Kreel B van, Meyenfeldt M von, Brummer R, Arends J, Deutz N, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*. 1993;341:1363-5.
- Jing L, Wu Q, Wang F. Glutamine induces heat-shock protein and protects against Escherichia coli lipopolysaccharide-induced vascular hyporeactivity in rats. *Crit Care*. 2007;11(2):R34.
- Lacey J, Willmore D. Is glutamine a conditionally essential amino acid?. *Nutr Rev*. 1990;48(8): 297-309.
- Langenberg C, Bagshaw S, May C, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12:R38.
- Li W, Qiu X, Wang J, Li H, Sun Y, Zhang F, et al. The therapeutic efficacy of glutamine for rats with smoking inhalation injury. *Int Immunopharmacol*. 2013;16(2):248-53.
- Magalhães CR, Malafaia O, Torres OJM, Moreira LB, Tefil SC da SG, Pinheiro M da R, et al. Avaliação da regeneração hepática com dieta suplementada com L-glutamina: estudo experimental em ratos. *Rev Col Bras Cir*. 2014;41(2):117-21.
- Majumdar A. Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 2010;12:14-21.
- Martins H, Neto R, Neto A, Velasco I. *Emergências Clínicas: Abordagem Prática*. 9a ed. Barueri, SP: Manole; 2014.
- Naka S, Saito H, Hashiguchi Y, Lin M, Furukawa S, Inaba T. Alanyl-glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves survival and protein metabolism in rat protracted bacterial peritonitis model. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 1996;20(6):417-23.
- Neu J, Marco V De, LiCurrent N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:69-75.
- Oliveira G, Dias C, Pelosi P, Rocco P. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc*. 2010;82:417-30.
- Oliveira G, Oliveira M, Santos R, Lima L, Dias C, Ab'Saber A, et al. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis. *Crit Care*. 2009;13:R74.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):84-90.
- Pacífico SL, Leite HP, Carvalho WB de. A suplementação de glutamina é benéfica em crianças com doenças graves?. *Rev Nutr*. 2005;18(1):95-104.
- Paiva Neto MC De, Almeida REF, Xavier MM, Takano GHS, Silva ODCE, Cruz CAT Da, et al. Influence of glutamine on morphological and functional changes of liver in the presence of extrahepatic biliary obstruction in rats. *Acta Cir Bras*. 2010;25(4):375-80.
- Pelte C, Chawla L. Novel therapeutic targets for prevention and therapy of sepsis associated acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009;10:1205-11.
- Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: Beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8591-638.
- Pinto C, Watanabe M, Ogata C, Fernans DF. The sepsis as cause of acute kidney injury: an experimental model. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2012;46:86-90.
- Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci*. 2012;122:591-7.
- Rodrigues NCL, Nunes LA, Horie LM, Torrinhas R, Waitzberg DL. Efeito da suplementação de glutamina sobre variáveis hematológicas e do estado nutricional de ratos desnutridos. *ABCD, arq. bras. cir. dig*. 2007;20(4):270-273.
- Scheppach W, Loges C, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, et al. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*. 1994;107:429-34.
- Souba W, Herskowitz K, Klimberg V, Salloum R, Plumley D, Flynn T, et al. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg*. 1990;211:543-9.