

Paulo Martins¹

Glutamina em pacientes graves: suplemento nutricional fundamental?

Glutamine in critically ill patients: is it a fundamental nutritional supplement?

1. Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra - Coimbra, Portugal.

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no corpo humano, sendo necessária para modular as respostas dos pacientes aos estresses inflamatório e oxidativo.^(1,2)

A disponibilidade sistêmica de glutamina é determinada pelo equilíbrio entre a sua produção endógena (principalmente no tecido muscular) e seu uso por órgãos consumidores de glutamina (intestinos, rins, fígado e sistema imunológico).

Diversos estudos de pacientes catabólicos na unidade de terapia intensiva (UTI) demonstram que a produção endógena de glutamina muscular está aumentada, ao mesmo tempo em que os níveis plasmáticos dela se encontram diminuídos, indicando necessidades elevadas.^(3,4) Sabemos também que níveis plasmáticos baixos de glutamina ($< 420\mu\text{mol/L}$) no momento da admissão se relacionam com maior mortalidade.⁽⁵⁾ Tais achados são a justificativa racional para o uso de suplementação de glutamina na população de UTI, para repor o *pool* muscular, atenuar o efluxo deste aminoácido e proporcionar a glutamina exógena necessária para atender às elevadas necessidades dos órgãos, para melhoria da síntese proteica, modulação do sistema imune, redução do estresse oxidativo e preservação da barreira intestinal.

No entanto, essa hipótese tem sido desafiada por observações recentes. Os níveis plasmáticos de glutamina são extremamente variáveis na população de UTI⁽⁶⁾ e não estão sempre associados a aumento da mortalidade.⁽⁷⁾ A suplementação de glutamina não interrompe o efluxo muscular dessa substância, já que a produção muscular endógena, assim como seus níveis plasmáticos estão relacionados com a gravidade da doença.⁽⁸⁾

Os pacientes na UTI são considerados imunossuprimidos, como evidenciam a redução do número e funcionalidade de linfócitos T, as alterações da atividade dos neutrófilos e os desequilíbrios na produção de citocinas.⁽⁹⁻¹³⁾

O benefício da glutamina para aumentar o número e funcionalidade de células efectoras da resposta imune é evidente em alguns estudos,⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ enquanto em outros essa resposta não foi tão óbvia.^(20,21) Encontramos (comunicação pessoal)⁽²²⁾ que, na população da UTI, a suplementação de glutamina (0,40g/kg ao dia), por meio de nutrição parenteral, melhorou a função das células imunes, com aumentos significantes nas contagens de monócitos CD14 e CD14 HLA-DR, diminuições importante de células T regulatórias, e redução significativa no surgimento de infecções hospitalares.

Ao longo dos anos, muitos dos estudos que examinaram o uso de glutamina em populações de UTI apresentaram resultados controversos. Podemos diferenciar os estudos iniciais, de pequena dimensão em único centro, que

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 22 de março de 2016
Aceito em 28 de março de 2016

Autor correspondente:

Paulo Martins
Av. Bissaya Barreto
3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: paulocoimb@gmail.com

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20160022

demonstraram redução significativa da mortalidade e da morbidade infecciosa com a suplementação de glutamina feita, principalmente, por meio de nutrição parenteral, dos grandes estudos multicêntricos mais recentes, nos quais se perderam os benefícios de redução da morbidade infecciosa e mortalidade observados nos primeiros estudos.⁽²³⁾

Dentre os vários estudos disponíveis, selecionamos dois grandes estudos clínicos multicêntricos e randomizados: o REDOX e o Signet, uma vez que eles colocam em questão a segurança e a eficácia do uso de glutamina em pacientes graves.

O REDOX⁽²⁴⁾ é um grande e bem conduzido estudo multicêntrico que ilustra o fato de que a administração precoce de glutamina em doses elevadas (muito acima do recomendado) pode ter efeitos adversos. Isso se refletiu no aumento da mortalidade no grupo com suplementação de glutamina em pacientes com falência de múltiplos órgãos (inclusive disfunção renal), alguns dos quais com níveis séricos basais elevados de glutamina. Alguns autores já relatavam que níveis elevados de glutamina se associaram associavam com mortalidade mais elevada.⁽⁷⁾

O estudo Signet⁽²⁵⁾ proporcionou evidências de que a suplementação por meio da nutrição parenteral com doses baixas de glutamina (20,2g ao dia), por curtos períodos de tempo, não influenciou na mortalidade e nem na incidência de infecção na população da UTI.

Diversas metanálises publicadas foram influenciadas pela evolução temporal dos estudos,^(23,26-29) que, inicialmente, demonstravam significativa redução da mortalidade e morbidade infecciosa.^(18,30-32) Atualmente, com a inclusão dos estudos recentes, observaram-se ausência de efeitos da suplementação com glutamina na mortalidade e uma ligeira tendência à redução da morbidade infecciosa.^(24,25,33-35) Em virtude de seu grande tamanho, os grandes estudos multicêntricos mencionados contribuíram de forma significativa para os resultados das metanálises mais recentes.

Não é fácil obter uma resposta clara à questão inicial, tendo em conta a heterogeneidade da população de pacientes graves. Os estudos frequentemente misturam pacientes com diferentes patologias e prognósticos, assim como incluem variadas vias de administração e utilizam doses diferentes das recomendadas pelas diretrizes, proporcionando, desta forma, resultados variáveis, especialmente quando comparados em uma metanálise.

Os efeitos da suplementação parenteral de glutamina na mortalidade diferiram segundo a população de pacientes, as formas de nutrição e as doses de glutamina. Levando em consideração esses pressupostos, a suplementação de

glutamina não confere qualquer benefício adicional na redução da mortalidade na população de pacientes graves. Há, contudo, diferenças entre subpopulações de pacientes de UTI, como o benefício observado na população cirúrgica em comparação à de pacientes clínicos ou à população mista de pacientes na UTI. A glutamina suplementada por via parenteral reduz as infecções hospitalares nos pacientes graves.^(29,36)

Os dados disponíveis a respeito da glutamina suplementada por nutrição parenteral não podem ser comparados aos da suplementação por via enteral e, portanto, não podem ser utilizados como base para uma recomendação de administração enteral de glutamina.

A suplementação enteral de glutamina não confere benefícios significantes no tratamento de pacientes graves. Pode haver, em pacientes queimados, um benefício de redução da mortalidade e morbidade infecciosa, porém os dados são escassos, tornando necessários estudos mais amplos que possam confirmar esse efeito.^(37,38)

As metanálises devem ser vistas com as necessárias reservas; os resultados não devem ser tomados como dogmas, mas como fontes para gerar hipóteses para estudos futuros.

Apesar dessa aparente modificação de paradigma, há evidências suficientes na literatura dos benefícios da glutamina, que nos impelem a continuar as pesquisas e a propor novas questões.

Não compartilhamos a visão de que níveis mais baixos de glutamina no plasma devem ser considerados como uma resposta adaptativa, que, perturbada por uma suplementação de glutamina, poderia levar a efeitos deletérios.⁽³⁹⁾ Os efeitos benéficos da glutamina na regulação imunológica em condições de imunodepressão e na redução das infecções hospitalares contradizem essa teoria.

A glutamina é necessária para múltiplas vias metabólicas, assim como à manutenção da estrutura e da função celular de diversos órgãos, por isso precisamos aprender as lições do passado e formular novos estudos, para tentar determinar se a glutamina permanece útil como um suplemento nutricional em pacientes graves.

No futuro, ao que os pesquisadores dos efeitos da glutamina na população da unidade de terapia intensiva devem estar alerta?

Nos próximos estudos, precisamos aprender mais a respeito da cinética da glutamina, sobre o relacionamento entre sua concentração plasmática e a produção endógena deste aminoácido, durante a evolução dos pacientes graves. Será importante saber se a cinética da glutamina sempre

obedece a um mesmo padrão, ou se ela varia segundo a condição patológica, para, assim, determinar para quem e quando suplementar glutamina.

A pesquisa futura deve explorar o mecanismo pelo qual a deficiência de glutamina pode ser prejudicial para alguns pacientes.

Os pesquisadores devem estabelecer questões corretas, como as seguintes: Todos os pacientes na UTI são

candidatos ao tratamento com glutamina, ou apenas aqueles que portem deficiência de glutamina são adequados para o tratamento? Qual a dose correta para suplementação de glutamina? Todos os pacientes da heterogênea população da UTI têm as mesmas necessidades, ou subpopulações específicas têm necessidades específicas?

Muitas outras questões ainda permanecem no ar, por isso a história da glutamina continua...

REFERÊNCIAS

- Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008; 138(10):2025S-2031S.
- Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol.* 2005;204(2):392-401.
- Petersson B, Vinnars E, Waller SO, Wernerman J. Long-term changes in muscle free amino acid levels after elective abdominal surgery. *Br J Surg.* 1992;79(3):212-6.
- Biolo G, Zorat F, Antonione R, Ciochi B. Muscle glutamine depletion in the intensive care unit. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(10):2169-79.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):84-90.
- Hirose T, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki T, Yamano S, et al. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis - the relation to mortality. *Clin Nutr.* 2014;33(1):179-82.
- Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(12):591-7.
- Mori M, Rooyackers O, Smedberg M, Tjäder I, Norberg A, Wernerman J. Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine supplementation. *Crit Care.* 2014;18(2):R72.
- Walsh DS, Thavichaiarn P, Pattanapanyasat K, Siritongtaworn P, Kongcharoen P, Tongtawe P, et al. Characterization of circulating monocytes expressing HLA-DR or CD71 and related soluble factors for 2 weeks after severe, non-thermal injury. *J Surg Res.* 2005;129(2):221-30.
- Kasten KR, Muenzer JT, Caldwell CC. Neutrophils are significant producers of IL-10 during sepsis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(1):28-31.
- Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1475-82.
- Chéron A, Monneret G, Landelle C, Floccard B, Allaouchiche B. [Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(5):368-76. French.
- Lukaszewicz AC, Griénay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2746-52.
- O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC, et al. Glutamine supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg.* 1994;220(2):212-21.
- Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet.* 1998;352(9130):772-6.
- Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition.* 2002;18(3):225-8.
- Newsholme EA, Calder PC. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutrition.* 1997;13(7-8):728-30.
- Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr.* 2004;23(1):13-21.
- Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-Estivariz C, Griffith DP, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(8):1079-86.
- Pérez-Bárcena J, Crespi C, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Ibáñez J, et al. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(6):R233.
- Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care.* 2010;25(4):661.e1-6.
- Martins P, Alves L, Santos Rosa M, Lemos L, Casanova P, Falcão J, et al. Effects of L-alanyl L-glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on lymphocyte subpopulations and in prevalence of nosocomial infection in critically ill patients. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 1): P364.
- Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010050.
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489-97.
- Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, Vale LD, Battison CG, Jenkinson DJ, Cook JA; Scottish Intensive care Glutamine or seLeNium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ.* 2011;342:d1542.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2022-9.
- Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr.* 2013;32(2):213-23.
- Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(2):R76.
- Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18(1):R8.
- Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition.* 1997;13(4):295-302.

31. Goeters G, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2032-7.
32. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):598-604.
33. Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Rodríguez A, Ibáñez J, et al. Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients: effect on Toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition.* 2008;24(6):522-7.
34. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, Palacios V, Lopez J, Blesa A, Martínez P; Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain. The effect of L-Alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1263-8.
35. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immunomodulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(5):514-24.
36. Sandini M, Nespoli L, Oldani M, Bernasconi DP, Gianotti L. Effect of glutamine dipeptide supplementation on primary outcomes for elective major surgery: systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7(1):481-99.
37. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:294.
38. Tan HB, Danilla S, Murray A, Serra R, El Dib R, Henderson TO, et al. Immunonutrition as an adjuvant therapy for burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD007174.
39. Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness-adaptive or maladaptive? *N Engl J Med.* 2013;368(16):1549-50.