

## Artigo Número 35

### UTILIZAÇÃO DE GLUTAMINA EM PROCESSOS INFECCIOSOS

Letícia Silva de Freitas<sup>1</sup>, Sérgio de Miranda Pena<sup>2</sup>

#### Introdução

A mucosa intestinal contém células imunes, neuro-endócrinas, além dos inúmeros enterócitos, sendo, portanto, capaz de perceber o ambiente nutricional e antigênico e atuar na defesa do organismo.

A resposta do organismo a um processo infeccioso se inicia com a ação dos neutrófilos, leucócitos mais abundantes na circulação, que são a primeira linha de defesa das células sanguíneas, realizando a fagocitose de antígenos. Em seguida, ocorre a ativação e proliferação de linfócitos T, que estimulam a atividade de macrófagos e linfócitos B através das citocinas. Os linfócitos B estimulam a produção de imunoglobulinas, enquanto os macrófagos são responsáveis pela fagocitose do antígeno (Newsholme, 2001). Os macrófagos são originados dos monócitos, produzidos na medula óssea, que migram para tecido com a injúria.

O objetivo com esta revisão é discutir tópicos referentes à importância da glutamina no organismo dos animais em situações de desafio sanitário.

#### Manutenção da integridade da mucosa

O trato gastrointestinal é o principal órgão de utilização de glutamina. A capacidade da mucosa intestinal de metabolizar glutamina pode ser ainda mais importante durante estados de doença catabólicas (Souba et al., 1990), onde danos às vilosidades podem ocorrer, quebrando a barreira da mucosa intestinal, com conseqüente aumento da permeabilidade, favorecendo a migração de bactérias e toxinas do lúmen para a circulação.

Nessas condições, a glutamina pode ser um componente dietético essencial para a manutenção da integridade (LI et al., 1998) e permeabilidade da mucosa intestinal (Panigrahi, et al., 1997), melhorando a absorção dos nutrientes (YI et al., 2005) e conseqüentemente o desempenho dos animais.

A glutamina é essencial na regeneração do tecido lesado (Smith & Wilmore, 1990), devido à sua utilização na síntese de purinas e pirimidinas (Lobley et al., 2001), na síntese de adenosina trifosfato (ATP), sendo utilizada como fonte de energia, (Bulus et al., 1989; Brennan Et al., 2003) e na gliconeogênese, aumentando a exigência de glutamina na mucosa intestinal.

#### Utilização por células do sistema imune

A glutamina é utilizada em altas taxas por células isoladas do sistema imune, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, seja em uma resposta sistêmica ou local (Placa de Peyer). É importante na proliferação de linfócitos, na produção de citocinas, em atividades de fagocitose e secreção dos macrófagos, e morte bacteriana pelos neutrófilos (Newsholme, 2001).

<sup>1</sup> [lsfreitas@vicosa.ufv.br](mailto:lsfreitas@vicosa.ufv.br) Estudante de Doutorado – DZO, UFV

<sup>2</sup>Estudante de Mestrado – DZO, UFV

O aumento da atividade fagocitária e a taxa de produção de superóxidos dos neutrófilos nos processos infecciosos resultam no aumento da exigência de glutamina (Furukawa et al., 2000), pois a glutamina atua reduzindo a inibição da produção de superóxidos induzida pela adrenalina ao fornecer NADPH, portanto, compensando a inibição da glicose-6-fosfato desidrogenase pela adrenalina nos macrófagos (Costa Rosa et al., 1995).

A glutamina é convertida em glutamato, que entra no ciclo de krebs, originando o malato, e no citossol, ocorre a produção de piruvato e NADPH a partir do malato, sendo o NADPH importante nas reações de produção de radicais livres (Newsholme, 2001).

A suplementação de glutamina permite o aumento da produção de mediadores da inflamação pelo estímulo dos neutrófilos, dando início a um processo inflamatório, atraindo os linfócitos para o local da inflamação. Os neutrófilos, assim como os macrófagos e as plaquetas, ativam a síntese de leucotrienos e de prostaglandinas, pela liberação do fator de ativação de plaquetas (PAF) (Damiani, 2006).

A glutamina é utilizada na produção de IL-2, e conseqüentemente na expressão de receptores de IL-2 e de transferrina (Newsholme, 2001), afetando a proliferação de linfócitos T. Os linfócitos T produzem interferon (INF- $\gamma$ ), que ativam os macrófagos, e interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10), que influenciam na produção de anticorpos a partir do estímulo dos linfócitos B (CHANG et al., 1999).

A produção de citocinas e, conseqüentemente, de anticorpos a partir do estímulo dos linfócitos B é dependente do aumento da concentração de glutamina (Crawford & Cohen, 1995), dessa forma, é evidente a necessidade de realizar estudos para determinar a concentração de glutamina que propicie uma resposta eficaz no organismo dos animais. No entanto, vale ressaltar que o efeito da suplementação de glutamina sobre a produção de citocinas depende da presença de um desafio sanitário no ambiente (Chang et al., 1999).

A ativação *in vitro* de macrófagos via exposição a lipopolissacarídeos (LPS) leva a um aumento significativo da utilização de glutamina (Newsholme, 2001), pois o macrófago aumenta a produção de interleucina 1 (IL-1), a secreção de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), de interleucina 6 (IL-6) (Murphy & Newsholme, 1999), e interleucina 8 (IL-8) (Newsholme, 2001), que dependem da disponibilidade extracelular de glutamina.

Foi demonstrado que o TNF- $\alpha$  induz à expressão do gene da glutamina sintetase em cultura de músculo esquelético, o que indica a ligação da atividade do macrófago com a utilização de glutamina em locais de infecção e inflamação (CHAKRABARTI, 1998).

O macrófago é importante pela fagocitose, pela produção de eicosanóides, reciclagem e síntese de membrana, pinocitose, e na destruição do antígeno pela exposição aos radicais livres e às enzimas hidrolíticas (Newsholme, 2001).

O aumento da utilização de glutamina pelos macrófagos também é devido ao aumento da demanda de arginina, pois ocorre um aumento da secreção das enzimas arginase e óxido nítrico sintase. Portanto, a conversão de glutamina em arginina, e de arginina em óxido nítrico aumentam (Murphy & Newsholme, 1998), com a finalidade de suprir a demanda de radicais livres necessária para os macrófagos em resposta à presença de antígenos.

A produção de arginina a partir de glutamina, na verdade, ocorre em várias reações, que envolvem a produção de ornitina e citrulina. A glutamina, portanto, é importante para manter uma baixa concentração de amônia pela formação de uréia, mantendo o equilíbrio ácido-básico do organismo, evitando distúrbios do sistema nervoso central (Rhode et al., 1998; Freitas, 2000).

A reação de conversão de arginina em óxido nítrico requer a utilização de NADPH pela enzima óxido nítrico sintase (Newsholme, 2001), e assim como ocorre nos neutrófilos a glutamina o disponibiliza.

### Síntese de Glutaciona

Os radicais livres produzidos pelas células do sistema imune, com a presença da infecção no organismo, também podem ser prejudiciais ao animal. Dessa forma, é necessária a utilização de um antioxidante pelas células do organismo. A glutaciona, um importante antioxidante intracelular, é sintetizado no fígado a partir da glutamina.

A glutamina é facilmente transportada para o interior dos hepatócitos, onde é convertida em ácido glutâmico, e este em glutaciona, através da adição dos aminoácidos cisteína e glicina (Fürst et al., 2004).

A glutamina é muito utilizada para a biossíntese da glutaciona, já que o ácido glutâmico é pouco transportado para o interior da célula, aumentando a exigência deste nutriente em doenças catabólicas.

O benefício da proteção das membranas celulares é devido à redução do estresse oxidativo. Em casos de alta ativação do sistema imune, as próprias citocinas causam danos no organismo, podendo resultar no aumento dos níveis de glicocorticóides (Cunningham-Rundles & Lin, 1998), de uma forma que pode comprometer toda a resposta do animal ao antígeno, pois, os glicocorticóides inibem a produção de citocinas, reduzindo a produção de anticorpos. Assim, a suplementação de glutamina na dieta dos animais é importante, devido à ação contrária aos glicocorticóides (Hickson et al., 1995).

### Aumento da síntese de proteína

Em alguns processos infecciosos, a degradação de proteína pode se tornar elevada, condição esta em que a liberação de glutamina excede a síntese no músculo esquelético, resultando na redução da concentração intracelular de glutamina (Newsholme, 2001), priorizando a sobrevivência do animal.

A glutamina, no entanto, pode atuar como um regulador metabólico para aumentar a síntese de proteína e reduzir o catabolismo protéico se suplementada na dieta, mantendo uma taxa de deposição protéica no músculo esquelético normal (Yi et al., 2005), sendo, nessas situações, considerado um aminoácido essencial (Boelens et al., 2004).

A glutamina aumenta a secreção de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas, o que resulta no aumento da síntese de proteína no músculo e na diminuição da atividade da via proteolítica da ubiquitina dependente de ATP (Charlton et al., 2000; Coëffier et al., 2003), demonstrado através da redução do nível de RNAm da ubiquitina, limitando a degradação protéica (Coëffier et al., 2003, Lehmkuhl et al., 2003).

### Considerações Finais

Em leitões ao desmame expostos à infecção moderada por *E. coli*, a suplementação com 4% de glutamina exerce efeitos benéficos ao manter a concentração intracelular de glutamina normal no músculo, alivia os efeitos deletérios da endotoxina sobre a permeabilidade do trato digestivo (Dugan & Mcburney, 1995), reduz a diarreia e a mortalidade dos leitões (Inoue et al., 1993).

A glutamina resulta na redução de diarreia de animais desafiados, pois a ligação da *E. coli* na borda em escova é parcialmente inibida por resíduos de N-acetilglucosamina e N-acetilgalactosamina, sintetizados a partir da glutamina (Reeds & Burrin, 2001), que são componentes da mucina.

Assim, o fornecimento de dietas ricas em glutamina pode reduzir a incidência de translocação de bactérias para a corrente sanguínea ao diminuir a aderência das

bactérias ao enterócito, ao normalizar os níveis de IgA (Souba et al., 1990), e ao reduzir a permeabilidade intestinal.

### **Conclusão**

A suplementação de glutamina na dieta dos animais é importante para propiciar melhor desempenho aos animais e redução da mortalidade, reduzindo a incidência de complicações em situações de desafio sanitário.

### **Referências Bibliográficas**

BOELENS, P.G., HOUDIJK, A.P.J., FONK, J.C.M. et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases in vitro interferon-gamma production but does not influence the in vitro specific antibody response to KLH after severe trauma. A prospective, double blind randomized clinical study. **Clinical Nutrition**, v.23, p.391-400, 2004.

BRENNAN, L. et al. <sup>13</sup>C NMR analysis reveals a link between L-glutamine metabolism, D-glucose metabolism and  $\gamma$ -glutamyl cycle activity in a clonal pancreatic beta-cell line. **Diabetologia**, v.46, p.1512-1521, 2003.

BULUS, N. et al. Physiologic importance of glutamine. **Metabolism**, v.38, n.1, p.1-5, 1989.

CHAKRABARTI, R. Transcriptional regulation of the rat glutamine synthetase gene by tumor necrosis factor alpha. **European Journal of Biochemistry** v.254, p.70-74, 1998.

CHANG, W., YANG, K.D., SHAIQ, M. Effect of glutamine on Th1 and Th2 Cytokine Responses of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Clinical Immunology**, v.93, n.3, p.294-301, 1999.

CHARLTON, M., AHLMAN, B., NAIR, K.S. The effect of insulin on human small intestinal mucosal protein synthesis. **Gastroenterology**, v.118, p.299-306, 2000.

COËFFIER, M. et al. Enteral glutamine stimulates protein synthesis and decreases ubiquitin mRNA level in human gut. **American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology**, v.285, p.G266-G273, 2003.

COSTA ROSA, L.F.B.P., CURI, R., MURPHY, C. et al. The effect of adrenaline and phorbol myristate or bacterial lipopolysaccharide on stimulation of pathways of macrophage glucose, glutamine and O<sub>2</sub> metabolism. Evidence for cyclic AMP-dependent protein kinase-mediated inhibition of glucose- 6-phosphate dehydrogenase and activation of NADP<sup>+</sup> dependent malic enzyme. **Biochemical Journal**, v.310, p.709-714, 1995.

CRAWFORD, J., COHEN, H.J. The essential role of glutamine in lymphocyte differentiation in vitro. **Journal of Cellular Physiology**, v.124, p.275-282, 1995.

CUNNINGHAM; LIN. Nutrition and the immune system of the gut. **Nutrition**, v.14, p.573-579, 1998.

DAMIANI, D. Sistema nervoso. **Mecanismo de inflamação & metabolismo dos eicoisanóides.** [http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=11&materia\\_id=251](http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=11&materia_id=251). Acesso em 09/04/2006, 19:46 h.

DUGAN, M.E.R., MCBURNEY, M.I. Luminal glutamine perfusion alters endotoxin-related changes in ileal permeability of the piglet. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.19, p.83-87, 1995.

FREITAS, J.J.S. Glutamina e o sistema nervoso. In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Sprint, RJ, 2000, p.131-148.

FÜRST, P., ALTEHELD, B., STEHLE, P. Why should a single nutrient – glutamine- improve outcome? The remarkable story of glutamine dipeptides. **Clinical Nutrition Supplements**, v.1, p.3-15, 2004.

FURUKAMA, S., SAITO, H., INOUE T. et al. Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients *in vitro*. **Nutrition** v.16, p.323-329, 2000.

HICKSON, R.C. et al. Glutamine prevents down regulation of myosin heavy chain synthesis and muscle atrophy from glucocorticoids. **American Journal of Physiology**, v.268, p.E730-E734, 1995.

INOUE, Y., GRANT, J.P., SNYDER, P.J. Effect of glutamine-supplemented intravenous nutrition on survival after *Escherichia coli*-induced peritonitis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.17, p.41-46, 1993.

LEHMKUHL, M. et al. The effects of 8 weeks of creatine monohydrate and glutamine supplementation on body composition and performance measures. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.17, n.3, p. 425-438, 2003.

LI, J., KING, B.K., JANU, P.G. et al. Glycyl-L-glutamine enriched parenteral nutrition maintains small intestine gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.22, p.31-36, 1998.

LOBLEY, G.E., HOSKIN, S.O., MCNEIL, C.J. Glutamine in animal science and production. **Journal of Nutrition**, v.131, p.255S-2531S, 2001.

MURPHY, J.M., NEWSHOLME, P. The importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. **Clinical Science** (Lond.) v.95, p.397-407, 1998.

MURPHY, J.M., NEWSHOLME, P. Macrophage-activated lysis of a cell line, TNF-alpha release from BCG-activated murine macrophages and IL-8 release from human monocyte are dependent on extracellular glutamine concentration and glutamine metabolism. **Clinical Science** (Lond). v.96, p.89-97, 1999.

NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? **Journal of Nutrition**. v.131, p.2515S-2522S, 2001.

PANIGRAHI, P., GREWOLB, I.H., BAMFORD, P. et al. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.21, p.75-80, 1997.

REEDS, P.J., BURRIN, D.G. Glutamine and the bowel. **Journal of Nutrition**, v.131, p.2505S-2508S, 2001.

RHODE, T. et al. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercises. **Medical Science Sport Exercise**, v.30, p.856-862, 1998.

SMITH, R.J., WILMORE, D.W. Glutamine nutrition and requirements. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.14, p.94S-99S, 1990.

SOUBA, W.W., HERSKOWITZ, K.,SALLOUM, R.M. et al. Gut glutamine metabolism. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.14(4 suppl.), p.45S-50S, 1990.

YI, G.F., CARROLL, J.A., ALLEE, G.L. et al. Effect of glutamine and spray-dried plasma on growth performance, small intestinal morphology, and immune responses of *Escherichia coli* K88<sup>+</sup>-challenged weaned pigs. **Journal of Animal Science**, v.83, p.634-643, 2005.

YOO, S.S., FIELD, C.J., MCBURNEY, M.I. Glutamine supplementation maintains intramuscular glutamine concentration and normalize lymphocyte function in infected early weaned pigs. **Journal of Nutrition**, v.127, p.2253-2259, 1997.

WU, G., BORBOLLA, A.G., KNABE, D.A. The uptake of glutamine and release of arginine, citruline, and proline by the small intestine of developing pigs. **Journal of Nutrition**, v.124. p.415-424, 1994.