

Atualização em Cirurgia Geral

O Uso da Glutamina em Cirurgia



Marcos Dantas Moraes Freire¹, Eula Graciele Amorim Neves²,
Songeli Menezes Freire², Andre Ney Menezes Freire¹

RESUMO

A glutamina (GLN) é um aminoácido neutro, condicionalmente essencial e descrito como o mais abundante no plasma e tecido muscular humano, está envolvida em diversas funções metabólicas e vias de sinalização celular. É importante para a modulação da expressão de genes relacionados com a síntese e degradação de proteínas e a ativação de genes envolvidos com a proliferação e controle celular. Além disso, contribui para a homeostasia celular em meio a agentes infecciosos e espécies reativas de oxigênio. Atualmente, a suplementação com glutamina tem sido bastante utilizada em protocolo de intervenção clínica e hospitalar na nutrição oral, enteral e parenteral, como terapia imunomoduladora em pacientes cirúrgicos no pré e pós-operatório e no tratamento de pacientes em estado clínico de hipermetabolismo, como em sepse, traumas, queimaduras, visando melhorar o estado clínico, nutricional e imunitário. Diversas evidências apontam para potenciais benefícios promovidos pela glutamina na cicatrização de feridas, melhor reversão de lesões isquêmicas intestinais e da função de absorção intestinal, além de melhora do estado de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas e na redução no tempo de internamento hospitalar. O uso da glutamina parece não ter efeito sobre a redução do tempo de internamento de pacientes críticos nem sobre a mortalidade, exceto nos pacientes vítimas de queimaduras extensas.

PALAVRAS-CHAVE: cirurgia, glutamina, imunonutrição, nutrição enteral, nutrição oral, nutrição parenteral, nutrologia

INTRODUÇÃO

A glutamina é um aminoácido livre, sintetizado pela enzima glutamina sintetase, que converte o glutamato em glutamina, através da utilização de amônia como fonte de nitrogênio e consumo de trifosfato de adenosina¹.

Esta enzima está presente nos músculos esqueléticos, pulmões e fígado, sendo importante na regulação do metabolismo celular do nitrogênio². As células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal são tecidos consumidores da glutamina com elevada atividade da enzima glutamina e que hidrolisa a glutamina e a converte em glutamato e amônia³.

As concentrações plasmáticas e teciduais de glutamina estão diminuídas em situações clínicas e catabólicas, que podem decair de 0,6 a 0,9 mmol/L em níveis normais para 0,4mmol/L^{4,5}. Durante essas circunstâncias, a diminuição da concentração plasmática de glutamina ocorre devido à taxa de captação e utilização deste aminoácido por diversos tecidos e que é superior à taxa de síntese e liberação pelo músculo esquelético⁶. Nessas condições, a glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial ou condicionalmente indispensável em situações de hipermetabolismo associadas a grandes cirurgias, queimaduras extensas, seps e inflamações⁷.

De acordo com o Projeto Diretrizes em Terapia Nutricional de 2011, a intervenção nutricional pode ser realizada por via oral, quando o indivíduo possui condições normais de deglutição, por via enteral (sonda nasogástrica, gastrostomia e jejunostomia), pelo tubo digestivo, quando o mesmo é funcional, e parenteral por via endovenosa, em situações em que a via enteral está contraindicada ou é insuficiente para suprir todas as necessidades do indivíduo⁸.

Diversos estudos foram realizados com modelos experimentais e clínicos sobre a glutamina e gradualmente as sociedades de nutrição, médica e cirúrgica têm usado este aminoácido com diferentes abordagens terapêuticas. Nos Quadros I e II encontram-se listadas diferentes abordagens de estudos publicados entre 2011 e 2016, com caracterização das populações de estudos *in vivo* utilizando glutamina por intervenção oral, enteral e parenteral, em diferentes morbidades e em pacientes cirúrgicos.

O nosso grupo de pesquisa em associação com a Faculdade de Medicina da UFBA e com o Instituto de Ciências da Saúde da UFBA desenvolve vários projetos com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação com glutamina por via oral, enteral e parenteral no perfil clínico, nutricional e imunológico de pacientes em internamento no Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, além de estudos in vitro com glutamina e células do sistema imune.

O objetivo do presente trabalho é a revisão de literatura do uso da glutamina em condições cirúrgicas, dos seus desfechos clínicos e suas bases imunológicas.

A GLUTAMINA E O SISTEMA IMUNE

A glutamina atua no processo de proliferação linfocitária e fagocitose de macrófagos, sendo uma fonte energética para células do sistema imune⁹. Modelos de estudos in vitro demonstraram aumento na proliferação e manutenção das estruturas celulares de linfócitos, macrófagos e células HeLa, utilizando meio de cultura suplementado com glutamina. Na modulação osteoclastogênica in vitro, a suplementação com glutamina estimulou a geração de osteoclasto induzida por RANK-L e diminuiu a apoptose em macrófagos - RAW cells 264.7 em meio especial¹⁰. Outros estudos evidenciaram a participação da glutamina na modulação da proliferação de linfócitos T e expressão de receptores de Interleucina-2^{11,12}.

A diferenciação de linfócitos B e produção de anticorpos é dependente da concentração fisiológica de glutamina¹³. Resultados preliminares do estudo in vitro de nosso grupo de pesquisa utilizando glutamina na concentração de 40 mM em sangue periférico de indivíduos saudáveis demonstraram aumento na expressão da molécula CD19 (em linfócitos B), a partir de dados do percentual de valores da média de intensidade de fluorescência (MIF), em relação ao grupo controle, não suplementado com glutamina¹⁴.

Lorenz et al. (2015) citam o papel da glutamina, componente da dieta imunomoduladora Reconvan® (glutamina, arginina, glicina, tributirato, EPA, DHA, w-3 e w-6, vitaminas C, E e β-caroteno, selênio e zinco), e referem o efeito benéfico da glutamina na função imunológica de pacientes politraumatizados e pós-cirúrgicos, suplementados por via enteral durante 14 dias¹⁵. Os resultados demonstraram aumento na população de linfócitos totais e linfócitos T Helper no grupo suplementado com glutamina a partir do terceiro dia com a dieta imunomoduladora, enquanto que nos pacientes do grupo controle houve diminuição da população linfocitária ou manutenção em níveis baixos. Isto indica uma melhora na

função do sistema imune dos pacientes suplementados com a glutamina, o que pode influenciar diretamente na diminuição do risco de infecções e diminuição no período de internamento.

SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA EM CIRURGIA

Doenças graves e cirurgias de grande porte reduzem os níveis de glutamina

O trauma cirúrgico desencadeia um processo agudo que resulta no catabolismo dos carboidratos, lipídeos e das proteínas, através de hormônios contrarregulatórios (epinefrina, glucagon, cortisol e GH), além das citocinas (IL-1, IL-6, TNF-alfa)¹⁶. Este catabolismo promove a degradação das reservas de glicogênio, a mobilização de gorduras e proteínas (resultando na degradação do músculo esquelético), além da depleção dos níveis de glutamina¹⁷.

Em condições de doenças graves ou em cirurgias de grande porte (aneurisma de aorta e colocação de prótese de quadril)^{18,19}, o músculo esquelético consegue prover glutamina para o sistema através da glutamina sintetase⁴, porém, em poucas horas, os níveis de glutamina são bastante reduzidos em diversos tecidos^{20,21}.

A glutamina está reduzida em 25-35% dos pacientes admitidos na UTI e uma maior exaustão está relacionada com o tempo de internamento prolongado e em pacientes com doenças graves²². Uma concentração de glutamina menor que 420 mmol/L é um preditor de mortalidade, independentemente de outros fatores^{23,24}.

A glutamina e a melhora da função e da vascularização intestinal

A glutamina foi associada com a melhora da função intestinal a partir da maior expressão de proteínas de choque térmico (HSP), como a HSP-70²⁵. A HSP parece proteger o indivíduo contra respostas inflamatórias sistêmicas, como a translocação bacteriana de origem intestinal²⁶. Pacientes tratados com glutamina por 7 dias tiveram maiores concentrações séricas de HSP-70, em comparação com o grupo controle²⁷.

Pacientes vítimas de traumas podem se beneficiar da suplementação com glutamina, já que há menor desenvolvimento de vômitos e diarreia, em comparação com os indivíduos não suplementados, além de melhorar a tolerância à nutrição enteral, melhorando as metas calóricas do grupo suplementado (75%), em comparação com o grupo controle (46%)²⁸.

A maior concentração de glutamina pode contribuir na reversão da vasoconstrição esplanctínica, através

de cascata de sinais que culminam com liberação de ácido nítrico, substância que gera vasodilatação local^{29,30}, fato que gera potencial impacto positivo na recuperação de pacientes que sofreram abdome agudo isquêmico. Além disso, pacientes que sofrem lesões isquêmicas intestinais podem se beneficiar da glutamina, já que a maior concentração desta substância melhora a absorção de glicose pelos enterócitos, o que também está relacionado com uma melhor recuperação desta doença³¹.

Melhora do estado de pacientes com câncer

O câncer também é um estado catabólico e a depleção de glutamina está associada com a supressão de linfócitos T, que são responsáveis pela destruição de células cancerígenas³². Pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal obtiveram redução de complicações relacionadas com a quimioterapia (mucosite intestinal e diarreia), além da melhora no balanço de nitrogênio e cicatrização da ferida cirúrgica³³. Tutanc et al. (2013), avaliando o efeito da glutamina por via oral em pacientes com câncer submetidos à radioterapia torácica, observaram redução da esofagite aguda induzida pelo processo radioterápico³⁴.

Diversos estudos apontaram benefícios da suplementação com glutamina em pacientes tratados com 5-Flouracil, incluindo redução significativa de mucosite e ulcerações na mucosa gástrica e duodenal, além de melhor manutenção das vilosidades intestinais, em comparação com o grupo controle³⁵. Outro estudo demonstrou que, além da melhora do balanço de nitrogênio, pacientes suplementados com glutamina tiveram menor tempo de internação, em comparação com o controle³⁶.

A atenuação do processo inflamatório e o controle de índice glicêmico foram evidenciados em crianças submetidas à palatoplastia, após suplementação com glutamina por via parenteral, durante 12 horas³⁷. Além disso, efeitos satisfatórios no estado nutricional após suplementação com glutamina por via oral, também foram vistos por Boligon e Huth (2011) em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço durante 60 dias de tratamento radioterápico e quimioterápico. A prevenção de mucosite também foi observada, nesses pacientes³⁸.

Melhoria na cicatrização de feridas e infecção

A suplementação com glutamina por via parenteral, em pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal, gerou menores taxas de infecção de ferida, abscesso intra-abdominal e de deiscência de ferida cirúrgica, além de diminuição do tempo de internação nos indi-

víduos suplementados, em comparação com o grupo controle³⁹. A melhor cicatrização pode estar associada com a capacidade de a glutamina servir como substrato para a proliferação de fibroblastos, que sintetizam a matriz extracelular⁴⁰, além de ser metabolizada em prolina, aminoácido essencial para a síntese do colágeno³³.

Tempo de internamento e mortalidade

Uma metanálise recente, com 19 ensaios clínicos, incluindo 1.243 pacientes submetidos a grandes cirurgias, com dose, em média de suplementação de glutamina de 0,3 g/kg/dia evidenciou redução de 2,67 dias de internamento, em comparação com os do grupo controle. Neste estudo não foi observada redução na mortalidade e na taxa de infecção⁴¹.

Recente ensaio clínico randomizado com análise de 11 estudos, incluindo os grandes estudos multicêntricos REDOXS⁴² e Metaplus⁴³, sobre mortalidade com foco na suplementação enteral em pacientes internados em UTI, não encontrou diferença na mortalidade entre pacientes suplementados e não suplementados com glutamina. Também não houve diferença no tempo de permanência na UTI, porém os indivíduos suplementados com glutamina tiveram menor tempo de internação hospitalar. Importante ressaltar que os indivíduos vítimas de queimaduras graves, suplementados com glutamina, tiveram mortalidade reduzida, em comparação com os grupos controles⁴³.

CONCLUSÃO

Diversas evidências apontam para potenciais benefícios promovidos pela glutamina na área de cirurgia, como melhora da cicatrização de feridas, melhor reversão de lesões isquêmicas intestinais e da função de absorção intestinal, melhora do estado de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas, além de redução no tempo de internamento hospitalar e infecções cirúrgicas. A dose de glutamina recomendada pelas pesquisas mais recentes varia de 0,3 até 0,5 mg/kg/dia, sendo que a maioria dos estudos em humanos usa a dose de 0,5 mg/kg/dia.

QUADROS

Quadro 1 - Características de estudos *in vivo* utilizando glutamina oral/enteral/parenteral em diferentes morbididades

AUTOR	ANO	PAÍS	DOENÇA	AMOSTRAGEM	DOSE DE GLN DIÁRIA	INTERVENÇÃO	TEMPO	PARÂMETROS ANALISADOS	CONCLUSÃO
BOLIGON e HUTH ³⁸	2011	Brasil	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia	16	20g	Oral	60 dias	IMC, albumina e avaliação de prontuários	Manutenção do estado nutricional e prevenção de mucosite
CAVALCANTE et al. ⁴⁴	2012	Brasil	Pacientes com infecção pulmonar	30	30g	Enteral	48 horas	Hemograma, pré-albumina, glicemia, creatina, insulina	Aumento da porcentagem de linfócitos e redução da peroxidação lipídica
TUTANC et al. ³⁴	2013	Turquia	Pacientes com câncer de pulmão submetidos à radioterapia torácica	46	30g	Oral	15 dias	Avaliação de sintomas e toxicidade da irradiação	Diminuição de esofagite aguda induzida por radioterapia
MANSOUR et al. ⁴⁵	2015	Irã	Pacientes com diabetes tipo 2	66	30g	Oral	6 semanas	Creatinina, proteína C reativa, níveis de insulina, glicose, colesterol total e triglicerídeos	Redução do índice glicêmico, pressão arterial e circunferência da cintura
TSUJIMOTO et al. ⁴⁶	2015	Japão	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e quimioterapia	40	10g	Oral	6 semanas	Gravidade de mucosite, escore de dor	Redução de mucosite na cavidade oral
GUL et al. ⁴⁷	2016	Turquia	Pacientes com câncer de pulmão submetidos à radioterapia e quimioterapia	122	30g	Oral	2 semanas	Incidência e gravidade de esofagite, avaliação do peso corporal	Redução do grau de esofagite e perda de peso

GLN: Glutamina; IMC: Índice de massa corpórea.

Quadro 2 - Características de estudos *in vivo* utilizando glutamina oral/enteral e parenteral em pacientes cirúrgicos

AUTORES	ANO	PAÍS	DOENÇA	AMOSTRAGEM	DOSE DE GLN DIÁRIA	TEMPO	PARÂMETROS ANALISADOS	CONCLUSÃO
Intervenção com glutamina via oral / enteral								
AZMAN et al. ⁴⁸	2015	Malásia	Pacientes pós-cirúrgicos com câncer de cabeça e pescoço	44	0,3 g / kg	30 dias	Ingestão calórica diária, IMC e albumina sérica	Melhora no índice de massa corpórea e albumina sérica
LORENZ et al. ¹⁵	2015	Alemanha	Pacientes cirúrgicos e politraumatizados	22	GLN Reconvan®	14 dias	Avaliação de subpopulações de linfócitos	Aumento na porcentagem de linfócitos totais e LT Helper
Intervenção com glutamina via parenteral								
FILHO et al. ³⁷	2011	Brasil	Crianças submetidas à palatoplastia	30	0,5g / kg	12 horas	Glutaciona, ácido tiobarbitúrico, glicose, insulina, proteína C reativa e IL-6	Atenuação da resposta inflamatória, controle glicêmico
HISSA et al. ⁴⁹	2011	Brasil	Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio	22	50g	3 horas	Níveis de glicose, insulina e lactato	Controle glicêmico
LOMIVOROV et al. ⁵⁰	2011	Rússia	Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	50	0,4g/kg	24 horas	Níveis de troponina I	Aumento na concentração de troponina I e melhora da função miocárdica
BARROS, et al. ⁵¹	2015	Brasil	Pacientes submetidos a transplante de fígado	33	0,5g/kg	30 dias	Glutaciona, bilirrubina, atividade da SOD, ALT e AST	Redução da peroxidação lipídica
JORDAN et al. ⁵²	2016	Espanha	Crianças pós-cirúrgicas com septicemia ou falência de múltiplos órgãos	101	0,5 g/kg	5 dias	IL-6, IL-10, HSP-70, LT helper, LT citotóxico	Manutenção de HSP-70 em níveis altos
YAO et al. ⁵³	2016	China	Pacientes cirúrgicos com obstrução intestinal induzida por enterite	61	0,4g / kg	13 dias	ALT, índice de massa corpórea, LT helper, LT citotóxico	Aumento na porcentagem de LT Helper e LT citotóxico

HPS-70: Proteína de Choque térmico; IL: Interleucina; LT: Linfócito T; ALT: Alanina-aminotransferase; AST: Aspartatoaminotransferase; IMC: Índice de massa corpórea; SOD: Superóxido dismutase; GLN: Glutamina.

REFERÊNCIAS

1. MICHALAK, Krzysztof Piotr et al. Key Roles of Glutamine Pathways in Reprogramming the Cancer Metabolism. Oxidative medicine and cellular longevity, v. 2015, 2015.

2. MARTINS, Paulo. Glutamine in critically ill patients: is it a fundamental nutritional supplement? Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 28, n. 2, p. 100-103, 2016.

3. WALSH, N. P.; BLANNIN, A. K.; ROBSON, P. J.; GLEESON, M. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. Sports Med., v.26, p.177-191, 1998.

4. WILMORE, Douglas W.; SHABERT, Judith K. Role of glutamine in immunologic responses. Nutrition, v. 14, n. 7, p. 618-626, 1998.

5. KAO, Christina et al. Alterations in glutamine metabolism and its conversion to citrulline in sepsis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 304, n. 12, p. E1359-E1364, 2013.

6. HOLECEK, Milan. Side effects of long-term glutamine supplementation. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, p. 0148607112460682, 2013.

7. BORGES, Maria Carolina; ROGERO, Marcelo Macedo; TIRAPEGUI, Julio. Suplementação enteral e parenteral com glutamina em neonatos pré-termo e com baixo peso ao nascer. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, n. 1, 2008.

8. DITEN, Projeto Diretrizes em Terapia Nutricional. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Volume IX, São Paulo, Editora Câmara Brasileira do Livro; 2011.

9. CRUZAT, V. F; PETRY, E. R.; TIRAPEGUI, J. Glutamine: Biochemical, Metabolic, Molecular Aspects and Supplementation. Rev Bras Med Esporte – Vol. 15, n. 5 – Set/Out, 2009.

10. SCOTTO, Florência et al. Glutamine supplementation stimulates RANKL-induced osteoclast generation and diminishes apoptosis in raw 264.7 macrophages. XXXIX Congress of the Brazilian Society of Immunology (apresentação de trabalho). 2014

11. NEWSHOLME, Philip. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? The Journal of nutrition, v. 131, n. 9, p. 2515S-2522S, 2001.

12. CURI, Rui et al. Molecular mechanisms of glutamine action. Journal of cellular physiology, v. 204, n. 2, p. 392-401, 2005.

13. CRAWFORD, Jeffrey; COHEN, Harvey Jay. The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation in vitro. Journal of cellular physiology, v. 124, n. 2,

p. 275-282, 1985.

14. NEVES, E.G.A et al. Expressão de marcadores celulares de linfócitos B após suplementação in vitro com L- glutamina. XIV ExpoPPGim-2015- Reunião anual do programa de Pós-Graduação em Imunologia-UFBA.

15. LORENZ, Kai J.; SCHALLERT, Reiner; DANIEL, Volker. Immunonutrition—the influence of early postoperative glutamine supplementation in enteral/parenteral nutrition on immune response, wound healing and length of hospital stay in multiple trauma patients and patients after extensive surgery. GMS Interdisciplinary plastic and reconstructive surgery DGPW, v. 4, 2015.

16. WATTERS, James M. et al. Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses to sepsis. Archives of Surgery, v. 121, n. 2, p. 179-190, 1986.

17. STREAT, STEPHEN J.; BEDDOE, ALUN H.; HILL, GRAHAM L. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. The Journal of trauma, v. 27, n. 3, p. 262-266, 1987.

18. BLOMQVIST, Britt I. et al. Glutamine and α-ketoglutarate prevent the decrease in muscle free glutamine concentration and influence protein synthesis after total hip replacement. Metabolism, v. 44, n. 9, p. 1215-1222, 1995.

19. PARRY-BILLINGS, Mark et al. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. Archives of surgery, v. 127, n. 10, p. 1237-1240, 1992.

20. PLANAS, M. et al. Plasma glutamine levels in septic patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, v. 17, n. 3, p. 299-300, 1993.

21. KARINCH, Anne M. et al. Glutamine metabolism in sepsis and infection. The Journal of nutrition, v. 131, n. 9, p. 2535S-2538S, 2001.

22. WISCHMEYER, Paul E. et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. Critical Care, v. 18, n. 2, p. 1, 2014.

23. OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M. et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive care medicine, v. 27, n. 1, p. 84-90, 2001.

24. RODAS, Paul Castillo et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. Clinical Science, v. 122, n. 12, p. 591-597, 2012.

25. MORRISON, Angela L. et al. Glutamine’s protection against cellular injury is dependent on heat shock factor-1. American Journal of Physiology-Cell Physiology,

gy, v. 290, n. 6, p. C1625-C1632, 2006.

26. JIANG, Zhu Ming et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 23, n. 5 suppl, p. S62-S66, 1999.

27. ZIEGLER, Thomas R. et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive care medicine*, v. 31, n. 8, p. 1079-1086, 2005.

28. MCQUIGGAN, Margaret et al. Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, v. 32, n. 1, p. 28-35, 2008.

29. KAZAMIAS, Pantelis et al. Influence of enteral nutrition-induced splanchnic hyperemia on the septic origin of splanchnic ischemia. *World journal of surgery*, v. 22, n. 1, p. 6-11, 1998.

30. MATHESON, Paul J. et al. Glucose and glutamine gavage increase portal vein nitric oxide metabolite levels via adenosine A2b activation. *Journal of Surgical Research*, v. 84, n. 1, p. 57-63, 1999.

31. KLES, Keri A.; TAPPENDEN, Kelly A. Hypoxia differentially regulates nutrient transport in rat jejunum regardless of luminal nutrient present. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 283, n. 6, p. G1336-G1342, 2002.

32. O'RIORDAIN, Michael G. et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Annals of surgery*, v. 220, n. 2, p. 212, 1994.

33. JOLFAIE, NahidRamezani et al. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, v. 20, n. 9, p. 910, 2015.

34. TUTANC, OznurDonmez et al. The efficacy of oral glutamine in prevention of acute radiotherapy-induced esophagitis in patients with lung cancer. *Contemp. Oncol*, v. 17, p. 520-524, 2013.

35. DECKER-BAUMANN, C. et al. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *EuropeanJournalofCancer*, v. 35, n. 2, p. 202-207, 1999.

36. MORLION, Bart J. et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Annals of surgery*, v. 227, n. 2, p. 302, 1998.

37. CUNHA FILHO, José Ferreira da et al. L-alanyl-glutamine pretreatment attenuates acute inflammatory response in children submitted to palatoplasty. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 26, p. 72-76, 2011.

38. BOLIGON, Caroline Schardong; HUTH, Adriane. O impacto do uso de glutamina em pacientes com tumores de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico e quimioterápico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 1, p. 31-8, 2011.

39. OGUZ, M. et al. L-Alanin-l-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Disease*, v. 9, n. 6, p. 515-520, 2007.

40. BLASS, Sandra C. et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micro-nutrients and glutamine: a PRCT. *Clinical nutrition*, v. 31, n. 4, p. 469-475, 2012.

41. SANDINI, Marta et al. Effect of glutamine dipeptide supplementation on primary outcomes for elective major surgery: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, v. 7, n. 1, p. 481-499, 2015.

42. HEYLAND, Daren et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 16, p. 1489-1497, 2013.

43. VAN ZANTEN, Arthur RH et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, v. 19, n. 1, p. 1, 2015.

44. CAVALCANTE, Ana Augusta Monteiro et al. Enteral nutrition supplemented with L-glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome due to pulmonary infection. *Nutrition*, v. 28, n. 4, p. 397-402, 2012.

45. MANSOUR, Asieh et al. Effect of glutamine supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*, v. 31, n. 1, p. 119-126, 2015.

46. TSUJIMOTO, Takae et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep*, v. 33, n. 1, p. 33-39, 2015.

47. GUL, Kanyilmaz; MEHMET, Koc; MERYEM, Aktan. The effects of oral glutamine on clinical and survival outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clinical Nutrition*, 2016.

48. AZMAN, Mawaddah et al. Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: A randomized controlled trial. *Head & neck*, v. 37, n. 12, p. 1799-1807, 2015.

49. HISSA, Miguel Nasser et al. Preoperative glutamine Infusion improves glycemia in heart surgery patients. *ActaCirurgicaBrasileira*, v. 26, p. 77-81, 2011.

50. LOMIVOROTOV, Vladimir et al. Glutamine is cardioprotective in patients with ischemic heart disease following cardiopulmonary bypass. In: *Heart Surgery Forum*. 2011. p. E384.

51. BARROS, M. A. P. et al. L-Alanyl-Glutamine Attenuates Oxidative Stress in Liver Transplantation Patients. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2015. p. 2478-2482.

52. JORDAN, Iolanda et al. Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clinical Nutrition*, v. 35, n. 1, p. 34-40, 2016.

53. YAO, Danhua et al. Perioperative Alanyl-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Chronic Radiation Enteritis Patients With Surgical Intestinal Obstruction A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Nutrition in Clinical Practice*, p. 0884533615591601, 2015.

1- Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Santa Izabel
2- Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Endereço para correspondência:
andreny.freire@gmail.com