

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ROGÉRIO DA LUZ

ASSOCIAÇÃO DE GLUTAMINA E GLP-1 NOS PROCESSOS  
INFLAMATÓRIOS: REVISÃO DE ESCOPO.

CURITIBA

2021

ROGÉRIO DA LUZ

ASSOCIAÇÃO DE GLUTAMINA E GLP-1 NOS PROCESSOS  
INFLAMATÓRIOS: REVISÃO DE ESCOPO.

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no curso de Pós Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

CURITIBA

2021

L979 Luz, Rogério da  
Associação de glutamina e GLP-1 nos processos  
inflamatórios: revisão de escopo. [recurso eletrônico] / Rogério  
da Luz. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação  
em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.  
Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

1. Glutamina. 2. Inflamação. 3. Peptídeo 1 semelhante  
ao glucagon, I. Lima Junior, Emilton. II. Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: QU 55

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR

BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO  
COSTAJORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001018012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de ROGÉRIO DA LUZ intitulada: "Associação de Glutamina e GLP-1 nos processos inflamatórios: Revisão de Escopo.", sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

31/07/2021 16:20:07.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/08/2021 21:50:14.0

ODERY RAMOS JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/08/2021 10:15:07.0

THAYZ RODRIGUES CHAGAS

Avaliador Externo (FACULDADE DINÂMICA DAS CATARATAS)

---

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: [ppgmedicina@ufpr.br](mailto:ppgmedicina@ufpr.br)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 103693

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 103693

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação é o resultado de muitas horas de dedicação e aprendizagem e é importante exprimir os meus sinceros agradecimentos a algumas pessoas que me ajudaram em mais esta etapa da minha vida.

Ao meu orientador, ao Dr. Emilton Lima Junior, pela paciência, por todo o conhecimento transmitido, pelo enorme entusiasmo pela medicina e respeito a Nutrição que me contagiou e me faz ser um profissional melhor a cada encontro, pela amizade e acolhimento em todos os momentos sou fã. A Fabíola Welter Ribeiro, nossa amizade surgiu em meio a pandemia de forma remota e hoje posso dizer que ganhei uma amiga parceira de pérolas nas aulas on-line e de uma exímia escrita inspiradora.

A Amanda Carvalho Garcia, Doutoranda e Aluna Representante, que me recebeu tão bem e acolheu com sua serenidade e comprometimento que a levará a alcançar todos seus sonhos, ao Bryan de Oliveira Secretário Executivo da PPMICS da UFPR, pela amizade, disponibilidade e interesse em transmitir a sua sabedoria, com todo apoio e paciência, sei que lá na frente seremos colegas de trabalho. Ao Dr. Odey Ramos Junior pelo exemplo de profissional e ser humano indescritível que com brilho nos olhos faz o que ama e transborda gentileza, meu sinceros sentimentos de admiração.

Um agradecimento especial aos meus amigos de longa data Francisco Slomp, Fernanda Slomp, Leandro bens pelas caronas, pouso e amizade nesta jornada Toledo x Curitiba até realização outro objetivo que era morar em Curitiba. A Professora Doutora Thayz Rodrigues Chagas, pela importante contribuição com dados e outras informações relativas. Aos investigadores do projeto que tive a oportunidade em me acompanhar, Cristiane Buzanello Donin, Jossandro Rodrigues e Dr<sup>a</sup> Solena Kusma pela sabedoria e entusiasmo que foram uma influência muito positiva na minha formação.

Os últimos são os primeiros, portanto, quero agradecer à minha família, a quem também dedico este trabalho, pois sempre me apoiaram nas minhas decisões, mesmo naquelas que menos compreendiam, e fizeram e fazem inúmeros sacrifícios para que eu pudesse hoje estar aqui, minha mãe Leonice, Meu pai Luiz e Minha Irmã Giovana meu eterno amor e gratidão.

E sem mais delongas ao meu amigo, companheiro, leal e verdadeiro Jeferson Cardoso Rodrigues que me ensina todos os dias a percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o novo passará pela vida sem ver nada. Acredite! Sejam as molas propulsoras na vida dos outros.

Ao Programa de Pós Graduação de Mestrado e Doutorado de Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e ao CAPES por me proporcionarem alcance de mais este degrau da educação na minha vida, onde pude me aprimorar como ser humano com novas bases, estruturas e principalmente um profissional com maiores horizontes, meu muito obrigado!

E a disposição sempre!

*"Quando você está inspirado por um grande propósito, por um projeto extraordinário, todos os seus pensamentos rompem seus limites"*

**Pantajali**

## RESUMO

A glutamina é o aminoácido livre abundante no plasma e no tecido muscular. Nutricionalmente é classificada como um aminoácido não essencial, uma vez que pode ser sintetizada pelo organismo a partir de outros aminoácidos. A glutamina está envolvida em diferentes funções, tais como a proliferação e desenvolvimento de células. Ambas visam o aumento do tempo de meia-vida da incretina GLP-1 em circulação (composto importante para a manutenção da homeostase da glicose). A administração destes fármacos melhora o controle glicêmico através do aumento de produção e secreção de insulina em doentes com diabetes tipo 2. Estudos anteriores mostraram que a glutamina, é um aminoácido com efeitos interessantes prevenindo a inflamação e a apoptose de células e exercendo um efeito benéfico. Métodos e análise usando a metodologia de scoping reviem de Arksey e O'Malley como um guia, a revisão de escopo de revisões publicadas começa pesquisando várias bases de dados: Estratégia de pesquisa e fonte de informação. Para a seleção das bases de dados é considerada a cobertura na área de Ciências da Saúde, disponibilizada através do Portal de Periódicos da Capes e do Portal do Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). As bases de dados selecionadas são: PubMed, Cadastro Central Cochrane de Ensaio Controlado (CENTRAL) na Biblioteca Cochrane, Medline Complete (EbscoHost), Embase (Ovid), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), LILACS (BIREME), Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (Portal Regional da BVS) e SCIELO. Os dados bibliográficos e o conteúdo dos resumos serão coletados e analisados por meio dos revisores da pesquisa. Ética e divulgação. Este protocolo relata uma metodologia abrangente, rigorosa e transparente. Esta é uma revisão será um estudo pioneiro a analisar a glutamina e Glp-1 nos processos inflamatórios. Os resultados serão divulgados por meio da literatura, que este estudo pode nortear.

**Palavras Chave:** Glutamina, Glp-1, processo inflamatórios, revisão de escopo.

## ABSTRACT

Glutamine is the free amino acid abundant in plasma and muscle tissue. Nutritionally it is classified as a non-essential amino acid as it can be synthesized by the body from other amino acids. Glutamine is involved in different functions such as cell proliferation and development. Both aim to increase the half-life of circulating GLP-1 incretin (an important compound for the maintenance of glucose homeostasis). The administration of these drugs improves glycemic control by increasing insulin production and secretion in patients with type 2 diabetes. Previous studies have shown that glutamine is an amino acid with interesting effects preventing inflammation and cell apoptosis and exerting a beneficial effect. Methods and Analysis Using Arksey and O'Malley's scoping review methodology as a guide, the scoping review of published reviews begins by searching several databases: Search strategy and information source. For the selection of databases, coverage in the area of Health Sciences is considered, made available through the Capes Journal Portal and the Library System Portal of the Federal University of Paraná (UFPR). The selected databases are: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) at the Cochrane Library, *Medline Complete* (EbscoHost), Embase (Ovid), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), LILACS (BIREME), *Web of Science*, Virtual Health Library (VHL Regional Portal) and SCIELO. Bibliographic data and abstract content will be collected and analyzed by one of the research reviewers. Ethics and disclosure. This protocol reports a comprehensive, rigorous, transparent, and rigorous methodology. This is a review will be a pioneering study to analyze glutamine and Glp-1 in inflammatory processes. The results will be published through the literature, this study can guide.

**Keyword:** Glutamine, Glp-1, inflammatory processes e scoping review.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO .....	12
1.3 OBJETIVO DO ESTUDO .....	12
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>13</b>
2.1 GLUTAMINA (Figura 1).....	13
2.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO .....	17
2.3 GLUCAGON LIKE PEPITIDEOS (GLP-1).....	19
2.4 AS DIVERSAS AÇÕES FISIOLÓGICAS DO GLP-1 .....	20
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>23</b>
<b>Tabela1:Características da Revisão Sistemática e da Revisão de Escopo.</b> .....	<b>24</b>
Etapa 1: Identificar a Questão da Pesquisa.....	25
Etapa 2: Identificação de Estudos Relevantes.....	26
Etapa 3: Seleção do Estudo.....	27
Etapa 4: Coleta de Dados.....	28
Etapa 5: Resumo dos dados e síntese dos resultados.....	28
Figura 2: Fluxograma para a Seleção de Estudos na Revisão de Escopo.....	29
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
Figura 3: Fluxograma da Revisão de Escopo: PRISMA .....	32
Figura 4: Bases de Dados e números de artigo encontrados.....	32
<b>TABELA 2: Estudos Realizados na Revisão.</b> .....	<b>33</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>Tabela 3: Artigos inclusos na Revisão de Escopo</b> .....	<b>35</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A resposta fisiológica do organismo diante uma injúria celular, é ocasionada por fatores etiológicos ou infecciosos, onde ativam células do sistema imune que permeiam mediadores bioquímicos, moleculares e de células endoteliais, conhecido como processo inflamatório (MEDZHITO, 2008). Onde possui a função de eliminar o agente causador, como também de reparar e restabelecer a função tecidual, podendo ser classificada em inflamação crônica ou aguda (SOL, *Et al.*, 2020).

As doenças cardiovasculares são a principais causa de morte no mundo: mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global (ROTH, GREGORY; *Et al* 2013). Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças cardiovasculares e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (GRAD, D; *Et al.*, 2015). A hipertensão arterial acomete cerca de 25% da população mundial, prevendo-se aumento de 60% no número de casos para 2025 (CRUZAT; VINÍCIUS; PETRY; TIRAPEGUI.; 2009).

O estresse oxidativo e o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além da associação de condições de risco para doença cardiovascular propiciam um processo inflamatório crônico e alteração da parede arterial (WORLD HEALTH ORGANIZATION., 2007). Os fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica, obesidade, diabetes, câncer, dentre outros, aceleram o envelhecimento dos vasos arteriais e amplificam o risco de desfechos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica e outras manifestações (CASTELLON;BOGDANOVA; 2016).

Nos últimos anos, vários medicamentos, inicialmente aprovados por seus efeitos sobre a glicemia, demonstraram ter efeitos importantes na redução do infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença renal diabética e morte por doença cardiovascular como cita Debra L. Beck (2020) .

Dentre as doenças metabólicas, o diabetes destaca-se como problema de saúde pública não apenas em decorrência do número de indivíduos afetados, mas também pelo grave comprometimento da qualidade de vida e a saúde do indivíduo (ASCHNER., *Et al*, 2014). Além do envelhecimento populacional, o aumento de peso corporal oriundo de hábitos de vida inadequados tem contribuído para maior ocorrência da das doenças cardiometabólicas (FERREIRA, S., *Et al* 2019)

Nos doentes com diabetes, a infecção ocorre com maior frequência e gravidade do que em não diabéticos devido ao comprometimento de ambas as respostas imunes humorais e celulares. Isso acontece devido à diminuição da oferta de glutamina a células imunológicas, tais como linfócitos (ROCHA, J.,*Et al* 2002). No diabetes tipo 2, onde acontecem as maiores infecções relacionadas, a glutamina pode ser um importante suplemento (CHACRA. R, A; 2013).

Diversos nutrientes estão envolvidos na complexa bioquímica clínica, e que a composição da dieta pode influenciar importantes processos biológicos como crescimento celular, e suas funções, a resposta metabólica e inflamatória nas doenças, a comunicação célula-célula, e a resposta a agentes farmacológicos entre outras funções nobres (JANE COSTER GRAND D, D, *Et al.*, 2004).

A ação farmacológica desses nutrientes se relaciona com a gênese de processos metabólicos ou participando como coadjuvante do tratamento clínico de forma a potencializar ou diminuir a formação de radicais livres; corrigir aminoácido em doenças; modular resposta imunológica em diversas patologias; auxiliar na manutenção da mucosa intestinal e perda de massa muscular (AL BALUSHI; COHEN; BANKS; *Et al* 2013).

A relação entre doença e imuno nutrição tem recebido cada vez mais atenção da ciência, devido à capacidade dos imunonutrientes de modular os processos, imunológicos, metabólicos e inflamatórios (FURST., 2001).

A glutamina é considerada o aminoácido mais abundante no organismo dos seres humanos, e corresponde a cerca de 60% dos aminoácidos livres no músculo e aproximadamente 20% do grupo de aminoácidos do plasma, atuando em diversos mecanismos celulares, como nutriente energético para as células imunológicas e função anabólica, promovendo crescimento muscular (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009). Esta é produzida nos músculos formando blocos

de proteínas que atuam no transporte de nitrogênio e distribuída para os demais órgãos dos corpos através da corrente sanguínea onde é sintetizada por outros aminoácidos e conseqüentemente, beneficia o ganho de massa magra (IDF DIABETES, 2013).

Com o progresso nos estudos dos mecanismos de regulação da glicose, a investigação na área de doenças crônicas tem-se desenvolvido em diferentes aspectos, em busca de novas opções terapêuticas (CHACRA,R.A, 2013). Neste contexto, surgem diversos questionamentos referentes a suplementação de glutamina e sua capacidade de potencializar ou reduzir as incretinas hormonais. As incretinas, como o Glucagon- like peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (KIM SK; KIM HJ; HUR KY, *Et al* 2004).

O GLP-1 é um peptídeo intestinal de gama grande de aminoácidos produzidos pelas células I localizadas no íleo distal e colón. O GLP-1 é rapidamente secretado no intestino distal logo após a refeição. A secreção deste peptídeo é controlada pela combinação de estímulos neurais e endócrinos. Posteriormente o contato direto do nutriente com as células I do intestino também estimulam a secreção do GLP-1. As gorduras e os carboidratos são descritos como sendo os estímulos mais potentes para esta secreção (CHACRA.R.A, 2013). Embora controverso, algumas evidências sugerem que a secreção de GLP-1 é anormal no diabetes tipo 2, desenvolvendo-se como consequência, e não como causa, do estado hiperglicêmico. A administração de insulina nesses casos, quando efetuada, não visa evitar cetoacidose, mas alcançar o controle hiperglicêmico. Uma vez este quadro presente, é acompanhado de infecção e estresse grave. A maioria dos casos, os pacientes apresentam peso ou deposição central de gordura (IDF, 2013).

A liberação de insulina da célula beta em resposta ao GLP-1 endógeno é preservada no diabetes tipo 2 bem controlado. No entanto, a potência do GLP-1 para aumentar a secreção de insulina pode estar diminuída em doenças crônicas mais crescentes (KIM SK; KIM HJ; HUR KY., *Et al* 2004).

O GLP-1 possui diversas propriedades fisiológicas que podem contribuir para o tratamento do diabetes. Dentre elas, são conhecidas a regulação da secreção de insulina pancreática glicose-dependente, diminuição da secreção de glucagon no pâncreas, inibição da secreção de ácido gástrico e

esvaziamento do estômago, e aumento da sensação de saciedade (ROSENBAUM M, 1997).

O presente protocolo de revisão de escopo tende a mostrar, através de banco de dados científicos se o vínculo com doenças cardiometabólica de baixa densidade somado ao desequilíbrio do GLP-1, pode auxiliar neste esse processo inflamatório onde a glutamina culmina a propiciar e permitir a corrigir deficiências de diversos nutrientes e normalizar a resposta imunológica através da terapia nutricional ( ALBERETINI; SILVIA,M; RUIZ, MILTON; 2001).

## **1.2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

Com base nos efeitos que a glutamina tem apresentado nos diferentes tipos de patologias, o estudo tem como principal objetivo:

Através de revisão de escopo, verificar com acurácia e afinco os efeitos da glutamina e a atuação GLP-1 nos processos inflamatórios.

Reforçando a importância deste estudo, até o presente momento que avalia todos os tipos de estudos, no ponto de vista a agregar os protocolos de recomendação. Fornecer subsídios atualizados para área de saúde, identificando conceitos da literatura que podem possam a vir orientar pesquisas futuras.

## **1.3 OBJETIVO DO ESTUDO**

O objetivo desta revisão de escopo é analisar de forma ampla as possíveis evidências da Glutamina e GLP-1 nos processos inflamatórios.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 GLUTAMINA

A glutamina é considerada um aminoácido não essencial com objetivo de construção de proteínas, para evitar perda de massa muscular, importante para imunidade e saúde intestinal (CHANG et al., 1999). Esta é a menor parte da proteína, nosso corpo tem o poder transformar em glutamina porém com velocidade baixa de produção, sendo necessário suplementação em diversos casos (Doenças diversas, pacientes queimados excessos de catabolismo muscular e processos inflamatório (CUNNINGHAN-Rundles & Lin, 1998).

Importante para o intestino a glutamina, entre as células intestinais existem junções que não deixam nada passar para nosso organismo, para o sangue, caso estas junções não estejam saudáveis, começam a interação com bactérias, alimentos não digeridos, lipopolissacarídeos, estas vão chegar no nosso organismo e as células do sistema imune que constituem cerca de 80% em volta do intestino irão reconhecer como agressor, irá iniciar um ataque a célula gerando inflamação, fazendo sobrecarregar nosso sistema imune e atacando nossas células, alguns alimentos quando consumidos neste momento do intestino permeável inicia autoimunidade associado a doenças auto imunes, uma adequada alimentação para manter saúde intestino torna-se importante (DAMIANI, 2006).

A glutamina, está é fonte de energia para nossas células, um nutriente encontrado nas carnes, leite, vegetais, leite e caso seja vegano ou tem doença especifica que gera perda de massa muscular (NEWSHOLME, 2001) .

Freitas (2000), comenta nutrientes de células brancas ou células de defesa que não respondem caso não haja glutamina no nosso organismo gera a inflamação. A glutamina reduz esse grau de lesão ocasionados pelo álcool e por tratamentos para oncológicos. As doses indicadas são diversas, hoje independem de sexo, idade, média orientada é de 0,005g a 0,015 de glutamina diluídos em 0,150ml de água e além disso para mantermos a glutathione um dos antioxidantes produzidos a partir da glutamina em manter níveis normais, sendo importante para evitar os radicais livres.

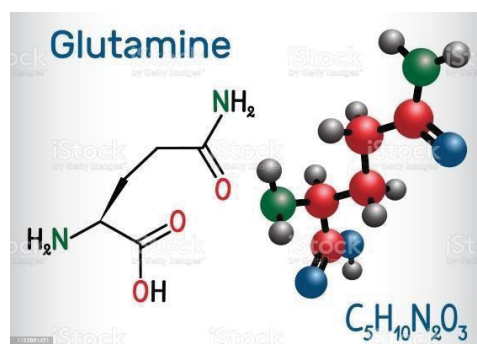
Ao ser captada pelo fígado, a glutamina favorece a síntese de glutathione o principal e mais potente antioxidante do organismo. Este incremento é especialmente bem-vindo para lidar com os radicais livres que são produzidos em situações de estresse, infecções, lesões e envelhecimento, dieta pobre em vitaminas, minerais e nutrientes e o seu excesso pode ocasionar velocidade filtração glomerular, consultar um médico sempre é necessário em caso de doenças pré-existentes doses acima 0,45g glutamina/dia pode levar a esta intoxicação (FURST *et al.*, 2004).

O consumo suplementar de glutamina não leva o corpo a limitar a produção caso não faça mais uso posteriormente. No diabetes como por exemplo a glutamina assim, como as demais interações medicamentos são necessários realizar um acompanhamento com plano alimentar adequado para a manutenção dos níveis e bem estar do paciente.

CURI R. (2000), cita que exercícios de alta intensidade cerca de duas horas podem necessitar suplementação, diferente de quem exercita-se 40 minutos não existem estudos que confirmam o auxílio de ganho massa, mas sim manutenção de quem é vegano ou algum processo inflamatório os benefícios são em alguns comprovados.

Quando se é sedentário para imunidade e saúde intestinal a recomendação de glutamina é bem aceita. O consumo tem maior eficácia quando tomada em jejum para melhor absorção do intestino logo pela manhã antes da primeira refeição do dia ou 03 horas após a última refeição, este detalhe também é motivo de muitos estudos ainda. (LOPES-PAULO F. 2005).

A glutamina ( $C_5H_{10}N_2O_3$ ) é um L- $\alpha$ -aminoácido, com peso molecular de aproximadamente 146,15 kdalton e pode ser sintetizada por todos os tecidos do organismo (**Figura 1**).



Fazem parte de sua composição química as seguintes quantidades: carbono (41,09%), oxigênio (32,84%), nitrogênio (19,17%) e hidrogênio (6,90%) (CURI, 2000; ROGERO & TIRAPEGUI, 2003). É classificada de acordo com sua cadeia como não carregada, mas é polar, o que significa uma característica mais hidrofílica, sendo facilmente hidrolisada por ácidos ou bases (ROGERO & TIRAPEGUI, 2003).

Como o organismo pode sintetizar glutamina, esta é considerada como aminoácido dispensável ou não essencial (MOREIRA *et al.*, 2007). É encontrada em maior quantidade na circulação sanguínea e no espaço intracelular, sendo principal substrato energético de células de proliferação rápida (enterócitos), assim observam-se importantes efeitos deste aminoácido sobre a reconstituição da mucosa intestinal.

Além de combustível energético para os enterócitos e para células imunes, a glutamina é precursora de nucleotídeos, moléculas importantes no desenvolvimento e reparo das células imunes e intestinais (FIGUEIREDO & AMARA, 2005). Descobertas recentes têm indicado funções adicionais para alguns aminoácidos na manutenção da saúde intestinal, melhorando a digestão e absorção dos nutrientes (AMIN *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2008). Dentre estes, encontram-se a glutamina e o ácido glutâmico (MAIORKA *et al.*, 2000; FISHER Da SILVA, 2001; YI *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2007), substâncias com ação trófica sobre a mucosa intestinal.

O metabolismo da glutamina acontece através de uma única reação catalisada por duas enzimas. A glutamina sintetase catalisa a síntese de glutamina fazendo a interação de glutamato e amônia, e a glutaminase faz a reação inversa. A direção e os valores destas reações é que vão determinar se o tecido é consumidor ou produtor de glutamina. A quantidade de enzima é um fator determinante da produção e consumo, como por exemplo, os músculos esqueléticos que são considerados produtores, pois possuem pouca glutaminase (ROWBOTTOM *et al.*, 1996; WALSH, 2000).

A glutamina é metabolizada quase que exclusivamente por duas rotas, sendo a principal, a hidrólise a glutamato pela reação da glutaminase. A glutaminase no fígado é ativada por amônia em contraste com outras glutaminases, portanto um metabolismo alterado de glutamina pode contribuir para a elevação da amônia (CRUZAT *et al.*, 2009).

A síntese de glutamina acontece primariamente nos músculos, mas também nos pulmões, fígado, cérebro e possivelmente no tecido adiposo (ROWBOTTOM *et al.*, 1996; WALSH, 2000). Os rins, células do sistema imune e trato gastrointestinal são consumidores, enquanto o fígado é o único órgão que tanto consome como produz a glutamina. Sob algumas condições, como uma reduzida oferta de carboidratos, o fígado pode se tornar um consumidor de glutamina (ROWBOTTOM *et al.*, 1996; WALSH, 2000).

De acordo com Rhoads *et al.* (1997) existem dois eventos associados com a oxidação da glutamina e a proliferação de células intestinais: estimulação das trocas sódio/hidrogênio ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) na membrana do enterócito e aumento da atividade específica da enzima ornitina descarboxilase (ODC), aumentando a produção de poliaminas, que atuam na maturação e regeneração da mucosa intestinal (WANG *et al.*, 1998). O glutamato e a prolina provenientes da dieta podem substituir a geração de energia e a síntese de aminoácidos realizada pela glutamina.

Além disso, as células da mucosa podem sintetizar glutamina em caso de ausência da mesma (REEDS & BURRIN, 2001). A glutamina participa na regulação da expressão de certos genes envolvidos no ciclo celular, na biossíntese de proteínas e no processo de organização do citoesqueleto (DENIEL *et al.*, 2007). Sua suplementação previne a apoptose espontâneo induzido por citocinas em células intestinais de ratinhos, mediante a formação de glutathione (EVANS *et al.*, 2003; ROTH *et al.*, 2007).

A glutamina estimula a proliferação das células intestinais (FISCHER DA SILVA *et al.*, 2007), o que poderia resultar no aumento da superfície absorptiva da mucosa do trato gastrintestinal. Deste modo, a adição de glutamina pode ser uma alternativa no sentido de melhorar o desenvolvimento da mucosa intestinal e processo inflamatório.

## 2.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação ou processo inflamatório é uma reação do organismo a uma infecção ou lesão dos tecidos.

Em um processo inflamatório a região atingida fica avermelhada e quente. Isso ocorre devido a um aumento do fluxo de sangue e demais líquidos corporais migrados para o local. Na área inflamada também ocorre o acúmulo de células provenientes do sistema imunológico (leucócitos, macrófagos e linfócitos), com dor localizada mediada por certas substâncias químicas produzidas pelo organismo. No processo, os leucócitos destroem o tecido danificado e enviam sinais aos macrófagos, que ingerem e digerem os antígenos e o tecido morto (FEEHAN; GILROY, 2019).

Em algumas doenças esse processo pode apresentar caráter destrutivo. O processo inflamatório caracteriza-se como um mecanismo de defesa do organismo, e esta defesa constitui na ação de destruir (fagocitar), diluir (plasma extravasado) e isolar (malha de fibrina) o agente agressor, além de que inicia o processo reparativo de cicatrização e regeneração deste tecido que foi lesionado. O primeiro a descrevê-la em seus constituintes fundamentais foi Aulo Cornélio Celso, na Roma antiga, cerca de 50 a.C. Já no século XIX, o patologista alemão Rudolf Virchow introduziu o conceito de perda funcional e estabeleceu as bases fisiopatológicas do processo inflamatório. Com a agressão tecidual se seguem imediatamente fenômenos vasculares mediados principalmente pela histamina (CONITEC, 2014).

O resultado é um aumento localizado e imediato da irrigação sanguínea, que se traduz em um halo avermelhado em torno da lesão (hiperemia ou rubor). Em seguida tem início a produção local de mediadores inflamatórios que promovem um aumento da permeabilidade capilar e também quimiotaxia, processo químico pelo qual células, neutrófilos e macrófagos são atraídos para o foco da lesão (SILVA, Freitas, 2014)

Estas células, por sua vez, realizam a fagocitose dos elementos que estão na origem da inflamação e produzem mais mediadores químicos, dentre os quais estão as citocinas (como, por exemplo, o fator de necrose tumoral e as interleucinas), quimiocinas, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos.

Também as plaquetas e o sistema de coagulação do sangue são ativados

visando conter possíveis sangramentos. Fatores de adesão são expressos na superfície das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos internamente. Estes fatores irão mediar a adesão e a diapedese de monócitos circulantes e outras células inflamatórias para o local da lesão (JANE COSTER GRAND D, D, *Et al.*, 2004).

Em síntese, todos estes fatores atuam em conjunto, levando aos eventos celulares e vasculares da inflamação. Resulta em um aumento do calibre de capilares responsáveis pela irrigação sanguínea local, produzindo mais hiperemia e aumento da temperatura local (calor). O edema ou inchaço ocorre a partir do aumento da permeabilidade vascular aos componentes do sangue, o que leva ao extravasamento do líquido intravascular para o espaço intersticial extracelular.

A dor, outro sintoma característico da inflamação, é causada primariamente pela estimulação das terminações nervosas por algumas destas substâncias liberadas durante o processo inflamatório, por hiperalgesia (aumento da sensibilidade dolorosa) promovida pelas prostaglandinas e pela bradicinina, mas também em parte por compressão relacionada ao edema (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Ao ocorrer o processo de inflamação no organismo podem ocorrer manifestações clínicas, ou seja, sintomas; os quais são:

Calor: vasodilatação e aumento do metabolismo celular; febre

Rubor: vasodilatação hiperemia; aumento da circulação sanguínea

Tumor: vasodilatação extravasamento de fluido ; edema

Dor: liberação de mediadores que afetam as terminações nervosas; sentimento de dor. Estas manifestações clínicas/sintomas resultam na perda da função das células envolvidas (DIELGEMANN, R.F 2014).

A inflamação crônica subclínica é o agente central do processo de envelhecimento do ser humano. Isso porque esse tipo de inflamação – que não se pode observar a olho nu e age de forma silenciosa no organismo – atua como precursora de doenças como a aterosclerose, diabetes tipo 2, câncer, obesidade, artrite, fibromialgia, hipertensão arterial, e outras doenças neurodegenerativas. Devido a uma série de desequilíbrios relacionados ao estilo de vida moderno, como má alimentação, sedentarismo e estresse, por exemplo, um número cada vez maior de indivíduos adquire ao longo do tempo este estado

pró-inflamatório. E o resultado disso é a incidência crescente de doenças crônico degenerativas (MORAES-FILHO & QUIGLEY, 2015).

A maioria das pessoas e suas famílias têm interesse em dietas e no controle do estresse. Embora algumas pessoas elegendem que certas dietas as ajudaram a melhorar sua saúde, incluindo dietas com restrições rígidas de carboidratos, essas não têm se mostrado eficazes em estudos clínicos. Às vezes, o médico recomenda técnicas de controle do estresse para ajudar a pessoa a lidar com a tensão de ter uma doença crônica (KLEIN *et al.*, 2014).

Por ser um processo perigoso para a saúde e de evolução silenciosa, é preciso entender os mecanismos, o que leva ao aparecimento da inflamação crônica subclínica, as respostas do organismo a esse processo, e ainda como a inflamação leva às doenças. Esse estudo é fundamental para elaboração de estratégias tanto de tratamento quanto de prevenção (CAMBUI, Yan Robert Santos, 2015).

### **2.3 GLUCAGON LIKE PEPITIDEOS (GLP-1)**

Sabemos que o trato gastrointestinal o nosso maior órgão endócrino. Ele produz muitos hormônios, dos quais conhecemos apenas alguns, que desempenham importantes ações na nossa homeostase.

Os primeiros estudos com os hormônios gastrointestinais sugeriam que as suas ações se restringiam apenas ao funcionamento do tubo digestivo, como secreção ácida do estômago e contração da vesícula biliar. Somente a partir de 1973 quando foi demonstrado, que um deles, a colecistoquinina (CCK) tinha influência sobre o apetite, surgiu aumento de interesse nestes peptídeos e a descoberta de que também outros destes hormônios tinham ações fora do sistema digestivo (DRUCKER D.J. 2006).

O sistema nervoso central (SNC) os receptores para estes peptídeos se localizam principalmente para o controle no hipotálamo e tronco encefálico. É através dessas mensagens que controlamos a nossa fome, saciedade e gasto energético. Estudos recentes indicam a existência de um sistema no tubo digestivo que identifica a presença de alimentos e sinaliza o SNC via mecanismos neurais e endócrinos a regular em curto prazo o apetite e a

saciedade (KIM SK; KIM HJ; HUR KY., *Et al* 2004).

A colecistoquinina (CCK) é um peptídeo produzido pelas células I do duodeno e jejuno, assim como no cérebro e no sistema nervoso entérico. A CCK é secretada em resposta aos nutrientes no lúmen intestinal, especialmente gorduras e proteínas. Esta molécula de CCK é clivada em pelo menos 6 peptídeos que se ligam aos seus receptores. Há dois tipos distintos de receptores para a CCK. O receptor CCK1 predomina no tubo digestivo enquanto o receptor CCK 2 predomina no cérebro.

O GLP-1 é um peptídeo intestinal de 30 aminoácidos produzido pelas células I localizadas no íleo distal e colón. O GLP-1 é rapidamente secretado no intestino distal logo após a refeição. A secreção deste peptídeo é controlada pela combinação de estímulos neurais e endócrinos.

Posteriormente o contato direto do nutriente com as células I do intestino também estimulam a secreção do GLP-1.

## **2.4 AS DIVERSAS AÇÕES FISIOLÓGICAS DO GLP-1**

A maioria do GLP-1 circulante é degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-IV) em apenas 2 minutos. Os receptores do GLP-1 são expressos no trato intestinal, pâncreas endócrino e sistema nervoso central.

O GLP-1 na fisiologia da alimentação tem grande importância no "ileal brake" mecanismo inibitório no qual o trato intestinal distal regula a passagem de alimentos através do tubo digestivo. O GLP-1 através do "ileal brake" inibe a motilidade do trato gastrointestinal, reduz as secreções gastroentéricas e diminui o esvaziamento gástrico (NUTRIENTS, 2018).

O GLP-1 diminui o apetite em várias espécies animais inclusive no homem. A injeção periférica do GLP-1 aumenta a saciedade em indivíduos de peso normal, obesos e em diabéticos. Pacientes tratados tanto com o GLP-1 ou agonistas do receptor do GLP-1 perderam peso em estudos de até 2 anos.

Os efeitos anoréticos são mediados principalmente através do receptor GLP-1 r, porque o efeito está ausente em ratos com deficiência deste receptor e são prontamente revertidos com o bloqueio seletivo através do antagonista do GLP-1 (BRUBAKER PL, Anini Y.2003)

A constatação que os obesos apresentavam um menor nível circulante

de GLP-1 e uma resposta pós-prandial atenuada trouxe ânimo no meio científico com a utilização do agonista do GLP-1 na perda de peso. Porém a observação de casos de hipoglicemia com este peptídeo em pacientes não diabéticos limitou o seu uso como droga antiobesidade isoladamente.

A secreção de GLP-1 tem se mostrado deficiente em pacientes com DM2. Estudos recentes indicam que a redução do efeito incretínico nos pacientes com DM2, esteja mais relacionado a hiperglicemia crônica, do que um defeito primário na ação do GLP-1. No momento, as pesquisas clínicas estão focadas no efeito incretínico do GLP-1 e seu uso como droga hipoglicemiante. O GLP-1 aumenta a secreção de insulina glicose dependente, inibe a secreção de glucagon e aumenta o crescimento de células beta pancreáticas (CAMPBELL, J. E. & Drucker, D. J. 2013)

A infusão subcutânea por 6 semanas do GLP-1 melhorou o controle glicêmico em pacientes diabéticos descompensados. O maior obstáculo para o uso da molécula do GLP-1 é o seu tempo de meia vida curto via inativação pelo DPP-IV. Por isso alguns agonistas do GLP-1 resistentes a degradação do DPP-IV e drogas inibidoras foram desenvolvidas como uma nova classe de agentes hipoglicemiantes. Os ensaios clínicos com os incretinomiméticos mostraram uma redução nas glicemias de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada (1 a 2%) associado à perda de peso (FRANCESCO R; . *Et al*, 2010).

O efeito adverso mais comum com os agonistas do GLP-1 foi a náusea, porém de forma leve e que melhorava com o passar do tempo. Os inibidores da DPP-IV (sidagliptina, vidagliptina e saxagliptina) reduziram a hemoglobina glicada em 0,5 a 1% com menos efeitos adversos e sem ganho de peso. Estudo recente com pacientes no pós-operatório de gastroplastia com bypass sem perda de peso importante ainda já apresentavam um aumento no GLP-1 pós-prandial. Este trabalho sugere que a modificação na anatomia do tubo digestivo pela cirurgia faria com que o alimento entrasse em contato mais rápido com as células I levando a esta resposta hormonal (KORNER J, *Et al* 2005).

O GLP-1 apresenta importância fisiológica na homeostasia da energia e no metabolismo dos carboidratos, transformando esta molécula num atrativo para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, pois a hiperestimulação do receptor do GLP-1 leva a uma melhora do controle glicêmico, mantendo ou até reduzindo o peso corporal.

Estudos em humanos e tem demonstrado uma preocupação com o risco de câncer de pâncreas com uso dos agonistas do GLP-1. Porém recente metanálise não demonstrou aumento de pancreatite ou câncer associado a terapia com o GLP-1.

Trabalhos com aumento do risco de câncer de tireoide foi observado, porém por este evento ser raro e tardio, deve ser monitorado este maior risco por um longo prazo no futuro e novos estudos.

### 3 METODOLOGIA

A metodologia para esta revisão de escopo foi baseada na estrutura descrita por Asksey e O'Malley, aprimoramento metodológico feito por Levac et al e o Joanna Briggs Institute (ARKSEY; O'MALLEY, 2005; LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010; PETERS *et al.*, 2020).

Podemos cita de acordo com as referências, afirmar que a scoping review compreende um tipo de revisão de literatura que tem como técnica “mapear” estudos relevantes no campo de interesse. Tem grande utilidade para sintetizar evidências de pesquisa e é, muitas vezes, utilizada para encontrar a literatura existente sobre um assunto e identificar os principais conceitos, teorias, fontes, lacunas de conhecimento. (TRICCO *et al.*, 2018).

Pode fornecer uma oportunidade para identificar tipos e fontes de evidência para suprir de informações a prática, a formulação de políticas e a pesquisa. (DAUDT; VAN MOSSEL; SCOTT, 2013). Embora possa apresentar características semelhantes à revisão sistemática, como ser metódica, replicável e transparente, existem algumas diferenças pontuais entre revisão de escopo e revisão sistemática.

A revisão sistemática tem como principal característica uma questão bem delimitada, em que os desenhos dos estudos podem ser identificados antecipadamente. Já a revisão de escopo tende a abordar temas mais amplos, em que diferentes desenhos de estudos podem ser aplicados, e não somente incluir ensaios clínicos randomizados como na revisão sistemática. Há a possibilidade de incluir estudos experimentais, dados da literatura empírica e teórica, justamente por ter em vista uma compreensão mais completa do fenômeno em análise. (PETERS *et al.*, 2020).

**Tabela 1: Características da Revisão Sistemática e da Revisão de Escopo**

	Revisão Sistemática	Revisão de Escopo
<b>Objetivo</b>	Fornecer evidências empíricas que atendam aos critérios pré-estabelecidos	Fornecer um relato narrativo ou descritivo das informações disponíveis
<b>Pergunta da Pesquisa</b>	Específica, focada em um único problema	Abrangente, amplamente definida
<b>Protocolo de estudo</b>	Resulta de raciocínio cuja definição foi dada inicialmente ( <i>A Priori</i> )	Pressuposto, ajustável ao longo do estudo (post hoc) ( <i>A Priori</i> )
<b>Estratégia da Pesquisa</b>	Explícita e transparente	Explícita e transparente
<b>Seleção dos estudos</b>	Restrito a certos tipos de estudo, atendendo aos padrões de qualidade	Todos os tipos de estudos, fontes de informações não padronizadas, literatura cinzenta
<b>Crítérios de Inclusão/Exclusão</b>	Determinados na etapa inicial do protocolo, antes da revisão	Informados pelo processo de revisão, aplicados na etapa da seleção dos estudos
<b>Coleta de dados</b>	Processo bem definido para coletar informações relevantes para a síntese de evidências	Gráficos de dados de acordo com os principais temas gerais
<b>Avaliação de viés</b>	Avaliação crítica obrigatória	Opcional (mas desejável)
<b>Resultados</b>	Síntese formal dos resultados obtidos	Visão geral da literatura e temas gerais emergentes da revisão

**Fonte: (SUCHAREW; MACALUSO, 2019)**

A revisão incluirá (5) cinco fases principais:

(1) identificar a questão (2) identificar estudos relevantes, (3) seleção de estudo, (4) Mapear os dados, (5) comparar, resumir, e relatar os resultados. Em preparação para esta revisão, uma pesquisa de escopo de Glutamina e GLP-1 em processos inflamatórios.

A primeira busca, referente ao indicador glutamina e GLP-1 disponíveis, restringiu-se a artigos em, *português, inglês, francês, espanhol e italiano*. A avaliação crítica do risco de viés nas revisões de escopo não é obrigatória.

Porém, mesmo que o viés não seja formalmente avaliado, não significa que ele não exista.

### **Etapa 1: Identificar a Questão da Pesquisa**

A formulação da pergunta foi baseada nos componentes PICO, sendo:

P (pacientes ou população);

I (intervenção ou exposição para estudos observacionais);

C (comparação ou controle);

O (outcomes); que se refere aos desfechos clínicos, os resultados encontrados. Atendendo estes critérios, a pergunta do estudo esta revisão foi guiada pela questão:

*Quais as possíveis vias metabólicas da Glutamina e GLP-1 no processos inflamatórios?* Para fins deste estudo, uma revisão de escopo é definida como um tipo de síntese de pesquisa e fornecer uma oportunidade para identificar os conceitos-chave, lacunas na pesquisa e tipos de fontes de evidências para informar a prática, a formulação de políticas e a pesquisa. Como o escopo é um processo iterativo, podemos adicionar perguntas adicionais com base em nossas descobertas ao longo do processo de revisão.

Contribuiremos para a compreensão do processo de aprendizagem do aluno de nutrição na prática, também sintetizaremos resultados relevantes para esta temática.

## **Etapa 2: Identificação de Estudos Relevantes**

Estratégia de pesquisa e fonte de informação. Para a seleção das bases de dados é considerada a cobertura na área de Ciências da Saúde, disponibilizada através do Portal de Periódicos da Capes e do Portal do Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

As bases de dados selecionadas foram: Pubmed, Cadastro Central Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL) na Biblioteca *Cochrane*, *Medline Complete* (EbscoHost), Embase (Ovid), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), LILACS (BIREME), *Web of Science*, Biblioteca Virtual em Saúde (Portal Regional da BVS) e SCIELO e será atualizado antes da publicação.

A abordagem da revisão de escopo tem várias limitações, pois não avalia formalmente a qualidade da evidência e geralmente coleta informações de ampla variedade de modelos de estudos e métodos. Assim, uma enorme gama de estudos é incluída no processo de revisão, o que requer uma equipe maior de revisores para rastrear o grande número de estudos e fontes.

Conforme recomendado em todos os tipos de revisões do JBI (Joana Briggs Institute), uma estratégia de pesquisa em quatro etapas será utilizada a estratégia de busca foi desenvolvida por uma bibliotecária de pesquisa experiente mestre em Ciências da Educação da Universidade federal do Paraná Cristiane Sinimbu, três foram as estratégias realizadas para tornar fidedignos os resultados.

### **Etapa 3: Seleção do Estudo**

Os artigos foram lidos na íntegra e analisados de acordo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente por três revisores **Amanda Carvalho Garcia, Jossandro Rodrigues da Cruz e Cristiane Buzanello Donin**. Os **critérios de inclusão** adotados foram: a) artigos originais de pesquisa realizada em seres humanos, b) artigos publicados em revistas indexadas, c) amostra submetida apenas a suplementação com a glutamina isolada ou em combinação com outros suplementos que mostre os resultados da combinação da glutamina e na ausência do mesmo da suplementação, d) apenas artigos com delineamentos de casos clínicos e) Trabalho de Revisão;

Os **critérios de exclusão** adotados serão: a) amostra submetida apenas a utilização de glutamina combinada com outros suplementos. Foi delimitado ano de publicação de **2010 a 2021** e idiomas dos estudos (**Português, Inglês, Espanhol, Italiano e Francês**).

O processo de revisão consistirá em (2) dois níveis de triagem:

(1) revisão do título e do resumo;

(2) revisão do texto completo.

Para o primeiro nível de triagem, dos investigadores estes examinaram independentemente o título e o resumo de todas as citações recuperadas para inclusão em relação a um conjunto de critérios mínimos de inclusão. Os critérios foram testados em uma amostra antes do início da revisão do resumo para garantir que sejam robustos o suficiente para capturar quaisquer artigos que possam estar relacionados ao tema.

Todos os artigos considerados relevantes por um ou ambos os revisores serão incluídos na revisão do texto completo. Na segunda etapa, os três revisores avaliaram, de forma independente, os textos completos dos artigos para determinar se eles atendem aos critérios de inclusão/exclusão.

#### **Etapa 4: Coleta de Dados**

Os dados foram extraídos de artigos de periódicos de textos completos que atendam aos critérios de inclusão mencionados. Um instrumento de coleta de dados será desenvolvido pela equipe de pesquisa para confirmar a relevância do estudo e extrair as características do estudo.

Este formulário foi revisado pela equipe de pesquisa e testados por todos os revisores antes da implementação para garantir que o formulário esteja capturando as informações com precisão. Os resultados foram importados para gerenciador de citações Mendeley e agrupados em uma única biblioteca.

#### **Etapa 5: Resumo dos dados e síntese dos resultados**

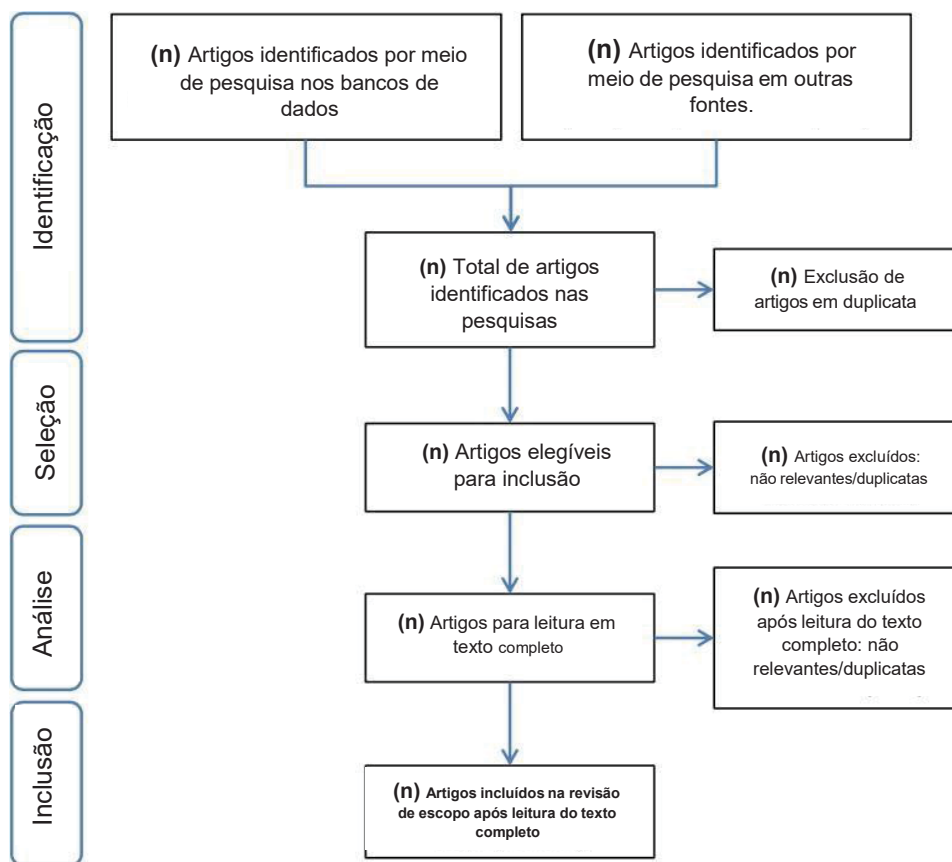
A revisão de escopo pode ser usada para mapear os conceitos que sustentam uma área de pesquisa e as principais fontes e tipos de evidências disponíveis. As descobertas agregadas fornecem uma visão geral da pesquisa em vez de uma avaliação da qualidade dos estudos individuais. Embora a avaliação formal da qualidade do estudo geralmente não seja realizada em análises de escopo, alguns autores afirmam que ela deve ser incorporada a metodologia (DAUT, HM; VAN MOSSEL C; SCOTT, SJ.2013).

Avaliar a qualidade dos estudos incluídos por um conjunto de indicadores de qualidade para revisões desenvolvidas por Buckley et al (LEVAC,D; COLQUHOUN,H; O'BRIEN KK; 2010). O quadro analítico será testado e permitirá analisar os artigos selecionados por meio de uma estrutura comum. Esperamos um corpo diversificado de conhecimento, daremos uma descrição descritiva dos conceitos e operacionalizações subsequentes (PETERS MMDJ,, GODFREY,C; MCLNERNEY, P; Et al 2017).

Sintetizar os resultados do estudo usando descrições narrativas baseadas em termos que emergem os dados extraídos. Os resultados foram comparados e consolidados por consenso entre três revisores. (Figura 1) (BUCKLEY, S;COLEMAN, J; DAVISON, I; *Et al 2009*).

Um resumo narrativo acompanhará os resultados do diagrama e

descreverá como os resultados se relacionam com o objetivo e as questões da revisão.



**Figura 2: Fluxograma para a seleção de estudos na Revisão de Escopo.**  
**Fonte: PRISMA**

## RESULTADOS

Primeiramente foi realizada uma extenuante discussão sobre o tema em questão. A partir deste ponto, foi possível definir a melhor estratégia para busca dos artigos.

**Lilacs e SciELO:**(Glutamine OR Glutamina) AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón" OR "Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1" OR "GLP-1" OR "GLP 1") AND ("Inflammation" OR "Inflamação" OR "Inflamación") AND ("Inflamassona" OR "Inflamosome") AND ("Cardiovascular Disease" OR e "Enfermedad cardiovascular" OR "Doença Cardiovascular") AND ("Obesity" OR "Obesidade" OR "Obesidade") AND ("Diabetes Mellitus" OR "Diabetes mellitus").

**Medline Complete e CINAHL:** Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP 1" OR "Inflammation" OR "Inflamosome" OR "Cardiovascular Disease" OR Obesity" OR "Diabetes Mellitus").

**Web of Science e Cochrane Library:**\*Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP 1" OR "Inflammation" OR "Inflamosome" OR "Obesity" OR "Diabetes Mellitus").

**Embase:** 'glutamine'/exp AND 'glucagon like peptide 1 receptor'/exp AND 'Inflammation' /exp 'Inflamosome'/exp 'Cardiovascular Disease'/exp 'Obesity /exp 'Diabetes Mellitus'

### **Estratégias de busca para aumentar a amplitude do trabalho com auxílio da bibliotecária da UFPR:**

**Lilacs e SciELO:** (Glutamine OR Glutamina) AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón" OR "Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1" OR "GLP-1" OR "GLP 1") AND (Obesity OR Obesidad\* OR "Obesity, Morbid" OR "Obesidad Mórvida" OR "Obesidade Mórvida" OR Overweight OR Sobrepeso OR "Cardiovascular Diseases" OR "Enfermedades Cardiovasculares" OR "Doenças Cardiovasculares" OR "Diabetes Mellitus" OR Diabetes)

**Medline Complete e CINAHL:** Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP 1") AND (Obesity OR "Obesity, Morbid" OR Overweight OR "Cardiovascular Diseases" OR "Diabetes Mellitus" OR Diabetes)

**Web of Science e Cochrane Library:** Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP 1") AND (Obesity OR "Obesity, Morbid" OR Overweight OR "Cardiovascular Diseases" OR "Diabetes Mellitus" OR Diabetes)

**Embase:** 'glutamine'/exp AND 'glucagon like peptide 1 receptor'/exp AND ('obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp)

**Lilacs e SciELO:** (Glutamine OR Glutamina) AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón" OR "Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1" OR "GLP-1" OR "GLP 1")

**Medline Complete e CINAHL:**

Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP1")

**Web of Science e Cochrane Library:**

Glutamine AND ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor" OR "GLP-1" OR "GLP1")

**Embase/Pubmed:** 'glutamine'/exp AND 'glucagon like peptide 1 receptor'/exp

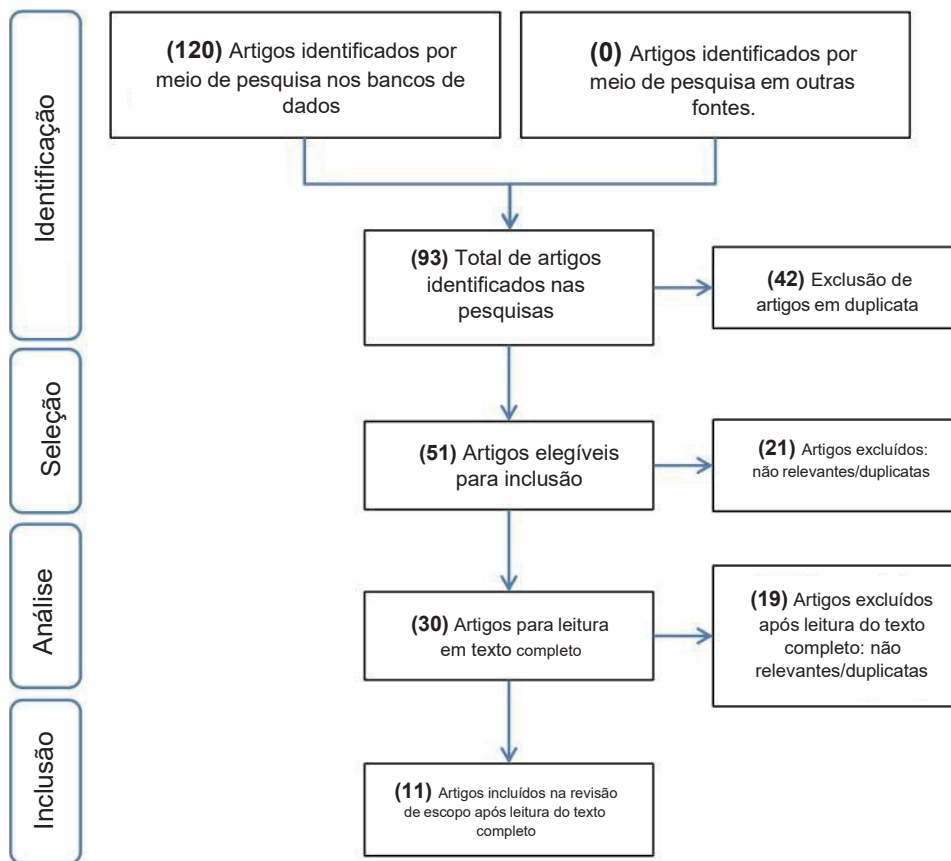


Figura 3: Fluxograma da Revisão de Escopo: PRISMA

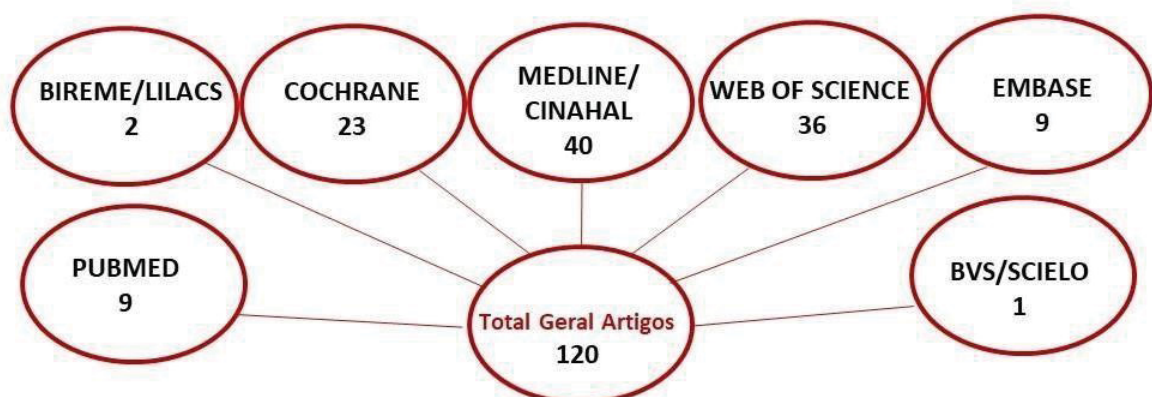


Figura 4: Bases de Dados e números de artigo encontrados;

**TABELA 2: ESTUDOS UTILIZADOS REVISÃO.**

	TÍTULO	AUTOR	REVISTA	TIPO DE ESTUDO	PAÍS	ANO	PATROCINADOR
<b>1</b>	The Appetite-Suppressant and GLP-1-Stimulating Effects of Whey Proteins in Obese Subjects are Associated with Increased Circulating Levels of Specific Amino Acids	Antonello E. Rigamonti et al.	MDPI Journal Nutrients	Transversal	Itália	2020	Sim
<b>2</b>	Glutamine Reduces Postprandial Glycemia and Augments the Glucagon-Like Peptide-1 Response in Type 2 Diabetes Patients <sup>1</sup>	Dorit Samocha-Bonet et al.	The Journal of Nutrition	Randomizado	Austrália	2011	Não
<b>3</b>	Effects of Intraduodenal Glutamine on Incretin Hormone and Insulin Release, the Glycemic Response to an Intraduodenal Glucose Infusion, and Antropyloroduodenal Motility in Health and Type 2 Diabetes Effects of Intraduodenal Glutamine on Incretin Hormone and Insulin Release, the Glycemic Response to an Intraduodenal Glucose Infusion, and Antropyloroduodenal Motility in Health and Type 2 Diabetes	Jessica Chang et al	Diabetes Care Journal	Transversal	Austrália	2013	Não
<b>4</b>	A comprehensive insight into the effect of glutamine supplementation on metabolic variables in diabetes mellitus: a systematic review	Hamed Jafari-Vayghan	Nutrition & Metabolism	Revisão Sistemática	Irã	2020	Não
<b>5</b>	Metabolite Profiles of Diabetes Incidence and Intervention Response in the Diabetes Prevention Program	Geoffrey A. Walford et al.	Metabolite Profile of Diabe	Randomizado	EUA	2016	Não

<b>6</b>	Glutamine Metabolism in Macrophages: A Novel Target for Obesity/Type 2 Diabetes	Yaoyao Xia, et al.	Advances in Nutrition	Revisão Sistemática	China	2019	Não
<b>7</b>	The effect of encapsulated glutamine on gut peptide secretion in human volunteers	Claire L. Meek et al.	Journal Peptides	Randomizado	Inglaterra	2016	Não
<b>8</b>	Colonic delivery of nutrients for management of blood glucose in type 2 diabetes patients	Jerzy Szewczyk et al.	Functional Foods in Health and Disease	Randomizado	EUA	2017	Não
<b>9</b>	Effect of the palm oil and glutamine in serum levels of GLP-1 PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2	Tharsus Dias TAKEUTI, et al.	Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery	Randomizado	Brasil	2014	Não
<b>10</b>	Endogenous PYY and GLP-1 mediate L-glutamine responses in intestinal mucosa.	S Joshi et al.	British Journal of Pharmacology	Randomizado	Inglaterra	2013	Não
<b>11</b>	L-Glutamine Supplementation Prevents the Development of Experimental Diabetic Cardiomyopathy in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats	Badole, Sachin L. et al.	PLoS ONE	Randomizado	Índia	2014	Não

## DISCUSSÃO

Foram **120** estudos analisados nesta revisão de escopo, sendo que **07** são estudos randomizado, **02** são estudos transversais e **02** Estudos de Revisões Sistemáticas.

Tabela 3: Artigos inclusos na Revisão de Escopo.

Quantidade	Tipos de Estudo
<b>07</b>	Randomizados
<b>02</b>	Transversais
<b>02</b>	Revisões Sistemáticas

Um dos estudos transversais italianos concluiu que aminoácidos específicos estão implicados nos efeitos supressores do apetite do GLP-1 dentre eles a glutamina, que podem ser mediados por ligação com receptores sensíveis a nutrientes expressos por células L dentro da parede gastrointestinal, porém merece ser melhor investigado em futuros estudos (ANTONELLO E. Rigamontii, *et al* 2020). No estudo randomizado 2011 realizado na Austrália sugerem que a glutamina que pode ser um novo agente para o estímulo a concentração de GLP-1 e limitando a glicemia pós-prandial em diabetes tipo 2 cita Dorit Samocha-Bonet et al.

Jessica Chang *et al* 2013, conclui em um estudo feito na Austrália que 15g de glutamina estimulou a secreção de glp-1 na saúde dos diabéticos do tipo, associado a um modesto estímulo à insulina. A glutamina diminui o esvaziamento gástrico, quando reduzido a 7,5g não houve efeitos, então testou-se com recomendação de 30g o excesso induziu náuseas. É visto que estudos mais consistentes são necessários para a recomendação exata de glutamina, porém o mecanismo dominante de esvaziamento gástrico lento pela mesma pode reduzir a glicemia. Esta revisão sistemática realizada no Irã descobriu que a suplementação de glutamina pode levar a uma diminuição na glicemia de jejum, glicose pós-refeição e níveis de triglicérides em um aumento na produção de insulina.

No entanto sobre o efeito em LDL ou HDL foram inconclusivos. A suplementação resultou em aumento de GLP-1(HAMED Jafari-Vayghan, *Et al*

2020), cita que apesar de promissor os efeitos da glutamina nas mudanças de peso, estresse oxidativo e inflamação, estudos clínicos mais precisos são necessários. Um estudo randomizado em 2016 nos Estados Unidos alguns achados indicaram a glutamina durante as intervenções preventivas demonstram um papel direto para a modulação das saúde metabólica (GEOFFRE A. Walford, *et al* 2016).

Em 2019 outra revisão sistemática na pelos chineses (YAOYAO XIA, *et al*), cita a que a função reguladora do metabolismo da glutamina na polarização de macrófagos humanos é desconhecida. Portanto, é importante que os pesquisadores determinem a função reguladora do metabolismo da glutamina em macrófagos metabolicamente ativos no tecido adiposo durante o desenvolvimento da obesidade e diabetes. Notavelmente a glutamina são conhecidos pelo benefícios em pacientes com obesidade ou diabetes, embora não se saiba se eles regulam a progressão da obesidade.

O estudo randomizado realizado (CLAIRE L. Meek; *et al.* 2016), na Inglaterra cita que a perda de peso após realização de cirurgia bariátrica melhora no controle da glicose e liberação aumentada de GLP-1. Estratégias não cirúrgicas devem ser realizadas para controlar a obesidade. Uma dosagem de 6g não provocou aumentos consistentes no GLP-1 e na secreção de insulina, não foi associado a efeitos benéficos nos voluntários.

Outro estudo randomizado realizado nos Estados Unidos mostrou demonstrou que confirma que a glutamina é um composto líder adequado para formulação para entrega em estudos clínicos próximos. Os autores planejam investigar os efeitos da dosagem em indivíduos com diabetes com glutamina um efeito tipo anti diabetes (JERZY Szewczyk *et al*, 2017).

No Brasil foi realizado um estudo randomizado, onde a glutamina apresentou diminuição da glicemia associado ao uso do óleo de palma, apesar (THARSUS Dias TAKEUTI; *et al* 2013). Uma estratégia terapêutica significativa, liberando peptídeos endógenos mais conhecidos por seus efeitos de redução e saciedade de glicose foi realizada na Inglaterra em 2013, em estilo randomizado concluiu que a glutamina é benéfica porém mais detalhes deverão ser investigados (S.Joshi *et al*, 2013).

O estudo indiano revisado avaliou o efeito da glutamina na miopatia cardíaca num estudo randomizado onde grupos de diabéticos receberam

glutamina e verificou-se que durante o estudo-tratamento a mesma obteve aos animais melhoras nas alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas o que demonstra que a glutamina parece ter uma atividade cardioprotetora (BADOLE, Sachin L. *et al.*2014).

Entretanto, um dos maiores desafios encontrados para a utilização desses dados e sua grande heterogeneidade, seja estudos de desenho experimental, relatos de caso, seleção de sujeitos de pesquisa, critérios de inclusão e exclusão, instrumentos analíticos ou de populações estudadas. Além de particularidades inerentes aos estudos menores e locais, estima-se que 85% dos dados obtidos por meio desses estudos sejam desperdiçados por motivos diversos, mas especialmente por sua baixa qualidade metodológica. (MONTAGNA; ZAIA; LAPORTA, 2019).

Se consideramos que o maior nível de evidencia são as metanálises de estudos randomizados duplo-cego controlados, a revisão do escopo poderia estar imediatamente inserida a um nível acima dos estudos que geraram os dados dos quais ela é representativa. Portanto, a revisão de escopo, tendo em vista que é uma forma de revisão sistemática, poderia ser posicionada logo acima do nível da pirâmide em que estão os estudos que lhe forneceram os dados da pesquisa.

Sabemos que o que ingerimos tem uma ligação muito importante na formação, manutenção e renovação de nossos tecidos, órgãos e funções. Assim sendo, provocando a homeostase do organismo, uma condição de relativa estabilidade da qual o organismo precisa para realizar suas funções adequadamente e levar ao equilíbrio corporal.

O resultado destas centenas, ou milhares de reações químicas e conexões, são visíveis através de exames específicos, mas também pelo seu desempenho, disposição, aumento de força e resistência. Por isso, é fundamental ficar atento com a nutrição e suplementação, já que eles são vitais para conseguir ingerir todos os nutrientes essenciais para um bom funcionamento do organismo.

Além da glutamina existem também a suplementação de vitaminas, sais minerais, antioxidante e outros.

A sua administração deverá ser proporcional a quantidade e qualidade de sua atividade física, bem como o desgaste do dia a dia ou alguma patologia

existente. Assim sendo, teremos capacidade como nutricionistas para dividir ao longo destes períodos os nutrientes necessários para obtenção de um maior rendimento ou melhora dos pacientes.

Então podemos comprovar que existe uma gama enorme de suplementação alimentar, nas quais devemos priorizar cada uma delas, dependendo da sua fase de vida, patologia e dentre outras situações.

## CONCLUSÃO

A glutamina é sempre questionada em diversos estudos e levanta uma curiosidade em muitos profissionais e leigos a mesma deixa uma dúvida, porém um estudo mostrou capacidade de modificar a velocidade de sintetização do glicogênio, depois deste iniciou-se adicionar outras soluções para verificar a capacidade da mesma, o que gera todo esse comentário controverso quando recomendado pelo Nutricionista/Médico/Profissional de Educação Física.

Até o presente momento sabe-se que a glutamina é capaz de manter a função cardíaca durante uma situação esquemia miocárdica, resposta na glicemia com uso desta em pacientes diabéticos, além de ser combustível para pequenas células da mucosa intestinal, pois cuidam da integridade e da função do intestino delgado porque media a função imune do intestino. Tem função vital em situações de estresse (falta de sono) e autofagia em algumas patologias ou atividade física.

A glutamina tem uma série de papéis nutricionais e se ela tem relação com proliferação e crescimento, deverão ser realizados cada vez mais estudos nos mais diversos tipos patologias para afirmar para cada sua função principalmente câncer uma das doenças consideradas catabólicas.

Perguntas de cunho: Como melhorar eficiência da absorção da glutamina? Quais as quantidade excelentes para cada indivíduo? Perguntas estas, que poderão ser respondidas através de pesquisas futuras. Sendo este um dos principais questionamentos da tese após progressão para Doutorado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, H. J.; ZAMORA, S. A. & MC MILLAN, D. D. et al.(2002). Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J. Pediatr.*, v. 140, p. 425–431.

Brubaker PL & Anini Y (2003). Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol.*81(11):1005-12.

Buckley S, Coleman J, Davison I & et al (2009). The educational effects of portfolios on undergraduate student learning: a best evidence medical education (BEME) systematic review. *BEME guide No. 11. Med Teach*;31:282–98.

CAMBUI, Yan Robert Santos; NATALI & MARCAL, Maria Raquel.(2015) Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.* ISSN eletrônico 1984-4840, v. 17, n. 3, p. 116-119.

Campbell, J. E. & Drucker & D. J.(2013). Pharmacology physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 17.

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

CONITEC, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS nº 966, [Brasil] de 2 de outubro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>, acessado em 19/03/2021.

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

CURI R. (2000). Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint.261p;

DAMIANI, D. (2021) 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).

Daudt, H. M. L., van Mossel, C & Scott, S. J. (2013). Enhancing the scoping study methodology: a large, inter professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework: BMC Med Res Method. 13:48

Diegelmann, R.F. & Evans, M.E (2004). - Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. Frontiers in Bioscience; 9, 283-289, January 1.

Deniel, N.; Marion-L, R & et al. (2007). Glutamine regulates the human epithelial intestinal HCT-8 cell proteome under apoptotic conditions. Mol Cell Proteomics; 6: 1671-1679.

Drucker, D.J. (2006) The biology of incretin hormones. Cell Metab. 3:153-165.

Evans, M.; Jones, D. & Zielgler, T. (2003). Glutamine prevents cytokine induced apoptosis in human colonic epithelial cells. J Nutr. 133: 3065- 3071.

Francesco R., Sarah L., Federica G., Madhu M & Timothy E. McGraw. (2010) Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology 6:2, 102-109.

FEEHAN, Karen T.; GILROY & Derek W.( 2019). Is Resolution the End of Inflammation? Trends in Molecular Medicine, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 198–214 DOI:10.1016/j.molmed.2019.01.006.

FREITAS, J.J.S. (2000) Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Sprint, RJ,p.131-148.

FISCHER DA SILVA, A. V.; BORGES, S. A.; MAIORKA, A.; GIVISIES, P. E. N.; ROCHA, C & MACARI, M. (2007). Ornithine decarboxylase expression in the small intestine of broilers submitted to feed restriction and glutamine supplementation. Rev. Bras. Cienc. Avic., v. 9, n. 2, p. 111-115.

FIGUEIREDO, C. H. R. E AMARA, R. (2005). Importância e benefícios da dieta pré-inicial diferenciada para pintinhos na primeira semana. In: VII Simpósio

goiano de avicultura e II Simpósio goiano da suinocultura – Avesui Centro-Oeste, Goiânia, p. 54-61.

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

KLEIN, Amir., MAZOR., Yoa KARBAN., BEN-ITZHAK Ofer., CHOWERS & Yehuda SABO. (2014) Edmond. Early histological findings may predict the clinical phenotype in Crohn's colitis. *United European Gastroenterology Journal*, v. 5, p. 694 – 701.

Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL & Wardlaw SL. (2005): Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:359-365.

LOPES-PAULO F. (2005). Efeitos da glutamina sobre a parede intestinal e sua aplicabilidade potencial em coloproctologia. *Rev bras Coloproct*, 25(1): 75-78

MAIORKA, A. et al. (2004). Broiler breeder age and dietary energy level on performance and pâncreas lípase trypsin activities of 7-days old chicks. *IJPS*. v. 3, p. 234 – 237.

MONTAGNA, Erik., ZAIA, Victor & LAPORTA, Gabriel Zorello. (2019) Adocao de protocolos para aprimoramento da qualidade da pesquisa medica Adoption of protocols to improve quality of medical research. [S. l.], v. d, p. 1–4. DOI: 10.31744/einstein. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31744/>.

MOREIRA, A. & et al. (2007). Nutritional modulation of exercise-induced immune depression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin Nutr*. 61:443-60.

MORAES-FILHO, Joaquim Prado & QUIGLEY, Eamonn MM.(2015) The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 52, n. 4, p. 331-338.

NEWSHOLME, P. (2001) Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *Journal of Nutrition*. v.131, p.2515S2522S.

*Nutrients*. (2018) Jul 12;10(7). pii: E889. doi: 10.3390/nu10070889. Acute Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Exercise on GLP-1, Appetite and Energy Intake in Obese Men: A Crossover Trial. Matos VAF.

PAPACOSTA, Nicolas Garcia; NUNES, Gabriel Martins; PACHECO, Renato Jácomo; CARDOSO, Macaulay Viturino; GUEDES & Virgílio Ribeiro. (2017). Doença de Crohn: Um artigo de revisão, *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, n. 2, p. 25-35.

PETERS, MDJ; GODFREY, C.; MCINERNEY, P.; Z, Munn; AC, Tricco; KHALIL & H. Chapter 11. (2020) – *JBIManual*. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. [s.l: s.n.]. p. 46658.

ROGERO, M. M. & TIRAPEGUI, J. O. (2003). Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. *J. Metab. Nutr*, 7:106-17.

ROWBOTTOM, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A. R. (1996). The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.*, 21:80-97.

SILVA, Alice Freitas; SCHIEFERDECKER, Maria Eliana Madalozzo; ROCCO, Cláudia Seely; AMARANTE & Heda Maria Barska dos Santos. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. (2010) *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 23, n. 3, p. 154-158.

WALSH, N. P.; BLANNIN, A. K.; ROBSON, P. J.; GLEESON, M. (2000). Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 10:39- 50.

WANG, J., L.; CHEN, P. LI. X.; LI, H.; ZHOU, F.; WANG, D.; LI, Y.; YIN & WU, G. (2008). Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation. *J. Nutr.* 138:1025–1032.