

Associação de glutamina e GLP-1 nos processos inflamatórios: revisão de escopo

Association of glutamin and GLP-1 in inflammatory processes: scope review

Asociación de glutamina y GLP-1 en procesos inflamatorios: revisión del alcance

Recebido: 26/10/2021 | Revisado: 04/11/2021 | Aceito: 08/11/2021 | Publicado: 22/11/2021

Rogério da Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8788-0885>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: luzrogeriocwb@gmail.com

Emilton Lima Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-9387>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: Emilton.doc@gmail.com

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 review 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 Ensaios 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. 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; Scoping review.

Resumen

La glutamina es el aminoácido libre abundante en el plasma y el tejido muscular. Se clasifica nutricionalmente como un aminoácido no esencial, ya que el cuerpo puede sintetizarlo a partir de otros aminoácidos. La glutamina participa en diferentes funciones como la proliferación y el desarrollo celular. Ambos tienen como objetivo aumentar la vida media de la incretina GLP-1 circulante (un compuesto importante para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa). La administración de estos fármacos mejora el control glucémico al incrementar la producción y secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Estudios previos han demostrado que la glutamina es un aminoácido con interesantes efectos previniendo la inflamación y apoptosis de las células y ejerciendo un efecto beneficioso. Métodos y análisis Utilizando la metodología de revisión del alcance de Arksey y O'Malley como guía, la revisión del alcance de las revisiones publicadas comienza buscando en varias bases de datos: Estrategia de búsqueda y fuente de información. Para la selección de bases de datos se considera la cobertura en el área de Ciencias de la Salud, disponible a través del Portal de Revistas Capes y el Portal del Sistema Bibliotecario de la Universidad Federal de Paraná (UFPR). Las bases de datos seleccionadas son: PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en la Biblioteca Cochrane, Medline Complete (EbscoHost), Embase (Ovid), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), LILACS (BIREME), Web de Ciencias, Biblioteca Virtual en Salud (Portal Regional BVS) y SCIELO. Los revisores de la investigación recopilarán y analizarán los datos bibliográficos y el contenido de los resúmenes. Ética y divulgación. Este protocolo reporta una metodología integral, rigurosa y transparente. Esta es una revisión que será un estudio pionero para analizar la glutamina y Glp-1 en procesos inflamatorios. Los resultados se publicarán a través de la literatura, que este estudio puede orientar.

Palabras clave: Glutamina; Glp-1; Proceso inflamatorio; Revisión del alcance.

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, 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, 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, et al 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 (Word 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 (Castelon, 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 (Ascher, et al 2014). Além do envelhecimento populacional, o aumento de peso corporal oriundo de hábitos de vida inadequados tem contribuído para maior ocorrência das doenças cardiometabólicas (Ferreira, 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, et al 2002). No diabetes tipo 2, onde acontecem as maiores infecções relacionadas, a glutamina pode ser um importante suplemento (Chacra, 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, 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, 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, et al 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 Diabetes2013).

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, 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 S.K, 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, 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, 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, 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 (Alberentini, et al 2001).

2. Metodologia

A metodologia para esta revisão de escopo foi baseada na estrutura descrita por Arksey e O'Malley, aprimoramento metodológico feito por Levac et al e o Joanna Briggs Institute (Arksey, et al 2005; Levac, et al 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, et al 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 delineada, 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).

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 nos 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 evidencias para informar a prática, a formulação de políticas e a pesquisa. Como o escopo e 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 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 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. 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, et al 2013). Avaliar a qualidade dos estudos incluídos por um conjunto de indicadores de qualidade para revisões desenvolvidas por Buckley, et al (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, 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. (Buckley, S; Coleman, J; Davison, I & Et al, 2019). Um resumo narrativo acompanhará os resultados do diagrama e descreverá como os resultados se relacionam com o objetivo e as questões da revisão.

3. 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. Como podemos verificar no organograma após as estratégias estabelecidas.

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 ("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")

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)

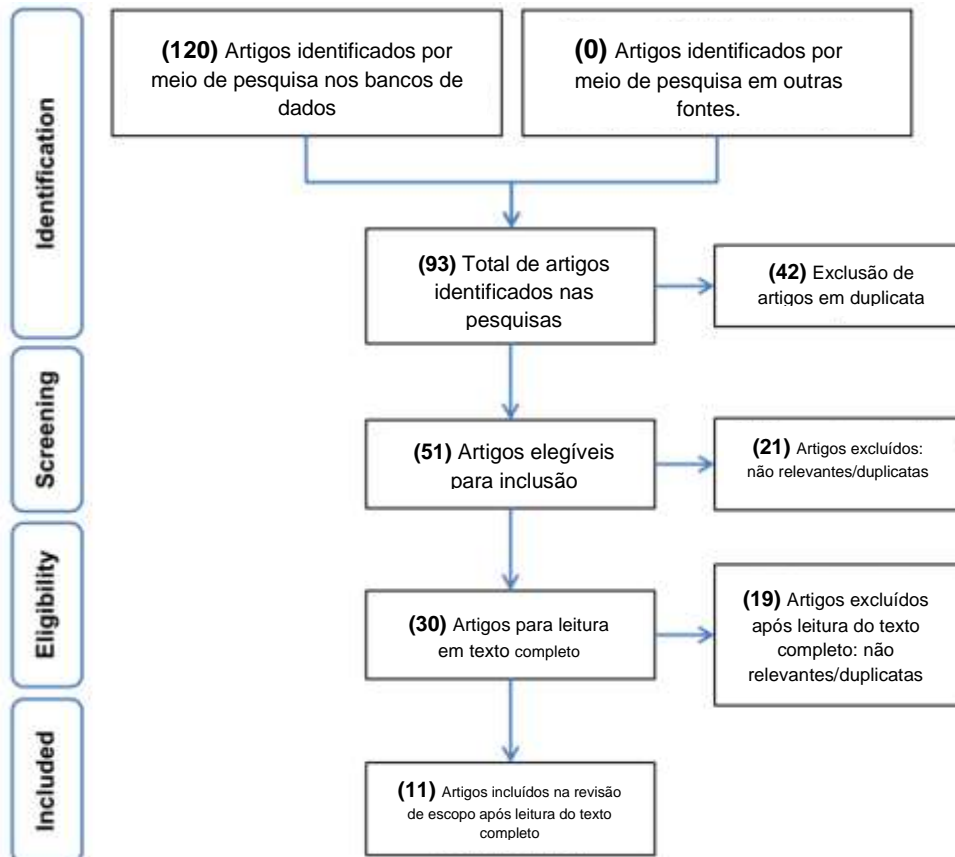
Embase: 'glutamine'/exp AND 'glucagon like peptide 1 receptor'/exp AND ('obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp

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

Figure 1. Coleta e análise dos dados.



Source: Authors.

Quadro 1 - Estudos utilizados revisão após análise dos critérios de inclusão e exclusão.

	TÍTULO	AUTOR	REVISTA	ESTUDO	PAÍS	ANO	PATROCINA DOR
1	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
2	Glutamine Reduces Postprandial Glycemia and Augments the Glucagon-Like Peptide-1 Response in Type 2 Diabetes Patients	Dorit Samocha-Bonet et al.	The Journal of Nutrition	Randomizado	Austrália	2011	Não
3	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
4	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
5	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
6	Glutamine Metabolism in Macrophages: A Novel Target for Obesity/Type 2 Diabetes	Yaoyao Xia, et al.	Advances in Nutrition	Revisão Sistemática	China	2019	Não
7	The effect of encapsulated glutamine on gut peptide secretion in human volunteers	Claire L. Meek et al.	Journal Peptides	Randomizado	Inglaterra	2016	Não
8	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
9	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
10	Endogenous PYY and GLP-1 mediate L-glutamine responses in intestinal mucosa.	S Joshi et al.	British Journal of Pharmacology	Randomizado	Inglaterra	2013	Não
11	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

Fonte: Autores.

4. 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.

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,

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 o autor.

Jessica Chang (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, 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 da saúde metabólica (Geofree, et al 2016).

Em 2019 outra revisão sistemática na pelos chineses discute 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 pelos benefícios em pacientes com obesidade ou diabetes, embora não se saiba se eles regulam a progressão da obesidade. O estudo randomizado realizado (Claire, 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, 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, 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.J, 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, et al 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.

5. 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 isquemia 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 quantidades excelentes para cada indivíduo? Perguntas estas, que poderão ser respondidas através de pesquisas experimentais e análises criteriosas em estudos futuros.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Programa de Pós Graduação de Mestrado e Doutorado de Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e ao CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) por me proporcionarem alcance de mais este degrau da educação.

Referências

Amin, H. J., Zamora, S. A., & Mc Millan, D. D. et al. (2002). Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J. Pediatr.* (140), 425–431.

- Brubaker, P. L., & 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* 11. *Med Teach*,31:282–98.
- Cambui, et al. (2015) Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.* 17(3), 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. & Shaio, M. (1999) Effect of glutamine on Th1 and Th2 Cytokine Responses of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clinical Immunology*, 93(3), 294–301.
- Conitec, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS nº 966, <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>.
- Curi R. (2000). Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. *Sprint*.261p,
- Daminani, (2021) Sistema nervoso. Mecanismo de inflamação & metabolismo dos eicoisanóides. http://www.sistemalnervoso.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, K. T., & Gilroy, D. W. (2019). Is Resolution the End of Inflammation? *Trends in Molecular Medicine*, 25(3), 198–214 10.1016/j.molmed.2019.01.006.
- Freitas, J. J. S. (2000) Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. *Sprint*, 131-148.
- Silva, A. V. F., 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*, 9 (2), 111-115.
- Figueiredo (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.
- Furst P, et al (2004) Why should a single nutrient – glutamine- improve outcome? The remarkable story of glutamine dipeptides. *Clinical Nutrition Supplements*, 1, 3-15.
- Klein, A., et al (2014) Edmond. Early histological findings may predict the clinical phenotype in Crohn’s colitis. *United European Gastroenterology Journal*, 5, 694 – 701.
- Korner, J., Bessler, M., Cirilo, L. J., Conwell, I. M., Daud, A., Restuccia, N. L., & Wardlaw, S. L. (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, F. (2005). Efeitos da glutamina sobre a parede intestinal e sua aplicabilidade potencial em coloproctologia. *Rev bras Coloproct*, 25(1): 75-78.
- Maiorka, et al. (2004). Broiler breeder age and dietary energy level on performance and pâncreas lípase trypsin activities of 7-days old chicks. *IJPS*. 3, 234 – 237.
- Montagna, et al. (2019) Adocao de protocolos para aprimoramento da qualidade da pesquisa medica Adoption of protocols to improve quality of medical research. 1–4. <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, J. P., et al (2015) The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arquivos de gastroenterologia*, 52(4), 331-338.
- Newsholme, (2001) Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *Journal of Nutrition*. 131, 2515S2522S.
- Nutrients. (2018) 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.* 10(7), E889. 10.3390/nu10070889

Guedes, V. R. (2017). Doença de Crohn: Um artigo de revisão, *Revista de Patologia do Tocantins*, 4(2), 25-35.

Peters, M. D. J., Godfrey, C., Mcinerney, P. Z., Munn, A. C., & Tricco Khalil H. (2020) – JBI Manual. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. [s.l: s.n.], p. 46658.

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, A. F., Maria E. M., Rocco, C. S., & Amarante H. M. B. dos S. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. (2010) ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 23(3), 154-158.

Walsh, N. P., Blainn, 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., Yin & Wu, G. (2008). Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation. *J. Nutr.* 138, 1025–1032.