

Papel da glutamina sobre o turnover de células intestinais: métodos de mensuração

Agente trófico, enterócitos, isótopos estáveis, regeneração celular, timidina tritiada.

Danilo Vargas Gonçalves Vieira^{1*}; Carla Fonseca Alves¹; F. A. Alves¹; Iberê Pereira Parente¹; Ana Carolina Muller Conti¹; Marilu Santos Souza¹; Thiago Sousa Melo²; Danilo Teixeira Cavalcanti²; Natália Livia de Oliveira Fonteles²; Camila Sousa Vilanova¹; Ecione Martins Silva¹

¹ Universidade Federal do Tocantins, Campus Araguaína, Araguaína-TO.
*Email: danilovargaszo@hotmail.com

² Universidade Federal da Paraíba, Campus III, Areia-PB.

RESUMO

A glutamina desempenha importante papel no turnover celular do intestino. Este aminoácido não essencial é considerado como principal fonte energética para células de regeneração rápida, neste sentido, a regeneração e manutenção da mucosa intestinal são atribuídas em parte a este agente trófico, o que resultará em melhorias na digestão do alimento e posterior assimilação dos nutrientes. A taxa de turnover de uma população de células se divide em duas categorias: a taxa de produção ou destruição, uma vez em estado estacionário, deve ser iguais, o que significa que a vida da população de células pode ser determinada. A vida média das células só pode ser medida se as mesmas puderem ser marcadas e, em seguida, ao longo da sua vida até que deixe o tecido. Alguns métodos são utilizados com a finalidade de quantificar a taxa de renovação celular como timidina tritiada e a técnica dos isótopos estáveis. Diante disso, esta revisão foi feita com intuito de pesquisar os efeitos que a glutamina exerce sobre o metabolismo das células intestinais, seus mecanismos de ação, fisiologia e seus métodos de mensuração.

Palavras-chave: agente trófico, enterócitos, isótopos estáveis, regeneração celular, timidina tritiada.



Nutri·Time

Revista Eletrônica

Vol. 12, Nº 05, set/out de 2015

ISSN: 1983-9006

www.nutritime.com.br

A Revista Eletrônica Nutritime é uma publicação bimensal da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos e também resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>.

ROLE OF GLUTAMINE ON INTESTINAL CELL TURNOVER: METHODS OF MEASUREMENT ABSTRACT

Glutamine plays an important role in cell turnover of the gut. This nonessential amino acid is considered as the main energy source for the rapid regeneration of cells, in this way, the maintenance and regeneration of the intestinal mucosa are attributed in part to this trophic agent, resulting in improvements in the digestion of food and absorption of nutrients. The "turnover" rate of a population of cells is divided into two categories: the rate of production or destruction. Once steady state must be equal, the life of the cell population can be determined. The average life span of the cells can be measured only if they can be marked and then throughout his life until he let the fabric. Some methods are used in order to quantify the rate of cell renewal as tritiated thymidine and stable isotope technique. Thus, this review was done with the purpose of researching the effects that has on glutamine metabolism of intestinal cells, their mechanisms of action, physiology and methods of measurement.

Keywords: cell regeneration, enterocytes, stable isotopes, tritiated thymidine, trophic agent.

INTRODUÇÃO

O avanço da atividade avícola deve-se a diversos fatores como a nutrição balanceada que deve ser fornecida atendendo as necessidades para crescimento rápido, saudável e seguro. Neste sentido, um importante órgão ao desenvolvimento da ave é o trato gastrointestinal (TGI). É no TGI que ocorrem os processos de absorção de nutrientes, sendo estes, dependentes de mecanismos de transporte que ocorrem na membrana das células epiteliais da mucosa. Desta forma, a integridade da mucosa é de fundamental importância para entrada dos nutrientes para o desenvolvimento da ave (MAIORKA, 2004).

Existem diversos agentes que podem contribuir com a melhora na estrutura e renovação celular do TGI das aves, esses, estimulam o desenvolvimento da mucosa intestinal, acelerando o processo mitótico na região cripta-vilo, e provocando como consequência aumento no número de células e tamanho do vilo. Vários agentes parecem ter ação trófica sobre a mucosa intestinal, dentre eles encontram-se alguns aminoácidos (*glutamina - Gln*), ácidos graxos de cadeia curta (acético) e prebióticos (mananoligossacarídeos e frutoligossacarídeos).

Diante disso, esta revisão foi feita com intuito de pesquisar os efeitos que a glutamina exerce sobre o metabolismo das células intestinais, seus mecanismos de ação, fisiologia e seus métodos de mensuração.

GLUTAMINA

A glutamina ($C_5H_{10}N_2O_3$) é um L- α -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 & TIRAPÉGUI, 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 & TIRAPÉGUI, 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 es-

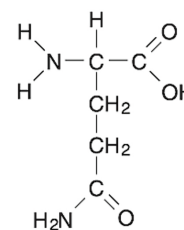


Figura 1. Estrutura química da glutamina

paço 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.

METABOLISMO DA GLUTAMINA

O metabolismo da glutamina (Figura 2) 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).



Figura 2. Metabolismo da glutamina.

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).

Diretamente, a glutamina está envolvida na síntese de purina e pirimidina que formam a estrutura de DNA e RNA. Os aminoácidos prolina e arginina podem ser sintetizados a partir de glutamato. A prolina participa na estrutura do colágeno e estimula o DNA dos hepatócitos para a síntese de proteínas. Por outro lado, a arginina é um precursor de óxido nítrico, cuja função é a de estimular a glândula pituitária, participar na neurotransmissão, modular o sistema imunológico e atuar como vasodilatador e, é um intermediário na remoção do nitrogênio no ciclo de ureia (RENNIE et al., 2001).

O fígado desempenha um papel central no metabolismo da glutamina, pois é capaz de absorver ou liberar quantidades significativas de glutamina de acordo com as necessidades metabólicas do organismo. O fígado possui uma característica peculiar, segundo a qual os hepatócitos peri-portais apresentam alta concentração de glutaminase, enquanto os hepatócitos peri-venosos apresentam concentração elevada de glutamino-sintetase. Essas duas populações celulares respondem às concentrações de glutamina e amônia no sangue portal, captando ou liberando cada um desses elementos de acordo com as necessidades metabólicas do organismo (LOPES PAULO, 2005). O fígado utiliza ainda a alanina produzida pela degradação da glutamina no intestino para a gliconeogênese (SINGLETON et al., 2005).

O produto metabólico imediato da glutamina é o glutamato, um dos mais abundantes aminoácidos no fígado, rim, músculo e cérebro. Suas altas concentrações intracelulares em torno de dois a cinco mmol/l comparados às concentrações extracelulares que é de aproximadamente 0,05 mmol/l, indicam seu importante papel em todos os tecidos (CRUZAT et al., 2009).

O glutamato é o centro da carga proteica diária e exerce um papel chave na transaminação e desaminação de aminoácidos, o que inclui a formação de aspartato, alanina e glutamina. O músculo esquelético libera glutamina e alanina em grandes quantidades representando 50 a 100% do efluxo de aminoácidos em jejum e em estado alimentado, respectivamente, onde o glutamato é o aminoácido predominantemente captado (CAMERON, 2008).

Além disso, o glutamato também está envolvido com a lançadeira glutamato/aspartato cuja importância se dá na produção de equivalentes de redução no citoplasma, como o NADH e também como substrato anaplerótico para o Ciclo de Krebs quando desaminado a α -cetogluturato, além também de participar de processos relacionados à formação de óxido nítrico, ureia e ácido gama-amino-butírico (GABA). Também é o principal neurotransmissor excitatório de mamíferos possuindo receptores no sistema nervoso central, sendo os principais, os ionotrópicos. A ativação excessiva destes receptores pode provocar neurotoxicidade com degeneração neuronal e morte celular.

O outro passo para o metabolismo da glutamina é via transaminação ao seu α -cetoácido, denominado α -acetoglutaramato que, subsequentemente, é hidrolisado a α -cetogluturato e amônia pela ação da amidase. A glutamina também pode interferir com a produção de óxido nítrico, provavelmente por interferir com a argininosuccinato sintetizado à citrulina e arginina, metabólitos do ciclo da ureia, cujo papel é fundamental na detoxificação da amônia (CAMERON, 2008; CRUZAT et al., 2009).

PAPEL DA GLUTAMINA NO INTESTINO

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 (Na^+/H^+) na membrana do en-

terócito 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).

Os aminoácidos dietéticos são os principais combustíveis da mucosa do intestino delgado e são precursores essenciais da síntese intestinal de glutathione, óxido nítrico, poliaminas, nucleotídeos purina e pirimidina e aminoácidos (alanina, citrulina e prolina). Estes aminoácidos também são obrigatórios para a manutenção da integridade da mucosa intestinal e da massa da mucosa intestinal (Wu, 1998).

As células da mucosa do TGI, assim como outras células de proliferação rápida, têm uma exigência obrigatória de glutamina, que pode envolver o papel da glutamina como fornecedora de metade da exigência de nitrogênio para a síntese de purina e pirimidina via ação da carbamoil-fosfato sintetase II do citosol (LOBLEY et al., 2001).

Além disso, a glutamina é um precursor em potencial da síntese de N-acetil-glicosamina e N-acetil-galactosamina, que podem ter um papel crítico na síntese intestinal de mucina (KHAN et al., 1999). Também, pode atuar como sinal ou regulador de demandas metabólicas, aumentando a síntese de proteína e diminuindo a degradação de proteína no músculo esquelético e estimulando a síntese de glicogênio no fígado (SMITH, 1990; HAUSSINGER et al., 1994).

Acredita-se que o glutamato e a glutamina tenham uma via metabólica comuns no enterócito. Wu et al.

(1995) relataram que, no intestino delgado, a glutamina é metabolizada principalmente via hidrólise da glutamina em glutamato mais amônia pela glutaminase e a degradação subsequente do glutamato via transaminação.

Estudos recentes têm demonstrado que as células da mucosa intestinal das criptas e vilosidades sintetizam glutamina, sugerindo que pode ter um papel estritamente metabólico no intestino (BLIKSLAGER et al., 1999). Isto indica que tem uma glutamina mais reguladora do que papel metabólico na ativação de uma série de genes associados com o ciclo de progressão das células e que a inibição da síntese de glutamina inibe tanto a proliferação e a diferenciação das células da mucosa (RHOADS et al., 1997; BLIKSLAGER et al., 1999).

O acesso à alimentação e água imediatamente após o nascimento é muito importante para o desempenho global e crescimento das aves, resultando desenvolvimento lento do TGI e, do sistema imunológico (DIBNER & KNIGHT, 1999). Para Bartell & Batal (2007) a suplementação de glutamina modificação a produção de anticorpos que pode fornecer um caminho para fortalecer a imunidade e proteção pintos contra vários agentes patogênicos. No entanto, efeitos em longo prazo a imunomodulação induzida pela suplementação de glutamina sobre a resistência das aves criadas comercialmente em relação a desafios infecciosos ainda deve ser investigado.

Murakami et al. (2007) trabalhando com a suplementação de glutamina e vitamina E (α -tocoferol) sobre a morfometria da mucosa intestinal em frangos de corte observaram que 10 mg de vitamina E/kg, suplementada com glutamina para frangos nos sete primeiros dias pós-eclosão, proporcionou o melhor desenvolvimento do intestino e mucosa. De acordo com Zavarize et al. (2011) 1,0% de inclusão de glutamina no período de 1 a 21 dias de idade, favorece o desempenho das aves.

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 gastrointestinal. Deste modo, a adição de glutamina pode ser uma alternativa no sentido de melhorar o desenvolvimento da mucosa intestinal.

Estudo feito por Zavarize et al. (2011) com poedeiras submetidas ao estresse por calor, verificou que estresse e a suplementação com glutamina não promoveram modificações morfológicas representativas na mucosa intestinal das poedeiras comerciais leves em postura. O estresse pelo calor diminui a produção e a qualidade dos ovos e a suplementação com glutamina melhora a qualidade dos ovos e a conversão alimentar.

MÉTODOS DE MENSURAÇÃO O CRESCIMENTO CELULAR

Os métodos utilizados para medir o volume de turnover de uma população de células se dividem em duas categorias. A taxa de produção ou destruição, uma vez em estado estacionário estas deve ser iguais, o que significa que a vida da população de células pode ser determinada. Não há nenhum método disponível para medição da taxa de destruição das células epiteliais no trato intestinal, mas a taxa de produção pode ser inferida a partir do número de mitoses em relação às totais de células no epitélio (índice mitótico). Além disso, se a duração mitótica é conhecida, o volume de turnover, ou seja, o tempo necessário para a substituição de toda a população de células epiteliais pode ser calculado (CREAMER et al., 1961).

A vida média das células só pode ser medida se as mesmas puderem ser marcadas e, em seguida, ao longo da sua vida até que deixe o tecido. Tal marcação tem sido possível através da utilização de substâncias radioativas que são especificamente incorporadas ao ácido desoxirribonucleico e, por conseguinte, tornar-se uma etiqueta nuclear permanente. Timidina tritiada foi usada neste método e com autorradiografia dá uma imagem visual do *turnover* celular (LEBLOND & MESSIER, 1958). A substância radio-marcada é levada ao núcleo de células em estado pré-mitótico e, subsequentemente, estas células, e seus descendentes, permanecem detectáveis por autorradiográfica.

Resultados de experimentos mostram que as células marcadas comportam da mesma maneira como células normais, embora seja possível que a introdução de marcação com trítio em seus componentes pode resultar em modificações do ácido desoxirribonucleico (KRAUSE & PLAUT, 1960).

Ambos os métodos indicam que o volume de *turnover* das células é extremamente rápido, mas há alguma discrepância entre os resultados publicados. O índice mitótico dá uma taxa mais rápida do que a marcação das células, provavelmente devido a uma duração mitótica demasiadamente curta.

Assim, Leblond & Stevens (1948), usando o índice mitótico, calcularam uma taxa de renovação de 1-57 dias no duodeno e, 1-35 dias no íleo de ratos, enquanto que Leblond & Messier (1958) mostraram uma taxa de renovação de três dias, no intestino delgado de ratos pela marcação com timidina tritiada.

Muitos avanços tecnológicos têm ocorrido ao longo dos anos nas áreas de ciências biológicas. Nesse contexto, insere-se a técnica dos isótopos estáveis, bastante indicada em situações onde fontes dietéticas isotopicamente distintas estão disponíveis para os animais (CALDARA et al., 2011). As investigações biológicas têm comprovado que a composição isotópica dos tecidos e fluidos de animais depende principalmente da alimentação, da água ingerida e dos gases inalados (KENNEDY & KROUSE, 1990).

Dietas isotopicamente distintas podem ser usadas para medir taxas de turnover nos tecidos corporais do animal. Após a troca de dieta, a mudança na composição isotópica do tecido depende de quão rápido esses constituintes são assimilados (CALDARA et al., 2011). Tecidos com rápido metabolismo refletem dietas recentes, enquanto aqueles com baixo turnover metabólico representam dietas consumidas há mais tempo (HOBSON & CLARK, 1992).

Para Caldara et al. (2011) e Deniro & Epstein (1978) os animais são semelhantes isotopicamente ao alimento que consome $\pm 1\%$ para os isótopos do carbono.

Comparando a velocidade de substituição do carbono na mucosa intestinal entre os tratamentos, Caldara et al. (2011) observou que os animais do grupo controle, o valor de meia-vida encontrado foi quase duas vezes maior em relação àqueles suplementados com glutamina em suas dietas. Essa diferença acentuada evidencia a influência da glutamina sobre a velocidade de troca do carbono no tecido em questão, sugerindo

a aceleração no processo de renovação da mucosa intestinal após o desmame.

De acordo com Pierzynowski et al. (2001), a glutamina desempenha papel-chave na manutenção da estrutura e função intestinal sendo indispensável como combustível metabólico para ser oxidada pela mucosa intestinal, além de importante fonte de nitrogênio para os enterócitos.

Newsholme & Carrie (1994) sugeriram que as altas taxas de metabolismo da glutamina nos enterócitos podem ser resultado da necessidade de substrato para a síntese de ácidos nucléicos. Por isso foi argumentado que a glutamina é importante para os enterócitos, tanto como combustível quanto como substrato.

Embora seja considerado um aminoácido não essencial, estudos recentes demonstram que o estoque de glutamina endógena e a capacidade de síntese podem não ser suficientes para suprir as necessidades do organismo durante longos períodos de estresse, estados hipercatabólicos e hipermetabólicos ou durante jejum prolongado (BOZA et al., 2000; CLAEYSSENS et al., 2000).

O estresse que os leitões são submetidos no período pós-desmame, ou pintainhos no trajeto prolongado até os aviários, faz com que haja uma redução na ingestão de alimento e, os estoques de glutamina sejam reduzidos, podendo levar a uma atrofia da mucosa intestinal (CALDARA et al., 2011). Segundo Pluske et al. (1997), a atrofia das vilosidades após a desmama é causada por aumento na taxa de perda celular ou redução na taxa de renovação celular.

Sob condições normais, o intestino delgado perde quantidades significativas de proteína por dia, na forma de células esfoliadas e enzimas secretadas (FERRARIS & DIAMOND, 1997). De acordo com Goodlad et al. (1988), em mamíferos, a privação de alimento, afeta rapidamente a anatomia do intestino delgado pela dramática redução no *turnover* celular.

Outro fator importante é a metodologia empregada para avaliar a influência da glutamina sobre o epitélio intestinal. O tempo de renovação do epitélio intestinal é normalmente avaliado por meio de metodologias, que

se utiliza de marcação de células e acompanhamento de seu processo de migração ao longo do eixo criptaviloso até que sejam extrusadas. Desta forma, havendo a reutilização de carbono tecidual, o tempo de renovação deste elemento no tecido em questão, será superior ao esperado para o tempo de renovação do epitélio intestinal encontrado em literatura (CALDARA et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A glutamina é de fundamental importância no organismo animal. Está presente em diversas rotas metabólicas essenciais para a vida, de maneira que, é um aminoácido essencial para a vida, embora classificada como não essencial dieteticamente, sua inclusão na dieta deve ser considerada, principalmente em situações adversas que comprometam a homeostasia do organismo.

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.
- BARTELL, S. M. AND BATAL, A. B. 2007. The effect of supplemental glutamine on growth performance, development of the gastrointestinal tract, and humoral immune response of broilers. **Poult Sci**, v. 86, p. 1940-1947.
- BLIKSLAGER, A.T.; RHOADS, J. M.; BRISTOL, D. G.; ROBERTS, M. C., AND ARGENZIO, R. A. 1999. Glutamine and transforming growth factor- α stimulate extracellular regulated protein kinase and enhance recovery of villous surface area in porcine ischemic-injured intestine. **Surgery** 125:186-194.
- BOZA, J. J.; MAIRE, J. C.; BOVETTO et al. 2000. Plasma glutamine response to enteral administration of glutamine in human volunteers (free glutamine versus protein-bound glutamine). **Nutrition**, v.16, p.1037-1042.
- CALDARA, F. R.; DUCATTI, C.; BERTO, D. A.; DENADAI, J. C. et al. 2010. Glutamina e turnover do carbono da mucosa intestinal de leitões desmamados. **Rev Bras Zootec**, v. 39, n. 12, p. 2664-2669.
- CLAEYSSENS, S.; BOUTELOUP-DEMANGE, C.; GACHON, P. et al. 2000. Effect of enteral glutamine on leucine, phenylalanine and glutamine metabolism in hypercortisolemic subjects. **Am. J. Physiol**, v. 278, p. E817-E824.

- CREAMER, B.; SHORTER, R. G.; BAMFORD J. 1961. The turnover and shedding of epithelial cells. Part II. The shedding in the small intestine. **Gut**, 117-118.
- CURI R. 2000. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. 261p.
- DENIEL, N.; MARION-LETELLIER, R. et al. 2007. Glutamine regulates the human epithelial intestinal HCT-8 cell proteome under apoptotic conditions. **Mol Cell Proteomics**; 6: 1671-1679.
- DENIRO, M. J.; EPSTEIN, S. 1978. Influence of diet on the distribution of carbon isotopes in animals. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 42, p. 495-506.
- DIBNER, J. J. AND KNIGHT. C. D. 1999. Early feeding and gut health in hatchlings. *Int. Hatchery Practice* 14(1). **Positive Action Publications**, Ltd., Middlesex, NJ.
- EVANS, M.; JONES, D. AND ZIEGLER, T. 2003. Glutamine prevents cytokine induced apoptosis in human colonic epithelial cells. **J Nutr**. 133: 3065-3071.
- FERRARIS, R. P. AND DIAMOND, J. 1997. Regulation of intestinal sugar transport. **Physiological Reviews**, v. 77, p. 257-302.
- 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.
- 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.
- FISHER DA SILVA, A. V. 2001. **Efeitos da restrição alimentar precoce e da glutamina no desempenho e na mucosa intestinal em frangos**. Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias- UNESP, 77p. Tese (Doutorado em Produção Animal) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.
- GOODLAD, R. A.; PLUMB, J. A.; WRIGHT, N. A. 1988. Epithelial cell proliferation and intestinal absorptive function during starvation and refeeding in the rat. **Clinical Science**, v. 74, p. 301-306.
- HAUSSINGER, D.; LANG, F. AND GEROK, W. Regulation of cell function by cellular hydration state. **Am. J. Physiol**. 267: E343-E355.
- HOBSON, K. A.; CLARK, R. G. 1992. Assessing avian diets using stable isotopes I: turnover of ¹³C in tissues. **The Condor**, v. 94, p. 181-188.
- KENNEDY, B. V.; KROUSE, H. R. 1990. Isotope fractionation by plants and animals: implications for nutrition research. **Can J Physiol Pharm**, v. 68, p. 960-972.
- KHAN, J., Y. LIBOSHI, L. CUI, M. WASA, K. SANDO, Y. TAKAGI, AND A. OKADA. 1999. Alanine-Glutamine supplemented parenteral nutrition increase luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. **J. Parenter. Enteral. Nutr**. 23:24-31.
- LEBLOND, C. P. & STEVENS, C. E. 1948. The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. **Anatomical Record** 100, 357.
- LI ZH; WANG DH AND DONG M. 2007. Effect of parenteral glutamine supplementation in premature infants. **Chin Med J**. 2007; 120:140-4.
- LOBLEY, G.E.; HOSKIN, S. O. AND MCNEIL, C. J. 2001. Glutamine in animal science and production. **J. Nutr**. 131:255S-2531S.
- 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, SANTIN, E.; FISCHER DA SILVA, A. V.; BRUNO L. D. G.; BOLELI, I. C. AND MACARI, M. 2000. Desenvolvimento do trato gastrointestinal de embriões oriundos de matrizes pesadas de 30 e 60 semanas de idade. **Rev. Bras. Cienc. Avic**, b; 2: 141-148.
- MAIORKA, A. et al. 2004. Broiler breeder age and dietary energy level on performance and pâncreas lipase trypsin activities of 7-days old chicks. **IJPS**. v. 3, p. 234 – 237, 2004.
- 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.
- MURAKAMI, A. E. et al. 2007. Supplementation of glutamine and vitamin E on the morphometry of intestinal mucosa em broiler chickens. **Poult Sci**, v. 86, p. 488-495.

- NEWSHOLME, E. A. AND CARRIE, A. L. 1994. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. **Gut**, v. 35, p. S13-S17.
- PIERZYNOWSKI, S.G.; VALVERDE, P.J.L.; HOMMEL-HANSEN, T. et al. 2001. Glutamine in gut metabolism. In: PIVA A.; BACHLUSEN, K.E.; LINDBERG, J.E. (Eds). **Gut environment of pigs**. Nottingham: Nottingham University Press, p. 43-62.
- PLUSKE, J. R.; HAMPSON, D. J.; WILLIAMS, I. H. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. **Livest Prod Sci**, v. 51, p. 215-236.
- REEDS, P & BURRIN, D. 2001. Glutamine and the bowel. **J Nutr**, 131 (supl 9): 2505-2508.
- RENNIE M. J.; BOWTELL, J. L.; BRUCE, M.; KHOGALI, S. E. O. 2001. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. **J. Nutr.** 131:2488S-90S.
- RHOADS, D. C.; ARGENZIO, R. A.; CHEN, W. et al. 1997. L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates mitogen-activated protein kinases. **Am. J. Physiol**, v. 272, p. G943-G953.
- ROGERO, M. M. AND TIRAPEGUI, J. O. 2003. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. **J. Metab. Nutr**, 7:106-17.
- ROTH, E.; OEHLER, R.; MANHAR, N. et al. 2002. .Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. **Nutrition**, 18: 217-221.
- 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.
- SAKAMOTO, M. I. 2009. **Desempenho, desenvolvimento e atividade enzimática da mucosa intestinal de frangos de corte alimentados com dietas suplementadas com glutamina e nucleotídeos**. (Tese de doutorado). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74131/tde-09022010-085037/>
- SAKAMOTO, M. I.; FARIA, D. E.; NAKAGI, V. S. et al. 2011. Utilização da glutamina, associada ao ácido glutâmico, sobre o desenvolvimento e a atividade enzimática em frangos de corte. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.63, n. 4, p. 962-972.
- SINGLETON, K. D.; BECKEY, V. E.; WISCHMEYER, P. E. 2005. Glutamine prevents activation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. **Schock**, 24:583-9.
- 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 AND WU, G. 2008. Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation. **J. Nutr.** 138:1025-1032.
- WU, G.1998. Intestinal mucosal amino acid catabolism. **J. Nutr.** 128:1249-1252.
- YI, G. F.; ALLEE, G. L.; KNIGHT, C. D. et al. 2005. Impact of Glutamine and Oasis Hatchling Supplement on Growth Performance, Small Intestinal Morphology, and Immune Response of Broilers Vaccinated and Challenged with *Eimeria maxima*. **Poult Sci**, 84:283-293.
- ZAVARIZE, K.C; SARTORI, J.R.; PELÍCIA, V.C. et al. 2011. Glutamina e nucleotídeos na dieta de frangos de corte criados no sistema alternativo. **Arch. Zootec.**, v. 60, n. 232, p. 914.