

Avaliação do tratamento da sepse com glutamina via enteral em ratos

Evaluation of sepsis treatment with enteral glutamine in rats

ISADORA MOSCARDINI FABIANI¹; SÉRGIO LUIZ ROCHA, TCBC-PR¹.

R E S U M O

Objetivo: analisar a influência da glutamina nas alterações morfo-histológicas observadas em íleo, pulmão, rim e fígado de ratos *Wistar* submetidos à sepse. **Métodos:** a sepse foi induzida por meio de ligadura e punção do ceco. Os animais foram divididos em dois grupos: grupo A, controle, com cinco animais, e grupo B, experimento, com dez animais que utilizaram previamente glutamina por dois dias por via enteral. Na análise histológica, classificou-se as lesões de acordo com um escore cujo valor atribuído dependia da gravidade da lesão e do órgão acometido. A somatória dos valores atribuídos a cada animal resultou em sua nota final. No íleo, avaliaram-se as vilosidades; no fígado, esteatose microgoticular; no pulmão, pneumonite intersticial; e no rim, vacuolização dos túbulos contorcidos proximais. **Resultados:** a lise celular e a destruição das vilosidades no íleo do grupo controle foram mais intensas em relação aos animais que receberam glutamina. No rim, verificou-se vacuolização mais acentuada dos túbulos contorcidos proximais no grupo controle em relação aos animais que receberam glutamina. Tanto a esteatose microgoticular como a pneumonite intersticial mostraram-se semelhantes em ambos os grupos. **Conclusão:** o uso de glutamina via enteral previamente à sepse na dose de 0,5 g/kg/dia preservou de maneira significativa a estrutura histológica do intestino delgado e os rins em ratos.

Descritores: Sepse. Glutamina. Peritonite. Ratos.

INTRODUÇÃO

A sepse é a principal responsável pela morte de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva mundialmente¹. O aumento de sua incidência e morbimortalidade se dá justamente pelo avanço do diagnóstico e terapêutica da medicina, que permite o tratamento de pacientes cada vez mais graves². Em 1991, o *American College of Chest Physician* e a *Society of Critical Care Medicine* estabeleceram definições para o diagnóstico da resposta inflamatória à infecção. Tais conceitos, além de permitir que pesquisadores comparassem resultados, facilitavam um diagnóstico precoce, bem como, a determinação do prognóstico e tratamento adequados para cada paciente^{2,3}.

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é uma reação generalizada do organismo a agentes não necessariamente infecciosos, tais como trauma, isquemia, queimaduras, hemorragia entre outros. A sepse, por sua vez, é a SIRS ocasionada por infecção, sendo que esta pode ser apenas presumida. Um agravamento do quadro de sepse ocasionando disfunção orgânica ou hipoperfusão tecidual é definido como sepse grave. O choque séptico, por fim, é a sepse concomitante à hipotensão arterial sistêmica, a qual permanece, mesmo após

ressuscitação volêmica, necessitando de drogas vasoativas para manter uma PAM > 90 mmHg⁴.

Para simular os sinais e resultados laboratoriais de sepse em humanos, é utilizada uma série de modelos animais⁵. A indução de sepse pode ser feita pela administração endovenosa ou intraperitoneal da bactéria viva ou componentes microbianos, ou por modelos de lesão do intestino com consequente liberação de flora microbiana⁶. É importante ressaltar que roedores são, em geral, os animais de escolha para as avaliações pré-clínicas. Eles, entretanto, apresentam boa resistência à endotoxinas, acessos vasculares, volume sanguíneo limitados e uma fisiologia cardiocirculatória significativamente diferente da dos humanos⁵.

A resposta sistêmica na sepse é decorrente da ativação do sistema imune do organismo com a liberação de citocinas, sendo o TNF-alfa o principal mediador pró-inflamatório⁷. O processo inflamatório, por sua vez, leva a uma extensa liberação de glutamina de seu principal reservatório, o músculo esquelético. Embora sua síntese seja intensificada, verifica-se ainda assim uma depleção em sua concentração intracelular. Mesmo com a grande liberação desse aminoácido, não há aumento de sua concentração sérica, demonstrando sua alta captação pelos

1 - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Técnica Operatória, Curitiba, PR, Brasil.

demais órgãos, principalmente pelo fígado e por células do sistema imune. Ou seja, a disponibilidade de glutamina pode limitar atividades celulares essenciais⁸.

Estudos demonstraram que diversos tipos de células, tais como linfócitos, macrófagos e enterócitos, têm sua proliferação aumentada, bem como, uma melhor manutenção estrutural e fisiológica quando em meios de cultura contendo glutamina⁹. Ela é conhecida por modular a função imunológica celular e a produção de citocinas, de modo que, em estados críticos, sua deficiência está associada à resposta imunológica prejudicada e ao aumento da susceptibilidade à infecção, pois a liberação exacerbada de moléculas pró-inflamatórias resulta em aumento da permeabilidade intestinal¹⁰.

As células epiteliais do intestino têm sua proliferação, migração, diferenciação e apoptose afetados pelo estado nutricional do organismo. A glutamina atua como agente trófico para enterócitos, mantém a integridade da mucosa e, com isso, diminui a chance de quebra da barreira intestinal¹⁰. Assim, ela previne a translocação bacteriana, prevenindo a disseminação dos microrganismos^{7,9}. Com isso, evidencia-se que a administração da glutamina pode ser útil no tratamento da sepse, mas sua dose, meio e momento de administração ainda não estão definidos.

O objetivo do presente estudo é analisar a resposta da sepse tratada com glutamina enteral, no período pré-sepse, induzida pela ligadura e punção do ceco, por meio da avaliação das alterações histológicas intestinais, renais, hepáticas e pulmonares.

MÉTODOS

O presente estudo teve como base o projeto "Intervenções Terapêuticas na Sepse Experimental" do Prof. Dr. Sérgio Luiz Rocha. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da PUCPR e foi aprovado em 2014, sob o Protocolo 893A.

Foram utilizados 15 ratos *Wistar* com peso entre 250 e 350 gramas. Os animais foram alocados em dois grupos de estudo: Grupo A controle (n=5) submetido à sepse por ligadura e punção do ceco (LPC), e grupo B - experimento (n=10) ao qual foi ofertado 0,5g/kg/dia de Resource Glutamine, em pó, 48 horas antes da indução da sepse provocada também por LPC. Antes dos procedi-

mentos, os animais foram anestesiados, por via intraperitoneal, com soluções de cloridrato de cetamina (80ml/kg) e xilasina a 2% (10ml/kg). Após a indução anestésica, foi realizada tricotomia da região operatória e a fixação do animal em decúbito dorsal na mesa operatória. Efetuada a antisepsia da pele com solução de polivinilpirrolidona (PVPI), iniciou-se a laparotomia de 3cm na linha mediana. Após exposição do ceco foi realizada a ordenha das fezes, ligadura com fio de algodão 3-0 a 1cm da válvula íleocecal, sem causar oclusão do trânsito intestinal e efetuadas duas punções transfixantes com agulha 40x12 mm. Logo após, o ceco foi recolocado na cavidade abdominal e a incisão abdominal suturada com seda 3-0. Decorridas 48 horas, foi realizada a eutanásia com a administração de Thiopental Sódico, 1g via intraperitoneal, na dose de 180mg/kg, até que o animal tivesse parada cardiorrespiratória. Em seguida, foram retirados pulmão direito, rim direito, fígado e íleo proximal e distal para posterior análise histológica. A análise histológica dos órgãos foi feita através da coloração de hematoxilina-eosina (HE).

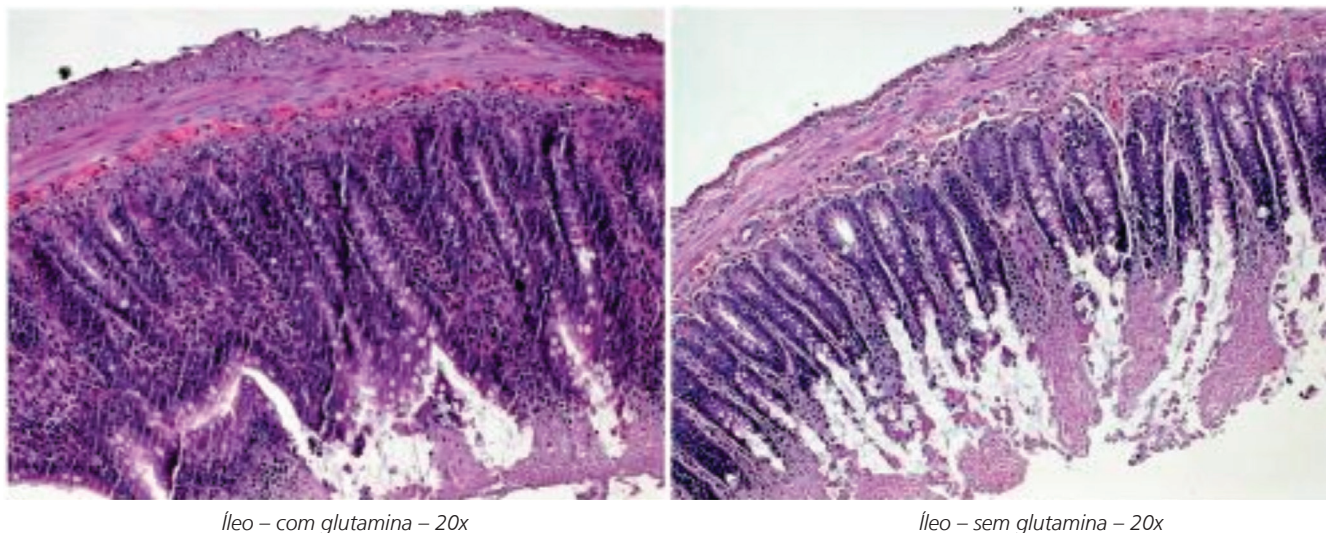
Para posterior bioestatística, classificou-se as lesões de acordo com um escore no qual foi atribuído valor 0 às lesões ausentes; valor 1 às lesões discretas; e valor 2 às acentuadas. As lesões no íleo foram multiplicadas por 3, as lesões nos rins por 2 e as lesões no pulmão e no fígado por 1. No íleo foram avaliados sinais de hipóxia, no fígado esteatose microgoticular, no pulmão pneumonite intersticial e no rim a vacuolização dos túbulos contorcidos proximais. A somatória de todos os valores atribuídos a cada animal resultou em sua nota final.

Para a nota total do animal utilizou-se a seguinte fórmula: Órgão X Gravidade da Lesão = Valor da Lesão; Somatório dos Valores das Lesões = Nota do Animal. Os resultados das notas totais de cada animal foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Para a comparação dos grupos em relação ao escore final (nota), foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valor de $p < 0,05$ indicava significância estatística.

RESULTADOS

Na avaliação histológica, verificou-se que a lesão celular e a destruição das vilosidades no íleo do grupo controle foram significativamente mais intensas em com-

Figura 1. Análise histológica do íleo.



paração aos animais que receberam suplementação com glutamina previamente (Figura 1). Dentre os demais órgãos observados, o rim apresentou a segunda maior diferença entre os grupos. Verificou-se vacuolização dos túbulos contorcidos proximais significativamente mais acentuada no grupo controle em relação aos animais que receberam glutamina (Figura 2). No fígado, a esteatose microgoticular e, nos pulmões, a pneumonite intersticial observadas mostraram-se semelhantes entre os grupos. Com essas observações foi possível atribuir notas a cada um dos animais levando em consideração os órgãos nos quais foi verificada maior diferença entre os grupos e a gravidade das respectivas lesões encontradas (Tabela 1).

Como, durante a pesquisa, um animal do grupo controle e um animal do grupo experimento morre-

ram, chegou-se às notas finais, apresentadas na tabela 2, com o grupo experimento demonstrando claramente notas mais baixas. Na análise bioestatística pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney testou-se a hipótese nula, de que os resultados da nota são iguais nos dois grupos, versus a hipótese alternativa, de resultados diferentes. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula ($p=0,008$). Sendo assim, podemos afirmar que existe diferença significativa entre os grupos controle e experimento em relação à nota.

DISCUSSÃO

O modelo utilizado para a indução de sepse no presente estudo foi a ligadura e punção de ceco,

Figura 2. Análise histológica do rim.

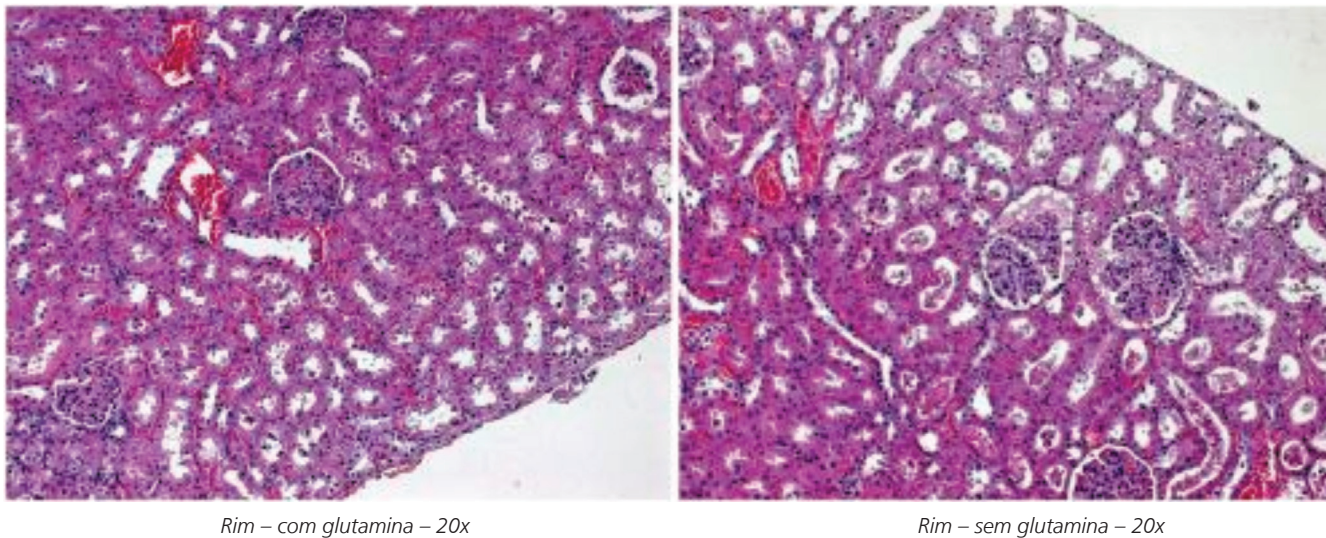


Tabela 1. Valores das lesões de acordo com o órgão acometido e o grau observado.

Local da lesão / Grau de lesão	Íleo (3)	Rim (2)	Fígado (1)	Pulmão (1)
Ausente (0)	0	0	0	0
Discreta (1)	3	2	1	1
Acentuada (2)	6	4	2	2

vastamente utilizado no estudo da sepse, uma vez que apresenta como principal vantagem sua rápida realização e baixo custo. Como a sepse é ocasionada por meio de um procedimento cirúrgico, não há necessidade de fazer cultura ou contagem de bactérias para provocar a sepse. Além disso, tal modelo representa a contaminação por flora mista, apresentando importante semelhança com casos de apendicites e diverticulites perforadas. A principal desvantagem desse método é a dificuldade de controle da intensidade do quadro séptico causado. Em estudos que utilizam roedores pequenos, tal problema pode ser solucionado buscando uma amostragem com maior peso⁵.

Outra questão a ser levantada a respeito dos modelos de indução de sepse é que a história natural observada em animais de laboratório frequentemente será distinta da apresentada por humanos. Nestes, a principal causa de mortalidade decorrente de sepse é a disfunção de múltiplos órgãos, enquanto que em modelos animais a morte pode ocorrer nas primeiras 6-12 horas, podendo não corresponder de fato a desfechos observados clinicamente. Além disso, os agentes a serem pesquisados, em geral, são administrados previamente ou logo após a ocorrência da indução da sepse, condição dificilmente aplicável na clínica diária⁵.

A glutamina é um aminoácido não essencial e tem papel fundamental na biossíntese de metabólitos celulares (nucleotídeos, glutadiona e NAD⁺), os quais estimulam a proliferação celular¹¹. Ela é um fator limitante para produção de proteínas necessárias à resposta inflamatória e é imprescindível à síntese da glutadiona (molécula antioxidante)¹². Quando um organismo é acometido por sepse, o metabolismo da glutamina em cada órgão é alterado, de modo que ocorra intensa liberação de glutamina do músculo esquelético e dos pulmões. O intestino, curiosamente, passa a absorvê-la cada vez menos, enquanto o fígado e o sistema imune tornam-se seus principais consumidores¹³.

A glutamina tem ação central nas células do sistema imune, representando uma precursora de nucleotídeos e outras moléculas e contribuindo para a modulação da função de macrófagos e leucócitos por meio da redução da concentração de citocinas¹³.

Esse aminoácido é um elemento chave para a proliferação das células epiteliais intestinais e pode ser uma substância essencial para a homeostase intestinal durante estados catabólicos. Demonstrou-se que enterócitos depletados de glutamina atrofiam gradualmente e ocorre ainda a diminuição da proliferação epitelial. Caso esses enterócitos tenham seus níveis de glutamina reestabelecidos, ocorre a sinalização da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTORC), de modo a retomar a proliferação e regeneração da mucosa afetada¹⁴.

O mTORC é um mediador chave na união do metabolismo da glutamina e da ativação da célula intestinal. É um mecanismo que assegura o crescimento celular apenas em momento adequado, ou seja, quando a célula tiver ao seu dispor todos os nutrientes necessários¹⁵. Ele promove crescimento em resposta à presença de nutrientes (aminoácidos e nitrogênio), que levam à ativação do mTORC na superfície dos lisossomos. Recentemente, descobriu-se que a comunicação entre os níveis de aminoácidos e o mTORC é feita por meio de um complexo denominado Complexo Npr2. Quando há disponibilidade de nutrientes, o mTORC é ativado, de modo que a glutamina possa ser utilizada para a biossíntese. Em casos de depleção de nutrientes o mTORC permanece inativo¹¹.

Além de sua função imune, a glutamina é a fonte preferencial energética dos enterócitos e sua depleção acaba por acometer a celularidade da mucosa intestinal, contribuindo para alterações na função de barreira do epitélio digestivo de modo a predispor a translocação bacteriana e, conseqüentemente a sepse. Desse modo, a suplementação deste aminoácido pode interferir nos seguintes processos: 1) aumentar a síntese de glutadiona, potencializando as defesas antioxidantes; 2) manter

Tabela 2. Notas finais de cada animal.

Grupo Controle		Grupo Experimento	
Número do rato	Nota	Número do rato	Nota
10	12	3	4
11	9	4	7
12	12	5	7
16	Morreu	6	10
17	12	7	7
		8	Morreu
		9	7
		13	7
		14	9
		15	7

a integridade da mucosa intestinal, uma vez que é uma importante fonte energética para os enterócitos; 3) intensificar a síntese de proteínas da resposta inflamatória, atenuando o processo inflamatório, e 4) preservar a função imune, servindo de fonte energética para linfócitos e precursores de citocinas¹².

As descobertas a respeito das funções regulatórias e da contribuição da glutamina para o organismo em situações de estresse tornam-se cada vez mais frequentes. Para pacientes sépticos, a maioria dos estudos envolve o uso de glutamina parenteral na forma de dipeptídeo (por ser mais solúvel e mais estável). Quando a glutamina é administrada via enteral os benefícios observados não são os mesmos. Isso se deve ao metabolismo de primeira passagem no enterócito e no fígado, nos quais serve como fonte de energia ou precursora de outros aminoácidos. Por isso, o modo de administração pode ser decisivo na obtenção de efeitos sistêmicos. No presente estudo foi utilizada a via enteral justamente por esta apresentar uma ação mais direcionada para a mucosa intestinal, permitindo assim, avaliar histologicamente sua eficácia e sua ação em relação a translocação bacteriana¹⁶.

Embora os efeitos antioxidantes observados pela via parenteral não sejam claramente demonstrados em seu uso via enteral, os efeitos tróficos intestinais desta justificam seu uso em pacientes graves queimados e politraumatizados, uma vez que diminui a incidência de

bacteremia, mas seu uso para pacientes sépticos ainda é discutível. A dose recomendada de glutamina para tais pacientes pelo Conselho Federal de Medicina é de 0,3 a 0,5 g/Kg/dia de glutamina suplementar divididos em duas ou três doses. Estudos recentes, entretanto, sugerem que melhores efeitos podem ser alcançados com doses maiores, de 0,5 a 0,7 g/kg/dia¹⁷. Como a glutamina enteral é segura e melhora a tolerância gastrointestinal, optou-se, em nosso estudo, pela utilização de 0,5g/kg/dia, dose que mostra maior eficácia para ações tróficas intestinais, avaliação que nosso estudo visava, e ainda apresenta segurança.

Um estudo randomizado publicado no *New England Journal of Medicine*, em 2013, causou uma série de dúvidas no uso da glutamina e ainda a associou a um aumento da mortalidade de pacientes críticos com falência múltipla de órgãos. Os próprios autores apontam como possível causa desses resultados o uso de uma alta dosagem de glutamina, 30g por dia, maior do que a máxima já utilizada em estudos até então¹⁸.

Na análise histológica dos animais avaliados em nosso estudo, foram encontrados níveis de lesões diferentes entre o grupo que recebeu glutamina e o grupo controle. A sepse é associada a anormalidades na oxigenação tecidual, que podem surgir devido à distribuição inadequada de oxigênio em níveis microrregionais. Isso tende a ocasionar lesão tecidual e, posteriormente, disfunção orgânica¹⁹.

Observou-se no intestino delgado dos animais do presente estudo morfologia sugestiva de lesões isquêmicas precoces, que se mostrava mais acentuada nos animais que não receberam glutamina. A sepse e o choque séptico ocasionam uma diminuição significativa da resistência vascular sistêmica e uma redistribuição do fluxo sanguíneo para fora da circulação esplâncica comprometendo a mucosa, o que, em associação ao estado hipermetabólico característico da sepse, torna as vilosidades do intestino delgado o principal alvo da lesão isquêmica. Devido à hipoperfusão da região ocorre ainda a depleção na extração e utilização dos nutrientes, principalmente aminoácidos, como a glutamina. Esta se encontra reduzida em quadros de sepse ou de endotoxemia, podendo causar alterações metabólicas locais e contribuir para a atrofia da mucosa. Verificou-se ainda que ocorrem, também, mudanças na densidade de hemácias, bem como, em sua velocidade média de passagem pelos capilares, agravando o desenvolvimento de áreas de hipóxia e injúria celular¹⁹.

Os rins foram os órgãos nos quais se demonstrou a segunda maior variação de comprometimento tecidual entre os grupos. Neles, foi observada a vacuolização do túbulo contornado proximal. Embora inúmeros estudos já tenham sido propostos para tentar elucidar a indução da lesão renal aguda pela sepse, o seu mecanismo exato ainda não foi esclarecido. Dentre as possibilidades destacam-se: vasodilatação, que induz hipoperfusão glomerular, inflamação, lesões oxidativas e disfunção tubular. O que se sabe é que isquemia e reperfusão tecidual renal representam a principal causa de lesão renal aguda na sepse, que resulta de um rebaixamento dos níveis de oxigênio, induzindo à apoptose, dano às células epiteliais tubulares, e à necrose tubular, caso o quadro se prolongue. Pinto *et al.*²⁰, ao avaliarem histologicamente rins de ratos adultos submetidos à indução de sepse pelo método de ligadura e punção de ceco, revelaram edema, infiltrado inflamatório intersticial difuso, células tubulares achata- das com dilatação do lúmen e membrana basal desnuda na região cortical. Assim, concluiu-se que a lesão renal aguda ocasionada pela sepse é resultante de uma associação de vasoconstrição renal de origem hemodinâmica e inflamatória caracterizada por lesão do endotélio e disfunção hemodinâmica, aumento dos mediadores inflamatórios e da geração de espécies reativas de oxigênio por células tubulares.

Sinais vitais e outros padrões dinâmicos não foram avaliados no presente estudo. Contudo, verificou-se que a suplementação prévia de glutamina via enteral ameniza as lesões observadas histologicamente nas vilosidades do intestino delgado e no córtex renal em animais induzidos à sepse.

São necessários ainda estudos para a definição da melhor dose a ser utilizada via enteral e se esta é, de fato, benéfica em termos de mortalidade, uma vez que os animais foram sacrificados não permitindo tal comparação. Há ainda muito a se elucidar a respeito dos mecanismos causadores e dos possíveis tratamentos para sepse^{12,18,19}.

Concluímos que ratos que receberam glutamina via enteral por 48 horas e, a seguir, foram submetidos à sepse por ligadura e punção do ceco apresentaram significativa preservação da estrutura da parede intestinal e do rim. Nos pulmões e fígado não houve diferença significativa.

Concluímos que ratos que receberam glutamina via enteral por 48 horas e, a seguir, foram submetidos à sepse por ligadura e punção do ceco apresentaram significativa preservação da estrutura da parede intestinal e do rim. Nos pulmões e fígado não houve diferença significativa.

ABSTRACT

Objective: to analyze the influence of glutamine on morphological and histological changes observed in the ileum, lung, kidney and liver of Wistar rats subjected to sepsis. **Methods:** we induced sepsis by cecal ligature and puncture. We divided the animals in two groups: group A, control, with five animals, and group B, experience, with ten animals that received enteral glutamine two days before sepsis induction. We used histological analysis to rank the injury according to a score dependent on the injury severity and the affected organ. The sum of values assigned to each animal resulted in a final grade. We assessed the villi in the ileum, microgoticular steatosis in the liver, interstitial pneumonitis in the lungs, and vacuolation of the proximal convoluted tubules in the kidneys. **Results:** cell lysis and destruction of the villi of the ileum were more intense in the control group when compared with animals receiving glutamine. In the kidney, we found more pronounced vacuolization in the proximal convoluted tubules in the control group compared with animals receiving glutamine. Both microgoticular steatosis and interstitial pneumonitis were similar between groups. **Conclusion:** administration of enteral glutamine prior to sepsis preserved the histological structure.

Keywords: Sepsis. Glutamine. Peritonitis. Rats.

REFERÊNCIAS

1. Andrade J, Júnior LS, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
2. Carvalho PRA, Trotta EA. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(Suppl 2):S195-S204.
3. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Rev Ass Med Bras*. 1999;45(1):86-92.
4. Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Valesco IT. *Emergências clínicas: abordagem prática*. 8ª ed. São Paulo: Manole; 2013.
5. Garrido AG, Figueiredo LFP, Silva MR. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cirúrgica Bras*. 2004;19(2):82-8.
6. Benjamim CF. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2001;34(1):18-26.
7. Kesici S, Turkmen UA, Kesici U, Altan A, Polat E. Effects of enteral and parenteral glutamine on intestinal mucosa and on levels of blood glutamine, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in an experimental sepsis model. *Saudi Med J*. 2012;33(3):262-71.
8. Karinch AM, Pan M, Lin CM, Strange R, Souba WW. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *J Nutr*. 2001;131(9):2535S-8S.
9. Cruzat VF, Petry ER, Tirapegui J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(5):392-7.
10. Santos RGC. A ação da glutamina no processo de translocação bacteriana em modelo experimental de obstrução intestinal em camundongos [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.
11. Laxman S, Sutter BM, Shi L, Tu BP. Npr2 regulates cellular utilization of glutamine for biosynthesis of nitrogen-containing metabolites through TORC1. *Sci Signal*. 2015;7(356):ra120.
12. Pacífico SL, Leite HP, Carvalho WB. A suplementação de glutamina é benéfica em crianças com doenças graves? *Rev Nutr*. 2005;18(1):95-104.
13. Garrett-Cox RG, Stefanutti G, Booth C, Klein NJ, Pierro A, Eaton S. Glutamine decreases inflammation in infant rat endotoxemia. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):523-9.
14. Moore SR, Guedes MM, Costa TB, Vallance J, Maier EA, Betz KJ, et al. Glutamine and alanyl-glutamine promote crypt expansion and mTOR signaling in murine enteroids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(10):G831-9.
15. Efeyan A, Zoncu R, Sabatini D. Amino acids and mTORC1: from lysosomes to disease. *Trends Mol Med*. 2012;18(9):524-33.
16. Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Instituto Latino Americano de Sepse. *Diretrizes clínicas na saúde suplementar. Sepse: nutrição*. São Paulo: AMB/ANS; 2011.
17. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; Associação Brasileira de Nutrologia. *Projeto diretrizes. Terapia nutricional no paciente grave*. São Paulo: AMB/CFM; 2011.
18. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1489-97.
19. Tramonte R, Carvalho ROM, Farias DC, Serafim JDM, Ortellado DK, d'Acampora AJ. Alterações da mucosa intestinal em ratos: estudo morfométrico em três diferentes tratamentos após indução experimental de sepse abdominal aguda. *Acta Cir Bras*. 2004;19(2):120-5.
20. Pinto CF, Watanabe M, da Fonseca CD, Ogata CI, Vattimo Mde F. [The sepsis as cause of acute kidney injury: an experimental model]. *Ver Esc Enferm USP*. 2012;46(spe):86-90. Portuguese.

Recebido em: 03/11/2016

Aceito para publicação em: 22/12/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Isadora Moscardini Fabiani

E-mail: isadoramf94@gmail.com