

IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA EFERVESCENTE EM IDOSOS PORTADORES DA SÍNDROME DA FRAGILIDADE INTERNADOS EM INSTITUIÇÕES DE LONGA PERMANÊNCIA NO PARANÁ. FASE II

Giovana Teixeira Paris (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Maria Angélica Raffaini Cóvas Pereira da Silva (Orientador), e-mail: marcpsilva@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

Saúde coletiva - Saúde pública

Palavras-chave: disfunções neuromusculares, resposta imune, perfil inflamatório.

Resumo: A Síndrome da Fragilidade (SF), caracterizada por disfunções neuromusculares e do metabolismo energético, e declínio da resposta imune, é uma das alterações fisiopatológicas mais comuns no idoso, especialmente naqueles de idade mais avançada. Sua incidência está relacionada a fatores nutricionais e psicossociais e, até o momento, não há tratamento medicamentoso ou nutricional que visam reverter, desacelerar ou amenizar o progressivo estabelecimento da Síndrome da Fragilidade. Neste contexto, a glutamina, em razão de suas propriedades imunoestimulante, antioxidante, ativadora da síntese de proteínas musculares, e precursora de neurotransmissores, apresenta o potencial de transformar-se em uma ferramenta que complemente outras medidas que visem auxiliar o paciente portador da SF. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com glutamina efervescente (GlnE) sobre o perfil inflamatório de idosos com SF. Para isso, trinta idosos convidados para participar deste estudo foram agrupados em dois grupos: placebo (PL) (n=15) e glutamina (GlnE) (n=15). O placebo (13 g de maltodextrina) ou a GlnE (13 g de glutamina efervescente) foram ingeridos uma vez por dia durante um período de 60 dias. Amostras de sangue periférico foram coletadas antes, 30 dias e 60 dias após o início da suplementação e foram utilizadas para dosagens laboratoriais convencionais e avaliação da concentração de citocinas. Os resultados obtidos não indicaram diferenças significativas nestes parâmetros quando o Grupo GlnE foi comparado ao grupo placebo. Mais estudos são necessários para determinar o envolvimento dessas citocinas na síndrome da fragilidade.

Introdução

O envelhecimento é um processo fisiológico natural que ocasiona mudanças, características novas para o ser humano, durante todo seu ciclo de vida (FHON et al 2012). Nesse contexto, o envelhecimento está associado a inúmeras patologias, entre elas, a doença neurodegenerativa. Dessas patologias/síndromes, emerge a fragilidade, termo usado para indicar a condição de indivíduos idosos que apresentam elevado risco de quedas, internação, incapacidade e morte (CERTO et al, 2016). A fragilidade está associada a diversas características tais como: diminuição da massa e da força

muscular, exaustão, alteração da marcha e do equilíbrio, anorexia, perda de peso progressiva, entre outros (FREITAS, 2014).

A glutamina é um aminoácido não-essencial, porém em algumas situações em que ocorre um intenso catabolismo, como trauma, septicemia, inflamações, queimadura, passa a ser considerado um aminoácido essencial (PADOVESE et al, 2002). Neste contexto, a glutamina, em razão de suas propriedades imunoestimulante, antioxidante, ativadora da síntese de proteínas musculares, e precursora de neurotransmissores, apresenta o potencial de transformar-se em uma ferramenta que complemente outras medidas que visem auxiliar o paciente portador da SF. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com glutamina efervescente (GlnE) sobre o perfil inflamatório de idosos com SF.

Materiais e métodos

Etapas 1 – Seleção dos pacientes: Foram selecionados 30 idosos clinicamente definidos como portadores da Síndrome da fragilidade, frequentadores de instituições de longa permanência, cadastradas no Conselho Municipal dos Direitos da Pessoa Idosa da Prefeitura do município de Maringá. Os critérios de inclusão foram: Idade acima 60 anos; concordância ou autorização de responsável para participar da pesquisa e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido; os critérios de exclusão foram: portadores do HIV; portadores de quadro infeccioso recente, doença neoplásica, autoimune ou inflamatória; uso de imunossupressores, antiinflamatórios não hormonais ou corticosteroides; portadores de doença hepática grave ou em estado terminal; presença de alterações laboratoriais (hemoglobina < 12 mg/dL, leucócitos > 15000/mL ou < 1500/mL, plaquetas < 100000/mL, PCR > 5 mg/dL, Clearance de creatinina < 30 mg/ml/min).

Etapas 2– Tratamento dos idosos com glutamina efervescente (Grupo GlnE-15 idosos), ou maltodextrina (Grupo placebo-15 idosos). Os idosos receberam sachês contendo GlnE (13 g/dia) ou maltodextrina (13 g/dia) por 60 dias.

Etapas 3 – Desenho experimental

Amostras de sangue [obtidas por punção venosa em tubos a vácuo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA 0,004%) como anticoagulante, e centrifugadas a 400 g durante 10 min e armazenadas em temperatura de -80°C] foram coletadas antes, 30 e 60 dias após o início da suplementação com GlnE ou maltodextrina.

Etapas 4 - Quantificação de citocinas inflamatórias

A quantificação das citocinas plasmáticas foi realizada utilizando kit de imunoensaio Human Cytokine Magnetic - PlexPanel produzido pela Invitrogen™, segundo técnica descrita pelo fabricante. Após preparação, as amostras foram submetidas à leitura na plataforma de imunoensaio Luminex - Magpix®.

Etapas 5 – Organização e Análise estatística dos resultados

Métodos estatísticos apropriados a este tipo de protocolo clínico foram empregados, seguindo orientações de estatístico do Programa de Pós Graduação em Bioestatística da UEM.

Etapa 6 – Relatório final e elaboração de artigo científico

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos em nosso estudo estão demonstrados na tabela 1. É bem estabelecido que o estado inflamatório, caracterizado por um aumento de citocinas pró inflamatórias como: IL-6, IL-1, TNF-alfa e IFN-gama entre outras, faz parte do processo de envelhecimento, estando relacionado diretamente com a idade. Em revisão bibliográfica realizada em 2018, Assis e cols. encontraram somente um estudo associando o aumento de marcadores inflamatórios à presença de anemia e da síndrome de fragilidade (Silva e cols, 2014). Adicionalmente, Felicio e cols. (2014), não evidenciaram correlação negativa entre mediadores inflamatórios e desempenho muscular ou físico em mulheres idosas. De acordo com os autores, esses resultados podem ser explicados pelo fato de os níveis de citocinas não atingirem o limiar necessário para influenciar o tecido muscular e a funcionalidade dos participantes do estudo. Como demonstrado em nossos resultados, não foram evidenciadas diferenças significativas entre os idosos tratados com a GlnE em comparação com os que receberam a Maltodextrina (grupo placebo), sugerindo que a glutamina não interfere no perfil inflamatório desses pacientes.

Tabela 1: Concentração plasmática de citocinas {pg/mL} em pacientes portadores da Síndrome da fragilidade, internados em Instituições de longa permanência no Paraná, que receberam Glutamina efervescente (GlnE) ou placebo. As dosagens foram realizadas antes do início (T0), 30 (T30) e 60 (T60) dias após o início da suplementação. Os dados estão apresentados como a média $\pm$ epm de 15 pacientes.

Citocinas	T0		T30		T60	
	GlnE	Placebo	GlnE	Placebo	GlnE	Placebo
IL-7 (pg/ml)	4,1 $\pm$ 1,1	3,3 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,9
IL-15 (pg/ml)	10,1 $\pm$ 3,9	6,8 $\pm$ 1,1	10,5 $\pm$ 4,0	5,9 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 2,2	4,9 $\pm$ 0,9
VEGF-alfa (pg/ml)	59,5 $\pm$ 24,3	41,9 $\pm$ 10,9	38,8 $\pm$ 7,6	36,8 $\pm$ 7,7	24,7 $\pm$ 6,3	33,6 $\pm$ 6,6
BLC/CXCL 13 (pg/ml)	162,2 $\pm$ 32,5	143,5 $\pm$ 15,3	175,5 $\pm$ 24,3	138,8 $\pm$ 9,8	134,1 $\pm$ 19,3	146,5 $\pm$ 18,0
EOTAXIN (pg/ml)	163,7 $\pm$ 20,0	178,8 $\pm$ 14,3	183,4 $\pm$ 19,1	180,1 $\pm$ 16,4	179,3 $\pm$ 24,6	179,3 $\pm$ 24,6
EOTAXIN 2 (pg/ml)	315,9 $\pm$ 72,5	313,9 $\pm$ 47,8	331,6 $\pm$ 87,5	276,4 $\pm$ 43,9	321,5 $\pm$ 124,4	279,7 $\pm$ 40,4
GRO-ALPHA (pg/ml)	2,9 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,6	5,6 $\pm$ 1,5	4,0 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,9	6,6 $\pm$ 2,5
HGF (pg/ml)	223,9 $\pm$ 23,5	238,3 $\pm$ 35,7	257,7 $\pm$ 35,1	216,6 $\pm$ 25,3	188,9 $\pm$ 22,3	207,1 $\pm$ 30,5
IFN-GAMA	13,3 $\pm$	6,0 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 3,2	3,5 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$

(pg/ml)	3,7					3,3
IL-1 BETA (pg/ml)	5,3 ± 0,6	5,2 ± 0,5	5,8 ± 0,9	7,5 ± 2,2	5,8 ± 0,4	4,9 ± 0,4
IL-2 (pg/ml)	22,0 ± 4,3	16,2 ± 1,3	24,1 ± 6,1	16,3 ± 1,1	18,4 ± 2,9	15,3 ± 0,9
IL-3 (pg/ml)	26,4 ± 13,7	17,0 ± 3,4	16,9 ± 3,7	14,0 ± 2,0	12,1 ± 2,2	12,6 ± 1,9
IL-9 (pg/ml)	38,96 ± 9,987	19,85 ± 4,568	37,11 ± 10,10	22,85 ± 4,211	34,72 ± 8,009	26,9 ± 8,0
IL-17 (pg/ml)	794 ± 149,7	459,3 ± 65,3	674,8 ± 114,8	516 ± 78,47	630 ± 117,4	544,2 ± 113,2
IL-18 (pg/ml)	29,1 ± 8,2	13,8 ± 3,0	23,6 ± 7,5	10,1 ± 1,5	15,7 ± 5,4	16,8 ± 4,1
IP-10 (pg/ml)	50,3 ± 8,6	56,7 ± 6,4	86,3 ± 31,2	60,5 ± 8,6	40,5 ± 6,3	62,2 ± 7,2
I-TAC (pg/ml)	87,5 ± 34,5	87 ± 7,5	74,8 ± 15,2	75,7 ± 10,8	44,9 ± 17,1	53,3 ± 10,4
MCP-1 (pg/ml)	120 ± 19,9	185 ± 33,8	117,3 ± 16,6	197 ± 30,9	103,8 ± 17,1	179,7 ± 29,0
MIF (pg/ml)	44,4 ± 4,2	51,7 ± 5,8	41,8 ± 3,1	39,6 ± 1,6	35,0 ± 2,5	38,2 ± 2,9
MIP-1 ALPHA (pg/ml)	55,7 ± 16,4	72,7 ± 13,5	56,6 ± 14,3	48,0 ± 10,5	15,9 ± 3,1	23,8 ± 6,8
MIP-3 ALPHA (pg/ml)	29,8 ± 5,2	25,2 ± 3,0	27,2 ± 4,6	20,5 ± 2,4	23,2 ± 3,6	25,2 ± 4,6
MMP-1 (pg/ml)	758 ± 168,3	611,6 ± 142,4	495,2 ± 104,0	443,4 ± 100,8	488,3 ± 92,7	580,5 ± 129,9
SCD40L (pg/ml)	105,1 ± 26,5	115,1 ± 17,1	76,4 ± 21,7	98,2 ± 13,3	52,6 ± 13,7	96,4 ± 19,6
SCF (pg/ml)	24,9 ± 4,6	16,9 ± 2,5	20,3 ± 3,7	17,5 ± 2,5	21,7 ± 5,0	22,0 ± 4,8
SDF1 (pg/ml)	91,8 ± 37,2	73,9 ± 16,0	88,7 ± 23,6	48,5 ± 6,3	84,3 ± 53,0	44,7 ± 6,8
TNF (pg/ml)	12,3 ± 3,3	9,4 ± 1,8	14,0 ± 3,9	11,6 ± 1,9	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,9

IL-7: Interleucina-7; IL-15: Interleucina-15; VEGF-alfa: Fator de crescimento do endotélio vascular; BCL/CXCL-13: Quimiotator de linfócitos B; EOTAXIN: Proteína quimiotática eosinofílica. EOTAXIN-2: Proteína quimiotática eosinofílica. GRO-ALPHA: Quimiocina ativadora de neutrófilos e atividade estimuladora do crescimento de melanoma. HGF: Fator de crescimento de hepatócitos. IFN-GAMA: Interferon-γ. IL-1 BETA: Interleucina pró-inflamatória. IL-2: Interleucina-2; IL-3: Interleucina-3; IL-9: Interleucina-9; IL-17: Interleucina-17; IL-18: Interleucina-18; IP-10: Proteína induzida por IFN-10. I-TAC: Quimiocina α de linfócito T induzida pelo Interferon; MCP-1: Proteína de quimioatração de monócitos; MIF: Fator inibidor da migração de macrófago. MIP-1 ALPHA: Proteína-1α inflamatória do macrófago; MIP-3-ALPHA: Proteína-3α inflamatória do macrófago; MMP-1: Matrix metaloproteinase1; SCD40L: Proteína Humana Recombinante CD40L Solúvel (TRAP); SCF: Fator de células-tronco humanas recombinantes; SDF1-ALPHA: fator 1α derivado de célula do estroma; TNF-ALPHA: Fator de necrose tumoral.

Conclusão

Os resultados obtidos na dosagem das citocinas plasmáticas em pacientes portadores da Síndrome da Fragilidade após suplementação com a Glutamina efervescente indicam que não houve diferenças significativas nestes parâmetros quando comparados ao grupo placebo. Mais estudos são necessários para determinar o envolvimento dessas citocinas na síndrome da fragilidade.

Agradecimentos

Apoio financeiro: UEM/CNPq e FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA

Referências

- ASSIS EPS, MACÊDO BG, OLIVEIRA HSC, REZENDE PPD, ANTUNES CMF. **Anemia e síndrome da fragilidade em idosos da comunidade: revisão sistemática.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2018; 21(2): 229-237
- FELICIO DC, PEREIRA DS, ASSUMPTÃO AM, JESUS- MORALEIDA FR, QUEIROZ BZ, SILVA JP, e cols. **Inflammatory mediators, muscle and functional performance of community-dwelling elderly women.** Arch Gerontol Geriatr. 2014;59(3):549-53.
- FHON, J.R.S; DINIZ, M.A; LEONARDO, K.C; KUSUMOTA, L; HAAS, V.J; RODRIGUES, R.A.P. Síndrome de fragilidade relacionada á incapacidade funcional no idoso. **Acta paulista de enfermagem**, v.25, n.4, 2012.
- CERTO, A; SANCHEZ, K; GALVÃO, A; FERNANDES, H. A síndrome da fragilidade nos idosos: revisão de literatura. **Actas de gerontologia**, v.2, n.1, p.1-11, 2016.
- FREITAS, A.M.P. **Efeito da suplementação com glutamina sobre a inflamação sistêmica e na composição corporal de idosos.** 2014. 133 p. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- PADOVESE, R; GAZZOLA, J; LIMA, M.R; CURI, R. Aplicações clinicas da glutamina. **Revista contexto saúde**, n.3, p.67-86, 2002.
- SILVA JC, MORAES ZV, SILVA C, MAZON SB, GUARIENTO ME, NERI AL, e cols. **Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: interpretations of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) study.** Arch Gerontol Geriatr. 2014;59(3):636-41.