

## **PAPEL NUTRICIONAL DOS GLUTAMATOS**

*Joel Faintuch*

### **1. INTRODUÇÃO**

O glutamato monossódico (MSG) é o sal sódico do ácido glutâmico, do qual se libera uma vez no interior do organismo. O ácido glutâmico, a exemplo da glutamina com a qual é relacionado, é um aminoácido de cinco carbonos não essencial presente em proteínas da dieta usual, assim como no plasma de crianças e adultos, como um integrante do aminograma normal.

O consumo do MSG é, usualmente, voluntário e com fins culinários, ou por vezes menos consciente em alimentos industrializados. O ácido glutâmico, por sua vez, comparece diariamente embutido em proteínas animais e vegetais de amplo consumo. Biologicamente, sua ingestão não é obrigatória, posto que, como outros aminoácidos não essenciais, pode ser sintetizado no fígado a partir de outras fontes. Não obstante, ao longo dos últimos 50 anos diversas funções nutricionais e metabólicas importantes foram associadas a esse composto, as quais serão passadas em revista neste capítulo (Tabela 5.1).

Tabela 5.1– Ações metabólicas do ácido glutâmico e glutamatos

<b>Principais ações metabólicas do ácido glutâmico e glutamatos</b>
Neoglicogênese
Síntese de proteína muscular
Balanço ácido-básico renal
Fonte de energia dos enterócitos
Ureagênese no gado
Produção de glutatona
Precursores de arginina (aminoácido imunomodulador)

## 2. SÍNTESE PROTEICA

Nas décadas de 1940 e 1950, logo após o término da II Guerra Mundial, Rose e colaboradores (Rose, 1968) subscreveram uma proposta revolucionária através de uma série de pesquisas. Nela postulou-se que alguns aminoácidos dietéticos eram imprescindíveis e, no seu conjunto, eram provavelmente suficientes para garantir a síntese proteica corporal. Todos os demais aminoácidos se comportariam como não essenciais.

Nasceram então os clássicos oito aminoácidos de Rose, que cerca de uma década mais tarde, serviram de substrato para a “dieta dos astronautas”. Essa dieta se metamorfoseou nas modernas misturas de preparações monoméricas e oligoméricas para suporte enteral, assim como para as soluções pioneiras de nutrição intravenosa, fundamentos da moderna alimentação parenteral (Faintuch, 1976).

Nas décadas seguintes, a experiência demonstrou que as ideias de Rose foram realmente notáveis e valiosas, especialmente para a época em que se realizaram, mesmo que incompletas. De fato, o conjunto de aminoácidos prioritários se enriqueceu de vários componentes semiessenciais, condicionalmente essenciais e recomendáveis para determinadas enfermidades e situações clínicas, pelo menos duplicando os oito protagonistas iniciais.

Além disso, percebeu-se que todos os aminoácidos não essenciais são, na realidade, desejáveis para uma reposição dietética balanceada e completa na maioria das circunstâncias. Prescindir deles, por exemplo do ácido glutâmico e da glutamina, provoca diversos inconvenientes (Tabela 5.2), sendo justificável apenas em determinados casos.

Tabela 5.2 – Vantagens da oferta de todos os aminoácidos não essenciais

Perfil mais fisiológico da alimentação
Aminograma plasmático mais próximo da normalidade
Menor custo metabólico para o fígado (desaminação, transaminação, transporte interórgãos de nitrogênio)

Sabe-se que o fígado é dotado de enzimas como desaminases, transaminases e outras capazes de elaborar todos os aminoácidos não essenciais a partir dos essenciais ou de outros substratos. Entretanto, não é menos verdadeiro que este é um processo consumidor de energia, sobrecarregando as vias metabólicas celulares. Além disso, por não ajustar-se ao padrão normal de ingestão alimentar, deve-se considerar a possibilidade de desequilíbrios nas concentrações de aminoácidos circulantes.

Ainda que os aminoácidos não essenciais pareçam ser mais consumidos no território visceral, especificamente no intestino, atingindo-se em alguns modelos mais de 90% de extração esplâncnica do glutamato, eles contribuem marcadamente para o equilíbrio do *pool* de aminoácidos e para a fabricação de proteínas no organismo (Van Goudoever *et al.*, 2006).

Nota-se que glutamatos estão envolvidos no anabolismo nitrogenado muscular e que, em doentes pulmonares crônicos com desnutrição e sarcopenia, há correlação entre teor de glutamatos séricos e massa corporal magra, concomitantemente a alterações dos aminoácidos de cadeia ramificada (Rutten *et al.*, 2006).

Essas verificações são compatíveis com dados anteriores da equipe sueca de Wernerman, de que em voluntários saudáveis, privados de alimentação, glutamato e alguns outros aminoácidos baixam proporcional e significativamente no interior da musculatura, retornando no mesmo ritmo com a retomada da alimentação (Hammarqvist *et al.*, 2005). Essas oscilações são opostas às concernentes aos aminoácidos de cadeia ramificada, os quais, na mesma situação, se elevam nas células musculares. A justificativa seria efluxo de glutamato e glutamina, já registrado em situações de trauma e sepse, contrastando com o catabolismo sem exportação dos aminoácidos de cadeia ramificada, que conseqüentemente tenderiam a se acumular (Hammarqvist *et al.*, 2005).

### 3. ABASTECIMENTO E REGULAÇÃO DO CICLO DE KREBS

O ciclo dos ácidos tricarbóxicos recebe acetil-CoA derivada dos carboidratos e de outros esqueletos carbônicos e gera CO<sub>2</sub> e energia. Embora teoricamente

autorregenerativo, na prática, para seu eficiente funcionamento, é necessário repor os intermediários aceptores de acetil-CoA. As moléculas mais apropriadas para essa finalidade são o próprio piruvato, glutamina/glutamato e alguns ácidos graxos, aminoácidos, além de corpos cetônicos de cinco carbonos. São as moléculas anapleróticas, em contraposição a algumas outras, catapleróticas, que depletam os intermediários do ciclo.

Na qualidade de agentes anapleróticos, os glutamatos asseguram uma eficiente oxidação aeróbia da glicose e produção de energia pelas mitocôndrias celulares, otimizando o desempenho celular. Sua contribuição, entretanto, não se limita a essa esfera. Os intermediários favorecem a neoglicogênese a partir de aminoácidos, lactato e piruvato, bem como a ureagênese, fenômenos importantes para a bioquímica corporal.

No cérebro, a anaplerose auxilia na remoção de excesso de nitrogênio em casos de hiperamoniemia; e há indícios de que nas células beta das ilhotas pancreáticas essas unidades químicas se envolveriam na produção de insulina.

A cataplerose, induzida em paralelo à anaplerose, não seria uma condição inteiramente negativa, posto que, concomitantemente, seria estimulada a exportação de NADPH e de acetil-coA, intermediários preciosos para outras reações metabólicas. Ressalte-se que a intervenção com glutamato nas síndromes isquêmicas coronarianas e outras é possivelmente mediada por suas propriedades anapleróticas (Brunengraber & Roe, 2006).

## 4. FUNÇÃO MITOCONDRIAL

As mitocôndrias são cito-organelas que durante o último século eram pouco mais lembradas que como sede da oxidação fosforilativa. Sua dimensão prática em nutrição e enfermidades era inexpressiva, ressalvadas raras mitocondriopatias hereditárias. Tampouco, em anos recentes, nenhuma clínica ou hospital passou a pesquisar ou avaliar rotineiramente disfunções celulares ou subcelulares nos pacientes.

Entretanto, tornou-se claro que as mitocôndrias desencadeiam fenômenos apreciáveis de agressão celular, contrariamente à sua proteção, e também comandam a morte celular (apoptose) em face de determinados estímulos nocivos.

Em que pesem os conhecimentos ainda limitados, os glutamatos não podem ser omitidos neste item, integrantes que são da família de carreadores mitocondriais (MCF) (Arco & Satrustegui, 2005). Os carreadores mitocondriais clássicos são, exclusivamente, os metabólitos, nucleotídeos e cofatores do ciclo

de ácidos tricarboxílicos e de outros ciclos da respiração celular; porém, outras moléculas, como os glutamatos, exercem um papel auxiliar nessa importante cadeia de transporte de elétrons e de geração de fosfatos de alta energia.

Informações atuais dão ciência de disfunção mitocondrial em entidades tão frequentes e graves como sepse, doenças cardiovasculares, choque, diabetes, hepatopatias, moléstias neurodegenerativas, quadros isquêmicos, hipóxicos e tóxicos (Muravchik & Levy, 2006).

O gatilho de tais transtornos seria uma perda de eficiência da oxidação fosforilativa, levando a menor fornecimento de energia e dano, principalmente, das células com requerimentos energéticos elevados. Outra consequência, ligada também ao mau desempenho das enzimas de oxidação celular, seria o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (radicais livres), que já ocorrem em mitocôndrias sadias e se fabricariam em maior quantidade nas organelas enfermas. O excesso desses radicais e sua contrapartida, o consumo de glutathiona intracelular, são mecanismos sabidamente precipitantes da apoptose ou morte celular.

Existem reações protetoras em face de tais agressões, notadamente a elaboração das proteínas do choque térmico, cujo papel citoprotetor e antiapoptótico tem sido constantemente valorizado. A hipóxia, espécies reativas de oxigênio, choque, toxinas e citoquinas são todos indutores de proteínas do choque térmico, porém o resultado efetivo pode não ser suficiente para prevenir a morte mitocondrial (mitoptose) ou celular (apoptose) (Muravchik & Levy, 2006).

Distintos atributos dos glutamatos seriam úteis neste fenômeno de disfunção mitocondrial, hoje julgado crucial na sepse e na falência de múltiplos órgãos (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Interfaces entre glutamatos e função mitocondrial

Mecanismo	Efeito benéfico
Síntese de glutathiona e remoção de radicais livres	Prevenção da mitoptose e apoptose
Aumento da produção de proteínas, no choque térmico	Prevenção da mitoptose e apoptose
Atenuação da produção de citoquinas	Prevenção da mitoptose e apoptose

## 5. TROFISMO INTESTINAL E CITOPROTEÇÃO

O intestino é um órgão vital sob mais de um aspecto. Sua capacidade de absorção é única e insubstituível, mediada por intenso trabalho celular lastreado em constante proliferação, migração, diferenciação e apoptose. Estima-se que de três em três dias o epitélio intestinal se renove – um ritmo frenético de troca

próprio de um órgão de choque, de uma verdadeira sentinela do organismo. A dimensão desse fenômeno é ainda maior do que se poderia imaginar, diante da superlativa área de contato com o meio exterior, ou pelo menos, com os alimentos e antígenos deglutidos desse meio – equivalente a de uma quadra oficial de tênis, quando se soma as superfícies celulares e subcelulares (borda em escova).

Não menos decisivo é seu trabalho de reconhecimento antigênico e defesa imunológica, na qualidade de maior estrutura imune do organismo. Um dos desdobramentos dessa característica é a interação com a flora bacteriana, estabelecendo um equilíbrio saudável e sustentável entre atividade comensal e capacidade invasiva e toxinogênica desses micróbios.

A premissa subjacente a todas essas rubricas é o trofismo intestinal, no qual determinados nutrientes, com ênfase na glutamina e glutamatos, não podem deixar de ser frisados. Com efeito, a glutamina é o principal combustível energético da mucosa do intestino delgado e o segundo do colo, sendo que os glutamatos reúnem várias de suas qualidades. Nesse sentido, é admitido que a maior parcela do MSG captado na alimentação é metabolizada localmente, exercendo seus efeitos energéticos no intestino delgado.

Vários protocolos têm sido desenhados, no sentido de averiguar o papel intestinal da glutamina *versus* outros nutrientes potencialmente vantajosos, como glutamato, arginina, nucleotídeos e outros (Ziegler *et al.*, 2003; Tuhacek *et al.*, 2004). A glutamina se sai honrosamente em todas as circunstâncias; porém, está bem demonstrado que, na ausência desta, e desde que não ocorra carência da enzima glutamina sintetase, constituinte usual da mucosa, o glutamato não se inferioriza perante aquele derivado (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Influência da glutamina sobre o trofismo intestinal (Ziegler *et al.*, 2003)

---

Proliferação e diferenciação do epitélio
Produção de glutatona
Elevação do fluxo esplâncnico
Maior absorção dos nutrientes intraluminares
Aumento da defesa imunológica e menor agressão e translocação bacteriana
Atenuação das citoquinas pró-inflamatórias
Maior produção de proteínas do choque térmico

---

Em modelos experimentais, a oxidação do glutamato no intestino é superior à da glicose e da própria glutamina, chegando a representar 95% da dose ingerida. Seu direcionamento acentuado para a síntese de glutatona também

chama a atenção, prestando-se, igualmente, como substrato para a biossíntese de arginina e prolina.

Vale ressaltar que a síntese mais eficiente de glutathione não se traduz apenas em impacto positivo para o combate sistêmico de radicais livres. Ela antagoniza diretamente a ação destes no epitélio intestinal, abrindo caminho à proliferação e integridade da mucosa, assegurando ainda a fluidez do muco secretado (Ziegler *et al.*, 2003).

## 6. APOPTOSE INTESTINAL

A morte celular programada é um fenômeno absolutamente fisiológico, com duração geneticamente programada para cada tecido, embora traduza, em muitas eventualidades, as consequências de lesões patológicas. Em condições fisiológicas, representa uma ferramenta ordeira para supressão de células infectadas, defeituosas ou envelhecidas. Seu aumento pode configurar uma perda da viabilidade do tecido, sucedendo também nas transformações malignas, como uma tentativa de eliminar também esses elementos indesejáveis.

Durante muito tempo, postulava-se como um fenômeno eminentemente do núcleo celular, na medida em que enzimas lá situadas que digerem DNA, as nucleases, previamente ativadas por enzimas proteolíticas, as caspases, dariam início à fragmentação dos cromossomas e, subsequentemente, ao colapso e destruição de toda a célula. Hoje, sabe-se que as mitocôndrias estão profundamente associadas a essa reação.

A glutamina retarda a apoptose na mucosa intestinal. Isso tem sido caracterizado seguidamente em contextos de ataque da mucosa por citocinas e outros agentes (Ziegler *et al.*, 2003; Neu & Li, 2007; Evans *et al.*, 2005), comprovando um desempenho positivo no tocante à regeneração das células danificadas.

## 7. SEPSE

A sepsé é uma entidade frequente e multivariada, reconhecendo diferentes agentes agressivos e mecanismos fisiopatológicos. Disfunções da oxidação celular, do fluxo de aminoácidos e do *turnover* proteico, comprometendo tanto a síntese como a degradação nitrogenada, além da disfunção mitocondrial já registrada, são reconhecidas de há muito.

O glutamato, juntamente com a taurina e o aspartato, parece reduzir-se sincronicamente no plasma em pacientes com trauma e sepsé, porém não no interior dos neutrófilos. Uma das justificativas seria o consumo de glutamato para

a síntese de taurina, bem como para atendimento de necessidades oxidativas, prioritárias para a defesa antibacteriana neste contexto (Engel *et al.*, 2006).

## 8. CORAÇÃO ISQUÊMICO

Tanto o glutamato como a glutamina são benéficos para a função cardíaca e para as condições hemodinâmicas após o estresse da isquemia e reperfusão, tal como sucede nas coronariopatias isquêmicas, intervenções cirúrgicas e infarto do miocárdio (Stottrup *et al.*, 2006). O efeito cardioprotetor se acompanha experimentalmente de elevação do glicogênio miocárdio.

Tais achados se coadunam com efeitos anti-isquêmicos do glutamato em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Efeitos iguais ou superiores são observados com a glutamina, sendo que a via de atuação postulada é a melhora do metabolismo dos carboidratos, com disponibilidade e captação da glicose mais eficientes (Svedjeholm *et al.*, 1996; Kristiansen *et al.*, 2003).

Mesmo em doses supra-fisiológicas, o glutamato e a glutamina não se mostram cardiotoxícos, e contribuem para uma evolução positiva através de diversos possíveis mecanismos (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Respostas metabólicas potencialmente cardioprotetoras

---

Reforço ao ciclo de Krebs (anaplerose)

Fornecimento de glutamato e piruvato para formação de alfa-cetoglutarato e alanina

Melhor utilização da glicose

Reoxidação da adenina dinucleotídeo (NAD) pela via do malatoaspartato

Proteção contra acúmulo de espécies reativas de oxigênio

Aumento da síntese de glicogênio cardíaco

---

Fonte: Stottrup *et al.*, 2006.

## 9. CÉREBRO

Desde a década de 1950 se suspeitava que o glutamato atuasse como neurotransmissor. Entretanto, somente na década de 1980 (Fonnum, 1984) tornou-se claro que este era o principal neurotransmissor excitatório. Ao mesmo tempo, configura-se como precursor do ácido gama-aminobutírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório.

Não obstante, seus efeitos não se esgotam na mediação do impulso nervoso e na modulação das atividades cerebrais, embora essas sejam atividades de



elevada hierarquia. Como medida de sua importância, sabe-se que a biossíntese *de novo* do glutamato cerebral (Figura 5.1) consubstancia-se em cerca de 20% dos requerimentos calóricos do sistema nervoso central.

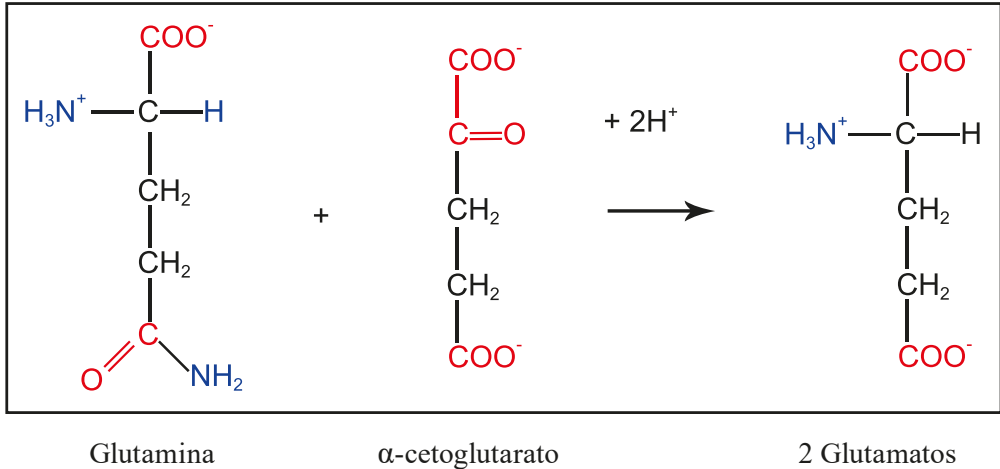


Figura 5.1 – Síntese do glutamato a partir do α-cetoglutarato  
 Fonte: figura preparada pelo autor.

## 10. APRENDIZADO

O fenômeno de cristalização em longo prazo de informações absorvidas pelo sistema nervoso, base do processo de aprendizado e resultante, em última análise, de uma síntese proteica, está fortemente subordinado aos glutamatos. Estudos experimentais, e, somente esses, posto que investigações desta natureza em humanos são não somente inviáveis como até antiéticas, apontam para liberação de glutamato, tanto na etapa de treinamento quanto nos períodos subsequentes de perenização da mensagem (Hertz, 2006).

## 11. NEUROTRANSMISSÃO

O glutamato e a glutamina exercem numerosos papéis no cérebro, seja de estimulação, de depressão (através de GABA), de transmissão e regulação dos impulsos nervosos, mediante transportadores vesiculares especializados nos astrócitos, como ainda por liberação no modelo de neurotransmissores comuns, ou ainda por interferência em diversos outros processos. Dessa forma, em paralelo com um desempenho típico de neurotransmissor por parte dos glutamatos

e do GABA, outros impactos regulatórios sobre a fisiologia do sistema nervoso central os convertem em peças centrais para esse compartimento (Hertz, 2006; Waagepetersen *et al.*, 2005).

## 12. NEUROTROFISMO

O fenômeno da neurogênese não se reveste de suma importância apenas nos estágios embrionários da evolução, prosseguindo na idade adulta, a despeito de mais de um século de convicções e afirmações em contrário. De fato, demonstram-se, no adulto, células-tronco neurais nas zonas subventricular e subgranular do giro dentado hipocampal dentre outras regiões (Schlett, 2006), capazes de se diferenciar em neurônios de várias naturezas. Em face de estímulos nosológicos, isquêmicos ou traumáticos como os dos acidentes vasculares cerebrais, epilepsia e outras agressões, existe o potencial de regeneração tecidual a partir de tais matrizes, embora ainda se conheça pouco os mecanismos envolvidos ou como influenciá-los.

Um dos avanços recentes diz respeito ao glutamato. Células embrionárias neurais estão rodeadas de altas concentrações desse aminoácido no meio extracelular e, mediante um estímulo não sináptico, tal composto parece interferir na divisão dessas células progenitoras, seja através de ativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos ou metabotrópicos, ou ainda modulando a ação de células de vizinhança e de distintos estímulos neurais.

Essas descobertas abrem perspectivas promissoras para a manipulação de glutamatos cerebrais nas situações de enfermidade ou lesão, nas quais a restauração da integridade tecidual se revele prioritária (Schlett, 2006).

## 13. NEOGLICOGÊNESE

Os glutamatos, a exemplo de alguns outros aminoácidos glucogênicos, convertem-se facilmente, no fígado, em glicose, através do fenômeno da neoglicogênese. Embora taxada de potencialmente nociva nos pacientes sépticos e traumatizados, por depletar as proteínas corporais, a neoglicogênese é, na realidade, um processo fisiológico vantajoso e essencial à vida, tornando-se nocivo somente quando inapropriado ou exacerbado.

De fato, o padrão de alimentação dos humanos sadios, à semelhança daquele dos animais, não é nem deveria ser contínuo. Nesse sentido, são inevitáveis as oscilações no aporte de carboidratos e na taxa de glicemia, fenômeno esse que

poderia ameaçar a função de órgãos sensíveis dependentes de um fluxo contínuo de glicose, em particular o sistema nervoso central e periférico.

É a neoglicogênese que assegura a manutenção de uma glicemia estável no período interdigestivo, e em especial no pós-absortivo ou noturno, onde tipicamente o organismo permanece 12 h sem aporte energético. Graças aos sistemas enzimáticos especializados da glândula hepática, como o ciclo de Cori e outros, há uma eficiente geração de glicose endógena para atendimento das exigências energéticas de órgãos consumidores exclusivos, bem como para a prevenção da cetoacidose do jejum.

## **14. BIOSÍNTESE DE MACROMOLÉCULAS**

A glicose é indispensável também para a síntese de fosfatos de alta energia, armazenadores da força motriz e do desempenho químico celular (ATP, NADPH), participando ainda da síntese de macromoléculas como fosfolípides e ácidos nucleicos (DNA, RNA). Mediante a neoglicogênese, os glutamatos previnem possíveis interrupções nesse processo.

### **14. 1. Interações entre glutamato e glutamina**

A glutamina é o aminoácido mais presente nos fluidos extracelulares, com concentração plasmática da ordem de 0,7 mMol/L, ao passo que o ácido glutâmico está, aqui, fracamente representado, em proporção dezenas de vezes menor (20 uMol/L). No interior das células, graças à ubiquidade da enzima glutaminase, grande parte da glutamina é convertida em glutamato, que passa a ser o aminoácido intracelular mais comum (2-20 mMol/L).

É amplamente comentado que os glutamatos não penetram facilmente no espaço intracelular, devido à sua carga elétrica fortemente ácida e à dificuldade de transporte transmembrana. Apenas ao nível da barreira hemoliquórica, graças à existência de receptores específicos glutaminérgicos, tal captação ocorreria diretamente para o encéfalo, porém, de forma altamente regrada e controlada.

Não obstante essa internalização dificultada, evidências clínicas são compatíveis com um papel não negligenciável desta molécula em vários contextos. O glutamato pode ser direcionado para a síntese de glutamina (Figura 5.2), em crianças e adultos, especialmente se precursores de carbono, como o alfa-cetoglutarato e outros aminoácidos, são administrados simultaneamente (Parimi & Kalhan, 2007).

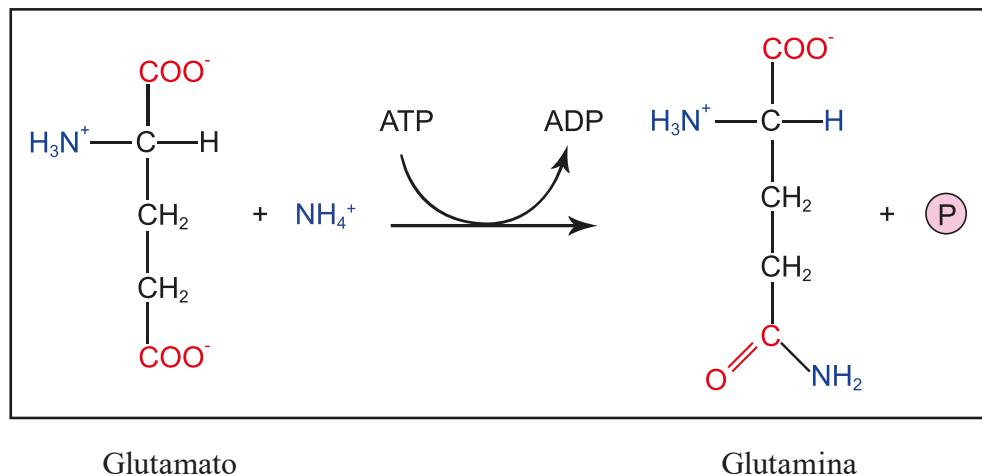


Figura 5.2 – Síntese da glutamina a partir do glutamato

Fonte: figura preparada pelo autor.

O papel da glutamina como nutriente trófico intestinal na prevenção da translocação bacteriana, como imunoestimulador na sepse, trauma e perioperatório, bem como na estimulação da síntese proteica, encontra-se consolidado por revisões sistemáticas e meta-análises.

Note-se que, à semelhança da glutamina, registram-se diferenças nos efeitos desses aminoácidos conforme a via de administração, seja oral ou parenteral, com impacto mais significativo sobre o epitélio intestinal e repercussões sistêmicas menos evidentes no primeiro caso, *versus* um perfil oposto na segunda hipótese. Tal se deve à compartimentalização da fisiologia desses aminoácidos, com destinações preferenciais ora para o segmento esplâncnico, ora para a grande circulação (Parimi & Kalhan, 2007).

## 15. COMBATE AOS RADICAIS LIVRES

A glutathiona (GSH) é o principal antioxidante do meio intracelular e o mais abundante “tiol” de baixa massa molecular do organismo, desempenhando tarefas cruciais na defesa antioxidante. Os “tiois”, como é sabido, são compostos sulfurados dotados do radical –SH e de grande eficiência na captura de espécies de oxigênio e outros agentes oxidantes. A glutathiona mostra-se ainda mais relevante por formar um sistema reversível dinâmico GSH/GSSG (glutathiona reduzida/oxidada), passível de consumo e regeneração, na dependência das flutuações e demandas do metabolismo.

Quimicamente, a glutatona é um tripéptido (gama-glutamil-cisteinil-glicina) construído, como o nome assinala, pelo glutamato, cisteína e glicina. Dos três aminoácidos referidos, o mais limitante costuma ser a cisteína, porém o glutamato merece destaque também e sua administração é útil para a síntese da molécula. Efetivamente, esse benefício é postulado com reposições usuais de ácido glutâmico e glutamatos, dentro dos padrões de consumo de alimentos usuais.

No rato, MSG em doses maciças, superiores às observadas em consumo humano, tem sido associado com aumento paradoxal do estresse oxidativo, possivelmente por elevar acentuadamente a ingestão alimentar, induzindo alguns componentes da síndrome metabólica, inclusive com anormalidades enzimáticas hepáticas. A adição de fibras neutraliza tal intercorrência, reforçando a hipótese de que se constitui numa resposta aberrante decorrente de consumo dietético não fisiológico e mal balanceado (Farombi & Onyema, 2006; Diniz *et al.*, 2005). Essa complicação nunca foi registrada em humanos.

## 16. EIXO ENTERO-CEREBRAL

É sabido que após uma refeição saudável, sente-se sonolência e menor disposição para qualquer trabalho, seja físico ou intelectual. Da mesma forma, a fome leva a certo grau de agitação e ansiedade, o que também afeta a capacidade psicomotora. Entretanto, essas pontes entre o trato digestivo e a atividade do sistema nervoso central sempre foram consideradas indiretas, subordinadas à taxa glicêmica ou ao aumento do pH arterial após o almoço (alcalose pós-prandial).

Pesquisas recentes indicam a existência de receptores gustativos no trato gastrointestinal, inclusive para o glutamato. A descoberta contradiz o preceito de que a gastronomia é um fenômeno estritamente oral, uma vez que, após a transposição da faringe, não há diferenças entre os sabores dos alimentos. Também foi demonstrado que a ingestão de MSG estimula localmente neurônios entéricos, que através do nervo vago atingem e ativam diferentes áreas do córtex cerebral e núcleos da base.

É claro que o cérebro monitora tudo o que passa pelas vísceras. Além disso, o glutamato é um sinalizador fisiológico para este eixo, possivelmente envolvido na regulação energética, dada a presença de receptores específicos e vias de transmissão desenvolvidas para o seu sinal (Kondoh *et al.*, 2009).

## 17. INTERFACE COM MEDIADORES BIOLÓGICOS GASOSOS

Na década de 1980, foram descobertas as funções do óxido nítrico (NO) no organismo. Um gás produzido por determinadas células, que promovia poderosos efeitos fisiológicos em outras células, principalmente relaxamento endotelial e vasodilatação (Ignarro & Gruetter, 1980; Ignarro *et al.*, 1980; Furchgott & Zawadzki, 1980). Esse mediador incomum causou grande sensação e foi citado, em 1992, pela revista *Science* como a molécula do ano (Koshland, 1992). Atualmente, vários outros gases com características comparáveis, mas atuando em outros territórios e funções, foram mapeados, em especial o sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) e o monóxido de carbono (CO).

O denominador comum dessa família é sua produção a partir de vários aminoácidos da dieta, um dos quais é o glutamato. Seu espectro de ação é amplo: vasodilatação, relaxamento da musculatura lisa, regulação hemodinâmica, neurotransmissão, citoproteção e estimulação imunológica. Isso acrescenta outra confirmação do papel dos aminoácidos da dieta e do glutamato, não apenas no estado nutricional, mas também no desempenho de células e funções relevantes (Wu, 2010).

## 18. REGULAÇÃO DO APETITE E BALANÇO ENERGÉTICO

Um dos temas recorrentes no uso dietético do MSG é o seu impacto na ingestão calórica. Se o maior prazer na alimentação é um objetivo racional e desejável, a hiperfagia poderia ser uma repercussão adversa. Essa hipótese já foi abordada na literatura especializada.

Duas pesquisas recentes indicam a grande segurança no uso de MSG em diferentes contextos. Tomoe *et al.* (2009) adicionaram 0,5% de MSG à dieta padrão de idosos em instituições de acolhimento, por um período de três meses. Não houve alteração na ingestão de calorias ou de proteínas; no entanto, o comportamento dos comensais sentados à mesa era mais dinâmico e positivo. Foi interessante notar que, mesmo sem um aumento significativo no balanço calórico-proteico, um dos marcadores nutricionais relacionados à albumina aumentou, indicando um pequeno benefício nutricional.

O estudo de curto prazo de Carter *et al.* (2011) segue a mesma linha e complementa os resultados anteriores. Mulheres jovens e saudáveis foram submetidas a quatro sessões dietéticas, nas quais foram oferecidas quatro preparações de caldo de carne. Dois deles foram enriquecidos com MSG, na dose máxima de 2,4 g/dia. Novamente, o impacto sobre o total de calorias e proteínas das

participantes foi neutro. No entanto, demonstrou-se que, no intervalo das refeições, as mulheres do grupo do MSG sentiam menos fome ou vontade de petiscar (comer um pouco) do que as dos outros grupos, o que confirmou a maior satisfação com o caldo utilizado, sem qualquer ruptura do equilíbrio energético.

## 19. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os glutamatos são componentes naturais, sadios e valiosos da alimentação. Ademais de suas propriedades nutricionais não essenciais, porém de grande pertinência para a síntese proteica, agem como sinalizadores e mediadores de grande número de transformações metabólicas, algumas de inusitada relevância. A segurança e mesmo a conveniência de seu consumo rotineiro são embasadas por numerosos estudos, cabendo eventual questão apenas para o emprego de doses aberrantes, suprafisiológicas e capazes de comprometer acentuadamente o aminograma plasmático, que, além disso, se revelariam potencialmente deletérias para virtualmente todo e qualquer nutriente, seja ele aminoácido ou de outra natureza.

Newsholme *et al.* (2003) julgam a glutamina e os glutamatos tão básicos e convenientes para múltiplos órgãos e sistemas que, na sua ótica, apenas a glicose ocupa uma posição fisiológica tão central.

## 20. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARCO, A. D. & SATRUSTEGUI, J. “New mitochondrial carriers: an overview”. *Cell Mol Life Sci.* 62: 2204-2227, 2005.
- BRUNENGRABER, H. & ROE, C. R. “Anaplerotic molecules: current and future”. *J Inherit Metab Dis.* 29: 327-331, 2006.
- CARTER, B. E. *et al.* “Supplementing chicken broth with monosodium glutamate reduces hunger and desire to snack but does not affect energy intake in women”. *Br J Nutr.* 106: 1441-1448, 2011.
- DINIZ, Y. S. *et al.* “Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats”. *Nutrition.* 21: 49-55, 2005.
- ENGEL, J. M. *et al.* “Relationship of taurine and other amino acids in plasma and in neutrophils of septic trauma patients”. *Amino Acids.* 30: 87-94, 2006.

EVANS, M. E.; JONES, D. P. & ZIEGLER, T. R. “Glutamine inhibits cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells via the pyrimidine pathway”. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 289: G388-396, 2005.

FAINTUCH, J. “Bases para a utilização parenteral de aminoácidos”. In: FAINTUCH, J. *et al.* *Alimentação parenteral prolongada.* São Paulo, Manole, 1976, pp. 43-57.

FAROMBI, E. O. & ONYEMA, O. O. “Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin”. *Hum Exp Toxicol.* 25: 251-259, 2006.

FONNUM, F. “Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain”. *J Neurochem.* 42: 1-11, 1984.

FURCHGOTT, R. F. & ZAWADZKI, J. V. “The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine”. *Nature* 288: 373-376, 1980.

HAMMARQVIST, F. *et al.* “Free amino acid and glutathione concentrations in muscle during short-term starvation and refeeding”. *Clin Nutr.* 24: 236-243, 2005.

HERTZ, L. “Glutamate, a neurotransmitter-and so much more. A synopsis of Wierzba III”. *Neurochem Int.* 48:416-425, 2006.

IGNARRO, L. J. & GRUETTER, C.A.”Requirement of thiols for activation of coronary arterial guanylyl cyclase by glyceryl trinitrate and sodium nitrite: possible involvement of S-nitrosothiols”. *Biochim Biophys Acta* 631: 221-231, 1980.

IGNARRO, L. J. *et al.* “Guanylyl cyclase activation by nitroprusside and nitrosoguanidine is related to formation of S-nitrosothiol intermediates”. *Biochem Biophys Res Commun* 94: 93-100, 1980.

KONDOH, T.; MALICK, H. N. & TORII, K. “Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis”. *Am J Clin Nutr.* 90: 832S-837S, 2009.

KOSHLAND, D. E. “The molecule of the year”. *Science.* 258: 1861, 1992.

KRISTIANSEN, S. B. *et al.* “Effects of L-glutamate supplementation mimic effects of fasting in the ischemic heart”. *APMIS Suppl.* 3: 117-121, 2003.



- MURAVCHIK, S. & LEVY, R. J. “Clinical implications of mitochondrial dysfunction”. *Anesthesiol.* 105: 809-837, 2006.
- NEU, J. & LI, N. “Pathophysiology of glutamine and glutamate metabolism in premature infants”. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 10: 75-79, 2007.
- NEWSHOLME, P. *et al.* “Glutamine and glutamate as vital metabolites”. *Braz J Med Biol Res.* 36: 153-163, 2003.
- PARIMI, P. S. & KALHAN, S. C. “Glutamine supplementation in the newborn infant”. *Semin Fetal Neonatal Med.* 12: 19-25, 2007.
- ROSE, W. C. “The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man”. *A.J.P.H.* 58(11): 2020-2027, 1968.
- RUTTEN, E. P. *et al.* “Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease”. *Am J Clin Nutr.* 86: 829-834, 2006.
- SCHLETT, K. “Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis”. *Curr Top Med Chem.* 6: 949-960, 2006.
- STOTTRUP, N. B.; KRISTIANSEN, S. B. & LOFGREN, B. “L-glutamate and glutamine improve haemodynamic function and restore myocardial glycogen content during postischaemic reperfusion: A radioactive tracer study in the rat isolated heart”. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33: 1099-1103, 2006.
- SVEDJEHOLM, R. *et al.* “Metabolic and hemodynamic effects of intravenous glutamate infusion early after coronary operations”. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112: 1468-1477, 1996.
- TOMOE, M. *et al.* “Clinical trial of glutamate for the improvement of nutrition and health in the elderly”. *Ann N Y Acad Sci.* 1170: 82-86, 2009.
- TUHACEK, L. M. *et al.* “Substitutes for glutamine in proliferation of rat intestinal epithelial cells”. *Nutrition.* 20: 292-297, 2004.
- VAN GOUDOEVER, J. B. *et al.* “Intestinal amino acid metabolism in neonates”. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 58: 95-102, 2006.
- WAAGEPETERSEN, H. S. *et al.* “Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons”. *Neurochem Int.* 47: 92-102, 2005.

WU, G. “Functional amino acids in growth, reproduction and health”. *Adv Nutr (Bethesda)*. 1: 31-37, 2010.

ZIEGLER, T. R. *et al.* “Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair and barrier function”. *Ann Rev Nutr*. 23: 229-261, 2003.