

Terapia Nutricional e Uso de Glutamina, Citrulina, Arginina e Probióticos na Síndrome do Intestino Curto

Nutritional Therapy and the Use of Glutamine, Citrulline, Arginine and Probiotics in Short Bowel Syndrome

Ivone Freires de Oliveira Costa^{a*}; Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho^a;
Martha Teresa Siqueira Marques Melo^a; Betânia de Jesus e Silva Almendra Freitas^a

^aUniversidade Federal do Piauí, Piauí, Brasil.

*E-mail: ivonefreirescosta@yahoo.com.br

Recebido: 24 de maio de 2011; Aceito: 20 de dezembro de 2011.

Resumo

A síndrome do intestino curto é uma afecção do trato gastrointestinal que acomete gravemente o indivíduo. Esse estudo teve como objetivo explorar aspectos relacionados à terapia nutricional e o uso de nutrientes específicos, especialmente glutamina, citrulina, arginina, e também probióticos. As manifestações clínicas e nutricionais contribuem para perda importante da estrutura e funcionalidade intestinal, que apontam para necessidade de mais atenção sobre o desenvolvimento de distúrbios na absorção de alguns nutrientes. De tal modo, com o iminente impacto nutricional, devem ser instituídas condutas diferenciadas, objetivando melhora no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. O fornecimento de nutrientes específicos (glutamina, citrulina, arginina) e uso de probióticos, podem aperfeiçoar o tratamento. Portanto, pela interferência na qualidade de vida advinda das intercorrências dessa afecção, esse trabalho objetiva descrever exposições da literatura vigente sobre o uso de glutamina, citrulina, arginina e probióticos na SIC.

Palavras-chave: Síndrome do Intestino Curto. Glutamina. Citrulina. Arginina.

Abstract

The short bowel syndrome is a condition of the gastrointestinal tract that attacks the individual severely. This study aimed to explore aspects related to nutritional therapy and the use of specific nutrients, specially glutamine, citrulline, arginine, and also probiotics. Clinical and nutritional manifestations contribute to important loss of intestinal structure and functionality, which points to the necessity of more attention on the development of disorders in the absorption of some nutrients. This way, before the imminent nutritional impact, different behavior should be instituted, aiming at the improvement of prognoses and the patients' quality of life. The provision of specific nutrients (glutamine, citrulline, arginine) and the use of probiotics can improve the treatment. Therefore, for the interference in the quality of life which comes from the interurrences of this condition, this study aims to describe exposures of the current literature on the use of glutamine, citrulline, arginine and probiotics in the Short Bowel Syndrome (SBS).

Keywords: Short Bowel Syndrome. Glutamine. Citrulline. Arginine.

1 Introdução

A Síndrome do Intestino Curto (SIC) é uma afecção caracterizada pela má absorção crônica de nutrientes que resulta em diarreia, perdas fecais de proteína, gordura e redução do peso corporal, podendo levar a morte por desnutrição¹. Denomina-se SIC porque advém de grandes ressecções, em torno de 70 a 75% de segmentos intestinais² e quando associado à ressecção da região ileocecal ou no cólon, aumenta a gravidade do quadro³.

A SIC é manifestada principalmente em indivíduos com menos de 200 cm de intestino delgado funcionante⁴ e cursa com diarreia profusa e aquosa, perda de peso, desidratação, desnutrição, esteatorréia e má absorção de nutrientes em geral, são sinais e sintomas evidenciados principalmente no pós-operatório imediato e intensificados quando existe oferta de nutrientes via oral ou enteral⁵.

A incidência da SIC é de destaque principalmente nos países desenvolvidos. Na Europa e nos EUA, a afecção está presente em aproximadamente 12,7 e 120 indivíduos por um

milhão de habitantes ao ano, respectivamente. No Canadá, há cerca de quatro crianças com essa doença por um milhão de habitantes ao ano. Contudo, o Brasil, não dispõe ainda de dados estatísticos que possam demonstrar real incidência⁶.

O prognóstico da SIC depende da extensão e localização da ressecção intestinal, da idade do paciente na época do ocorrido, da presença do cólon e da válvula íleocecal e do estado de funcionalidade e adaptação do intestino residual^{7,8}.

Considerando que os estudos no Brasil sobre a SIC ainda são escassos, esse trabalho visou explorar aspectos relacionados à terapia nutricional e o uso de nutrientes específicos, especialmente glutamina, citrulina, arginina, e também probióticos.

2 Desenvolvimento

Para essa revisão realizou-se consulta a base de dados do PubMed, utilizando-se as seguintes palavras-chave, síndrome do intestino curto; glutamina; citrulina; arginina e probióticos. Selecionando-se artigos publicados no período de 1994 a 2008.

2.1 Alterações metabólicas e nutricionais

As mudanças metabólicas em pacientes com SIC relacionam-se diretamente com a área, com a quantidade de intestino ressecado e com a presença e extensão da doença no intestino remanescente⁹. As ressecções proximais são capazes de provocar déficits na síntese dos hormônios, gastrina, colecistoquinina e secretina, e também déficits na absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis, particularmente a vitamina D, contribuindo assim para deficiência de cálcio^{6,10}.

A ressecção na porção duodenal associa-se com má absorção de cálcio, magnésio, fósforo, ferro e ácido fólico, a qual repercute em osteopenia e anemias. Em paralelo, a exclusão do duodeno também pode evoluir para disfunções nas secreções biliares e pancreáticas, acelerando o processo disabsortivo⁹.

No jejuno são absorvidos os carboidratos, proteínas e vitaminas hidrossolúveis, por mecanismos bioquímicos deficientes. A ausência do órgão por elevado período culmina com a ativação do processo de compensação intestinal remanescente, manifestada pela capacidade adaptativa funcional do íleo^{6,10}.

O íleo participa do controle da motilidade intestinal, é responsável pela produção dos hormônios, enteroglucagon e peptídeo YY, e também pelo início da absorção lipídica, auxiliada pelos sais biliares e fator intrínseco. Ressecções ileais superiores a 100 cm, elevam a perda desses sais, diminuem o pool de ácidos biliares e provocam esteatorréia. A má absorção dos ácidos no cólon pode levar à diarreia profusa, em decorrência da ausência de solubilização das micelas lipídicas¹¹.

Nos indivíduos com ressecção ileal são mais graves, tendo em vista que a capacidade absorptiva de sais biliares e vitamina B₁₂ acontece exclusivamente no íleo. Além disso, com a válvula ileocecal, reduz-se o tempo do trânsito intestinal prolongando-se a exposição de nutrientes na mucosa, a qual atua na prevenção do refluxo de bactérias colônicas para o intestino delgado⁶.

No cólon, as extensas ressecções elevam os riscos de desidratação e desequilíbrio eletrolítico na SIC¹². Suas bactérias participam na digestão de carboidratos, fermentos e produzem ácidos graxos de cadeia curta, aos quais são fornecedores de calorias adicionais e estimulantes da retenção de sódio e água, que reduzem o volume das fezes⁹. Nesse sentido, exerce também capacidade de metabolizar triglicérides de cadeia média (TCM), que são hidrossolúveis⁴.

2.2 Terapia nutricional na síndrome

O manejo nutricional deve ser específico, pelo risco de desnutrição, principalmente de deficiências de macro e micronutrientes^{13,14}. Nesse contexto, a presença do cólon intacto ou não, constitui-se em fator primordial para alcançar melhor prognóstico nesses pacientes com SIC. Portanto, é fundamental que durante os primeiros estágios da doença,

inicie-se precocemente o suporte nutricional no pós-operatório imediato, objetivando atingir balanço nitrogenado positivo, prevenir grave perda de peso¹⁵ ou manter o estado nutricional, além de minimizar os sintomas relacionados ao quadro disabsortivo, promover e acelerar o processo de adaptação intestinal e melhorar a qualidade de vida¹⁶.

Nesse contexto, o tratamento da SIC envolve desde adequada reposição hídrica, alimentação parenteral, reposição de vitaminas e farmacoterapia. A implantação da Nutrição Parenteral NP, que geralmente é muito onerosa, somente deve acontecer quando o trato gastrointestinal residual não estiver funcionando ou quando houver outras afecções no intestino remanescente².

Estudos recentes averiguaram que o tempo de uso de NP vai depender do tamanho do intestino delgado saudável e remanescente. Foi verificado em adultos com 80 a 150 cm de comprimento intestinal com ou sem cólon, a utilização da NP, variou de um a seis meses. Nos grupos que tinham de 40 a 70 cm do intestino e cólon intacto, o tratamento durou de seis a doze meses, e em pacientes com menos de 60 cm de intestino remanescente, sem a presença de cólon, o uso da NP foi permanente¹⁷.

Entretanto, com a utilização prolongada da NP podem surgir algumas complicações, como doença hepatobiliar, doença óssea e hipercalcúria, supercrescimento bacteriano no intestino remanescente, desequilíbrio hidroeletrólítico, distúrbios ácido-básicos, hiper e hipoglicemia, hiperamonemia, hipertrigliceridemia, infecção do cateter, trombose venosa e sepse¹⁸.

Deste modo, a exposição do trato gastrointestinal aos nutrientes é o melhor tratamento para disfunções hepatobiliares associadas ao uso prolongado da NP¹⁹. O restabelecimento do paciente é influenciado pela presença de substâncias no lúmen e do estímulo dos hormônios gastrintestinais, especialmente o *glucagons-like peptide-2* (GLP2). Mas, a resposta é individual e depende de cada fase do tratamento, tem relação com o tamanho e funcionalidade do órgão residual. A evolução é progressiva e surge com a adaptação do intestino, que em geral, leva de 1 a 2 anos²⁰.

Em vista disso, a literatura expõe diversos estudos e aplicações práticas apontadas ao tratamento nutricional da SIC, que incluem particularmente, a utilização de protocolos diferentes na assistência nutricional ao indivíduo, conseguindo-se bons resultados respeitando-se as fases da doença²⁰.

Na fase aguda da SIC, correspondente ao período entre a primeira semana ao terceiro mês com a doença, deve-se iniciar reposição hídrica, seguida de NP precoce quando o paciente se encontrar em estabilidade hemodinâmica e nutrição enteral (NE). A dieta necessita de prescrição específica, assim, as calorias são determinadas conforme classificação etária, em crianças, tem-se como parâmetro a idade e o peso, em adultos as constantes podem variar de 20 a 30 Kcal/kg de peso atual/

dia²⁰ ou pode ser ainda maior 60 kcal/kg de peso atual/dia²¹.

As proteínas podem ser ajustadas de acordo com a seguinte recomendação: 2-3 g/Kg/dia para crianças, 3,5 g/Kg/dia para prematuros e 1,5 g/Kg/dia. Os lipídios para crianças devem ficar no intervalo de 3 a 5 g/Kg/dia (\leq com infusão a 0,04 a 0,15 g/Kg/hora) e para adultos 0,5 a 1 g/Kg/dia (com infusão de no mínimo 12 horas, sendo de 30-40% das calorias da dieta)²².

A glicose nas crianças pode ser oferecida de 4 a 5 mg/Kg/min até 12 mg/kg/min, e nos adultos até 5 g/Kg/dia, atentando-se para não ultrapassar 60% das calorias dietéticas. Além disso, é fundamental garantir a oferta de vitaminas, oligoelementos e eletrólitos, conforme a necessidade do indivíduo²⁰.

Na fase de adaptação, pode-se recomendar o uso de dieta enteral por infusão contínua, em bomba de infusão. Em adultos, a opção de escolha pode ser polimérica e diluída (0,7 Kcal/ml a 25 ml/hora) e em crianças a semi-elementar e com densidade de 0,67 Kcal/ml. Em neonatologia, ressalva-se a importância de reduzir a exposição ao leite de vaca dando preferência ao leite materno⁷.

Quanto ao tipo de dieta enteral mais adequado na SIC ainda não existe consenso, contudo, geralmente indicam-se fórmulas poliméricas, por serem melhores aceitas pela baixa osmolaridade. As oligoméricas são recomendadas em algumas situações de trânsito intestinal muito acelerado²³⁻²⁵.

Na dieta via oral (VO), inicia-se com poucos líquidos isotônicos, e depois se introduz gradualmente alimentos sólidos, de acordo com a aceitação. Em adultos as refeições devem ser pequenas, com frequência de seis vezes ao dia, hiperprotéica, hipolipídica e hipocalórica. Os líquidos precisam ser oferecidos (reidratação com soro oral), tomando-se cuidado com os hiperosmolares (sucos, refrigerantes, álcool) e hiposmolares (água)¹³.

A respeito das vitaminas hidrossolúveis, recomenda-se suplementá-las, especialmente tiamina (100 mg EV), biotina (0,3- mg/dia EV), vitamina B₁₂ (300 µg SC/mês) e ácido fólico (1 mg/dia). Para as lipossolúveis, ressaltam-se vitamina D (1.600 UI DHT/dia) e vitamina K (1 mg/dia). O ferro somente será ofertado em doses adicionais, se for necessário, o selênio deve ficar de 60 a 100 µg/dia, o zinco em 25 a 50 mg/dia⁹.

Na fase de manutenção, quando houver adaptação total do intestino, deve-se suspender a NP, de modo gradual e em dias alternados, passando de três para duas vezes na semana, aumentando-se a ingestão via oral e enteral. Quando a adaptação for parcial, mantém-se ou aumenta-se a frequência da NP, principalmente em casos de perda ponderal \geq 1 Kg/semana, diarreia > 600 g/dia¹⁶.

2.3 Papel da glutamina na síndrome do intestino curto

A glutamina (GLN) é o aminoácido não-essencial mais abundante no plasma e no músculo ela possui papel no transporte de nitrogênio e dióxido de carbono entre os tecidos e funcionam como substrato de energia para células de rápida

proliferação, como fibroblastos, linfócitos, células tumorais e enterócitos²⁶⁻²⁸.

Em pacientes críticos, nos estados de catabolismo e de deficiência imunológica, radioterapia, quimioterapia e disfunções intestinais, a quantidade orgânica de GLN tem redução em torno de 50% durante a recuperação, superando qualquer outro aminoácido, mesmo depois da restauração dos estoques²⁷. Em consequência desse fato é indicado seu uso como suplemento nos casos supra-citados^{26,29}. A utilização de glutamina parece favorecer a retirada da TNP em pacientes com SIC, dependentes de TNP, ou mesmo reduzir esta dependência³⁰⁻³².

Segundo pesquisas realizadas, a suplementação com GLN, por meio do suporte enteral e parenteral, pode proporcionar aumento do conteúdo de proteína e DNA, reduzir os processos de translocação bacteriana e a atrofia jejunal, diminuir os efeitos adversos da enterocolite induzida via experimental e preservar a mucosa intestinal³³. Portanto, a glutamina é importante à resposta imunológica e atua na melhoria do prognóstico de pacientes com SIC⁵.

No entanto, os efeitos benéficos da suplementação de GLN em seres humanos ainda não foram totalmente comprovados. Existem muitas dificuldades em se corroborar a eficiência clínica, alternativa e estratégica desse tratamento, pois não há dados consensuais na literatura, que afirmem seguramente a dosagem, a forma de apresentação e o meio de administração mais adequados³⁴.

Na ausência de patologias, supõe-se que o organismo use ao dia, 19 a 23 g de GLN. Em adultos, com peso variando de 60 a 70 Kg, após injúria, cirurgia eletiva não complicada com alteração gastrointestinal ou caquexia, foi sugerida a administração de 18 a 30 g de GLN na forma de dipeptídeo/dia (13-20 g de GLN pura/dia). Na SIC, indica-se de 20 a 40 g de glutamina podendo ser o recomendado para administrar de forma fracionada, considerando-se o peso do indivíduo, com o objetivo de elevar o contato direto do aminoácido com os enterócitos, propiciando os seus benefícios³³.

Pesquisas revelam que em pacientes adultos em unidades hospitalares, usa-se comumente a dosagem padrão de 30 g/dia de glutamina, dividida em três doses de 10 g, e de 15 g/dia para crianças³⁴. Todavia, em pacientes com SIC ou com múltiplas injúrias, queimaduras, sepse e deficiência imunológica grave, doses superiores geralmente são recomendadas. Segundo estudos atuais, devem-se ter cuidados especiais com o uso excessivo de GLN, porque podem elevar as taxas de glutamato e amônia no organismo, que são substâncias tóxicas ao ser humano³⁵⁻³⁹.

Contudo, até o momento não foi provado ainda que a glutamina deva ser utilizada rotineiramente em pacientes com SIC para favorecer a adaptação intestinal e segundo orientação do *Guideline* da ESPEN de TNP na SIC, 2009, o uso de glutamina não está recomendado⁴⁰.

2.4 Papel da citrulina e da arginina

A citrulina (CIT) é um aminoácido que não está envolvido diretamente na síntese protéica, mas está ligado ao metabolismo da arginina (ARG). Pesquisas demonstram que o intestino curto libera CIT, que é metabolizada pelo rim à ARG. Desse modo, pela ausência de exigência hepática em seu processo metabólico, o ciclo ARG-CIT-ARG, pode ser considerado, como fator de proteção à degradação da ARG da dieta e de sustentação da homeostase protéica⁴¹.

A concentração plasmática de CIT pode ser um bom marcador para falhas intestinais na SIC. Além disso, em ressecções intestinais maciças, a citrulinemia é muito reduzida, e este parâmetro é proporcional à gravidade da doença, ou outras patologias que comprometem a função intestinal. Em vista da importância que a CIT apresenta, ratifica-se que a mesma é um aminoácido condicionalmente essencial, particularmente nesses casos, pois a sua suplementação pode ser apta a restaurar o balanço nitrogenado e gerar grande quantidade de síntese de proteínas⁴¹.

Dados da literatura relatam ainda, que a homeostase da ARG encontra-se prejudicada em pacientes com SIC, contudo os benefícios da suplementação da arginina para esse grupo de indivíduos apresentam resultados controversos. De tal modo, alguns estudos vêm defendendo os aspectos positivos dessa prática pela via enteral, embora no início, seja apontada com mais destaque a NP⁴².

Vale destacar que os estudos são controversos e mais pesquisas são recomendadas para elucidar essa problemática.

2.5 Efeitos dos probióticos na síndrome do intestino curto

Probióticos são micro-organismos vivos que administrados em quantidade adequada ao indivíduo, que podem fornecer benefícios à saúde do hospedeiro. Esses organismos são capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, impedir o crescimento de bactérias patogênicas e fortalecer a função da mucosa e do sistema imune intestinal⁴³.

Nesse contexto, pesquisas recentes demonstram a importância da participação do uso de probióticos, como alternativa terapêutica para síndrome do intestino curto. Em estudo desenvolvido com ratos, que utilizavam probióticos, portadores e não portadores da referida patologia, constatou-se redução significativa da translocação bacteriana e da apoptose dos enterócitos, além de aumento da mucosa do jejuno e íleo, das vilosidades e das profundidades das criptas, principalmente quando se comparou os resultados com os animais do grupo controle⁴². Em seres humanos os dados são bastante controversos, o que indica a necessidade de mais estudos sobre essa perspectiva^{44,45}.

3 Conclusão

Considerando-se a importância dos nutrientes citados para pacientes acometidos pela síndrome do intestino curto, ratifica-se a necessidade de mais estudos na área, tendo em

vista a controvérsia das pesquisas. Assim pela ausência de consenso acerca da efetiva recomendação da suplementação da glutamina, citrulina, arginina e probióticos recomenda-se cautela em relação ao seu uso e a realização de pesquisas sobre esse tema, visando adoção de protocolos para o manejo da síndrome.

Referências

1. Vanderhoof JA, Murray N, Kaufman SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short-bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(2):155-60
2. Hoyt DB, Coimbra R, Potenza B. Management of acute trauma. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston: textbook of surgery*. Nova York: Saunders; 2004; p.519-20.
3. Berg A, Forsberg E, Wernerman J. The local vascular tolerance to an intravenous infusion of a concentrated glutamine solution in ICU patients. *Clin Nutr* 2002;21(2):135-9.
4. Waitzberg DL, Borges VC, Rodrigues JGG. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo Atheneu; 2001.
5. Chini JS, Unamuno MRDL, Lemos Neto PA, Carneiro JJ, Oliveira JE, Dutra de Iglesias CRG, *et al*. Síndrome do intestino curto: aspectos fisiopatológicos, clínicos e suporte nutricional de longa duração. *Medicina* 1994;27(3/4):310-9.
6. Dourado KF, Burgos MGPA, Câmara FASC, Campos S, Nascimento AL, Silva OS. Papel da glutamina na Síndrome do Intestino Curto. *Rev Bras Nutr Clin* 2007;22(2):162-6.
7. Oof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with Short Bowel Syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(6):997-1015.
8. Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2000.
9. Thompson JS, Gilroy R, Sudan D. Short bowel syndrome after continence-reserving procedures. *J Gastrointest Surg* 2008;12(1):73-6.
10. Drehmer M, Mello ED, Gazal CHA, Beghetto MG, Silveira C. Manejo nutricional de pacientes com Síndrome do Intestino Curto. *Rev Bras Nutr Clin* 2007;22(2):174-80.
11. Waitzberg DL, Borges VC, Rodrigues JGG. Síndrome do intestino curto. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000; p.1243-57.
12. Keller J, Panter H, Layer P. Management of short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(5):977-92.
13. Nonino CB, Borges RM, Pasquali LS, Marchini JS. Terapia nutricional oral em pacientes com Síndrome do Intestino Curto. *Rev Nutr* 2001;4(3):201-5
14. Sundaram A, Koutkia P, Apovain CM. Nutricional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(3):207-20.
15. Specific guidelines for disease: adults. *JPEN* 2002;26(Suppl1):61-96.
16. Wu GH, Wu ZH, Wu ZG. Effects of bowel rehabilitation and combined trophic therapy on intestinal adaptation in short bowel patients. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2601-4.
17. Dürks PT, Araújo JL, Silva RS, Souza PA, Guarienti LD, Soares LN *et al*. Síndrome do intestino curto: causas, tratamento, complicações e prognóstico em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Nutr Clin* 2007;22(1):5-9.
18. Wilmore DW. Indications for specific therapy in the

- rehabilitation of patients with the short-bowel-syndrome. *Best Pract Res* 2003;17(6):895-906.
19. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, Bassas S, Siddiqi MF, Moore NM. Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci* 2007;52(4):876-92.
 20. Serrano MS, Sommerfeld ES. Nutrition support of infants with Short Bowel Syndrome. *Nutritio* 2002;18(11):966-70.
 21. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterol* 2006;130:S60-6.
 22. Ballesteros PMD, Vidal CA. Short bowel syndrome: definition, causes, intestinal adaptation and bacterial overgrowth. *Nutr Hosp* 2007;22(Supl 2):74-85.
 23. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, Mucerino DR, Habrgama A. Importância da glutamina em nutrição na prática clínica. *Arq Gastroenterol* 1996;33(2):86-92.
 24. Vasconcelos MIL, Tirapegui J. Importância nutricional da glutamina. *Arq Gastroenterol* 1998;35(3):208-16.
 25. Da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, De Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *J Parent Enter Nutr* 2003;27(3):182-5.
 26. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *CMAJ* 2002;166:1297.
 27. Ksiazek J, Piena M, Kierkus J, Lyszkowska M. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in Short Bowel Syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):615-8.
 28. Waitzberg DL, Cukier C, Mucerino DR, Logulo AF, Torrinas RS, Castro I. Small bowel adaptation with hormone and glutamine after massive resection in the rat small bowel. *Nutr Hosp* 1999;14(2):81-90.
 29. Fürst P. The role of glutamine in maintaining intestinal function. *Rev Bras Nut Clín* 1997;12:558.
 30. Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterol* 2006;130(Supl 1):106-16.
 31. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001;131(Supl 9):2543-9.
 32. Marchini JS, Vannucchi H, Souza DA, Oliveira JED. Uso clínico da glutamina. *Rev Metabol Nutr* 1997;4(1/2):10-7.
 33. Fürst P. Conditionally indispensable amino acids in enteral feeding and the dipeptide concept. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2000;3:199-219.
 34. Wilmore DW, Lacey JM, Soutanakis RP, Bosch RL, Byrne TA. Factors predicting a successful outcome after pharmacologic bowel compensation. *Ann Surg* 1997;226(3):288-92.
 35. Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998;14(7-8):618-26.
 36. Griffiths, R. D. Glutamine: establishing clinical indications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:177-82.
 37. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Med Care* 1999;2:323-8.
 38. Gong JF, Zhu WM, Li N, Li JS. Experience on enteral nutrition in short bowel syndrome. *Seminrs in Pediatric* 2001;10(2):65-71.
 39. Osowska S, Neveux N, Nakib S, Lasserre V, Cynober L, Moinard C. Impairment of arginine metabolism in rats after massive intestinal resection: effect of parenteral nutrition supplemented with citrulline versus arginine. *Clin Sci* 2008;115(5):159-66.
 40. Compber CW, Kinoshian BP, Metz DC. Ghrelin does not predict adaptive hyperphagia in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:428-32.
 41. Meydani SN, Ha WK. Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):861-72.
 42. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1124-30.
 43. Dock DB, Latorraca MQ, Aguilar-Nascimento JE, Silva MHG. Probiotics enhance recovery from malnutrition and lessen colonic mucosal atrophy after short-term fasting in rats. *Nutrition* 2004;20(5):473-6.
 44. Morais MB, Jacob CMA. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. *J Pediatr* 2006;82(Supl 5):189-97.
 45. Mogilner JG, Srugo I, Lurie M, Shaoul R, Coran AG, Shiloni E, et al. Effect of probiotics on intestinal regrowth and bacterial translocation after massive small bowel resection in a rat. *J Pediatr Surg* 2007;42(8):1365-71.

