

## Bases bioquímicas do suporte nutricional enteral

*Freitas O.<sup>1,4</sup>, Dos Santos J.E.<sup>2,4</sup>, Greene L.J.<sup>3,4</sup>, Dutra de Oliveira J.E.<sup>2</sup>.*

**SUMÁRIO.** Estudos bioquímicos básicos demonstraram que o produto da digestão intraluminal das proteínas são aminoácidos e peptídeos, e que os aminoácidos e pequenos peptídeos são absorvidos por mecanismos independentes. Os aminoácidos são absorvidos por sistemas de absorção específicos, mediados por transportadores (carrier). Os pequenos peptídeos (di- e tripeptídeos) são absorvidos intactos e sofrem ou não hidrólise intra-celular. Os peptídeos com quatro ou mais aminoácidos sofrem hidrólise pelas peptidases da borda em escova e são absorvidos, via aminoácidos ou pequenos peptídeos, sendo que a absorção dos aminoácidos a partir de peptídeos supera a absorção dos aminoácidos livres. São estes os aspectos básicos que devem nortear o uso de hidrolisados enzimáticos proteicos parciais em nutrição humana.

**SUMMARY. Biochemical basis of enteral nutrition.** Basic biochemical studies have demonstrated the products of protein intraluminal digestion are amino acids and peptides, and the those amino acids as well as small peptides are absorbed by independent mechanisms. The formers are absorbed by specific absorption systems mediated by carriers. The small peptides (di- and tripeptides) are absorbed intact from and may be intracellularly hydrolysed. Peptides with four or more residues are hydrolysed by peptidases located on the brush border of the intestinal villi and then absorbed as amino acids and/or small peptides. Such an absorption through a peptide mechanism is faster than the absorption of free amino acids. These are basic aspects that should direct the use of protein partial enzymatic hydrolysis in human nutrition.

### MÉTODOS DE SUPORTE NUTRICIONAL

As deficiências nutricionais tem elevada prevalência em pacientes hospitalizados (1, 2-4). O tratamento das deficiências nutricionais envolve a utilização de diferentes métodos de suporte nutricional que vão desde a modificação de dietas via oral, instituição de dietas por sondas nasoentéricas, até a instalação de suporte exclusivo por via parenteral.

Em geral, os pacientes que requerem suporte nutricional hospitalar são aqueles com perda persistente de peso, baixos níveis de albumina e edemas, ou ainda, pacientes que não apresentam desnutrição, mas tem história de redução de ingestão de alimentos por período de 2 a 4 semanas e pacientes com estado nutricional normal porém portadores de doenças que podem determinar desnutrição, se o suporte nutricional não for instituído (5). Poucas são as regras que determinam qual via ou vias devem ser preferencialmente utilizadas. No entanto, a via de escolha para o suporte nutricional é a oral.

Contudo, quando esta não pode ser utilizada, e a função intestinal estiver conservada, dá-se preferência a via enteral. A via parenteral deve ter seu uso restrito àquelas situações onde o trato digestivo está ausente, ou não apresenta funcionamento compatível com as condições mínimas de digestão e absorção, pois a nutrição intravenosa envolve maiores riscos de complicações técnicas, metabólicas e infecciosas, além de ser pouco fisiológica e apresentar alto custo (6,7). A nutrição enteral, comparada a parenteral, apresenta as vantagens de preservar a integridade funcional e estrutural do trato gastrointestinal, ser mais segura e econômica (6-8).

**Dietas enterais:** As dietas utilizadas em nutrição enteral são classificadas, quanto à forma molecular da fonte protéica, em 3 categorias: a) Poliméricas, constituídas de proteínas intactas, as quais necessitam de digestão no trato gastrointestinal a fim de serem absorvidas (9), sendo necessário, portanto, que as funções digestivas e absorptivas estejam normais ou pouco comprometidas (5). Nestas situações, as dietas poliméricas, tendo osmolaridade menor do que as monoméricas, podem ser melhor toleradas produzindo menos complicações diarreicas (5), além de apresentarem menor custo, porque são constituídas por proteínas intactas, que não precisam processamentos especiais; b) Monoméricas,

1 Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto;

2 Departamento de Clínica Médica.

3 Departamento de Ginecologia e Obstetricia.

4 Centro Interdepartamental de Química de Proteínas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

constituídas por aminoácidos livres, que teriam a vantagem de dispensar a hidrólise de proteínas, favorecendo a absorção, mesmo quando há um grande comprometimento dos intestinos (10,5). São úteis para o tratamento de pacientes com função intestinal comprometida, como a síndrome de intestino curto e outras síndromes de má-absorção (5,10). Durante o uso destas dietas, são frequentes as complicações geralmente em consequência de sua alta osmolaridade (11). Apresentam um alto custo, quando comparadas às poliméricas; c) Oligoméricas, compostas por hidrolisados protéicos parciais (peptídeos e aminoácidos livres). São consideradas a forma mais adequada de fornecimento de nitrogênio, pois favorecem a absorção por duas vias (pequenos peptídeos e aminoácidos livres) e *diminuem as complicações decorrentes da alta osmolaridade* (12,5). Apresentam um custo intermediário entre as dietas monoméricas e poliméricas.

Em pacientes com função gastrointestinal normal, a capacidade de digerir e absorver nutrientes não são fatores que limitam a utilização dos mesmos. Existem, no entanto, situações em que a capacidade de digerir e absorver nutrientes pode estar comprometida em graus variáveis como na *desnutrição severa*, nas doenças inflamatórias intestinais, na insuficiência pancreática e na síndrome de intestino curto após ressecções extensas. Nestas situações é útil o conhecimento dos processos bioquímicos de absorção dos nutrientes para a adequação das dietas aos casos específicos.

#### SISTEMAS DE ABSORÇÃO DE PEPTÍDEOS E AMINOÁCIDOS

Até o final da década de 60, o conceito predominante sobre absorção das proteínas alimentares considerava que as proteínas seriam completamente hidrolisadas na luz intestinal até aminoácidos livres, que seriam, em seguida, captados pelos enterócitos por sistemas de absorção representados por transportadores específicos de aminoácidos (13). Atualmente, considera-se que as proteínas sejam hidrolisadas até pequenos peptídeos e aminoácidos livres pelas enzimas proteolíticas, presentes no trato gastrointestinal, sendo estes últimos captados pelos enterócitos. Os pequenos peptídeos são captados e hidrolisados a aminoácidos livres no meio intracelular, ou são submetidos a hidrólise adicional por peptidases da borda em escova e, em seguida, captados como aminoácidos livres pelas células (12).

No final da década de 50 (14-16), foi demonstrado que a dipeptídeo glicil-glicina era absorvido intacto pelas células do epitélio intestinal do rato. Observou-se ainda, «in vivo» (rato anestesiado) e «in vitro» (segmentos de intestino), que a hidrólise da glicil-glicina, seguida de captação do aminoácido livre, era responsável por 50% da taxa de desaparecimento do dipeptídeo da luz intestinal. Diante destas observações, foi proposta a hipótese de que a absorção dos produtos da digestão proteica poderia também ser feita pela captação de pequenos peptídeos pelas células intestinais, seguida de

hidrólise intracelular. Posteriormente foi demonstrado que, no homem (17,18), a absorção do aminoácido glicina a partir de soluções de Gly-Gly ou Gly-Gly-Gly é de 2-3 vezes mais rápida do que aquela observada para a solução equivalente de aminoácidos. Este fenômeno foi confirmado em ratos, para grande número de di-e tripeptídeos diferentes, resultantes da combinação de aminoácidos básicos e neutros (19). Foi demonstrado também que dipeptídeos resistentes à hidrólise, como a glicilsarcosina (onde sarcosina = N-metil-glicina) (20) e carnosina (beta-alanil-histidina) (21), eram captados de forma intacta pelas células da mucosa intestinal do jejuno de hamster. Já os peptídeos contendo quatro ou mais resíduos de aminoácidos não foram absorvidos na forma intacta pelo jejuno de rato (22).

A captação de di-e tripeptídeos pelos enterócitos é feita por sistemas de transportadores diferentes daqueles responsáveis pela captação de aminoácidos livres. Estudos com portadores de defeitos genéticos que afetam os mecanismos de transporte de aminoácidos forneceram evidências de dois sistemas de absorção independentes. Em pacientes portadores de *doença de Hartnup*, onde existe um defeito genético alterando o mecanismo de transporte de aminoácidos neutros no rim e intestino, observou-se grande comprometimento da absorção de histidina, triptofano e fenilalanina, a partir de solução de aminoácidos livres. Estes aminoácidos, entretanto, tiveram uma absorção 12 vezes maior, em quantidade, sob a forma de dipeptídeo (23,24). Fato semelhante foi observado em pacientes portadores de cisteinúria com relação a arginina e a leucina, que são adequadamente absorvidos a partir de solução dos dipeptídeos L-lisil-L-lisina e L-arginil-L-leucina, mesmo estando comprometida sua absorção na forma livre (11,25).

Estudos também têm sido realizados sobre a absorção de aminoácidos a partir de hidrolisados protéicos ou de misturas equivalentes de aminoácidos, por meio de técnicas de perfusão intestinal. No rato, foi estudada a velocidade de absorção de aminoácidos a partir de hidrolisados enzimáticos protéicos parciais de quatro proteínas diferentes (caseína, soroalbumina bovina, lactoalbumina e lisozima) (26) e suas correspondentes misturas equivalentes de aminoácidos. Os hidrolisados obtidos continham, em média, 23 a 34% de aminoácidos livres e 66 a 77% de peptídeos. A velocidade de absorção da mistura resultante, contendo peptídeos e aminoácidos, foi sempre maior em comparação às equivalentes misturas de aminoácidos. Resultados semelhantes foram obtidos em seres humanos utilizando um hidrolisado de caseína (26) e a equivalente mistura de aminoácidos (27).

Os resultados obtidos em ratos e humanos sugerem que, em situações onde se deseja uma absorção mais efetiva, como nos casos onde a capacidade absorptiva do intestino está diminuída, as misturas de aminoácidos podem ser fonte menos satisfatória que um hidrolisado enzimático de proteínas contendo oligopeptídeos e aminoácidos livres (28).

**Aspectos bioquímicos da absorção de aminoácidos:** O transporte de aminoácidos e peptídeos através da membrana da borda em escova das células epiteliais do intestino de mamíferos é feito por dois sistemas de transporte independentes (13,29). No homem, o sistema de transporte de aminoácidos é saturável, com diferentes velocidades de absorção para cada aminoácido, havendo diferentes sistemas transportadores para os aminoácidos neutros, básicos e ácidos (30-32). Estudos, usando vesículas de membrana de borda em escova do intestino de coelho, têm demonstrado que existem múltiplos sistemas de transporte para aminoácidos, os quais podem ser distinguidos por meio de substratos específicos, dependência de gradientes de íons e de diferença de potencial (33). Os aminoácidos são cotransportados juntamente com o sódio e seu transporte é dependente do gradiente de sódio. A presença de sódio aumenta a afinidade do aminoácido pelo sistema transportador, sem afetar a velocidade máxima. Assim o efeito do sódio sobre o transporte de aminoácidos é o de aumentar a afinidade do aminoácido ao carreador (34,35), fato que pode ser relevante em situações onde as concentrações dos aminoácidos são baixas.

**Aspectos bioquímicos do transporte de di-tripeptídeos:** Ainda que dipeptídeos e aminoácidos livres não partilhem do mesmo sistema de carreador, a caracterização do sistema de transporte de peptídeos é mais complexa que o de aminoácidos livres, devido à possibilidade de hidrólise dos peptídeos a aminoácidos livres durante o experimento. Alguns estudos demonstraram que o transporte de glicil-L-prolina é sódio dependente (36,37). Porém, nestes trabalhos foram utilizados sistemas complexos (segmentos de tecidos, sacos invertidos ou perfusão), nos quais a presença da membrana basolateral, com sua atividade (Na-K) ATPase intrínseca intacta, dificulta a interpretação do papel do sódio. Por outro lado, as peptidases da borda em escova poderiam também promover a hidrólise dos peptídeos em estudo e os produtos seriam absorvidos como aminoácidos livres, cujo transporte é dependente de sódio. Outros trabalhos, usando sistemas mais simples (vesículas da borda em escova do intestino e túbulos renais de coelho), demonstraram que o transporte de glicil-L-prolina é sódio independente, e que os dipeptídeos L-histidil-L-prolina, L-leucil-L-glicina e carnosina (beta-alanil-histidina) inibem fortemente o transporte de glicil-L-prolina na presença e na ausência do gradiente de sódio. O aminoácido valina não tem efeito sobre o transporte da glicil-L-prolina nestas preparações (38,39), indicando a independência dos sistemas de captação de peptídeos e aminoácidos, pelo menos para aminoácido valina.

A concentração hidrogeniônica (pH) extracelular altera o transporte de glicil-L-prolina e carnosina. A diminuição do pH de 7,5 para 5,5, acelera o transporte em 2 vezes, sugerindo que a glicil-L-prolina e prótons são co-transportados, isto é, o transporte é eletrogênico (40). Outra possibilidade é que a diminuição do pH possa alterar a conformação da proteína

carreadora, facilitando a captação do peptídeo. O transporte de glicil-L-prolina é inibido pela glicil-sarcosina (onde sarcosina = N-metil-glicina), enquanto que outros peptídeos como carnosina, glicil-L-leucina e prolil-L-glicina apresentaram em efeito inibitório muito menor, sugerindo que o mesmo sistema de transporte esteja envolvido na translocação de glicil-L-prolina e glicil-sarcosina (41).

Quanto à absorção do tripeptídeo fenilalanil-prolilalanina, esta é ligeiramente estimulada por gradiente de sódio, porém é fortemente estimulada por gradiente de hidrogênio. O tripeptídeo é transportado contra gradiente de concentração, desde que haja gradiente de hidrogênio. A semelhança do transporte do dipeptídeo glicil-L-prolina, o de tripeptídeo é eletrogênico e acompanhado por transferência simultânea de carga positiva através da membrana e, aparentemente, utiliza o mesmo sistema que a glicil-sarcosina (42,43).

Todos os experimentos de transporte de peptídeos, citados acima, foram feitos com peptídeos compostos por aminoácidos neutros, o que não reflete precisamente os produtos da digestão normal, onde temos aproximadamente 400 possibilidades diferentes de dipeptídeos, constituídos de aminoácidos ácidos, básicos e neutros, além de tripeptídeos e aminoácidos livres.

**Aspectos bioquímicos da absorção de hidrolisados enzimáticos parciais de proteínas:** Fatores como a composição em aminoácidos e a sequência dos mesmos (que define os sítios de hidrólise pelas enzimas pancreáticas) na proteína de origem do hidrolisado, o método de hidrólise (26,44,45) e o grau de hidrólise (28) podem determinar diferenças na absorção de aminoácidos e peptídeos a partir dos diferentes hidrolisados. Com base nestas considerações deve-se salientar que cada hidrolisado é diferente em termos de composição, extensão de hidrólise, composição dos peptídeos constituintes e aminoácidos livres (46).

Em relação ao grau de hidrólise, verificou-se que os hidrolisados contendo maiores concentrações de pequenos peptídeos (di- e tripeptídeos) eram mais rapidamente absorvidos (28). Isto torna evidente que os hidrolisados enzimáticos, utilizados em nutrição hospitalar, devam ter características bioquímicas definidas que favoreçam a sua maior velocidade de absorção, tan para estudos no âmbito da fisiologia da absorção de nutrientes como para o uso clínico destes hidrolisados em situações específicas.

Devemos considerar, além dos compostos nitrogenados, outros nutrientes que são necessários à manutenção do equilíbrio bioquímico-fisiológico.

**Outros Nutrientes:** Ainda que a nutrição enteral não seja uma técnica recente (47), o seu uso difundiu-se nos últimos 20 anos após a valiação dos riscos e benefícios associados a cada modo de fornecimento de nutrientes (48,49).

Assim, os lipídeos têm sido utilizados para prevenir as deficiências de ácidos graxos essenciais e administrar triglicérides com ácidos graxos de cadeia média como fonte

energética, aumentando o conteúdo calórico das dietas, sem aumentar significativamente sua osmolaridade (50). Atualmente, outras fontes de nutrientes têm sido utilizadas, como óleo de peixe, rico em ácido eicosanoico (51).

As primeiras dietas quimicamente definidas continham glicose como fonte de carboidratos (52), posteriormente substituída por sacarose, para reduzir a osmolaridade (53). A sacarose é hidrolisada na borda em escova do intestino opela sacarase em glicose e frutose (54), que são absorvidos através de carreadores distintos, aumentando assim a absorção de carboidratos (55). Recentemente, têm sido usados polímeros de glicose obtidos por hidrólise parcial do amido, onde aproximadamente 50% do conteúdo do carboidrato está na forma de polímeros com 10 ou menos resíduos de glicose; isto possibilita elevar, ainda mais, o conteúdo energético da formulação sem aumentar a osmolaridade da solução final (56).

Outros componentes, como aminoácidos incomuns às proteínas não animais estão sendo avaliados. Durante o suporte nutricional exclusivo por tempo prolongado, a concentração de taurina (ácido 2-aminoetano sulfônico) está diminuída no plasma, eritrócitos, linfócitos e plaquetas. Esses níveis permanecem normais quando a formulação é suplementada com taurina (57). Entretanto, o significado fisiológico deste decréscimo não está esclarecido. A carnitina (ácido beta-hidroxi-trimetilaminobutírico) é um cofator essencial ao transporte de ácidos graxos de cadeia longa através da membrana mitocondrial. A deficiência de carnitina foi documentada em recém-nascidos recebendo suporte nutricional exclusivo por longo tempo (58). A diminuição dos níveis de carnitina provoca a queda na oxidação de ácidos graxos, favorecendo a ocorrência de dermatoses, que podem ser evitadas pela suplementação da dieta com carnitina. No entanto, a administração de carnitina também aumenta a oxidação do esqueleto carbonado das proteínas, promovendo uma maior excreção urinária de nitrogênio, e menor ganho de peso (59).

O conhecimento dos aspectos básicos dos processos bioquímicos da digestão, relacionados às etapas de redução dos tamanhos das macromoléculas, e os processos fisiológicos de absorção dos produtos de digestão constituem a base racional do desenvolvimento de formulações de dietas enterais para uso na prevenção e/ou tratamento da desnutrição hospitalar.

### CONCLUSÕES

A forma de apresentação dos nutrientes representa apenas um passo num processo de vários estágios que culmina na utilização adequada dos mesmos.

Comentamos os vários sistemas para a captação de aminoácidos e peptídeos (33,42,43), bem como evidências que sugerem captação mais rápida de pequenos do que de grandes peptídeos (28). Considerações semelhantes são, provavelmente, válidas para os carboidratos, em termos de tamanho, e lipídeos, em termos de tipos de ácidos graxos. Por

outro lado, não podemos ignorar as possíveis interações de ordem química ou física que possam ocorrer com os nutrientes em meio fisiológico. Foi demonstrado que a absorção de  $Fe^{+3}$  pelos intestinos é facilitada por peptídeos específicos provavelmente por formação de quelatos de  $Fe^{+3}$ -peptídeo (60). Por outro lado, alguns componentes de uma dieta podem interagir entre si, diminuindo a absorção (61,62).

A melhora da utilização de nutrientes nos processos bioquímico-fisiológicos, medidos em termos de retenção de nitrogênio, constitui-se num problema de importância crítica. Soub et al (62), Wenerman & Vinnars (64) e Kahan (65) apresentaram evidências do papel significativo da glutamina no metabolismo muscular e mostraram que grandes quantidades deste aminoácido, apresentado como resíduo carboxila dos peptídeos, aumentaram a utilização de aminoácidos pelo músculo. O efeito conhecido do hormônio de crescimento no «turnover» muscular tem sido utilizado por Wilmore (66) para aumentar a eficácia de nutrição parenteral/enteral. De maneira semelhante, a possibilidade de administração de insulina, hormônios tireoideanos e esteróides glucocortiróides, para aumentar a utilização de nutrientes, tem sido discutida na literatura (67).

Entretanto, os problemas principais ainda não resolvidos estão relacionados com a facilitação da absorção e da utilização dos nutrientes. Tais problemas, ao nosso ver, serão resolvidos, tanto teórica quanto praticamente, com base em estudos mais completos dos processos que ocorrem a nível bioquímico.

### REFERÊNCIAS

- Hill G.L.; D. Smith & J.P. Collins. Malnutrition in surgical patients: an unrecognized problem. *Lancet*, 1: 689-92, 1977.
- Bistran B.R.; G.L. Blackburn; E. Hallowell & R. Hedde. Protein status of general surgical patients. *J Am. Med. Assoc.* 239: 858-60, 1974.
- Bistran B.R.; G.L. Blackburn; J. Vitale; D. Cohran & J. Naylor. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *J. Am. Med. Assoc.* 235: 1567-70, 1976.
- Nethercut W.D.; A.D.S. Smith; J.M. Mcallister & G.A. Laferla. Nutritional survey of patients in a general surgical ward: is there an effective predictor of malnutrition. *J. Clin. Pathol.* 40:803-7, 1987.
- Silk, D.B.A. Diet formulation and choice of enteral diet. *Gut*, 27: 40-6, 1986, supplement 1.
- Torosian M.M.; J.L. Rombeau. Feeding by tube enterostomy. *Surg. Gynecol. Obst.*, 150: 918-27, 1980.
- Shils M.E. Enteral (tube) and parenteral nutrition support. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. M.E. Shils & V.R. Young (Eds.). Philadelphia, Lea Febiger, 1988, p. 1023-66.
- Rombeau J.L. & L.R. Barot. Terapia nutricional enteral. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 61: 613-29, 1981.
- Gray G.M. & H.L. Cooper. Protein digestion and absorption. *Gastroenterol*, 61: 535-55, 1971.
- Russel R.L. Elemental diets. *Gut*, 16: 68-79, 1975.
- Hellier M.D.; C.D. Holdsworth; D. Perrett & C. Thirumalai. Intestinal dipeptide transport in normal and cysteinuric subjects. *Clin. Sci.* 43: 659-68, 1972.

12. Matthews D.M. Protein absorption then and now. *Gastroenterology* 73: 1267-79, 1977.
13. Matthews D.M. Intestinal absorption of peptides. *Physiol. Rev.* 55: 537-608, 1975.
14. Newey H. & D.H. Smith. The intestinal absorption of some dipeptides. *J. Physiol.* 145: 48-56, 1959.
15. Newey H. & D.H. Smith. Intracellular hydrolysis of dipeptides during intestinal absorption. *J. Physiol.*, 152: 367-80, 1960.
16. Newey H. & D.H. Smith. Cellular mechanisms in intestinal transport of amino acids. *J. Physiol.* 164: 527-51, 1962.
17. Adibi S.A. & E. Phillipis. Evidence for greater absorption of amino acid from peptide than from free from by human intestine (abstr) *Clin. Res.* 16: 446, 1968.
18. Craft I.L.; D. Geddes; C.M. Hyde; I.J. Wise & D.M. Matthews. Absorption and malabsorption of glycine and glycine peptides in man. *Gut*, 9: 425-37, 1968.
19. Burston D.; J.M. Addison & D.M. Matthews. Uptake of dipeptides containing basic and acidic amino acids by rat small intestine in vitro. *Clin. Sci.*, 43: 823-37, 1972.
20. Addison J.M.; Burston, D. & D.M. Matthews. Evidence of active transport of the dipeptide glysilsarcosine by hamster jejunum in vitro. *Clin. Sci.* 43: 907-11, 1972.
21. Matthews D.M.; J.M. Addison & D. Burston. Evidence of active transport of the dipeptide carnosine (beta-alanyl-L-histidine) by hamster jejunum in vitro. *Clin. Sci. Mol. Med.* 46: 693-705, 1974.
22. Shithson K.W. & G.M. Gray. Intestinal assimilation of a tetrapeptide in the rat obligate function of brush border aminopeptidase. *J. Clin. Invest.* 60: 667-74, 1977.
23. Asatoor A.M.; B. Chengç K.D.G. Edwards; A.F. Lant; D.M. Matthews; M.D. Milne; F. Navab & A.J. Richards. Intestinal absorption of two dipeptide in Hartnup disease. *Gut*, 11: 380-7, 1970.
24. Navab F. & A.M. Asatoor. Studies on intestinal absorption of amino acids and a dipeptide in a case of Hartnup disease. *Gut* 11: 373-79, 1970.
25. Silk D.B.A.; D. Perrtt & M.L. Clar. Jejunal and ileal absorption of dibasic amino acids and an arginine containing dipeptide in cystinuria. *Gastroenterology* 68: 1426-32, 1975.
26. Crampton R.F.; S.D. Gangolli; P. Sinson & D.M. Matthews. Rate of absorption by rat intestine of pancreatic hydrolysates of protein and their corresponding amino acids mixtures. *Clin. Sci.* 41: 409-17, 1971.
27. Silk D.B.A.; T.C. Marrs; J.M. Addison; D. Burton; M.L. Clark & D.M. Matthews. Absorption of amino acids from an amino acid mixture simulating casein and a tryptic hydrolysate of casein in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45: 715-9, 1973.
28. Grimble G.K.; R.G. Rees; P.P. Keohane; T. Cartwright; M. Desreumaux & D.B.A. Silk. Effect of peptide chain length on absorption of egg protein hydrolysates in the normal human jejunum. *Gastroenterology*, 92: 136-42, 1987.
29. Ganapath V.; G. Burckhardt & F.H. Leibach. Characterization of glycyl-sarcosine transport in rabbit intestinal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 259: 8945-59, 1984.
30. Adibi S.A. & S.J. Gray. Intestinal absorption of essential amino acids in man. *Gastroenterology*, 52: 837-45, 1967.
31. Adibi S.A. The influence of molecular structure of neutral acids on their absorption in the jejunal and ileal of human intestine in vivo. *Gastroenterology*. 56: 903-13, 1969.
32. Payne-James J.; G.K. Grimble; E. Cahill & D.B.A.. Silk Jejunal absorption of ornithineoxoglutarate (OKGA) in man. *J. Parent. Ent. Nutr.*, 13: supplement 22, 1989.
33. Siblemagl S. The renal handling of amino acid and oligopeptides. *Physiol. Rev.* 68: 911-1007, 1989.
34. Hammeman M.R. & B. Scktor. Transport of amino acid in renal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 252: 591-7, 1977.
35. Ferraris R.P. & J.M. Diamond. Specific regulation of intestinal nutrient transporters by their dietary substrates. *Ann. Rev. Physiol* 51: 125-41, 1989.
36. Rubino A.; M. Field & H. Schwachman. Intestinal transport of amino acid residues of dipeptides. I - Influx of the glycine residue of glycyl-L-proline across mucosal border. *J. Biol. Chem.* 246: 3542-48, 1971.
37. Ganapath V. & A.N. Radhakrishnan. Sodium-dependent inhibition of amino acid and dipeptide transport by harmaline in monkey small intestine. *Biochem Pharmacol.* 29: 713-6, 1980.
38. Ganapath V.; J.F. Mediciano & F.H. Leibach. Transport of glycyl-proline into intestinal and renal brush border vesicles from rabbit. *J. Biol. Chem.* 256: 118-24, 1981.
39. Rajendran V.M.; S.A. Ansari; J.M. Harig; M.B. Adams; A.H. Khan & K. Ramaswamy. Transport of glycyl L-proline by human intestinal brush border membrane vesicles. *Gastroenterology* 89: 1298-34, 1985.
40. Ganapath V. & F.H. Leibach. Role of pH gradient and membrane potential in dipeptide transport in intestinal and renal brush border membrane vesicles from the rabbit. *J. Biol. Chem.* 258: 14189-91, 1983.
41. Ganapath V.; G. Bruckhardt & F.H. Leibach. Characterization of glycyl-sarcosine transport in rabbit intestinal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 259: 8945-8959, 1984.
42. Tirupathi CH.; V. Ganapath & F.H. Leibach. Evidence for tripeptide-proton symport in renal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 265: 2048-53, 1990.
43. Tirupathi CH.; V. Ganapath & F.H. Leibach. Kinetic evidence for a common transporter for glycylsarcosine and phenylalanylprolylalanine in renal brush border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 265: 14870-4, 1990.
44. Keohane P.P. & D.B.A. Silk. Peptides and free amino acids. In: *Enteral and Tube Feeding*. J.L. Rombeau & M.O. Calwell (Eds.) Philadelphia, W.B. Saunders. Co. p.44-59. 1984.
45. Keohane P.P.; G.K. Grimble; B. Brown; R.C. Spiller & D.B.A. Silk Influence of protein composition and hydrolysis methods on intestinal absorption of protein in man. *Gut* 26: 907-13, 1985.
46. Freitas O.; G.J. Padovan; L. Vilela; J.E. Dutra de Oliveira; J.E. Dos Santos & L.J. Greene. Characterization of protein hydrolysates prepared for enteral nutrition. *J. Agric. Food Chem.* 41: 1432-1438, 1993.
47. Stengel A. J.R. & I.S. Raidin. The maintenance of nutrition in surgical patients with a description of the orojejunal method of feeding. *Surgery* 6: 511-9. 1939.
48. Heymsfield S.B.; R.A. Bethel J.D. Ansley; D.W. Nixon & D. Rudman. Enteral hyperalimentation: an alternative to central venous hyperalimentation. *Ann Int. Med.* 90: 63-71, 1979.
49. Shanbhogue L.K.R.; B.R. Bistran & G.L. Blackburn. Trends in enteral nutrition in the surgical patients. *J. Royal Coll. Surg.* 31: 267-73, 1986.

50. Silk D.B.A. Future of enteral nutrition. *Gut* 27: 116-22, special supplement. 1986.
51. Brown A.J.; D.C.K. Roberts; J.E. Pritchard & A.S. Truswell, A.S. A mixed Australian fish diet and fish-oil supplementation. Impact on the plasma lipid profile of healthy men. *Am J. Clin. Nutr.* 52: 852-63, 1990.
52. Winitz M.; D.A. Seedman & J. Graff. Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diet. I. Extended feeding of normal human adult males. *Am. J. Clin. Nutr.* 23 525-45. 1970.
53. Randall H.T. Enteral nutrition, tube feeding in acute and chronic illness. *J. Parent. Ent. Nutr.* 8: 113-136, 1984.
54. Conlin K.A.; K.M. Yamashiro & G.M. Gray. Human intestinal sucrase-isomaltase: identification of free sucrase and isomaltase and cleavage of the hybrid into active distinct subunits. *J. Biol. Chem.* 250: 5735-41, 1975.
55. Milla P.J.; J.E.J. Oyesiku; D.P.R. Muller & J.P. Harries. Fructose absorption and the effects of other monosaccharides on its absorption in the rat jejunum in vivo. *Gut* 18: 425-6, 1977.
56. Jones B.J.M.; B.E. Brown; J.S. Loran; D. Edgerton; J.F. Kennedy; J.A. Stead & D.B.A. Silk Glucose absorption from starch hydrolysates in the human jejunum. *Gut.* 24: 1152-60, 1984.
57. Kopple J.D.; N.E. Vinton; S.A. Laidlaw & M.E.E. Ament M.E. Effect of an intravenous taurine supplementation on plasma, blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing long-term parenteral nutrition. *Am J Clin. Nutr.* 52: 846-53, 1990.
58. Schimdt-Sommerfeld E.; D. Penn & H. Wolf. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of L-carnitine supplementation. *J. Pediatr.* 102: 931-4, 1983.
59. Sulkers E.J.; N.N. Lafaber; H.J. Degenhart; H. Przyrembel; E. Schlotzer & P.J.J. Sauer. Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 889-94, 1990.
60. Gordon D.T. & J.S. Godber. The enhancement of nonheme iron bioavailability by beef protein in rat. *J. Nutr.* 199: 446-452, 1989.
61. Kim M. & M.T. Atallah. Intestinal solubility and absorption of ferrous iron in growing rats are affected by different dietary pectins. *J. Nutr.* 123: 177-124, 1993.
62. Prather T.A. & D.D. Miller. Calcium carbonate depresses bioavailability in rats more than calcium sulfate or sodium carbonate. *J. Ntr.* 122: 327-332, 1992.
63. Souba W.W.; R.J. Smith & D.W. Wilmore. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *J. Parent. Ent. Nutr.* 9. 608-616, 1985.
64. Wernerman A. & E. Vinnars. The effect of trauma and surgery on the interorgan fluxes of amino acids in man. *Clin. Sci.* 73: 129-33, 1987.
65. Kahan B.D. Nutrição e mecanismo de defesa. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte* 61: 563-77, 1981.
66. Wilmore D.W. Use of the growth hormone for nitrogen retention under hipocaloric conditions. *Int. appl. WO8704.074 (CLA61K37/36, 16 julho 1987). US Appl 817, 623, 09 Janeiro 1986.*
67. Souba W.W.; R.J. R.J. Smith & D.W. Wilmore. Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism* 34: 450-5. 1985.

Recibido: 23-05-1994

Aceptado: 24-11-1994