

**SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NA PERMEABILIDADE INTESTINAL  
RELACIONADA COM A ATIVIDADE FÍSICA**

Leonardo Higashi<sup>1</sup>, Igor Ribeiro Barcelos<sup>1</sup>, Patrícia Cavalcante Silva Emiliozzi<sup>1</sup>  
Elisabeth Peres Biruel<sup>2</sup>, Carlos Vicente Andreoli<sup>2</sup>

**RESUMO**

O exercício prolongado e exaustivo, especialmente em ambientes quentes, altera a permeabilidade intestinal. Há evidências sobre os benefícios da suplementação de glutamina na saúde intestinal dos seres humanos. A finalidade desta revisão é avaliar se a suplementação de glutamina pode ajudar na integridade intestinal, diminuindo os marcadores de permeabilidade intestinal relacionados ao estresse do exercício. Uma revisão da literatura foi realizada em junho de 2019, seguindo as etapas metodológicas da Revisão Sistemática. Isso incluiu pesquisas no PMC / Medline, BVS, Sportdiscus. Os critérios de seleção foram ensaios randomizados comparando glutamina versus suplementação com placebo na permeabilidade intestinal associada à atividade física. Três ensaios clínicos randomizados envolvendo 25 pessoas foram identificados. Os ensaios foram geralmente de boa qualidade metodológica. A suplementação de Glutamina diminuiu os marcadores de permeabilidade intestinal em relação ao placebo, como a redução da relação urinária da excreção lactulose/rhamnose e preveniu o aumento da permeabilidade induzida pelo exercício, possivelmente através da ativação de HSF-1 e, conseqüentemente, aumento da expressão da HSP70 e da ocludina. Não houve diferença sobre os sintomas gastrointestinais. Esta revisão indica que a suplementação com glutamina tem um efeito positivo na permeabilidade intestinal com a suplementação crônica e aguda.

**Palavras-chave:** Glutamina. Permeabilidade intestinal. Exercício. Esporte.

**ABSTRACT**

Glutamine supplementation in intestinal permeability related to physical activity

Long-term and exhaustive exercise, especially in warm environments, alters the intestinal permeability. There is evidence about the benefits of glutamine supplementation in the intestinal health of humans. The purpose of this review is to examine whether glutamine supplementation can aid intestinal integrity by decreasing the stress-related intestinal permeability markers of exercise. A literature review was performed of June 2019 following the methodological steps of the Systematic Review. This included searches on PMC/Medline, BVS, Sportdiscus. Selection criteria were randomized trials comparing glutamine versus placebo supplementation on intestinal permeability associated with physical activity. Three randomized controlled trials involving 25 people were identified. The trials were generally of good methodological quality. Glutamine supplementation decreased intestinal permeability markers compared to placebo, such as reduced urinary lactulose / rhamnose excretion ratio and prevented exercise-induced increased permeability, possibly through HSF-1 activation and consequently increased expression of HSP70 and ocludine. There was no difference in gastrointestinal symptoms. This review suggests that glutamine supplementation has a positive effect on intestinal permeability with both chronic and acute supplementation.

**Key words:** Glutamine. Intestinal permeability. Leaky gut. Exercise. Sport.

1 - Curso de Especialização em Medicina Esportiva Aplicada às Ciências da Saúde, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM, São Paulo-SP, Brasil.

2 - Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP/EPM. São Paulo-SP, Brasil.

E-mail dos autores:

[leonardohigashi1@gmail.com](mailto:leonardohigashi1@gmail.com)

[drigorbarcelos@hotmail.com](mailto:drigorbarcelos@hotmail.com)

[drapatriciacavalcante@yahoo.com.br](mailto:drapatriciacavalcante@yahoo.com.br)

[beth.biruel@gmail.com](mailto:beth.biruel@gmail.com)

[andreolicruz@uol.com.br](mailto:andreolicruz@uol.com.br)

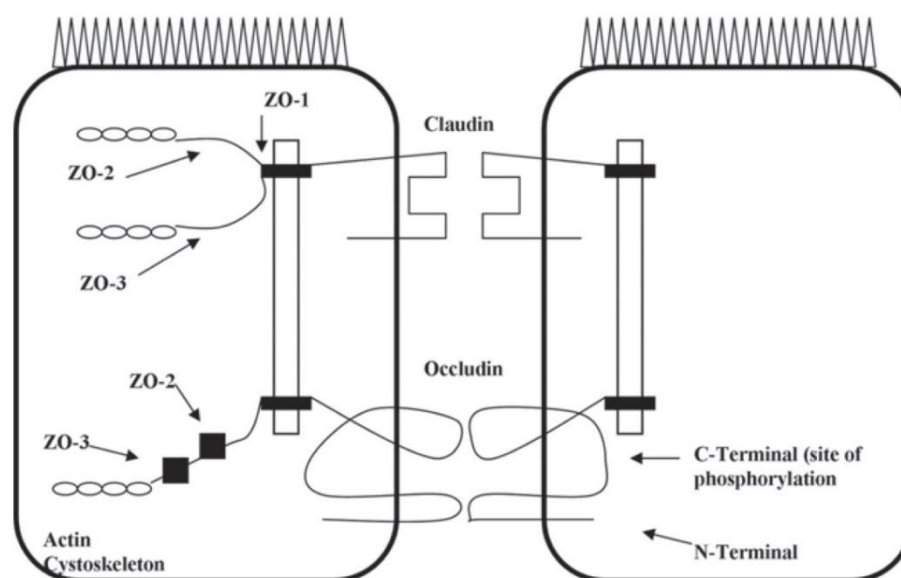
### INTRODUÇÃO

O intestino é um órgão fundamental para absorção de nutrientes, fluidos e eletrólitos. A mucosa da parede intestinal é feita de células epiteliais, os enterócitos, que são conectadas entre elas através das junções compactas (TJ ou tight junctions).

A membrana apical e as TJ controlam a absorção de água, nutrientes e previne absorção e translocação de substâncias indesejáveis do intestino para corrente sanguínea (Farquhar, 1963; Podolsky, 1999; Kunzelmann, Mall, 2002; Rao, 2009; Kuennen e colaboradores, 2011).

A junção compacta (TJ-tight junctions) é composta de um complexo de proteínas especializadas como as ocludinas, claudinas e

as zono ocludinas, que controlam a absorção ou extravasamento de íons, água e nutrientes via paracelular protegendo contra entrada de toxinas do lúmen intestinal para a circulação, figura 1, (Farquhar, 1963; Groschwitz, Hogan 2009).

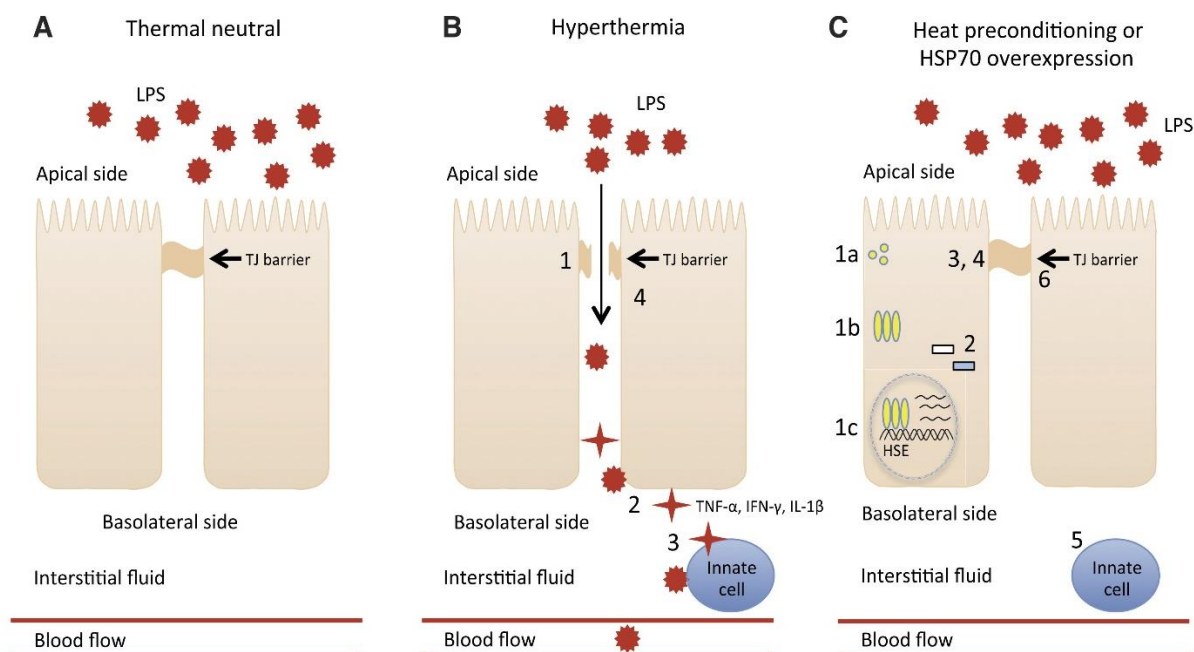


**Figura 1** - Junção compacta composta das proteínas de membrana, claudina e ocludina, e suas proteínas regulatórias as zono-occludinas ZO-1, ZO-2 e ZO-3, Fonte: Zuhl e colaboradores (2012).

Inúmeras pesquisas já demonstraram que o exercício físico exaustivo, de longa duração, especialmente em ambientes quentes altera a permeabilidade intestinal, podendo gerar absorção de endotoxinas intestinais, causando endotoxemia e, conseqüentemente, aumento da inflamação (Zuhl e colaboradores, 2012; Yeh, Law, Lim, 2013; Dokladny, Zuhl, Moseley, 2016).

O aumento da temperatura interna e as alterações circulatórias tipo

isquemia/reperfusão relacionadas com o exercício prolongado podem levar a uma lesão oxidativa e perda da integridade das suas proteínas reguladoras das TJ, como a claudina, ocludina e zono ocludinas, o que leva a um aumento da permeabilidade intestinal, como mostra a figura 2, (Zuhl e colaboradores, 2012; Dokladny, Zuhl, Moseley, 2016).



**Figura 2** - Alteração da barreira intestinal epitelial durante o exercício físico e o calor, Fonte: Dokladny, Zuhl, Moseley (2016).

De 30% até 50% dos atletas de corrida se queixam de distúrbios intestinais durante ou após o exercício, podendo chegar a até 90% naquelas modalidades mais longas como triatlão (Oliveira, Burini, Jeukendrup, 2014).

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a alteração da permeabilidade intestinal durante o exercício pode não estar relacionada aos sintomas digestivos (Karhu e colaboradores, 2017).

Questiona-se se a alteração intestinal com aumento da inflamação e em conjunto com stress do calor poderiam ser um fator importante para piora da fadiga (Vargas, Marino, 2016).

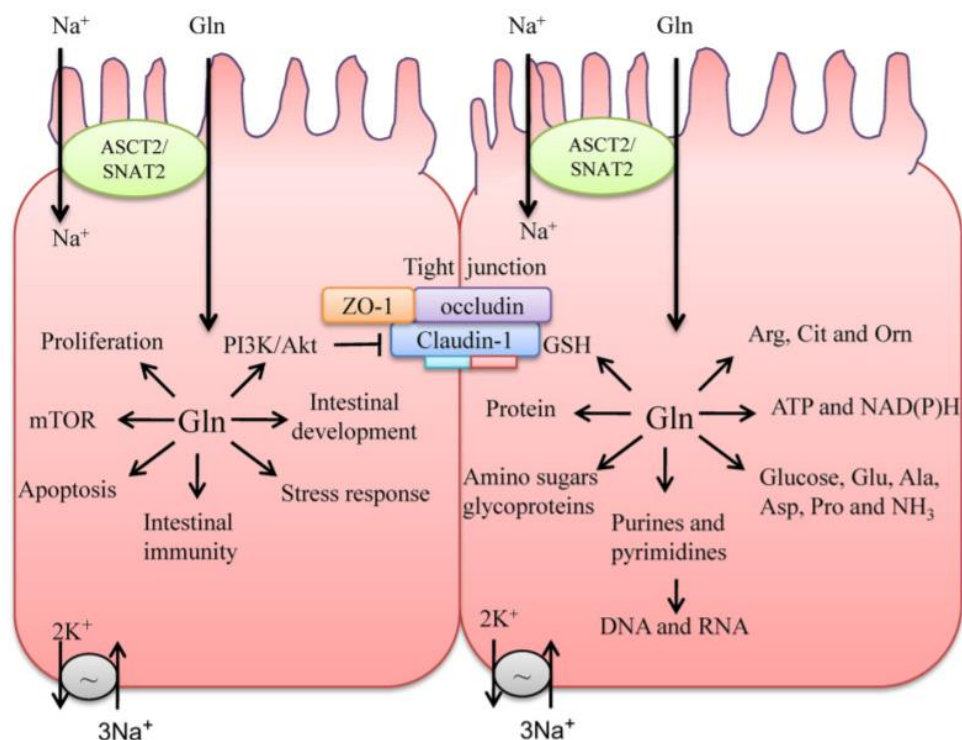
Nas últimas décadas inúmeras pesquisas concluíram que o aumento da permeabilidade intestinal pode estar relacionado as doenças crônicas como diabetes, obesidade, doença celíaca,

síndrome do intestino irritável, alergias e doenças inflamatórias intestinais, e o alvo do tratamento poderia ser esta permeabilidade aumentada (Bischoff e colaboradores, 2014; Vancamelbeke, Vermeire, 2017).

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e nos músculos, e de fundamental importância no funcionamento ótimo e homeostático de inúmeros tecidos, principalmente do sistema imune e intestinal (Rogerio e colaboradores, 2006).

Nos últimos anos inúmeras pesquisas demonstram os benefícios da glutamina na saúde intestinal e imunológica de humanos e animais.

A glutamina é o principal substrato energético do enterócito sendo oxidada no ciclo de Krebs e gerando ATP, substrato importante para rápida renovação celular das células intestinais, conforme mostrado na figura 3.



**Figura 3** - Atuação da glutamina como principal substrato energético do enterócito e desempenhando diversas funções importantes no epitélio intestinal, Fonte: Wang e colaboradores (2015).

A glutamina também atua ativando a sinalização do mTOR aumentando a síntese proteica do enterócito, promovendo o desenvolvimento intestinal, regulando a imunidade intestinal e a expressão das proteínas das TJ, inibindo a apoptose induzida pelo stress oxidativo ou outros estímulos, ajudando na homeostase gastrointestinal.

Além disso, a glutamina é o principal carreador interórgão de carbono e nitrogênio em animais, e importante precursor da glutatona - antioxidante celular não enzimático mais importante do organismo (Wu e colaboradores, 1995; Wu, Meier, Knabe, 1996; Curi e colaboradores, 2005; Arrieta, 2006; Groschwitz, Hogan, 2009; Camilleri e colaboradores, 2012; Xi e colaboradores, 2012; Hou, Yin, Wu, 2015; Wang e colaboradores, 2015).

O objetivo da revisão é analisar se a suplementação de glutamina pode ajudar na integridade intestinal, diminuindo os marcadores de permeabilidade intestinal relacionada com o stress do exercício físico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O método empregado para a realização deste trabalho foi a revisão de literatura, seguindo os passos metodológicos da Revisão Sistemática (Moher e colaboradores, 2009).

Visando extrair da literatura científica nacional e internacional os documentos que abordassem a terminologia referente ao tema foi realizada uma consulta nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS, 2017).

Após combinar os termos e relacioná-los, a estratégia de busca foi processada nas bases de dados: PUBMED/Medline, LILACS, IBECs, SportDiscus, BVS. A busca também se deu na Biblioteca Cochrane, com as seguintes bases: CDSR-Revisões Sistemáticas da Cochrane - DARE-Revisões Sistemáticas Avaliadas - CENTRAL/Ensaios Clínicos e na plataforma PROSPERO para saber a necessidade da revisão, nesta mesma plataforma a revisão foi registrada sob o número CRD42019118405.

Essa revisão incluiu estudos que descrevem os efeitos da glutamina sobre a permeabilidade intestinal associada à atividade física, com as seguintes estratégias

de buscas: "glutamine supplementation" and ("intestinal permeability" or "leaky gut" or "gut permeability") and (exerc\* or Sport\*). Foram considerados como filtros para essa revisão: artigos científicos com publicação até a data de junho 2019, estudos de caso controle e prospectivos; estudos observacionais em humanos e ensaios clínicos randomizados controlados. Houve restrição aos idiomas inglês, português e espanhol.

Para determinar se um estudo deveria ser incluído ou não, os títulos e resumos de todas as referências obtidas foram avaliados por um revisor da área médica.

Para tanto, os estudos localizados passaram por duas questões de avaliação de

inclusão que foram utilizadas para delimitar a pesquisa: A suplementação de glutamina teria associação e efeitos sobre parâmetros intestinais associadas ao exercício físico? Existiria relação entre o uso de glutamina e a função intestinal na atividade física? Foram incluídos todos os estudos que responderam a ambas as questões de forma positiva ou negativa.

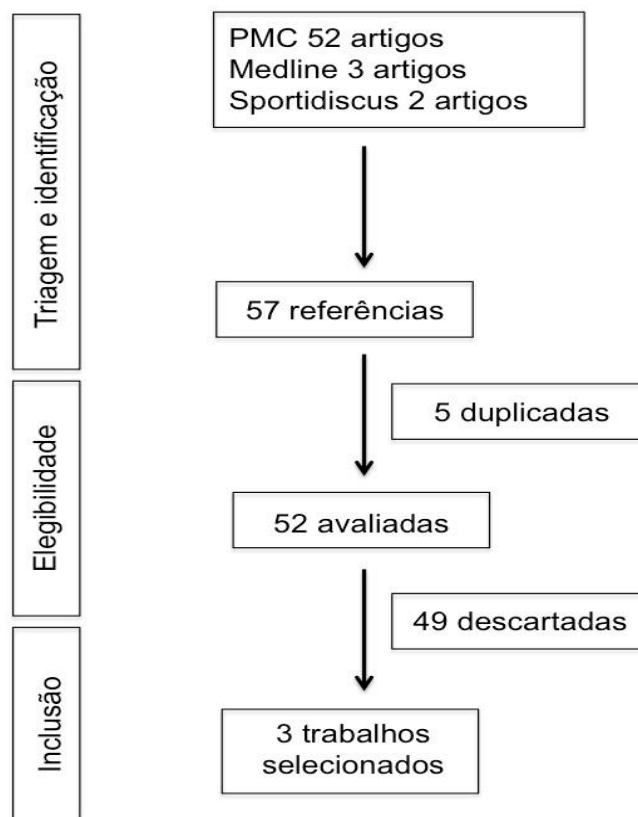
Outros critérios de legibilidade, tais como, estudos que realizaram a suplementação de glutamina e avaliaram parâmetros de permeabilidade intestinal acompanhada de protocolos de atividade física foram descritos no Quadro 1.

**Quadro 1** - Critérios de legibilidade estabelecidos no estudo.

1	Artigos no formato de cartas, comunicação breve, editorial;
2	Artigos duplicados nas bases de dados;
3	Artigos oriundos da internet sem identificação da fonte de informação responsável pela publicação;
4	Artigos com abordagem apenas conceitual sobre o tema;
5	Artigos inadequados metodologicamente.

Os critérios de exclusão foram: estudos de revisão, crianças, metodologia não definida e aqueles que utilizaram a suplementação de glutamina em combinação com outros nutrientes.

A figura 4 apresenta o fluxograma utilizado para a seleção dos artigos científicos incluídos neste trabalho de revisão.



**Figura 4** - Fluxograma do procedimento utilizado para a seleção dos artigos científicos incluídos no estudo.

As seguintes informações foram extraídas dos estudos: autores, ano de publicação, local de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, cegamento, dosagem de Glutamina, método de administração, período de suplementação, o regime dos grupos controle, tipo de esporte / exercício e outras medidas de resultados.

A extração dos dados foi realizada e os estudos selecionados tiveram como parâmetro mínimo para identificar a qualidade metodológica, os seguintes critérios de qualidade segundo o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - STROBE (Von Elm, 2008).

## RESULTADOS

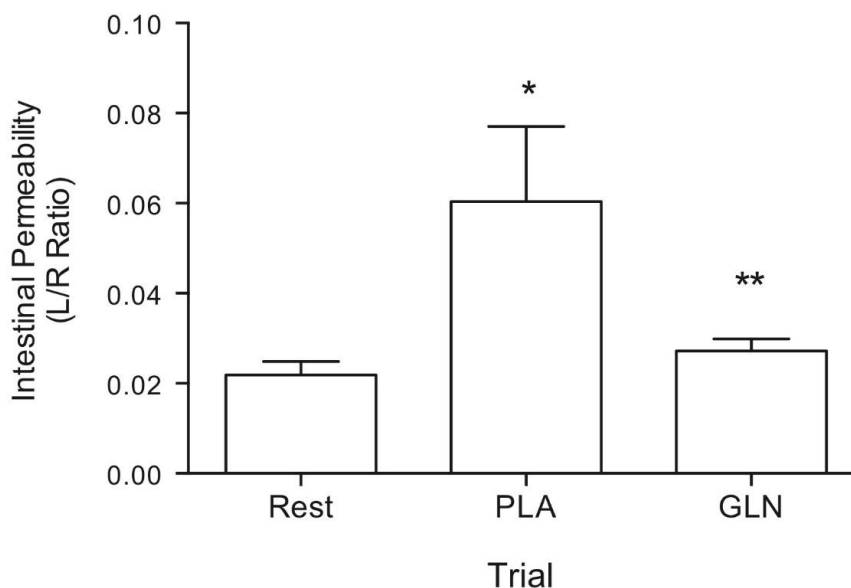
Zuhl e colaboradores (2014) analisaram o efeito da suplementação oral de

glutamina (GLN) na permeabilidade intestinal induzida por atividade física e a expressão das proteínas reguladoras da junção compacta ou TJ.

Foi administrada glutamina na dose 0,9g/kg/dia por 7 dias em 8 adultos praticantes de esporte de endurance. Eles foram submetidos a uma prova de esforço de corrida em esteira com intensidade a 65-70% de VO<sub>2</sub> máximo em um ambiente quente climatizado a 30° C (Zuhl e colaboradores, 2014).

Foram observados que a suplementação de Glutamina diminuiu os marcadores de permeabilidade intestinal em relação ao placebo, como a redução da relação urinária da excreção lactulose/rhamnose, (0.0604 ± 0.047 vs. 0.0218 ± 0.008 e 0.0272 ± 0.007, respectivamente; p<0.05) (Zuhl e colaboradores, 2014), figura 5.





**Figura 5** - Ação da glutamina na prevenção do aumento da permeabilidade intestinal, mensurado através da relação urinária entre Lactulose/Rhamnose (relação L/R); A relação L/R foi maior no grupo placebo em comparação ao grupo glutamina e repouso; \* $p < 0.05$ , estatisticamente significativo, Fonte: Zuhl e colaboradores (2014).

A lactulose é um dissacarídeo grande que sua absorção indica permeabilidade paracelular do intestino delgado (redução da integridade). A rhamnose é um monossacarídeo pequeno que atravessa o epitélio intestinal via transcelular. Após uma prova de administração oral de lactulose e rhamnose, o aumento da excreção urinária lactulose, e estabilidade do rhamnose ou pequeno aumento, é indicativo que está tendo absorção paracelular, ou seja, redução da integridade intestinal (Zuhl e colaboradores, 2014).

Foram observados também aumento da expressão de IκBα em células mononucleares de sangue periférico aos 240 min após exercício no grupo glutamina em comparação com o ensaio de placebo, sugerindo um efeito anti-inflamatório da suplementação em relação ao placebo. ( $1.411 \pm 0.523$  vs.  $0.9839 \pm 0.343$ , respectivamente;  $p < 0.05$ ) (Zuhl e colaboradores, 2014).

Foi analisado in vitro a administração de glutamina na expressão das proteínas do choque térmico HSP70 (Heat shock protein 70) e fatores de transcrição da proteína do choque térmico HSF-1 (heat shock factor-1), além da expressão da proteína ocludina envolvida na regulação da junção compacta (TJ), (Zuhl e colaboradores, 2014).

Estudos já apontaram que HSF-1 que é o fator de transcrição da HSP70, está

envolvido diretamente na regulação da ocludina que uma das proteínas reguladoras da junção compacta (TJ) (Dokladny e colaboradores, 2008).

In vitro, utilizando a linha celular epitelial intestinal Caco-2, foi medido os efeitos da suplementação com GLN (0, 4 e 6 mM) induzida pelo calor ( $37^\circ$  ou  $41,8^\circ\text{C}$ ) na expressão da proteína de choque térmico 70 (HSP70), fator de choque térmico - 1 (HSF-1) e expressão de ocludina. Os níveis de HSF-1 e HSP70 aumentaram em 6 mM de suplementação a  $41^\circ\text{C}$  em comparação com 0 mM a  $41^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ). Os níveis de ocludina aumentaram após 4 mM de suplementação a  $41^\circ\text{C}$  e 6 mM a  $41^\circ\text{C}$  em comparação com 0 mM a  $41^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ) (Zuhl e colaboradores, 2014).

Zuhl e colaboradores (2014) concluíram que a suplementação por 7 dias com Glutamina preveniu a permeabilidade induzida pelo exercício, possivelmente através da ativação de HSF-1 e, conseqüentemente, aumento da expressão da HSP70 e da ocludina.

Em outro estudo Zuhl e colaboradores (2015) analisaram a suplementação de glutamina em dose única nos marcadores de permeabilidade intestinal relacionada com atividade física e também marcadores inflamatórios.

O protocolo de estudo foi muito similar ao anterior com 7 atletas de endurance, porém a administração de glutamina na dose única de 0,9g/kg antes da prova de corrida na esteira com intensidade de 70% VO<sub>2</sub> máximo em ambiente climatizado a 30° Celsius (Zuhl e colaboradores, 2015).

Os parâmetros analisados foram: relação urinária da lactulose/rhamnose

(parâmetro de integridade intestinal), os níveis plasmáticos de endotoxinas e o do TNF- $\alpha$ , juntamente com a expressão proteínas HSP70 e I $\kappa$ B $\alpha$  de células mononucleares do sangue periférico, estes foram medidos antes, imediatamente após o exercício, e 2 e 4 horas após o exercício, quadro 2, (Zuhl e colaboradores, 2015).

**Quadro 2 - Características e principais achados encontrados nos estudos selecionados.**

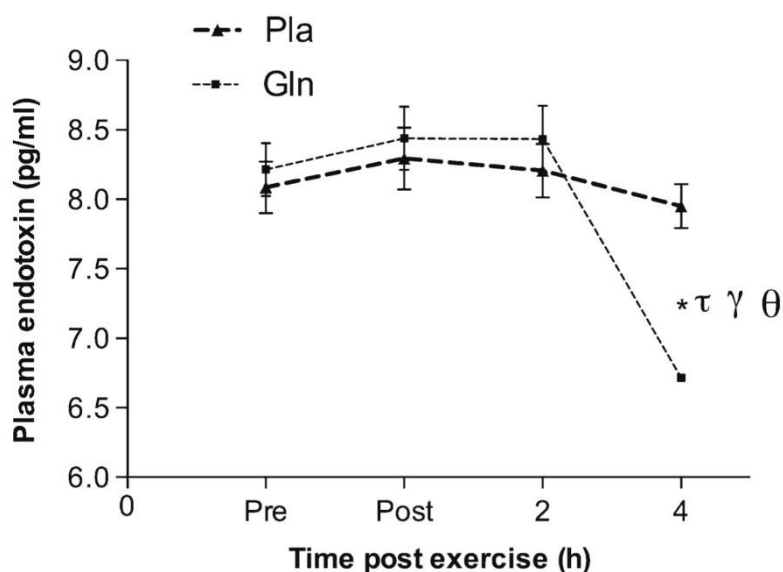
Autor	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Zuhl e colaboradores (2013) EUA	Ensaio clínico duplo-cego placebo controlado	n=8 sujeitos ativos Grupo GLN = 0,9g/kg/dia de MM por 7 dias Corrida em esteira por 60 min - 60-75% VO <sub>2</sub> máx	Melhora da permeabilidade intestinal determinada pela relação (L/R) no grupo GLN ↑ I $\kappa$ B $\alpha$ nas CMSP ↑ HSF-1, HSP70 e Ocludina em células in vitro
Zuhl e colaboradores (2015) EUA	Ensaio clínico duplo-cego placebo controlado	n=7 sujeitos ativos Grupo glutamina = 0,9g/kg de MM, dose única de forma aguda, pré-treino Corrida em esteira por 60 min -70% VO <sub>2</sub> máx a 30°C Medidas: pré e pós exercício e após 2 e 4h	↑ Permeabilidade intestinal pós exercício e no grupo controle determinada pela relação (L/R) ↓ Endotoxinas plasmáticas e TNF- $\alpha$ no grupo glutamina após 4 horas do exercício ↑ I $\kappa$ B $\alpha$ nas CMSP e de HSP70 no grupo GLN
Pugh e colaboradores (2017) Reino Unido	Ensaio clínico duplo-cego placebo controlado	n=10 homens fisicamente ativos Grupo 1: placebo Grupo 2: GLN 0,25g/kg Grupo 3: GLN 0,5g/kg Grupo 4: GLN 0,9g/kg de MM 2h antes exercício Corrida em esteira por 60 min -70% VO <sub>2</sub> máx a 30°C	Em relação ao placebo a (L/R) foi ↓ nos grupos GLN e muito ↓ quanto ↑ a dose de GLN ↓ I-FABP nos grupos GLN 0,5g/kg e 0,9g/kg Não houve diferença sobre os sintomas GI em 45 min e 24 h após o exercício

**Legenda:** ↑ aumento; ↓ redução; GLN glutamina; MM massa magra; VO<sub>2</sub> máx consumo máximo de oxigênio; (L/R) relação Lactulose/Rhamnose; I $\kappa$ B $\alpha$  nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha); CMSP células mononucleares de sangue periférico; HSF-1 heat shock factor-1; HSP70 Heat shock protein 70; TNF- $\alpha$  Fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; I-FABP Intestinal fatty acid binding protein.

Foi visto que a permeabilidade intestinal (índice lactulose/rhamnose urinário) aumentou no grupo placebo após o exercício em comparação ao repouso (0.06  $\pm$  0.01 vs. 0.02  $\pm$  0.018). No grupo que utilizou glutamina não houve aumento (Zuhl e colaboradores, 2015).

O nível de endotoxinas plasmáticas foi menor após as 4 horas da prova de exercício no grupo glutamina comparado ao placebo (6.715  $\pm$  0.046 pg/ml vs. 7.952  $\pm$  1.11 pg/ml), figura 6, (Zuhl e colaboradores, 2015).





**Figura 6** - O efeito da suplementação aguda da glutamina nas endotoxinas plasmáticas;  $p < 0.05$ , redução estatisticamente significativa no pós-exercício com a suplementação em relação ao placebo  $n=7$ , Fonte: Zuhl e colaboradores (2015).

O TNF alfa plasmático (marcador de inflamação) também foi menor no grupo glutamina comparado ao placebo nas 4 horas após a prova de exercício ( $1.64 \pm 0.09$  pg/ml vs.  $1.87 \pm 0.12$  pg/ml), (Zuhl e colaboradores, 2015).

A expressão I $\kappa$ B $\alpha$  nas células mononucleares do sangue periférico foi maior no grupo glutamina em relação ao placebo nas 4 horas após prova de exercício ( $1.29 \pm 0.43$  vs.  $0.8892 \pm 0.040$ ), (Zuhl e colaboradores, 2015).

A expressão da HSP70 foi maior pré-exercício e 2 horas após exercício no grupo Glutamina vs. Placebo ( $1.35 \pm 0.21$  vs.  $1.000 \pm 0.000$  e  $1.65 \pm 0.21$  vs.  $1.27 \pm 0.40$ ), (Zuhl e colaboradores, 2015).

Concluindo que a suplementação oral com glutamina impediu o aumento da permeabilidade intestinal induzido pelo exercício (prevenindo a absorção de endotoxinas) e suprimiu a ativação do NF- $\kappa$ B em células mononucleares do sangue periférico, por ação provável pela ativação das proteínas do choque térmico (Heat shock) e estabilização das TJ no epitélio intestinal (Zuhl e colaboradores, 2015).

Já no último ensaio clínico avaliado, conduzido por Pugh e colaboradores (2017) o objetivo era avaliar os efeitos da suplementação aguda de glutamina em diferentes doses sobre os marcadores de

permeabilidade gastrointestinal, e secundariamente, sintomas subjetivos de desconforto gastrointestinal.

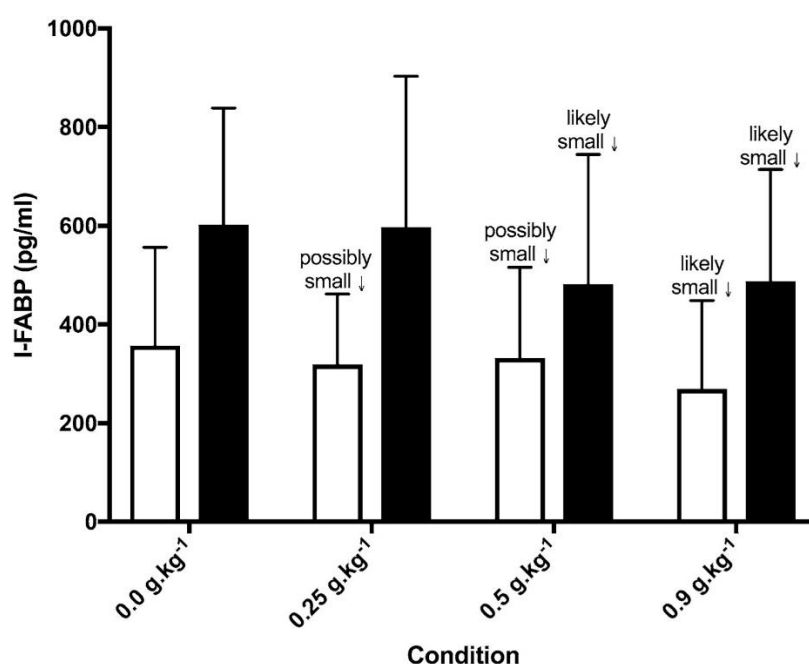
Dez homens fisicamente ativos completaram um total de quatro provas de exercício; um ensaio placebo e três ensaios com suplementação de dose única de glutamina em diferentes doses a 0,25, 0,5 e 0,9g/kg de massa livre de gordura, consumidas duas horas antes do exercício. O ensaio de exercício foi similar aos outros estudos e consistiu em corrida na esteira de 60 min a 70% de  $V_{O_2}$  max em uma câmara ambientada a 30° Celsius. A permeabilidade GI foi medida usando a relação de lactulose para ramnose (L: R) no soro, (Pugh e colaboradores, 2017).

As concentrações de glutamina plasmática e proteína de ligação aos ácidos graxos intestinais (I-FABP) foram determinadas pré e pós-exercício. O I-FABP é uma proteína citosólica de 15 KDa que desempenha um papel de recaptção e metabolismo celular dos ácidos graxos, está presente nos enterócitos maduros do intestino delgado, sendo liberado assim que ocorre uma lesão na integridade da membrana celular, considerado um marcador de injúria do enterócito (Thuijls, Van Wijck, Grootjans, 2011).

Os sintomas gastrointestinais subjetivos foram avaliados 45 minutos e 24 horas após o exercício.

Em relação ao placebo, o índice de lactulose para rhamnose (L: R) no soro foi menor após 0,25g/kg (diferença média: - 0,023;  $\pm$  0,021) e 0,5g/kg (- 0,019;  $\pm$  0,019) e mais evidente após 0,9g/kg (- 0,034;  $\pm$  0,024). Os sintomas gastrointestinais foram tipicamente baixos e não houve mudança com o efeito da suplementação (Pugh e colaboradores, 2017).

A conclusão foi de que a suplementação aguda de glutamina mesmo em doses de 0,25 g/kg/MLG atenua os marcadores de permeabilidade intestinal, observado através da diminuição da relação lactulose/rhamnose, mas o efeito é dose-dependente. Ademais, doses acima de 0,5g/kg/MLG diminuem o Intestinal-fatty Acid Binding Protein (I-FABP), mostrando um efeito protetor de lesão do enterócito, figura 7, (Pugh e colaboradores, 2017).



**Figura 7** - Redução significativa da proteína de ligação aos ácidos graxos intestinais (I-FABP), na dose de 0,5 g/kg de glutamina em relação ao placebo, mostrando que suplementação protege o enterócito, Fonte: Pugh e colaboradores (2017).

## DISCUSSÃO

O estresse do exercício de alta intensidade foi relacionado com o aumento da permeabilidade intestinal (Pals e colaboradores, 1997), estimulando uma cascata de eventos pró-inflamatórios (Liu, Malik, 2006).

Além disso, durante o exercício em ambiente quente, o fluxo sanguíneo é preferencialmente distribuído para longe da área intestinal para suprir os músculos e o cérebro com oxigênio e, conseqüentemente, a barreira gastrointestinal torna-se cada vez mais permeável. O estresse do calor, a permeabilidade intestinal, e a inflamação poderiam ser um dos fatores importantes de

fadiga e piora da performance no exercício (Vargas, Marino, 2016).

Zuhl e colaboradores (2014) demonstraram que a suplementação crônica de glutamina oral na dose 0,9mg/kg/dia por 7 dias reduzia a permeabilidade intestinal induzida pelo exercício. Através de um modelo de exercício combinado com uma prova in vitro, apontou-se que o mecanismo pode ser através da ativação de HSF-1 e HSP70, levando ao aumento expressão da proteína occludina nas TJ.

Além disso, foi observado também aumento da expressão de IκBα em células mononucleares de sangue periférico após 4h do exercício no grupo glutamina em comparação com o ensaio de placebo,

sugerindo um efeito anti-inflamatório da suplementação através da ativação HSP70 e supressão de NF- $\kappa$ B durante a recuperação do estresse do exercício.

Em um trabalho posterior, Zuhl e colaboradores (2015) demonstraram que a suplementação aguda de GLN em dose única pré exercício teria o mesmo papel de inibição dos marcadores de resposta pró-inflamatória, utilizando para isso novamente a relação de lactulose/rhamnose urinária e níveis plasmáticos de endotoxina e TNF- $\alpha$ , juntamente com a expressão proteínas HSP70 e I $\kappa$ B $\alpha$  de células mononucleares do sangue periférico.

Assim, propuseram que os efeitos protetores do GLN no intestino durante o exercício vigoroso pode ser duplo: 1) preservando a barreira intestinal TJ e reduzindo a permeabilidade; e 2) via modulação da resposta da atividade inflamatória através da ativação de HSP70 e supressão da ativação do NF- $\kappa$ B em células mononucleares do sangue periférico (Zuhl e colaboradores, 2015).

Já Pugh e colaboradores (2017) examinaram os efeitos dose-reposta da reposição aguda de GLN sobre os marcadores de permeabilidade e dano intestinal e sintomas subjetivos com doses progressivas do suplemento de GLN. O estudo apresentou resultados semelhantes aos anteriores, demonstrando que existiria um benefício com o uso agudo da GLN e esse seria dose-dependente, levando a melhora sobre os biomarcadores mesentéricos, com atenuação de sua permeabilidade exercício induzida.

No entanto, não conseguiu demonstrar que existira diferença da percepção subjetiva de sintomas gastrointestinais após a suplementação e realização de exercícios de alta intensidade (Pugh e colaboradores, 2017).

O mecanismo que leva à disfunção intestinal é complexo e multifatorial, mas uma causa comum é o dano ao epitélio de barreira celular. GLN é um combustível metabólico primário para as células intestinais e leucócitos.

Os estudos demonstraram que a suplementação de glutamina por via oral antes do exercício extenuante inibe a alteração da permeabilidade intestinal juntamente com redução da produção de citocinas pró-inflamatórias. A ação da glutamina pode ser através da ativação da resposta ao choque térmico, que serve duplo papel: estabilização das TJ que evitam a passagem de

endotoxinas e a supressão da via inflamatória do NF- $\kappa$ B em leucócitos periféricos.

Estão sendo acumulados dados que enfatizam o importante papel da barreira intestinal e da permeabilidade intestinal na saúde e na doença.

Diversas doenças são associadas ao aumento da permeabilidade intestinal, como doenças inflamatórias intestinais e - mais recentemente reconhecidas – outras doenças metabólicas como obesidade, esteatose hepática não alcoólica e diabetes. Todas essas doenças são caracterizadas por inflamação que pode ser desencadeada pela translocação de componentes luminiais para o hospedeiro (Bischoff e colaboradores, 2014).

Tendo em vista que a atividade física intensa poderia alterar a permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, agravar essas doenças crônicas, e a glutamina é um suplemento importante para a saúde intestinal, é importante determinar qual o seu papel na prevenção e tratamento desses agravos.

## CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram que a suplementação de glutamina por via oral antes do exercício extenuante inibe a alteração da permeabilidade intestinal juntamente com redução da produção de citocinas pró-inflamatórias.

A ação da glutamina pode ser através da ativação de proteínas de resposta ao choque térmico, que serve duplo papel: estabilização das TJ que evitam a passagem de endotoxinas e a supressão da via inflamatória do NF- $\kappa$ B em leucócitos periféricos.

Esta revisão sugere que a suplementação com GLN tem efeitos positivos sobre a permeabilidade intestinal tanto com a suplementação crônica como com a aguda. O consumo oral agudo de glutamina atenua a permeabilidade gastrointestinal em relação ao placebo, mesmo em doses únicas e menores de 0,25g/kg de massa livre de gordura, embora doses maiores possam ser mais eficazes.

Ainda não está claro se isso levará a reduções nos sintomas gastrointestinais. Atletas que competem no calor podem, portanto, se beneficiar da suplementação aguda de glutamina antes do exercício para manter a integridade gastrointestinal.

Existe uma necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para

determinar se a GLN tem um efeito significativo na permeabilidade intestinal ou não, e se a sua suplementação traria benefícios práticos em relação à sintomas subjetivos, fadiga e piora da performance em praticantes de exercício físico de mais alta intensidade e duração.

## REFERENCIAS

1-Arrieta, M.C. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. BMJ. Vol. 55. Num. 10. 2006. p.1512-1520.

2-Bischoff, S.C.; Barbara, G.; Buurman, W.; Ockhuizen, T.; Schulzke, J.D.; Serino, M.; Wells, J.M. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*. Vol. 14. Num. 1. 2014. p. 1-25.

3-Camilleri, M.; Madsen, K.; Spiller, R.; Van Meerveld, B.G.; Verne, G.N. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*. Vol. 24. Num. 6. 2012. p. 503-512.

4-Curi, R.; Lagranha, C.J.; Doi, S.Q.; Sellitti, D.F.; Procópio, J.; Pithon-Curi, T.C. Molecular mechanisms of glutamine action. *Journal of Cellular Physiology*. Vol. 204. Num. 2. 2005. p.392-401.

5-Descritores em Ciências da Saúde: DeCS [Internet]. ed. 2017. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS. 2017. Atualizado maio de 2017. Acessado em junho de 2019.

6-Dokladny, K.; Ye, D.; Kennedy, J.C.; Moseley, P.L., Ma, T.Y. Cellular and Molecular Mechanisms of Heat Stress-Induced Up-Regulation of Occludin Protein Expression. *The American Journal of Pathology*. Vol. 172. Num. 3. 2008. p. 659-670.

7-Dokladny, K.; Zuhl, M.N.; Moseley, P.L. Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 120. Num. 6. 2016. p.692-701.

8-Farquhar, M.G. Junctional Complexes in Various Epithelia. *The Journal of Cell Biology*. Vol. 17. Num. 2. 1963. p.375-412.

9-Groschwitz, K.R.; Hogan, S.P. Intestinal barrier function: Molecular regulation and

disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 124. Num. 1. 2009. p.3-20.

10-Hou, Y.; Yin, Y.; Wu, G. Dietary essentiality of nutritionally non-essential amino acids for animals and humans. *Experimental Biology and Medicine*. Vol. 240. Num. 8. 2015. p. 997-1007.

11-Karhu, E.; Forsgard, R.A.; Alanko, L.; Alfthan, H.; Pussinen, P.; Hämäläinen, E.; Korpela, R. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *European Journal of Applied Physiology*. Vol. 117. Num. 12. 2017. p.2519-2526.

12-Kuennen, M.; Gillum, T.; Dokladny, K.; Bedrick, E.; Schneider, S.; Moseley, P. Thermotolerance and heat acclimation may share a common mechanism in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. Vol.301. Num. 2. 2011. p. 524-533.

13-Kunzelmann, K.; Mall, M. Electrolyte Transport in the Mammalian Colon: Mechanisms and Implications for Disease. *Physiological Reviews*. Vol. 82. Num. 1. 2002. p. 245-289.

14-Liu, S.F.; Malik, A.B. NF- $\kappa$ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. Vol. 290. Num. 4. 2006. p. 622-645.

15-Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Plos Medicine*. Vol. 6. Num. 7. 2009. p.1000097-1000097.

16-Oliveira, E.P.; Burini, R.C.; Jeukendrup, A. Gastrointestinal Complaints During Exercise: Prevalence, Etiology, and Nutritional Recommendations. *Sports Medicine*. Vol. 44. Num. 1. 2014. p.79-85.

17-Pals, K.L.; Chang, R. T.; Ryan, A.J. Gisolfi, C.V. Effect of running intensity on intestinal permeability. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 82. Num. 2. 1997. p.571-576.

- 18-Podolsky, D.K.V. Innate mechanisms of mucosal defense and repair: the best offense is a good defense. *American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology*. Vol. 277. Num. 3. 1999. p.495-499.
- 19-Pugh, J.N.; Sage, S.; Hutson, M.; Doran, D.A.; Fleming, S.C.; Highton, J. Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner. *European Journal of Applied Physiology*. Vol. 117. Num. 12. 2017. p.2569-2577.
- 20-Rao, R. Occludin Phosphorylation in Regulation of Epithelial Tight Junctions. *Annals of The New York Academy of Sciences*. Vol. 1165. Num. 1. 2009. p. 62-68.
- 21-Rogero, M.M.; Tirapegui, J.; Pedrosa, R.G.; Castro, I.A.; Oliveira, P.I.S. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*. Vol. 22. Num. 5. 2006. p. 564-571.
- 22-Thuijls, G.; Van Wijck, K.; Grootjans, J. Early Diagnosis of Intestinal Ischemia Using Urinary and Plasma Fatty Acid Binding Proteins. *Annals of Surgery*. Vol. 253. Num. 2. 2011. p.303-308.
- 23-Vancamelbeke, M.; Vermeire, S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 11. Num. 9. 2017. p. 821-834.
- 24-Vargas, N.; Marino, F. Heat stress, gastrointestinal permeability and interleukin-6 signaling-Implications for exercise performance and fatigue. *Temperature*. Vol. 3. Num. 2. 2016. p. 240-251.
- 25-Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. Vol. 61. Num. 4. 2008. p.344-349.
- 26-Xi, P.; Jiang, Z.; Dai, Z.; Li, X.; Yao, K.; Zheng, C. Regulation of protein turnover by l-glutamine in porcine intestinal epithelial cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 23. Num. 8. 2012. p.1012-101.
- 27-Wang, B.; Wu, G.; Zhou, Z.; Dai, Z.; Sun, Y.; Ji, Y. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids*. Vol. 47. Num. 10. 2015. p.2143-2154.
- 28-Wu, G.; Knabe, D.A.; Yan, W.; Flynn, N.E. Glutamine and glucose metabolism in enterocytes of the neonatal pig. *American Journal of Physiology-regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. Vol. 268. Num. 2. 1995. p. 334-342.
- 29-Wu, G.; Meier, S.A.; Knabe, D.A. Dietary Glutamine Supplementation Prevents Jejunal Atrophy in Weaned Pigs. *The Journal of Nutrition*. Vol. 126. Num. 10. 1996. p.2578-2584.
- 30-Wu, G.; Bazer, F.W.; Johnson, G.A.; Knabe, D.A.; Burghardt, R.C.; Spencer, T.E. Triennial Growth Symposium: Important roles for L-glutamine in swine nutrition and production1,2. *Journal of Animal Science*. Vol. 89. Num. 7. 2011. p.2017-2030.
- 31-Yeh, Y.J.; Law, L.Y.L.; Lim, C.L. Gastrointestinal response and endotoxemia during intense exercise in hot and cool environments. *European Journal of Applied Physiology*. Vol. 113. Num. 6. 2013. p.1575-1583.
- 32-Zuhl, M.; Schneider, S.; Lanphere, K.; Conn, C.; Dokladny, K.; Moseley, P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *British Journal of Sports Medicine*. Vol. 48. Num. 12. 2012. p. 980-986.
- 33-Zuhl, M.; Dokladny, K.; Mermier, C.; Schneider, S.; Salgado, R.; Moseley, P. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 116. Num. 2. 2014. p.183-191.
- 34-Zuhl, M.; Dokladny, K.; Mermier, C.; Schneider, S.; Salgado, R.; Moseley, P. The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress and Chaperones*. Vol. 20. Num. 1. 2015. p. 85-93.

# Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbne.com.br](http://www.rbne.com.br)

---

Autor para correspondência:

Leonardo Higashi.

leonardohigashi1@gmail.com

Médico Titular em Endocrinologia e  
Metabologia pela SBEM, Titular em Nutrologia  
pela ABRAN Especialista em Clínica Médica.

Avenida Ayrton Senna da Silva, 1055 -  
3ºAndar.

Gleba Fazenda Palhano, Londrina-PR, Brasil.

CEP: 86050-460.

Recebido para publicação em 12/12/2019

Aceito em 08/05/2020