

METABOLISMO E SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA NO ESPORTE**Vinicius Fernandes Cruzat¹, Mariana Lindenberg Alvarenga², Julio Tirapegui³****RESUMO**

A glutamina é um aminoácido considerado condicionalmente essencial, pois, embora o organismo possa sintetizá-lo, sob condições de estresse metabólico, o que inclui exercícios físicos intensos e prolongados ou exaustivos, um déficit na sua concentração pode ocorrer. A doação de nitrogênio para a formação de ácidos nucleicos, o equilíbrio ácido-base, a aminogênese, o fornecimento de substrato energético e o auxílio na síntese de proteínas e antioxidantes intracelulares são algumas das funções e destinos em que a glutamina está envolvida. Nesse sentido, a redução na disponibilidade de glutamina pode influenciar uma variedade de funções, incluindo a quantidade de lesões, o sistema imunológico, o sistema antioxidante e a inflamação induzida pelo exercício físico. A suplementação com glutamina é fato conhecido em nutrição clínica. Entretanto, como um suplemento nutricional para o esporte ainda desperta bastante interesse, uma vez que, por via oral a glutamina na forma livre é parcialmente metabolizada por enterócitos. Uma alternativa para transpor a barreira intestinal é a utilização de dipeptídeos de glutamina, tal como a L-alanil-L-glutamina. A combinação, contudo, de outros aminoácidos, tais como a L-alanina, também na forma livre, pode, de alguma forma, influenciar o metabolismo e os efeitos da suplementação de glutamina. Apesar disso, as quantidades e o fracionamento das suplementações que envolvem a glutamina e os possíveis mecanismos envolvidos precisam ser melhor investigados.

Palavras-chave: Glutamina, Exercícios físicos, Suplementação, Sistema imunológico, Sistema antioxidante.

1- Mestre e doutorando pelo Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

2- Mestranda pelo Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

ABSTRACT

Metabolism and glutamine supplementation in sports

Glutamine is considered a conditionally essential amino acid. The body can synthesize glutamine, although conditions of metabolic stress, including strenuous and prolonged or exhaustive exercise can reduce the availability of glutamine. The donation of nitrogen for the formation of nucleic acids, the acid-base balance, the aminogenesis, the supply for energy substrate and synthesis of proteins and intracellular antioxidants are some of the functions and destinations that glutamine is involved. The reduced availability of glutamine can influence a variety of functions, including the amount of injury, the immune and antioxidant systems and inflammation induced by physical exercise. Supplementation with glutamine is a known fact in clinical nutrition. However, as a nutritional supplement for sports is still of considerable interest, since oral glutamine in the free form is partially metabolized by enterocytes. An alternative way to cross the intestinal barrier is the use of glutamine dipeptides, such as L-alanyl-L-glutamine. However, the combination of other amino acids, such as L-alanine, also in the free form, may influence the metabolism and effects of glutamine supplementation. Nevertheless, the amounts and fractioning involving the supplementation of glutamine and the possible mechanisms involved need further investigation.

Key words: Glutamine, Physical exercise, Supplementation, Immune system, Antioxidant system.

Endereço para correspondência:
vinifc@usp.br

3- Professor, Doutor associado do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

INTRODUÇÃO

No atual universo esportivo, vem diminuindo a distância entre os resultados obtidos por atletas de elite em competições internacionais, o que leva estes indivíduos a treinarem cada vez mais, para assegurar o sucesso nas diferentes disputas. Além do mais, por razões estéticas, propagandas, de saúde e outras mais pessoas têm se dedicado ao esporte, buscando melhorar sua atuação. Nesse contexto, a nutrição esportiva tem dado suporte essencial para melhorar tanto o desempenho esportivo quanto aumentar a hipertrofia muscular ou mesmo a imunocompetência. Um dos recursos mais populares da área da nutrição esportiva são os suplementos alimentares para atletas, muito procurados tanto por esportistas profissionais quanto por indivíduos fisicamente ativos (Garlick, 2004). Embora seja um fato conhecido em nutrição clínica, a utilização do aminoácido L-glutamina como um suplemento nutricional para o esporte tem ganhado maior atenção apenas mais recentemente por parte de pesquisadores.

Nutricionalmente, a L-glutamina é classificada como um aminoácido não essencial, pois pode ser sintetizada pelo organismo, de acordo com a necessidade. A L-glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, sendo também encontrada em concentrações relativamente elevadas em outros diversos tecidos corporais (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). A proliferação e desenvolvimento de células, em especial do sistema imune, o balanço ácido básico, o transporte da amônia entre os tecidos, a doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese, entre outros, são somente algumas das funções em que a glutamina está envolvida (Newsholme e colaboradores, 2003; Cruzat, Petry e Tirapegui, 2009). O metabolismo da glutamina pode ser alterado em diversas situações catabólicas, tais como o jejum prolongado, cirurgias e exercícios físicos, principalmente aqueles realizados de forma exaustiva (Flaring e colaboradores, 2003; Cruzat e Tirapegui, 2009).

A prática de exercícios exaustivos ou de treinos muito intensos e prolongados promove elevada quantidade de lesões musculares, também conhecidas como microtraumas teciduais, o que estimula

processos inflamatórios agudos e locais e, conseqüentemente, aumento da ativação de células do sistema imune (Uchiyama e colaboradores, 2006). Estes eventos aumentam a utilização de glutamina pelas células, promovendo um desequilíbrio entre a síntese e degradação deste aminoácido (Moreira e colaboradores, 2007). A redução da concentração de trifosfato de adenosina (ATP) e glutamato, induzidas pelo exercício exaustivo também podem inibir a ação da enzima chave de síntese de glutamina, a glutamina sintetase. Tal efeito evita que a amônia produzida pelo exercício seja removida na forma de glutamina, o que pode ser tóxico às células e promover a apoptose celular (Hood e Terjung, 1994).

A redução da concentração de glutamina e a inflamação induzida pelo exercício elevam a taxa de degradação protéica, o que pode reduzir a concentração de antioxidantes celulares e promover a imunossupressão do atleta (Rogerio e Tirapegui, 2000). Neste sentido, a suplementação com glutamina antes, durante e após o exercício, seja ele de caráter exaustivo ou não, tem sido estudada com a intenção de atenuar os efeitos catabólicos associados à redução da concentração de glutamina tanto em humanos como em modelos experimentais. Aspectos relacionados ao metabolismo da glutamina, sua relação com exercícios físicos, bem como os efeitos da suplementação, principalmente sobre o sistema imunológico e antioxidante, são abordados nesta revisão.

Metabolismo da Glutamina

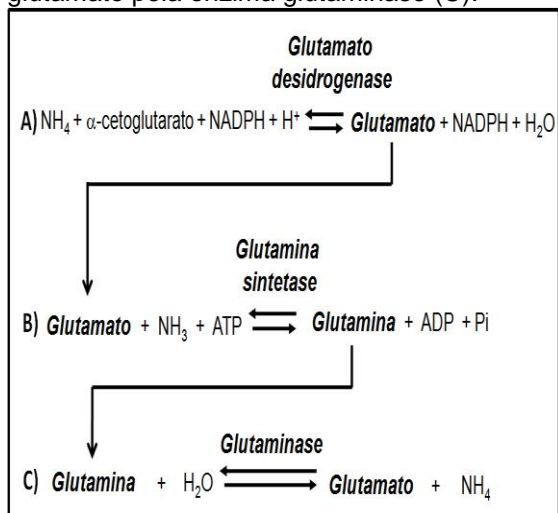
Bioquimicamente, a L-glutamina ($C_5H_{10}N_2O_3$) é um L- α -aminoácido, com peso molecular de aproximadamente 146,15 kilodaltons e pode ser sintetizada por todos os tecidos do organismo (Newsholme e colaboradores, 2003). Fazem parte de sua composição química nas seguintes quantidades: carbono (41,09%), oxigênio (32,84%), nitrogênio (19,17%) e hidrogênio (6,90%) (Lacey e Wilmore, 1990). De acordo com seu grupamento R, a glutamina é não-carregada, mas é polar, o que significa uma característica mais hidrofílica, sendo facilmente hidrolisada por ácidos ou bases.

Como o organismo pode sintetizar glutamina, esta é nutricionalmente classificada

como um aminoácido dispensável ou não essencial. Esta classificação, entretanto, tem sido questionada, pois em situações críticas tais como: sepse (Parry-Billings e colaboradores, 1989), traumas (Flaring e colaboradores, 2003) e, principalmente exercícios físicos intensos e prolongados (Cruzat e Tirapegui, 2009), a síntese de glutamina não supre a demanda exigida pelo organismo. Nesse sentido, a glutamina tem sido reclassificada como um aminoácido condicionalmente essencial.

Diversas são as enzimas envolvidas no metabolismo da glutamina, todavia, apenas duas são responsáveis pela sua síntese, a partir do glutamato ou por sua degradação, também em glutamato, a saber: a glutamina sintetase (GS) e a glutaminase (GA), respectivamente (Figura 1). Cabe ressaltar que o glutamato, por sua vez, é sintetizado a partir do alfa-cetoglutarato, um intermediário do ciclo de Krebs e amônia (Figura 1) (Curi e colaboradores, 2005).

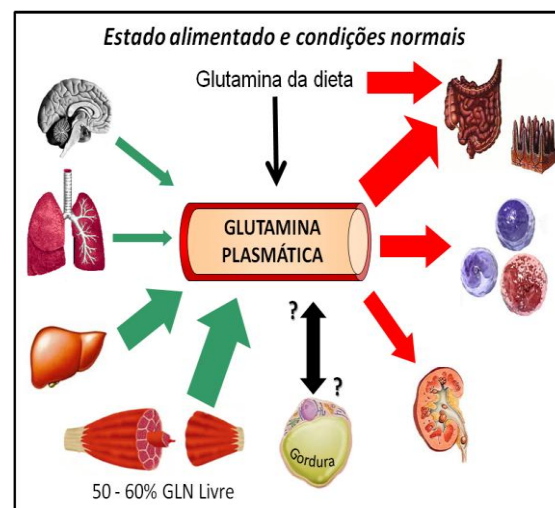
Figura 1. Síntese de glutamato pela ação da enzima glutamato desidrogenase (A), síntese de glutamina catalisada pela enzima glutamina sintetase (B) e hidrólise de glutamina a glutamato pela enzima glutaminase (C).



Indivíduos considerados saudáveis, pesando aproximadamente 70 Kg, apresentam cerca de 70-80 g de glutamina, distribuída por diversos tecidos corporais. No sangue, a concentração de glutamina é em torno de 500-700 $\mu\text{mol/L}$ (D'souza e Tuck, 2004). Tanto a concentração tecidual quanto a concentração sanguínea de glutamina podem ser influenciadas de acordo com a atividade da

glutamina sintetase ou da glutaminase. Alguns tipos de células, tais como células do sistema imune, rins e intestino, apresentam elevada atividade da glutaminase, sendo assim considerados tecidos predominantemente consumidores de glutamina (Van De Poll e colaboradores, 2004). Por outro lado, os músculos esqueléticos, os pulmões, o fígado, o cérebro e, possivelmente, o tecido adiposo apresentam elevada atividade da enzima glutamina sintetase, sendo assim considerados tecidos predominantemente sintetizadores de glutamina (Figura 2) (Roger e Tirapegui, 2000). Cabe salientar que em condições de estresse fisiológico, tais como reduzido aporte de carboidratos ou alteração no equilíbrio ácido básico, o fígado pode tornar-se um sítio consumidor de glutamina (Cruzat, Petry e Tirapegui, 2009).

Figura 2. Predominância na produção (setas em verde) e utilização (setas em vermelho) de glutamina por diversos tecidos e órgãos do corpo (Adaptado de Rowbottom, Keast e Morton, 1996).



Quantitativamente, o principal tecido de síntese, estoque e liberação de glutamina é o tecido muscular esquelético. Este apresenta elevada atividade das enzimas glutamina sintetase e aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (Walsh e colaboradores, 1998b; Van De Poll e colaboradores, 2004). Embora possa variar, a taxa de síntese de glutamina no músculo esquelético é de aproximadamente 50 mmol/h, sendo maior em relação a qualquer outro aminoácido. Quando comparada a glicose, a

concentração muscular de glutamina está em torno de 20 mmol, quantidade superior a 3 vezes a concentração de glicose no mesmo tecido, a qual é de 6 mmol (Newsholme e colaboradores, 2003). Além disso, a elevada capacidade de síntese e liberação de glutamina, principalmente em situações em que há aumento na sua demanda por outros órgãos e tecidos, confere ao músculo esquelético um papel metabólico essencial na homeostasia corporal.

A predominância do tipo de fibra muscular pode influenciar a síntese de glutamina (Walsh e colaboradores, 1998b). Fibras do tipo 1 ou oxidativas podem apresentar cerca de três vezes mais estoques de glutamina em comparação a fibras do tipo 2, glicolíticas (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). Atribui-se este fato à maior atividade da glutamina sintetase e à maior disponibilidade de ATP para a síntese de glutamina. Dependendo do músculo estudado, quando a síntese de novo da glutamina é inibida, os estoques intramusculares podem ser depletados em aproximadamente 7 horas (Rennie e colaboradores, 2001).

A síntese da glutamina no músculo esquelético, durante o estado pós-absortivo ocorre por meio da captação de glutamato, a partir da circulação sanguínea. O glutamato é responsável por 40% da síntese de glutamina (Newsholme e colaboradores, 2003; Moreira e colaboradores, 2007). O catabolismo protéico leva à produção de glutamina de forma direta e também à síntese de ACR, glutamato, aspartato e asparagina (Roger e Tirapegui, 2000). Os esqueletos de carbono destes aminoácidos são utilizados para a síntese de novo de glutamina (Hall e Wagenmakers, 1998).

Estudos em ratos demonstram que os ACR são transaminados, quase que exclusivamente com α -cetoglutarato para formar glutamato, o qual pode fornecer seu grupo amino para formar piruvato, gerando alanina, ou incorporar amônia livre, dando origem à glutamina (Hall e Wagenmakers, 1998; Roger e Tirapegui, 2003). Entretanto, os ACR não são completamente metabolizados, porque a enzima chave de controle da sua taxa de oxidação (2-oxoisovalerato desidrogenase) apresenta-se quase totalmente na forma inativa no músculo esquelético. Consequentemente, no tecido muscular, os ACR captados inicialmente são

utilizados como fornecedores de nitrogênio na formação de glutamina e alanina (Meijer, 2003).

Hormônios como a insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) estimulam o transporte de glutamina para o meio intracelular, ao passo que glicocorticóides estimulam a liberação de glutamina para o meio extracelular (Roger e Tirapegui, 2003). Considerando-se que o gradiente transmembrana através da célula muscular é elevado para a glutamina, sua difusão livre através da membrana celular é restrita (Roger e Tirapegui, 2003). Desta forma, a glutamina necessita ser transportada de forma ativa para o interior das células, por meio de um sistema dependente de sódio (Na^+), que resulta em gasto de ATP (Windmueller, 1982). Cabe salientar que o transporte de glutamina através da membrana da célula muscular é o mais veloz dentre todos os vinte aminoácidos (Newsholme e colaboradores, 2003).

A glutamina, ao ser transportada para dentro da célula, promove, concomitantemente, a absorção de água e a liberação de potássio (K^+), fato que aumenta o estado de hidratação celular e influencia o seu volume (Windmueller, 1982; Brasse-Lagnel, Lavoigne e Husson, 2009). Embora ainda controverso, o aumento no volume celular pode estimular a síntese protéica, o que é considerado como um sinal anabólico (Häussinger, Lang e Gerok, 1994).

A glutamina está envolvida em uma série de funções bioquímicas e celulares. Dentre as funções bioquímicas pode-se salientar a doação de nitrogênio para a formação de ácidos nucléicos, a essencial contribuição para o equilíbrio ácido-base e aminogênese, o fornecimento de substrato energético e o auxílio na síntese de proteínas intracelulares (Roger e Tirapegui, 2003; Cruzat, Petry e Tirapegui, 2009). Dentre as funções celulares pode-se destacar a participação no metabolismo de divisão de células do sistema imune, processos de recuperação de estresses fisiológicos, tais como cirurgias, ferimentos, jejum prolongado, entre outros (Curi e colaboradores, 2005; Silveira e colaboradores, 2007). Efeitos da glutamina também têm sido observados na expressão gênica de diversas proteínas relacionadas aos processos de apoptose celular, sinalização celular e secreção de

insulina (Brasse-Lagnel, Lavoine e Husson, 2009; Cruzat, Petry e Tirapegui, 2009).

Exercícios Físicos e Glutamina

A realização de exercícios físicos pode promover alterações na concentração plasmática e tecidual de alguns aminoácidos, entre os quais estão a glutamina e os ACR (Zanker e colaboradores, 1997; Castell e Newshome, 1998). Tais alterações são, na sua maioria, dependentes da duração e intensidade da realização do exercício.

Inicialmente, o exercício promove uma acelerada liberação de glutamina, a partir da musculatura esquelética, o que aumenta a concentração plasmática de glutamina (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). No entanto, este aumento é transitório e decorrente da elevada síntese de amônia provinda da desaminação de adenosina monofosfato (AMP) a inosina monofosfato (IMP). Cabe salientar que este último processo é decorrente da demanda energética por ATP durante a contração muscular (Hood e Terjung, 1994). Uma subsequente redução da glutaminemia, contudo, pode ser observada quando o exercício é realizado por cerca de mais de 1 hora, sendo a magnitude e a duração desta redução fatores dependentes do tipo de esporte praticado (Zanker e colaboradores, 1997; Cruzat e Tirapegui, 2009).

Castell e colaboradores (1997), encontraram redução da concentração de glutamina entre 5 e 15 minutos após uma maratona, sendo que as menores concentrações de glutamina foram observadas 1 hora após o término da atividade. Em outro estudo, Castell e Newsholme (1997), verificaram em atletas de diferentes esportes, redução de aproximadamente 20% na concentração plasmática de glutamina, cerca de 2 horas após o término do exercício. Rohde e colaboradores (1996), mostraram que, quando triatletas foram submetidos a uma competição composta por exercícios de natação, bicicleta e corrida, a concentração de glutamina tornou-se menor cerca de 2 horas após a realização da prova. Já Walsh e colaboradores (1998a), observaram em atletas redução da glutaminemia cerca de 5 horas após a realização de uma sessão composta de exercícios de caráter intermitente e até a exaustão.

Keast e colaboradores (1995), verificaram a influência da intensidade do exercício de corrida sobre a concentração de glutamina plasmática. Em indivíduos não atletas, a glutaminemia passou de 1244 ± 121 $\mu\text{mol/L}$ para 702 ± 101 $\mu\text{mol/L}$ imediatamente após o exercício a 90% do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{máx}}$). Quando submetidos a uma intensidade mais elevada, 120% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, os mesmos indivíduos apresentaram uma queda ainda maior, atingindo o valor de 560 ± 79 $\mu\text{mol/L}$. Em modelos experimentais também pôde ser observada redução na glutaminemia. Santos, Caperuto e Costa Rosa (2007), por exemplo, estudando ratos Wistar, verificaram que a realização de exercício em esteira rolante em intensidade moderada ou até a exaustão promoveu diminuição na concentração plasmática de glutamina, $818,3 \pm 28$ nmol/mL e $778,2 \pm 23,3$ nmol/mL , se comparado aos valores do grupo sedentário $910,3 \pm 22,9$ nmol/mL .

Como ocorre com outros aminoácidos, o metabolismo da glutamina no tecido muscular também pode ser alterado pelo exercício. Bergstrom e colaboradores (1974) observaram que, quando indivíduos foram submetidos a exercício em intensidade de 70% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, a concentração de glutamina nos primeiros dez minutos aumentou de 18,9 mmol/L para 23,6 mmol/L . Com o prosseguimento do exercício a concentração de glutamina foi diminuindo. Em outro estudo com exercício de duração maior que 3 horas, a 50% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, foi demonstrado que a concentração de glutamina muscular diminuiu de 21,6 mmol/L para 14,3 mmol/L (Rennie e colaboradores, 1981).

Em ratos, Christophe e colaboradores (1971), verificaram redução na concentração de glutamina no tecido muscular imediatamente após o exercício de natação com duração de 15 e 30 minutos. A maior redução, entretanto, foi encontrada no fígado (aproximadamente 50%) em relação ao grupo repouso do estudo (Christophe e colaboradores, 1971). Também em ratos, foi verificada redução na concentração de glutamina e glutamato no tecido muscular esquelético após exercício de corrida em esteira rolante, intensidade de 75-80% $\text{VO}_{2\text{máx}}$ e de natação, intensidade de 50-60% $\text{VO}_{2\text{máx}}$. Além disso, nos dois tipos de exercício foi encontrada redução na concentração de

glutamina hepática (Dohm e colaboradores, 1981).

Dentre os mecanismos que levam à diminuição das concentrações de glutamina plasmática e muscular, durante e após exercícios físicos prolongados, destaca-se o aumento da concentração do hormônio cortisol, que estimula tanto o efluxo de glutamina muscular, quanto a captação de glutamina pelo fígado (Hoogeveen e Zonderland, 1996). Deste modo, a maior oferta de glutamina no fígado, aliada à diminuição dos estoques de glicogênio hepático e ao aumento da concentração de cortisol promovem maior estímulo da neoglicogênese hepática a partir do aminoácido glutamina (Hoogeveen e Zonderland, 1996). Este aumento na captação de glutamina pode servir para o fígado sintetizar o principal antioxidante celular não enzimático, a glutathione (GSH), via liberação de glutamato (Cruzat e Tirapegui, 2009). O tecido hepático representa a principal fonte desse antioxidante (Cruzat e Tirapegui, 2009) e o exercício, ao aumentar a síntese de espécies reativas de oxigênio (ERO), pode estimular mecanismos de síntese de antioxidantes (Cruzat e colaboradores, 2007).

Outro mecanismo implicado na diminuição da glutaminemia durante o exercício físico prolongado refere-se ao aumento da concentração de lactato sanguíneo, que altera o pH do sangue (acidose metabólica) e, conseqüentemente, conduz à maior captação de glutamina pelos rins (Van De Poll e colaboradores, 2004). Quanto mais intenso for o exercício, maior é a produção de íons hidrogênio (H^+) e, conseqüentemente, a demanda dos rins, para tamponarem a acidose (Newsholme e colaboradores, 2003). A eliminação de íons H^+ pelos rins envolve o fornecimento de amônia oriunda da glutamina. A amônia formada a partir da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva, e se une a prótons H^+ formando íons amônio (NH_4). A excreção de íons H^+ auxilia na manutenção do balanço ácido-base (Walsh e colaboradores, 1998a). A acidose decorrente do aumento da concentração de lactato no sangue pode tornar o rim o principal órgão de captação de glutamina. Além destes fatos, o aumento da captação de glutamina por células do sistema imune, tais como linfócitos, macrófagos e neutrófilos colabora para a diminuição da glutaminemia induzida pelo

exercício físico, uma vez que estas células utilizam glutamina como principal substrato energético (Pithon-Curi e colaboradores, 2003; Santos, Caperuto e Costa Rosa, 2007).

Suplementação com Glutamina no Esporte

Estudos *in vitro* com diversos tipos de células, tais como células musculares, da mucosa intestinal, do sistema imune, neurônios específicos do Sistema Nervoso Central, hepatócitos, células β -pancreáticas, entre outras, têm demonstrado que a glutamina, quando adicionada a um meio de cultura, pode alterar uma variedade de funções celulares (Newsholme e colaboradores, 2003; Curi e colaboradores, 2005; Cruzat, Petry e Tirapegui, 2009).

Estudos *in vivo*, nos quais a glutamina foi administrada de forma parenteral, indicaram que a maior oferta deste aminoácido às células pode atenuar sua redução no plasma ou no meio intracelular ocorrido após eventos de estresse metabólico ou enfermidades, tais como dengue, câncer, HIV, queimaduras, cirurgias, entre outras (Klassen e colaboradores, 2000; Fläring e colaboradores, 2003; D'souza e Tuck, 2004). Nesses estudos, a utilização de glutamina tem sido correlacionada a uma melhora na recuperação dos pacientes.

Em indivíduos saudáveis e sedentários, Déchelotte e colaboradores (1991) verificaram que no estado pós-absortivo a suplementação oral com glutamina promoveu aumento na concentração de glutamina e glutamato plasmáticos. Em atletas no estado de repouso, Castell e Newsholme (1997) observaram que a concentração plasmática de glutamina aumentou cerca de 30 min após a ingestão oral de uma solução com glutamina (100 mg/kg peso corporal), podendo retornar aos valores basais no decorrer de aproximadamente 2 horas.

Em indivíduos fisicamente ativos, Bowtell e colaboradores (1999) verificaram o efeito da suplementação oral com glutamina sobre a glutaminemia e os estoques de glicogênio muscular, após sessão de exercício intenso. A suplementação (8 g de glutamina em 330 mL de água) aumentou a concentração plasmática de glutamina durante o período de recuperação em 46%, o que permite inferir que uma substancial proporção de glutamina administrada oralmente escapou

da utilização por parte das células da mucosa intestinal e da captação pelos rins e fígado. Uma vez que células do sistema imune necessitam de glutamina como combustível para a manutenção de suas funções, e o exercício físico induz o aumento da atividade dessas células, a correlação entre glutamina e sistema imune tem sido estudada (Moreira e colaboradores, 2007). É provável que a redução da disponibilidade de glutamina, ocorrida após exercícios intensos e prolongados, possa de alguma forma estar envolvida com os processos crônicos inflamatórios e o desenvolvimento de doenças, em especial, as infecções do trato respiratório superior (ITRS) (Rogerio e Tirapegui, 2000). A suplementação com glutamina tem sido estudada como alternativa de atenuar ou mesmo de reverter tais eventos induzidos pelo exercício físico.

Hiscock e colaboradores (2003), suplementaram glutamina (3,5 g de glutamina em 500 mL de água) em atletas antes e após um teste em cicloergômetro a 75% do $VO_{2máx}$. Os resultados mostraram que a redução da glutaminemia em atletas suplementados com glutamina foi menor em comparação ao grupo placebo. Adicionalmente, a concentração plasmática de interleucina-6 (IL-6) foi aumentada em ambos os grupos, sendo o maior valor no grupo suplementado com glutamina. Cabe salientar que estudos indicam que esta citocina, quando relacionada a exercícios físicos, pode ter efeito contrário a citocinas pró inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), sendo este efeito da IL-6 considerado antiinflamatório (Silveira e colaboradores, 2007). Isto poderia explicar os resultados encontrados por Castell, Poortmans e Newsholme (1996), os quais verificaram que atletas de corrida submetidos a uma maratona, quando suplementados com glutamina, apresentaram baixa incidência de infecções, se comparado ao grupo placebo do estudo.

Por outro lado, são diversos os estudos que ao suplementarem glutamina por via oral e na forma livre não encontram relação de melhora no sistema imunológico, seja de atletas, indivíduos fisicamente ativos ou modelos experimentais (Castell e colaboradores 1997; Rohde e colaboradores 1998; Krzykowski e colaboradores 2001). Castell e colaboradores (1997) investigaram o efeito da suplementação com glutamina (5 g em 330 mL de água) logo após a realização de

uma maratona. A concentração de glutamina, alanina e ACR mantiveram-se diminuídas por até 1 h após a realização da maratona, retornando aos valores pré-exercício somente 16-h mais tarde. A concentração plasmática de IL-1 não foi alterada pelo exercício, enquanto a de IL-2 e TNF- α tiveram aumento significativo até 16-h após a prova, fato que indica elevada quantidade de lesões e um marcante estado inflamatório induzido pelo exercício. Entretanto, não foi encontrada diferença da suplementação com glutamina em nenhum dos parâmetros analisados. A diferença entre os resultados talvez seja causada pela intensidade em que o exercício foi realizado.

Estudos relacionando glutamina com o volume celular demonstram que o transporte da glutamina para o meio intracelular promove uma elevação na captação de sódio, que altera o volume da célula (Häussinger, Lang, Gerok, 1994; Moreira e colaboradores, 2007). O aumento no volume celular pode ser considerado um sinal anabólico, uma vez que altera favoravelmente o "turnover" protéico, promovendo a síntese protéica e aumentando a disponibilidade de substratos para os diversos sistemas envolvidos no processo de recuperação e reparação tecidual (Häussinger, Lang e Gerok, 1994). Varnier e colaboradores (1995) observaram que após exercício de alta intensidade, a administração parenteral de glutamina promoveu o aumento dos estoques de glicogênio muscular, fato que pode beneficiar a recuperação da lesão induzida pelo exercício exaustivo. Estudos mais recentes confirmam a participação do aminoácido glutamina tanto no metabolismo da glicose, quanto para a secreção de insulina e seus efeitos anabólicos (Odegaard e colaboradores, 2010).

Outro mecanismo em que a glutamina está envolvida está relacionado a sua hidrólise, no meio intracelular, a qual eleva a disponibilidade de glutamato, que é essencial para a síntese do principal antioxidante celular, a GSH (Cruzat e colaboradores, 2007). Em um estudo, humanos, após serem submetidos a eventos de estresse metabólico, isto é, cirurgias na região abdominal, foram suplementados, de forma parenteral, durante três dias com L-glutamina. Os resultados mostraram que a intervenção com L-glutamina atenuou a depleção muscular de GSH, o que beneficiou a recuperação dos pacientes. Adicionalmente, a concentração de glutamina

plasmática foi maior após a cirurgia no grupo suplementado, se comparado ao controle (Fläring e colaboradores, 2003). Inversamente ao estudo supracitado, Valencia, Marin e Hardy (2002), ao investigar os efeitos da suplementação oral com L-glutamina em humanos sedentários, não observaram aumento na concentração de GSH plasmática, embora os valores de glutamina e glutamato plasmáticos tenham se elevado em comparação ao grupo controle do estudo. Uma provável explicação para estes dados contraditórios pode estar na diferença entre a administração oral e parenteral da glutamina.

A utilização de dipeptídeos de glutamina, tais como a L-alanil-L-glutamina, tem representado uma alternativa não invasiva de aumentar as concentrações de glutamina aos tecidos, principalmente o muscular (Klassen e colaboradores 2000, Rogero e colaboradores, 2002, Rogero e colaboradores, 2006). De acordo com pesquisa realizada por Fei e colaboradores (1994), a proteína transportadora de oligopeptídeos (PepT-1) possui uma ampla especificidade por substratos e transporta de forma ativa dipeptídeos e tripeptídeos pelo intestino de humanos e animais. O PepT-1 está localizado exclusivamente na membrana borda em escova intestinal, também conhecida como membrana apical (Adibi, 2003). A presença do PepT-1 representa a principal via de absorção dos produtos finais da digestão de proteínas, permitindo que dipeptídeos sejam transportados da mucosa intestinal, que apresenta muito pouca ou nenhuma atividade de hidrolases contra peptídeos (5% a 12% da atividade total), para o citosol, onde as peptidases apresentam uma elevada atividade (80% a 95% da atividade celular total)

Os aminoácidos liberados pelas dipeptidases citossólicas no meio intracelular dos enterócitos podem ser utilizados pela própria célula ou liberados para a circulação portal, mediante transportadores de aminoácidos localizados na membrana basolateral. Cabe salientar que taxas acima de 50% do total de glutamina absorvida a partir do lúmen intestinal são subseqüentemente metabolizadas pelo intestino e fígado (Déchelotte e colaboradores, 1991; D'souza e Tuck, 2004). Quando dipeptídeos estão presentes em altas concentrações no lúmen intestinal após uma refeição, por exemplo, uma parte pode escapar da hidrólise

intracelular e ser liberada diretamente para a circulação, mediante transportadores de peptídeos localizados também na membrana basolateral (Adibi, 2003). Em alguns trabalhos, utilizando dipeptídeos de glutamina marcados radioativamente observa-se que cerca de 90% da radioatividade estava acumulada no citosol de forma intacta (Adibi, Schenker e Morse, 1996; Adibi, 2003).

Rogero e colaboradores (2002), verificaram o efeito da suplementação aguda oral com glutamina na forma livre ou conjugada (dipeptídeo L-alanil-L-glutamina) sobre a resposta cinética da concentração plasmática de glutamina. A análise da concentração plasmática de glutamina em ratos foi realizada até 180 minutos após a suplementação aguda. A suplementação oral aguda com glutamina na forma livre ou como dipeptídeo aumentaram a concentração plasmática de glutamina em relação aos valores basais. Observa-se que, a concentração plasmática de glutamina aos 30 minutos pós-suplementação e a área sob a curva do grupo suplementado agudamente com o dipeptídeo foram superiores às do grupo suplementado com apenas glutamina livre (Rogero e colaboradores, 2002).

Uma vez que a resposta cinética da concentração plasmática de glutamina a partir da suplementação com o dipeptídeo foi superior àquela com glutamina livre, outro estudo avaliou o efeito da suplementação crônica oral com glutamina na forma livre ou como dipeptídeo sobre as concentrações plasmática, muscular e hepática de glutamina em ratos sedentários (Rogero e colaboradores, 2004). A suplementação crônica com glutamina livre ou o dipeptídeo não alterou a glutaminemia; o grupo suplementado com o dipeptídeo, contudo, apresentou maior concentração de glutamina muscular e hepática. Assim, é possível inferir que a suplementação aguda com L-alanil-L-glutamina promove maior aumento da glutaminemia, enquanto a suplementação crônica promove aumento dos estoques musculares e hepáticos de glutamina, em animais sedentários.

A suplementação crônica com glutamina na forma livre ou conjugada em animais treinados em natação e submetidos a teste de exaustão também foi avaliada (Rogero e colaboradores, 2006). Nesse estudo, foi verificado que os animais

suplementados cronicamente com o dipeptídeo apresentaram maior concentração de glutamina nos músculos sóleo e gastrocnêmio imediatamente após o teste de exaustão em relação aos grupos controle e suplementado com glutamina livre. Desse modo, de acordo com os resultados, em animais sedentários e treinados, ambos suplementados com o dipeptídeo, evidencia-se que essa intervenção nutricional é eficiente para o fornecimento de glutamina por via oral para o organismo, tanto em situações de repouso quanto em situações de estresse metabólico, como o exercício físico exaustivo.

Embora a forma de administração nutricional, comparando aminoácidos livres e dipeptídeos, seja importante para os efeitos encontrados em pesquisas, é provável que o aminoácido alanina também tenha essencial participação. Nesse sentido, dois estudos verificaram o efeito da suplementação com o dipeptídeo L-alanil-L-glutamina e uma solução contendo L-glutamina e L-alanina, ambas na forma livre em ratos submetidos a treinamento e a exercício de longa duração. No primeiro trabalho, foi observado que ambas as suplementações foram eficazes em aumentar a concentração de glutamina e glutamato muscular e hepática, o que elevou a concentração tecidual do antioxidante GSH, atenuando o estresse oxidativo induzido pelo exercício físico de longa duração (Cruzat e Tirapegui, 2009). Em outra pesquisa, foi verificado que a mesma suplementação, quando administrada antes de exercício prolongado, atenuou a liberação de creatina quinase e citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e a prostaglandina E2 (PgE2), os quais são considerados biomarcadores de lesão muscular e inflamação. Além disso, as mesmas intervenções nutricionais mostraram os semelhantes benefícios, após um período de treinamento (Cruzat, Petry e Tirapegui, 2010). No entanto, os efeitos destas intervenções nutricionais e um protocolo de exercício mais exigente, particularmente em seres humanos, bem como as quantidades e fracionamento das suplementações e os possíveis mecanismos envolvidos, precisam ser melhor investigados.

CONCLUSÃO

Exercícios físicos intensos e prolongados ou exaustivos promovem um

desequilíbrio entre a síntese e a disponibilidade de glutamina plasmática e tecidual. Além disso, estes tipos de exercícios físicos promovem elevada quantidade de lesões e inflamação. Uma vez que a glutamina está envolvida com a manutenção de diversas funções celulares, pesquisas indicam que sua redução pode comprometer a recuperação do exercício, a resistência a ITRS, a síntese de antioxidantes, tais como a GSH e, conseqüentemente a saúde. A suplementação por via oral na forma de dipeptídeo representa maneira eficiente de fornecimento de glutamina para o organismo. A utilização, contudo, de glutamina na forma livre associada à alanina, embora recente, também parece ter efeitos importantes, principalmente sobre a lesão muscular e os sistemas inflamatório e antioxidante corporal. Recomendam-se maiores estudos afim de determinar necessidades e fracionamentos, tanto em atletas como em indivíduos fisicamente ativos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio do CNPq pelas bolsas de estudo concedidas e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP pelo apoio financeiro.

REFERENCIAS

- 1- Adibi, S.A. Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, Vol. 285, 2003. p. G779-G88.
- 2- Adibi, S.A.; Schenker, S.; Morse, E. Mechanism of clearance and transfer of dipeptides by perfused human placenta. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Vol. 271. 1996. p. E535-E540.
- 3- Bergstrom, J.; Furst, P.; Noree, L.O.; Vinnars, E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol.*, Vol. 36. 1974. p. 693-700.
- 4- Bowtell, J.L.; Gelly, K.; Jackman, M.L.; Patel, A.; Simeoni, M.; Rennie, M.J. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive

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 / www.rbne.com.br

- exercise. *J. Appl. Physiol.* Vol. 86. 1999. p. 1770-1777.
- 5- Brasse-Lagnel, C.; Lavoine A.; Husson, A.; Control of mammalian gene expression by amino acids, especially glutamine. *FEBS Lett.* Vol. 276. 2009. p. 1826-1844.
- 6- Castell, L.M.; Poortmans, J.R.; Newsholme, E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* Vol. 73. 1996. p. 488-490.
- 7- Castell, L.M.; Newsholme, E.A. Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* Vol. 76. 1998. p. 524-532.
- 8- Castell, L.M.; Newsholme, E.A. The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition.* Vol. 13. 1997. p. 738-742.
- 9- Castell, L.M.; Poortmans, J.R.; Leclercq, R.; Brasseur, M.; Duchateau, J.; Newsholme, E.A. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effect of glutamine supplementation. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 75. 1997. p. 47-53.
- 10- Christophe, J.; Winand, J.; Kutzner, R.; Hebbelinck, M. Amino acid levels in plasma, liver, muscle, and kidney during and after exercise in fasted and fed rats. *Am. J. Physiol.* Vol. 221. 1971. p. 453-457.
- 11- Cruzat, V.F.; Petry, É.R.; Tirapegui, J.O. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Rev. Bras. Med. Esporte.* Vol. 15. 2009. p. 392-397.
- 12- Cruzat, V.F.; Rogero, M.M.; Borges, M.C.; Tirapegui, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev. Bras. Med. Esporte.* Vol. 13. 2007. p. 336-342.
- 13- Cruzat, V.F.; Rogero, M.M.; Tirapegui, J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell. Biochem. Funct.* Vol. 28. 2010. p. 24-30.
- 14- Cruzat, V.F.; Tirapegui, J. Effects of oral supplementation with glutamine and alanyl-glutamine on glutamine, glutamate, and glutathione status in trained rats and subjected to long-duration exercise. *Nutrition.* Vol. 25. 2009. p. 428-435.
- 15- Curi, R.; Lagranha, C.J.; Doi, S.Q.; Sellitti, D.F.; Procopio, J.; Pithon-Curi, T.C.; Corless, M.; Newsholme, P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J. Cell. Physiol.* Vol. 204. 2005. p. 392-401.
- 16- Déchelotte, P.; Darmaun, D.; Rongier, M.; Hecketsweiler, B.; Rigal, O.; Desjeux, J. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am. J. Physiol.* Vol. 260. 1991. p. G677-G682.
- 17- Dohm, G.L.; Beecher, G.R.; Warren, Q.; Williams, R.T. Influence of exercise on free amino acid concentration in rat tissues. *J. Appl. Physiol.* Vol. 50. 1981. p. 41-44.
- 18- D'souza, R.; Tuck, J.P. Glutamine supplements in the critically ill. *J. Roy. Soc. Med.* Vol. 97. 2004. p. 425-427.
- 19- Fei, Y.J.; Kanai, Y.; Nussberger, S. Ganapathy, V.; Leibach, F.H.; Romero, M.F.; Singh, S.K.; Boron, W.F.; Hediger, M.A. Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. *Nature.* Vol. 398. 1994. p. 563-566.
- 20- Fläring, U.B.; Rooyackers, O.E.; Wernerman, J.; Hammarqvist, F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin. Sci.* Vol. 104. 2003. p. 275-282.
- 21- Garlick, P.J. The nature of human hazards associated with excessive intake of amino acids. *J. Nutr.* Vol. 134. 2004. p. 1633S-1639S.
- 22- Hall, G.V.; Wagenmakers, A.J.M. Effect of carbohydrate supplementation on plasma glutamine during prolonged exercise and recovery. *Int. J. Sports Med.* Vol. 19. 1998. p. 82-86.
- 23- Häussinger, D.; Lang, F.; Gerok, W. Regulation of cell function by the cellular hydration state. *Am. J. Physiol.* Vol. 267. 1994. p. E343-E355.

24- Hiscock, N.; Petersen, E.W.; Krzykowski, K.; Boza, J.; Kristensen, J.H.; Pedersen, B.K. Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6. *J. Appl. Physiol.* Vol. 95. 2003. p. 145-148.

25- Hood, D.A.; Terjung, R.L. Endurance training alters alanine and glutamine release from muscle during contractions. *FEBS Lett.* Vol. 340. 1994. p. 287-290.

26- Hoogeveen, A.R.; Zonderland, M.L. Relationships between testosterone, cortisol, and performance in professional cyclists. *Int. J. Sports Med.* Vol. 17. 1996. p. 423-428.

27- Keast, D.; Arstein, D.; Harper, W.; Fry, R.W.; Morton, A.R. Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. *Med. J. Austr.* Vol. 162. 1995. p. 15-18.

28- Klassen, P.; Mazariegos, M.; Solomons, N.W.; Fürst, P. The pharmacokinetic responses of human to 20 g of alanyl-glutamine dipeptide differ with the dosing protocol but not with gastric acidity or in patients with acute dengue fever. *J. Nutr.* Vol. 130. 2000. p. 177-182.

29- Krzykowski, K.; Petersen, E.W.; Ostrowski, K.; Kristensen, J.H.; Boza, J.; Pedersen, B.K. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* Vol. 281. 2001. p. C1259-C1265.

30- Lacey, J.M.; Wilmore, D.W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.* Vol. 48. 1990. p. 297-309.

31- Meijer, A.J. Amino acids as regulators and components of nonproteinogenic pathway. *J. Nutr.* Vol. 133. 2003. p. 2057S-2062S.

32- Moreira, A.; Kekkonen, R.A.; Delgado, L.; Fonseca, J.; Korpela, R.; Haahtela, T. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* Vol. 61. 2007. p. 443-460.

33- Newsholme, P.; Procopio, J.; Lima, M.M.R.; Pithon-Curi, T.C.; Curi, R. Glutamine and glutamate - their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem. Funct.* Vol. 21. 2003. p. 1-9.

34- Odegaard, M.L.; Joseph, J.W.; Jensen, M.V.; Lu, D.; Ilkayeva, O.; Ronnebaum, S.M.; Becker, T.C.; Newgard, C.B. The mitochondrial 2-oxoglutarate carrier is part of a metabolic pathway that mediates glucose- and glutamine-stimulated insulin secretion. *J. Biol. Chem.* Vol. 285. 2010. IN PRESS.

35- Parry-Billings, M.; Leighton, B.; Dimitriadis, G.; Vasconcelos, P.R.L.; Newsholme, E.A. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. *Int. J. Biochem.* Vol. 21. 1989. p. 419-423.

36- Pithon-Curi, T.C.; Schumacher, R.I.; Freitas, J.J.S.; Lagranha, C.; Newsholme, P.; Palanch, A.C.; Doi, S.Q.; Curi, R. Glutamine delays spontaneous apoptosis in neutrophils. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* Vol. 284. 2003. p. C1355-C1361.

37- Rennie, M.J.; Bowtell, J.L.; Bruce, M.; Khogali, S.E.O. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. *J. Nutr.* Vol. 131. 2001. p. 2488S-2490S.

38- Rennie, M.J.; Edwards, R.H.; Krywawych, S.; Davies, C.T.; Halliday, D.; Waterlow, J.C.; Millward, D.J. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin. Sci.* Vol. 61. 1981. p. 627-639.

39- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.O. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Rev. Bras. Ciências Farm.* Vol. 36. 2000. p. 202-212.

40- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.O. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. *J. Metab. Nutr.* Vol. 7. 2003. p. 106-117.

41- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.O.; Pedrosa, R.G.; Castro, I.A.; Pires, I.S.O.; Oliveira, A.A.M.; Salgado, M.M.; Pinto, A.R.; Ueda, M. Efeito da suplementação com L-alanil-L-

- glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Rev. Bras. Ciências Farm.* Vol. 38. 2002. p.487-497.
- 42- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.O.; Pedrosa, R.G.; Castro, I.A.; Pires, I.S.O. Effect of L-alanyl-L-glutamine supplementation on the plasma and tissue concentrations of glutamine in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition.* Vol. 22. 2006. p. 564–571.
- 43- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.O.; Pedrosa, R.G.; Pires, I.S.O.; Castro, I.A. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. *Nutr. Res.* Vol. 24. 2004. p.261-270.
- 44- Rohde, T.; Asp, S.; Maclean, D.A.; Pedersen, B.K. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine: an intervention study. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* Vol. 78. 1998. p. 448-453.
- 45- Rohde, T.; Maclean, D.A.; Hartkoop, A.; Pedersen, B.K. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 74. 1996. p. 428-434.
- 46- Rowbottom, D.G.; Keast, D.; Morton, A.R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.*, 1996, Vol. 21, p.80-97.
- 47- Santos, R.V.; Caperuto, E.C.; Costa Rosa, L.F.B.P. Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. *Life Sci.* Vol. 80. 2007. p. 573-578.
- 48- Silveira, E.M.S.; Rodrigues, M.F.; Krause, M.S.; Vianna, D.R.; Almeida, B.S.; Rossato, J.S.; Oliveira, L.P.; Curi, R.; Bittencourt Júnior, P.I.H. Acute exercise stimulates macrophage function: possible role of NF- κ B pathways. *Cell Biochem. Funct.* Vol. 25. 2007. p. 63-73.
- 49- Uchiyama, S.; Tsukamoto, H.; Yoshimura, S.; Tamaki, T. Relationship between oxidative stress in muscle tissue and weight-lifting-induced muscle damage. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 452. 2006. p. 109-116.
- 50- Valencia, E.; Marin, A.; Hardy, G. Impact of l-glutamine on glutathione, glutamine, and glutamate blood levels in volunteers. *Nutrition.* Vol. 18. 2002. p. 367-370.
- 51- Van De Poll, M.C.G.; Soeters, P.B.; Deutz, N.E.P.; Fearon, K.C.H.; Dejong, C.H.C. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 79. 2004. p. 185-197.
- 52- Varnier, M.; Leese, G.P.; Thompson, J.; Rennie, M.J. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* Vol. 269. 1995. p. E309-E315.
- 53- Walsh, N.P.; Blannin, A.K.; Clark, A.M.; Cook, L.; Robson, P.J.; Gleeson, M. The effects of high-intensity intermittent exercise on the plasma concentrations of glutamine and organics acids. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 77. 1998a. p. 434-438.
- 54- Walsh, N.P.; Blannin, A.K.; Robson, P.J.; Gleeson, M. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanism. *Spots Med.* Vol. 26. 1998b. p. 177-191.
- 55- Windmueller, H.G. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* Vol. 53. 1982. p. 201-237.
- 56- Zanker, C.L.; Swaine, I.L.; Castell, L.M.; Newsholme, E.A. Responses of plasma glutamine, free tryptophan and branched-chain amino acids to prolonged exercise after a regime designed to reduce muscle glycogen. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 75. 1997. p. 543-548.

Recebido para publicação em 05/06/2010
Aceito em 28/06/2010