

A SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA NÃO REVERTE A IMUNOSSUPRESSÃO INDUZIDA PELO EXERCÍCIO

GLUTAMINE SUPPLEMENTATION DID NOT REVERT EXERCISE IMMUNOSSUPPRESSION

Luciana Romano^{1,2},
Isabela Peixoto Borges¹

RESUMO

Esta revisão de Literatura vem analisar os estudos nos quais demonstram que as infecções do trato respiratório superior (I.T.R.S.) são prevalentes em atletas, particularmente durante os períodos do treinamento intenso e nos excessos de treinamento. A alta prevalência das I.R.T.S. entre os atletas demonstra também uma relação entre a prática crônica de exercícios e uma redução no sistema imune. Parâmetros imunológicos, como o número e atividade dos linfócitos e as células naturais killer, demonstram-se alteradas logo após a realização do exercício intenso e de longa duração. As concentrações plasmáticas reduzidas de glutamina também são observados em atletas com síndrome de excesso de treinamento em diversas modalidades esportivas. No entanto, apesar das evidências clínicas afirmarem a necessidade da glutamina exógena na manutenção da função imune em pacientes críticos, à efetividade da suplementação de glutamina em atletas submetidos a treinamentos e provas intensas e de longa duração, ainda é motivo de questionamentos, pois, devido a insuficientes comprovações entre a relação da recuperação dos níveis plasmáticos de glutamina e a diminuição na incidência das infecções. Estudos futuros podem vir a esclarecer a efetividade da glutamina na manutenção e recuperação da função imunológica de atletas.

PALAVRAS CHAVE: Suplementação, Glutamina, Excesso de treinamento, Sistema Imunológico.

1 Programa de Pós-graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício da Universidade Gama Filho – UGF.

ABSTRACT

This brief review describes some studies demonstrating that upper respiratory tract infection (U.T.R.I.) is more common in athletes, particularly in periods of intense training and overtraining. The high incidence of the U.R.T.I. among these athletes also presents a association between the chronic exercise training and a reduction in the immune function. Some immune parameters, as the number and activity of the lymphocytes and the natural killer cells), are altered after endurance exercise. Reduced plasma glutamine levels also have been described in overtraining athletes of different sports. However, although there is clinical evidence supporting the need for exogenous glutamine in the immune system function in critically ill patients, the effectiveness of the glutamine supplementation in endurance athletes is still controversial. This is due to the insufficient evidence that the recuperation of the glutamine plasma levels after exercise is able to reduce infections. Future studies will clarify the role of the glutamine or other ergogenic aids in the maintenance and recovery of the athlete's immune function.

KEY WORDS: Supplements, glutamine, overtraining, imune system.

Endereço para Correspondência:

1. Luciana Romano. R. Cornélio Schmidt, 153 Jd. Aeroporto – CEP 04357 110, São Paulo – SP
E-mail: lu-romano@uol.com.br

2. Isabela Peixoto Borges, SHIN QI 04 conj. 06 casa 14, Lago Norte – CEP 71510 260, Brasília – DF. E-mail: isapb@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo humano e o declínio na concentração plasmática pode ser parcialmente responsável pela deficiência do sistema imune (Petibois, 2002).

A glutamina apresenta-se como um aminoácido versátil, realizando muitas funções nos tecidos e órgãos do organismo, como a detoxificação da amônia, a manutenção no balanço ácido-básico durante a acidose, como combustível para as células intestinais e para as células do sistema imune e uma possível reguladora da síntese e degradação de proteína (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). Também é importante para o transporte de nitrogênio entre os tecidos, e em todas as células é uma precursora que transporta o nitrogênio durante a síntese de purinas, pirimidinas e aminoácidos (Waitzberg e Lagullo, 1995). Além de uma fonte energética extremamente importante para os macrófagos, linfócitos e todas as células do sistema imunológico (Borges, Duarte e Waitzberg, 1995; Rowbottom, Keast e Morton, 1996).

Estudos têm demonstrado, que as concentrações plasmáticas de glutamina diminuem em exercícios intensos, no excesso de treinamento, nos traumas, nas sepse, nas cirurgias e nas queimaduras (Parry-Billings e colaboradores, 1992; Gleeson e colaboradores, 1998; Nieman, 2000).

As concentrações plasmáticas reduzidas de glutamina têm sido descritos em atletas com síndrome de excesso de treinamento em diversas modalidades esportivas (Pedersen, 1999; Mckenzie, 1999; Mackinnon, 2000; Kreider, 1999; Castel, 1997; Hiscock, Mackinnon, 1998) pois, conforme Parry-Billings e colaboradores, (1990), o excesso de treinamento diminui as taxas de liberação de glutamina pelo músculo, resultando dessa forma, em uma redução nos níveis de glutamina plasmática. A existência desse débito, mesmo que temporariamente influencia na sua função, alterando os níveis e apresentando efeitos diretos nas baixas taxas de proliferação dos linfócitos e monócitos (Pedersen, 1999; Petibois, 2002; Nieman, 2000).

Como os linfócitos dependem da glutamina como fonte de energia, é sugerido que os níveis diminuídos nas concentrações plasmáticas de glutamina associados ao

exercício intenso e de longa duração e ao excesso de treinamento, podem comprometer a função linfocitária, podendo desse modo, estar relacionado com a alta incidência de infecções em atletas (Mckenzie, 1999).

Estudos demonstram ainda haver uma relação entre a diminuição da concentração plasmática de glutamina e a maior susceptibilidade a infecções observada em atletas (sofrendo de excesso de treinamento), após os exercícios ou períodos de treinamentos intensos e de longa duração (Eichner, 1995; Rohde, Krywkowski e Pedersen, 1998; Newsholme, 1994), esse risco aumenta consideravelmente em períodos de competição devido ao estresse psicológico (Mckenzie, 1999; Brener, Shek e Shephard, 1994).

Os dados epidemiológicos têm indicado que atletas submetidos aos treinamentos intensos para competições como a maratona, ultra maratona, e o triathlon apresentam um aumento nas infecções do trato respiratório superior (Brener, Shek e Shephard, 1994; Mckenzie, 1999). Por isso, os diversos estudos usando modelos epidemiológicos indicam que o risco desses atletas em desenvolverem uma Infecção do Trato Respiratório Superior é elevado durante os períodos de treino intenso e no período correspondente a uma ou duas semanas após a participação em uma competição intensa e prolongada (Mckenzie, 1999; Brener, Shek e Shephard, 1994).

Os exercícios, principalmente, os prolongados e de intensidade elevada, causam alterações em diversos parâmetros da função imune inata e adaptativa, incluindo as atividades das células naturais *killer*, a função dos neutrófilos, a proliferação de linfócitos, a secreção de imunoglobulina e a concentração de citocinas circulantes (Mackinnon e Hooper, 1996; Castell, 1997; Nieman e Pedersen, 1999).

Devido a isso, entender a relação entre a intensidade do exercício e as infecções do Trato Respiratório Superior pode representar relevantes implicações para a saúde o atleta, uma vez que o episódio infeccioso leva a uma redução da capacidade física e mental, modulando assim a performance durante os treinamentos e as competições (Nieman, 1994).

De acordo com Friman e Ilback (1992), quando os sintomas de infecção se desenvolvem, há um declínio na resistência

aeróbia e muscular, antes mesmo de ocorrer uma depleção muscular significativa. Em exercícios intensos de longa duração, a concentração sanguínea de glutamina constitui uma ligação metabólica entre a atividade do músculo esquelético e a capacidade de reação do sistema imune (Petibois, 2002).

Os níveis plasmáticos de glutamina são também indicadores não só do estado catabólico e de excesso de treinamento, mas também da recuperação dos atletas que estão com baixa performance (Rowbottom, Keast e Morton, 1996).

A glutamina é um importante nutriente que afeta a síntese de proteínas aumentando o volume celular e a pressão osmótica.

O músculo esquelético é o tecido mais importante na produção e manutenção da concentração plasmática de glutamina e apresenta papel vital na manutenção da sua utilização pelo sistema imune (Pedersen e colaboradores, 1999; Parry-Billings, 1990; Palanch, 2000; Ceddia e Jair Júnior, 2000; Pedersen e Toft, 2000). Por isso, a taxa de síntese de glutamina no músculo é maior do que qualquer outro aminoácido (Wagenmakers, 1998). Os suplementos musculares das concentrações plasmáticas de glutamina estão entre 0,6 e 0,9 mMol/L (Smith e Wilmore, 1990) e a concentração média plasmática estão entre 600-700 mMol/L (Parry-Billings, 1990). Ela vem a ser responsável por 71% dos aminoácidos e 82% do nitrogênio liberados pelo músculo, o seu principal local de metabolização está no intestino delgado (Palanch, 2000).

Segundo Rowbottom, Keast e Morton, (1996) a suplementação de glutamina é um meio seguro e efetivo de ofertar glutamina livre adicional para o organismo e de acordo com Newsholme (1994), a oferta exógena de glutamina tem sido benéfica, particularmente para as funções do sistema imune em condições nas qual a concentração plasmática está reduzida. E na área clínica, a suplementação enteral e parenteral tem reduzido o afluxo de glutamina do músculo esquelético e a redução dos estoques de glutamina intramuscular durante os estágios catabólicos (Pedersen e Toft, 2000; Kapadia e colaboradores, 1985).

Já na área esportiva, e baseando-se nas evidências da disponibilidade limitada de glutamina para as células imunológicas e nas alterações decorrentes do exercício intenso e

prolongado, a suplementação de glutamina após o exercício, tem sido recomendada para diversos grupos de atletas que seguem programas intensos de treinamento (Field, Johnson e Pratt, 2000; Castell e Newsholme, 1997).

Nosso objetivo encontra-se na possibilidade de verificar a relação entre as concentrações plasmáticas de glutamina com a imunidade do atleta e também em verificar, se a manutenção da concentração de glutamina plasmática em exercícios de intensidade elevada e de longa duração, mantém ou melhoram a imunidade do atleta e a concentração plasmática.

REVISÃO DA LITERATURA

O Metabolismo da glutamina

A glutamina é um aminoácido polar sem carga com um grupo amida na cadeia lateral (Marzocco e Torres, 1985) na sua composição química, encontra-se o carbono (41,09%), o hidrogênio (6,9%), o oxigênio (32,84%) e o nitrogênio (19,17%). Ela representa mais de 60% do total de aminoácidos livres no músculo esquelético (Curi, 2000) e este aminoácido foi recentemente reclassificado como condicionalmente essencial, pois em algumas condições como trauma, septicemia e câncer e, eventualmente, no esforço físico extremo, ocorrem uma redução de até 50% na concentração intracelular e plasmática (Field, Johnson e Pratt, 2000; Curi, 2000).

É importante relatar que a grande diminuição da concentração de glutamina plasmática reportada após grandes queimaduras (\pm 30% do total da superfície corpórea), representa um declínio na concentração plasmática entre 490 a 200 mM. No entanto, após o exercício agudo, esse decréscimo é menos pronunciado está aproximadamente em 100 mM (Mackinnon e Hooper, 1996).

A glutamina é sintetizada pelo glutamato através da ação da glutamina sintetase. E o glutamato é formado pelo alfa-cetoglutarato como um intermediário do ciclo de Krebs e amônia:

Na reação catalisada pela glutamina sintetase o glutamato reage com a amônia para formar glutamina. Alternativamente, o glutamato pode doar o grupo amino para o piruvato para formar alanina e regenerar o α -cetoglutarato.

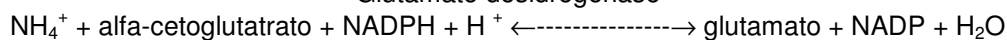
Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

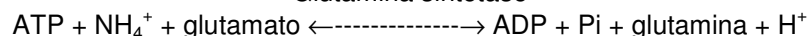
Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpex.com.br

Glutamato desidrogenase



Glutamina sintetase

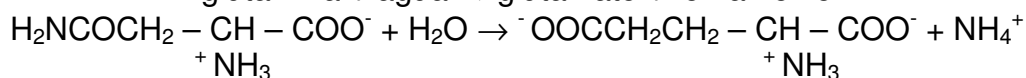


Essas reações promovem um mecanismo de eliminação dos grupos amino do músculo através da glutamina e alanina, que são carreadoras e não tóxicas de nitrogênio (Wagenmakers, 1998).

A glutaminase é a enzima que catali-

sa a hidrólise da glutamina em glutamato e o íon amônio e a glutamina sintetase age como catalisador na conversão de glutamato em glutamina, usando a amônia como fonte de nitrogênio (Colleone e colaboradores, 2000; Walsh, 1998).

glutamina + água → glutamato + íon amônio



A partir da geração do glutamato por esta reação, outras reações podem ocorrer, principalmente na via que permite que a glutamina seja consumida no ciclo do ácido tricarboxílico

A partir da geração do glutamato por esta reação, outras reações podem ocorrer, principalmente na via que permite que a glutamina seja consumida no ciclo do ácido tricarboxílico (Nieman, 2000)

O ciclo glutamato-glutamina proporciona meios de transporte para a amônia produzida no músculo na forma de um carreador não tóxico (glutamina) através do sangue para o fígado e o intestino onde pode ser removido como uréia (Wagenmakers, 1998).

Os produtos finais do metabolismo de glutamina nos linfócitos e macrófagos são, a amônia, o glutamato, o aspartato e o CO₂ (Field, Johnson e Pratt, 2000).

Essas concentrações plasmáticas de glutamina variam entre 0,5-0,8 mMol/L. É bem observado, pois em repouso a variação é significativamente menor (0,503 mMol/L em atletas comparados com 0,550 mMol/L de não atletas) e aumenta após o exercício de curta duração, assim como reduz levemente após o exercício de longa duração (Field, Johnson e Pratt, 2000). Segundo Parry Billings e colaboradores, (1990) e Rohde e colaboradores, (1995), foi demonstrado in vitro que as concentrações plasmáticas de glutamina em nível fisiológico que a variação entre 500-600 mMol/L é muito favorável para a função linfocitária.

A glutamina é consumida pelas células de divisão rápida tais como os enterócitos, as células tumorais e os fibroblastos (Curi, 2000; Van Hall, Saris e Wagenmakers, 1998). Já no rim, a glutamina participa no balanço ácido-básico como um importante substrato para a

aminiogênese renal, e no fígado, atua como substrato para a gliconeo-gênese e como estímulo na síntese de glicogênio, no músculo esquelético, a glutamina também estimula a síntese protéica e inibe a degradação protéica em células de rápido crescimento (Waitzberg e Lagullo, 1995), e no cérebro, ela é utilizada como precursora de substâncias neurotransmissoras (Curi e Rodrigues Jr., 2000).

Em um indivíduo de 70kg de peso corporal na qual ingira uma dieta com teor protéico médio de 52,5g por dia, a ingestão média diária de glutamina é na ordem de 4g (Rohde e colaboradores, 1996). Pois, as fontes naturais e semi-sintéticas são: glutamina ligada a proteínas e peptídeos provenientes das proteínas contidas no leite, na soja e na carne e em produtos hidrolisados.

Após o consumo de uma refeição, na qual essa, contém proteínas, durante o processo metabólico, os aminoácidos de cadeia ramificada e o glutamato são captados pelo músculo e o seu esqueleto carbônico é usado para a ressíntese da glutamina.

A glutamina conta com 71% dos aminoácidos liberados e 82% dos nitrogênios liberados pelos músculos. Aproximadamente, metade da glutamina liberada pelos músculos é originada da captação de glutamato pelo sangue. Além disso, a ressíntese de glutamina no músculo esquelético é mais elevada no período pós-prandial do que no período pós-absortivo (Wagenmakers, 1998). Pois, no trabalho realizado por Rowbottom e colaboradores, foi observado um aumento de 29% nas concentrações de glutamina

plasmática após o consumo de uma refeição contendo proteínas. Nesse mesmo estudo, as evidências de que a ingestão alimentar pode influenciar os níveis de glutamina plasmática, contradizem as evidências que indicavam que a ingestão de glutamina era completamente metabolizada pelo trato gastrointestinal e não alcançava o plasma.

O Músculo esquelético

Um dos sintomas mais comuns reportados em atletas é a dor muscular, e há hipóteses de que o músculo danificado pode ser o responsável por uma redução na concentração de glutamina plasmática. Se o músculo esquelético é a maior fonte produtora de glutamina, e desempenha um papel fundamental na sua homeostase e a sua atividade vem influenciar diretamente os tecidos que utilizam a glutamina (Gleeson e colaboradores, 1998; Mackinnon e Hooper, 1996).

Em seu trabalho, Wagenmakers (1998), relata que as altas taxas de glutamina, isto é, as que ficam entre 20 a 50g são produzidas pelo músculo esquelético diariamente. Isso se deve a grande solicitação de glutamina por outros órgãos, como precursora de amônia urinária, que participam na biossíntese de purinas, NAD⁺ e proteínas, e também como um importante nutriente para as células do sistema imune e do sistema gastrointestinal.

O músculo esquelético oxida apenas seis aminoácidos, que vem a ser os aminoácidos de cadeia ramificada, o aspartato, a asparagina e o glutamato (Borges, Duarte e Waitzberg, 1995). Isso é muito significativo para construir a habilidade do músculo esquelético na conversão desses aminoácidos em glutamina e alanina e uma pequena quantidade de glutamina é utilizada na biossíntese de purinas, pirimidinas, glicosaminas e outros aminoácidos. Já os enterócitos e outras células do sistema imune, tais como os timócitos, os neutrófilos, os linfócitos e os macrófagos utilizam a glutamina como fonte primária de nutrientes. Dessa forma, a glutamina entra no ciclo de Krebs através da conversão em α -cetoglutarato, onde se oxida (Antonio e Street, 1999).

O Sistema imunológico

A glutamina é considerada como um substrato chave para as células do sistema

imune, particularmente os linfócitos, macrófagos e possivelmente as células natural killer (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). Além disso, as células mononucleares sanguíneas utilizam a glutamina como suprimento energético e na síntese dos ácidos nucleicos (Rohde e colaboradores, 1996).

As concentrações plasmáticas de glutamina diminuem após a realização de exercícios intensos e prolongados e estão relacionadas como contribuintes na imunossupressão (Parry-Billings e colaboradores, 1992).

No entanto, os mecanismos responsáveis pelas alterações na concentração plasmática de glutamina e a sua influência no sistema imunológico ainda não estão bem esclarecidos (Rohde e colaboradores, 1996; Rowbottom, 1997).

No estudo realizado por Brenner, Shek e Shephard, (1994), este observou que há evidências em pesquisas recentes, na qual a prática regular de exercícios moderados melhora a função imunológica, e os exercícios intensos e de longa duração, bem como uma competição de alto nível atlético, tende a suprimir o sistema imune, aumentando assim a susceptibilidade a possíveis infecções. As infecções, em geral, estão associadas a uma redução na performance atlética e podem, até ter efeitos letais.

Neste mesmo estudo foi sugerido, que os atletas de alto rendimento em provas de longa duração, são os mais susceptíveis às infecções do trato respiratório superior quando comparados com atletas recreacionais.

Entretanto, as interações entre os exercícios e as infecções são complexas e multifatoriais. O efeito do exercício na progressão da doença depende do tipo da infecção, da qualidade e da quantidade de exercícios realizados. Pois, segundo Rowbottom e Green, (2000), durante o exercício e imediatamente após, ocorre uma leucocitose que é proporcional à intensidade e a duração do exercício realizado.

A possibilidade de se desenvolver uma infecção do trato respiratório superior em atletas de alto rendimento, é consequência da imunossupressão pós-exercício caracterizada pela supressão na atividade das células natural killer, da ativação dos linfócitos e da proliferação linfocitária (Rohde, 1996). Ainda nesse mesmo estudo, foram examinados os efeitos que ocorrem em longo prazo nos

exercícios intensos e de longa duração como o triatlon e relacionados com o sistema imune e com as concentrações séricas de aminoácidos. Durante a realização dessa prova, oito atletas de elite nadaram 2500 m, pedalarão 81 km e correram 19 km. Duas horas após o término da prova, foi observada em análises, uma diminuição na concentração plasmática de glutamina, nas células LAK e natural killer. Porém, apesar das concentrações de glutamina plasmática e das células LAK estarem correlacionadas, não é conhecido como a baixa concentração de glutamina pode ser responsável pela diminuição das células LAK ou se essa relação é apenas coincidência.

A relação que ocorre entre os exercícios e as infecções do trato respiratório superior pode ser representada pela curva "J" (Pedersen e colaboradores, 1999) no qual, esse modelo sugere que o treinamento extenuante ou uma carga de atividade intensa podem aumentar o risco de infecções do trato respiratório superior em atletas, por sua vez, o exercício de intensidade moderada reduz o risco relativo dessa infecção em praticantes de atividade física em relação aos indivíduos sedentários (Pedersen e colaboradores, 1999; Nieman, 2000; Brenner, Shek e Shephard, 1994). Essa associação que vem a ocorrer entre as alterações imunológicas associadas à intensidade da atividade física e as sensibilidades às infecções é conhecido pela expressão "janela aberta" da imunidade, e alterado para agentes microbianos e viroses podendo durar de 3 a 72 horas, neste caso, dependendo da duração, do tipo e da intensidade do exercício.

De um lado, os exercícios de intensidade moderada têm demonstrado induzir a uma leve leucocitose (Nieman, 1994), promovendo, dessa maneira, uma maior resistência para as infecções do trato respiratório superior. Por outro lado, o exercício intenso aumenta o risco em atletas (Pedersen, 1999; Field, Johnson e Pratt, 2000).

A importância entre a relação do declínio da glutamina plasmática após o exercício e o sistema imunológico ainda permanece em discussão (Rowbottom e Green, 2000). No estudo de Rohde e colaboradores, (1995), não se faz a associação entre a redução de glutamina plasmática e as alterações na proliferação linfocitária durante e após 135 minutos de exercício.

O mecanismo que o estresse físico modula a competência imunológica é complexo e envolve tanto o sistema imune quanto o endócrino (Afrozul e colaboradores, 1993). Esses mecanismos são multifatoriais quando associados com as alterações imunológicas, e incluem outros fatores neuroendócrinos como a adrenalina, a noradrenalina, o hormônio do crescimento, o cortisol e a beta-endorfina (Pedersen e colaboradores, 1999). O cortisol e as catecolaminas liberados durante o exercício são conhecidos como redistribuidores dos linfócitos e ambos são imunossuppressores (Afrozul e colaboradores, 1993). Pois, de acordo com Field, Johnson e Pratt, (2000) e Brenner e colaboradores, (1998), as concentrações de cortisol e adrenalina durante o exercício, também alteram a taxa de degradação protéica no músculo, inibindo a liberação de glutamina pelo músculo esquelético e suprimindo, assim, a função imune. Nos estudos em que foram avaliadas as alterações linfocitárias sanguíneas de 15 atletas antes, durante e após uma competição de maratona (42,2 km), foi observado, após a prova, uma significativa redução nas células CD3, nos linfócitos B e no número de linfócitos natural killer. Além dessa, leucocitose observada, houve um aumento no cortisol sérico.

Fatores fisiológicos, como o aumento da temperatura corporal durante a realização do exercício físico e a desaturação do oxigênio também pode apresentar um impacto nas alterações imunológicas (Pedersen, 1999). Brenner, Shek e Shephard (1994), também sugerem que a porcentagem de gordura corporal, a injúria tecidual e o balanço nitrogenado podem modificar a resposta imunológica.

Existe também a possibilidade de outros fatores que influenciam na função linfocitária como a relação entre a redução da glicose plasmática com o aumento dos níveis nos hormônios do estresse, alterando assim a função imune. As prostaglandinas e os radicais livres aumentados devido ao aumento dos neutrófilos e monócitos, também exercem influência na função linfocitária. Devido a essas influências adicionais, Brenner, Shek e Shephard (1994) sugerem que além da suplementação de glutamina, os carbohidratos, os antioxidantes e os inibidores de prostaglandinas podem melhorar a função imune diminuída pela realização do exercício.

A Glutamina e exercício

O termo exercício prolongado, em geral, é usado para definir a intensidade no exercício, cujos períodos podem variar entre 30 a 180 minutos. O que na prática, são intensidades de exercício com consumo máximo de oxigênio entre 60 e 85% (Maughan, Gleeson e Greenhaff, 2000). E durante a realização do exercício físico ocorre estimulação e uma resposta imediata em nível do metabolismo energético muscular. Desse modo, o efeito pode variar de acordo com a intensidade e a duração do esforço (Curi, 2000).

A demanda energética nas células musculares depende, da intensidade e da duração do exercício, dessa forma, essas variáveis são determinantes para a mobilização da glicose, dos ácidos graxos ou aminoácidos. E devido a isso, os estudos vêm estabelecendo para os exercícios de curta duração e de intensidade elevada, a via metabólica predominante passa a ser a glicolítica com consumo de glicose e produção de ácido láctico e nos exercícios de longa duração e de intensidade leve ou moderada, são utilizados ácidos graxos e aminoácidos (Curi, 2000).

Os resultados do estudo realizado por Hiscock e Mackinnon (1998), demonstraram que atletas de diferentes modalidades esportivas apresentam diferenças significativas na concentração plasmática de glutamina, sendo essas, determinadas de acordo com as demandas físicas e metabólicas. Nos exercícios de alta intensidade e de longa duração, por exemplo, os aminoácidos são importantes fornecedores de energia. Isso se deve a uma depleção que ocorre nas reservas de glicogênio muscular, gerando um aumento na mobilização de aminoácidos como demanda energética (Hiscock e Mackinnon, 1998; Maclean, Graham e Sattin, 1996). Além disso, a alta demanda de glutamina pelo sistema imunológico durante o exercício, pode contribuir para um aumento no catabolismo de aminoácidos (Field, Johnson e Pratt, 2000; Brenner e colaboradores, 1998).

No entanto, no exercício prolongado de intensidade moderada, a contribuição do metabolismo de proteínas para a produção de energia provavelmente fica em cerca de 6% da demanda total de energia. Em uma dieta equilibrada, cerca de 12-15% da ingestão de

energia se dá sob a forma de proteínas. Isso sugere que sob o efeito do exercício regular existe o aumento das necessidades protéicas, e não da necessidade de ingestão energética extra de carboidratos e gorduras. Mesmo para exercícios de força, não existem evidências de que a ingestão de quantidades de proteínas superiores à necessidade venha a estimular a incorporação dessa proteína excedente nos tecidos musculares. No entanto, ocorre um crescimento, entre usuários leigos, no uso dessas substâncias cuja finalidade seja a de promover a captação de aminoácidos pelo músculo e sua incorporação às proteínas (Maughan, Gleeson e Greenhaff, 2000).

De acordo com Rowbottom e colaboradores, (1997), elevadas concentrações de glutamina plasmática em atletas treinados podem ajudar a reduzir os efeitos imunossupressores do exercício desde que a depressão de glutamina após o exercício não alcance níveis críticos.

Os exercícios causam efeitos significativos no sistema imune. Isso ocorre devido a concentração de neutrófilos que aumenta durante e progressivamente após a realização do exercício (Pedersen e colaboradores, 1999; Pedersen e Toft, 2000; Rowbottom e Green, 2000) e dependendo da intensidade do treinamento, a função dos neutrófilos pode estar suprimida em atletas (Nieman, 2000). Pois, durante o exercício de intensa e de longa duração, há um aumento na concentração de linfócitos, e após ocorre um declínio, abaixo do valor pré-exercício. O mesmo ocorre com as células T, CD4⁺ e CD8 que segue em declínio em pelo menos 1 hora após o exercício intenso. As funções das células B e da natural killer em que são suprimidas em exercícios intensos e de longa duração, e a produção local da IgA na mucosa é inibida (Pedersen, 1999; Pedersen e Toft, 2000).

Os efeitos do exercício na concentração plasmática de glutamina dependem da duração e da intensidade deste. Após o exercício intenso e de longa duração (mais que 2 horas), ocorre um decréscimo transitório na glutamina plasmática. Petibois e colaboradores, (2002) afirma que ocorre um mecanismo bifásico na concentração plasmática de glutamina. Já que, primeiramente, ela aumenta durante o exercício, seguindo de uma queda significativa durante o período de repouso, algumas horas antes de alcançar novamente a concentração basal.

Os exercícios intermitentes de alta intensidade e curta duração, também podem levar a uma redução da concentração plasmática de glutamina, como também podem não apresentar alterações (Mackinnon e Hooper, 1996; Field, Johnson e Pratt, 2000; Robson e colaboradores, 1999).

Em um estudo, de Keast e colaboradores, (1995), 5 atletas altamente treinados, foram submetidos a sessões de treinamentos intensos duas vezes ao dia, por 10 dias e com um período de recuperação de 6 dias. Neles, foram observadas reduções nas concentrações de glutamina plasmática em média de 1244(mM/L pré-treino para 702(mM/L em 90%VO₂máx e para 560(mM/L em 120% VO₂máx pós-treino. Apesar dos níveis reduzidos de glutamina, houve uma recuperação nos dias de descanso, e 2 atletas mantiveram os níveis reduzidos no 16° dia.

No trabalho de Rohde e colaboradores, (1996), 8 triatletas participaram de uma prova de natação (2500 m), de ciclismo (81 Km) e de corrida (19 km) com o tempo médio de 43, 142 e 77 minutos respectivamente, totalizando uma média de 261 minutos. Após a realização da prova, foi observada uma redução nas concentrações de glutamina plasmática, de 468 mM/L para 318 mM/L. Esse declínio, foi concomitante com a diminuição das células natural killer e das linfocinas. No entanto, no dia seguinte, as concentrações de glutamina plasmática retornaram aos valores observados antes da realização da prova. Parry Billings e colaboradores, citado por Rohde e colaboradores, (1996) afirma que houve um declínio na concentração plasmática de glutamina de 600mM/L antes da realização da prova de maratona, para 500 mM/L após a prova.

Entretanto, apesar de estar claro que as concentrações de glutamina declinam após a realização de exercícios intensos, ainda não é conhecido o impacto que esse declínio tem no sistema imunológico do ser vivo (in vivo), ou de que maneira a manutenção da glutamina plasmática pode prevenir a imunossupressão após os exercícios.

A Glutamina e o excesso de treinamento

Como o músculo esquelético é a maior fonte de síntese e liberação de glutamina na circulação, estudos sugerem que as baixas concentrações de glutamina observadas em atletas que sofrem de excesso de treinamento

são reflexos das taxas diminuídas de liberação da glutamina pelo músculo esquelético (Newsholme e Parry-Bilings, 1990; Smith e Norris, 2000). Pois, há a hipótese de que a liberação de glutamina reduzida pelo músculo, no atleta que sofre de excesso de treinamento, contribui para as baixas concentrações de glutamina plasmática (Field, Johnson e Pratt, 2000; Brenner e colaboradores, 1998). O nível de circulação depende também do balanço entre as taxas de liberação e a captação pelos órgãos do organismo. Segundo Smith e Norris (2000), o aumento nas concentrações de glicocorticóides, e a ingestão diminuída de proteínas, a lesão mitocondrial no músculo esquelético e o aumento na taxa de utilização de glutamina por outros tecidos, podem também ser responsável pelo declínio nas concentrações plasmáticas de glutamina. Ao contrário disso, foi relatado no estudo de Rowbottom e colaboradores, (1997), acompanhou triatletas durante 9 meses, e observou-se que dessa maneira, em atletas bem treinados, há uma resposta adaptativa do músculo esquelético em acelerar a liberação das taxas de glutamina. A concentração elevada de glutamina plasmática em atletas, representa uma adaptação positiva a um programa de treinamento balanceado, enquanto que as baixas concentrações observadas nos atletas com excesso de treinamento, indicam que o volume de treino excedeu a capacidade de tolerância do atleta ao exercício.

Tem sido argumentado que os períodos insuficientes de descanso entre as sessões de exercício intenso, podem limitar a liberação de glutamina pelo músculo esquelético e assim o estresse imunológico fica acentuado. Com isso, a função intestinal também passa a ser prejudicada pela diminuição de glutamina disponível, elevando assim, o risco de translocação viral e bacteriana em atletas que, em excesso de treinamento apresentam infecções do trato respiratório superior (Petibois, 2002). Mesmo assim, existem estudos em que se evidencia que o declínio na concentração plasmática de glutamina não é sistematicamente observada em atletas que sofrem de excesso de treinamento.

Corroborando com nosso trabalho o estudo prospectivo de Mackinnon e Hooper (1996), verificou que em 24 nadadores de elite foram submetidos a treinamentos intensos (aumento no volume) durante um período de quatro semanas. Dez de 24 atletas

desenvolveram infecções do trato respiratório superior durante o estudo. A concentração de glutamina plasmática dos atletas bem treinados foi maior que a dos atletas com excesso de treinamento. Porém não foram observadas alterações significativas nos níveis de glutamina entre os atletas que desenvolveram as infecções e os que não desenvolveram. Os dados sugeriram que a infecções do trato respiratório superior não tem relação com as alterações na concentração de glutamina plasmática em nadadores com excesso de treinamento.

A Suplementação de aminoácidos

Com relação à suplementação, estudam-se algumas alternativas, para o uso eficiente em que se observa antes, durante e após o exercício, com a intenção de que, essa reverta a diminuição da concentração de glutamina que ocorre após o esforço. A efetividade da suplementação com a própria glutamina, pode ser questionada, pois, devido ao fato, de aproximadamente 50% ser metabolizada pelos próprios enterócitos (Curi, Rodrigues Júnior, 2000). Entretanto, de acordo com o estudo duplo-cego de Castell, Poortmans e Newsholme, (1996), 151 atletas (corredores de média distância, maratonistas, ultramaratonistas e remadores), em que foram suplementados logo depois do treino e 2 horas após. O grupo suplementado com glutamina (n= 72) recebeu 5g de glutamina em 330 ml de água, enquanto que o grupo placebo (n = 79) recebeu maltodextrina. Foi observada redução na incidência de infecções 7 dias após a prova em 81% dos atletas do grupo suplementado com a glutamina, quando comparados com o grupo placebo que ficou em 49%. Isso pode ser explicado pelo restabelecimento nos níveis da concentração plasmática de glutamina após o exercício prolongado, disponibilizando mais glutamina para o sistema imune em determinado momento crítico (Castell, Newsholme, 1997; Castell, Poortmans e Newsholme, 1996).

A suplementação oral de glutamina pode ser um meio eficiente de fornecer glutamina exógena e parece ser benéfica para atletas durante os períodos de sobrecarga de treinamento, poupando a glutamina intramuscular e colaborando na manutenção das concentrações plasmáticas (Rowbottom, Keast e Morton, 1996). Estudos sugerem que a

suplementação de glutamina previne a diminuição protéica e pode ajudar na manutenção da função normal do sistema imunológico em atletas que sofrem de excesso de treinamento com níveis elevados de cortisol (Antonio e Street, 1999).

No estudo, de Mackinnon (2000), ele sugeriu que enquanto a suplementação de glutamina reduziu a incidência dos sintomas de infecções do trato respiratório superior após uma prova de longa duração em corredores, outros trabalhos não demonstraram relação na concentração de glutamina plasmática em atletas que desenvolveram a infecção e a suplementação também não apresentou efeitos nas alterações dos parâmetros imunes induzidos pelo exercício (NK, e proliferação linfocitária).

Já no estudo de Castell (1997), 18 corredores de maratona (com duração média de 3 horas e 42 min) receberam suplementação logo depois do treino e 1 hora após (10 atletas suplementados com 5g de glutamina diluídos em 330ml de água e 8 atletas com placebos suplementados com 5g de maltodextrina). Foi observada uma redução nas concentrações de glutamina, alanina e BCAA após a prova, no entanto, esses valores retornaram para o volume basal após 16 horas. No grupo suplementado com glutamina, ocorreu um aumento no número de células T e no percentual de linfócitos após 16 horas, mas, sem significância estatística quando comparada com o grupo placebo. Concluiu-se que a suplementação de glutamina não apresentou efeitos sobre a distribuição linfocitária. No entanto, no estudo realizado por Rohde, Maclean e Pedersen (1998), com 16 corredores de maratona, estes receberam 4 doses de suplemento (placebo=7 e 100mg/kg de glutamina=9) administrados logo após, 30, 60 e 90 minutos depois da prova. No grupo placebo, as concentrações de glutamina reduziram-se após a prova de 647(mM/L para 470(mM/L, enquanto que o grupo suplementado com glutamina manteve as concentrações plasmáticas iguais às do período pré-exercício em 750(mM/L. Porém, não houve efeito na resposta proliferativa das células LAK, na proliferação e no percentual de leucócitos. E em outro trabalho, 8 atletas moderadamente treinados, realizaram uma série de três exercícios no ciclo ergômetro com durações de sessenta, quarenta e cinco e trinta minutos, com intervalo de repouso de

duas horas cuja a intensidade do exercício foi de 75% do VO_2 máx. No grupo que recebeu o placebo, houve diminuição de 508 (mM/L no início, para 402 (mM/L após duas horas do último exercício da série, na concentração sérica de glutamina, enquanto que no grupo que foi suplementado com glutamina, houve aumento na concentração plasmática, no final do esforço. Dessa forma, a suplementação com a glutamina não influenciou os parâmetros imunes como os linfócitos e as células LAK (Rohde, Maclean e Pedersen, 1998).

No estudo randomizado de Walsh e colaboradores (2000), 7 ciclistas bem treinados pedalarão por 2 horas a 60% do VO_{2max} e foram suplementados durante o treinamento e 2 horas após receberam bebidas contendo glutamina e bebidas de limão, sem açúcar (placebo). A suplementação com glutamina não preveniu a redução dos neutrófilos induzida pelo exercício. No trabalho de Castell (2002), 8 indivíduos saudáveis, ingeriram uma dose de glutamina (0,1g/kg em água) em jejum e foi observado um aumento na concentração plasmática de glutamina após 30 minutos. No entanto, duas horas após a ingestão, a concentração aumentada voltou para os níveis basais. Posteriormente, em um estudo duplo-cego, foi feita a suplementação de 5g de glutamina e de placebo em corredores de maratona imediatamente após e duas horas depois da prova. Apesar de ter ocorrido um leve aumento nas concentrações de glutamina plasmática 30 minutos após a suplementação, os resultados não foram significativos.

Os fatores, nos quais, direta ou indiretamente influenciam na síntese e na liberação de glutamina podem influenciar na função dos linfócitos e monócitos e em uma boa proliferação linfocitária é dependente de glutamina. Entretanto, ainda não há dados que demonstrem que a suplementação recupera a função imune após o exercício (Antonio, Street, 1999) e há ainda a dúvida de que maneira as influências das flutuações produzidas na concentração plasmáticas alterarão a função imune (Field, Johnson, Pratt, 2000).

Apesar de algumas evidências sugerirem que a suplementação de glutamina promova o aumento de tecido muscular e/ ou previne as infecções do trato respiratório superior em atletas, pois são necessários mais estudos

com relação aos efeitos da suplementação na síntese protéica, na composição corporal e nas incidências de infecções do trato respiratório superior em atletas que praticam exercícios intensos e de longa duração (Kreider, 1999).

O decréscimo da glutamina plasmática e muscular disponível não é fisiologicamente importante para o sistema imunológico. Além disso, é questionado, em qual momento se deve fazer a suplementação oral, pois a glutamina é extraída e utilizada pelo epitélio intestinal. Atualmente, os requerimentos de glutamina pelas células do sistema imunológico durante e após o exercício, não são conhecidos e também não foi demonstrado que pequenas flutuações nos níveis plasmáticos ou nas concentrações musculares induzidas pela dieta ou pelo exercício, podem alterar a função dos linfócitos (Field, Johnson e Pratt, 2000).

Em relação a outras alternativas de suplementação, em alguns casos, o declínio na concentração de glutamina plasmática decorrente do exercício intenso de longa duração, é revertido com a suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada (Pedersen e Toft, 2000) No entanto, segundo Rohde et al (1995), essa reversão não é totalmente aceita como um meio de recuperar a função imune em atletas.

No estudo realizado por Bassit e colaboradores, (2000), com 12 triatletas de elite, em que um grupo foi suplementado com aminoácidos de cadeia ramificada com 6g/dia e outro grupo recebeu placebo durante 30 dias antes da prova e 1 semana depois. Os resultados demonstraram que a suplementação pode reverter a redução da concentração da glutamina plasmática observada após os exercícios intensos de longa duração. Os atletas suplementados, apresentaram o mesmo nível de glutamina plasmática antes e após a prova, enquanto que no grupo placebo, houve uma redução de 22,8% na concentração plasmática de glutamina após o exercício. A prevenção no declínio da concentração plasmática de glutamina, promoveu também um aumento na produção das interleucinas 1 e 2, e possivelmente diminuiu a incidência de infecções nos atletas suplementados. Colaborando com esses resultados, outros estudos realizados com triatletas, demonstraram que a suplementação com aminoácidos de cadeia

ramificada recuperou a concentração sérica de glutamina para os valores similares aos anteriores à competição (Parry-Billings, 1992; Parry-Billings e colaboradores, 1990). A suplementação com amino-ácidos de cadeia ramificada é capaz de aumentar os níveis circulantes desses amino-ácidos e o seu metabolismo para glutamina no músculo esquelético, destacado, dessa forma, pelo aumento muscular na produção de NH_3 , que por sua vez será liberada na forma de glutamina (Maclean, Graham e Sattin, 1996).

Segundo Bassit e colaboradores, citado por Castell (2002), no qual evidenciou-se que a incidência de infecções em triatletas diminuiu 40% após a suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada. Como precursores de glutamina, os aminoácidos de cadeia ramificada mantêm os níveis plasmáticos de glutamina evitando a diminuição da incidência de infecções.

De acordo com Wagenmakers (1998), os aminoácidos de cadeia ramificada, o glutamato, o aspartato e a asparagina originários da quebra das proteínas musculares e o glutamato proveniente da circulação são metabolizados no músculo esquelético e usado para ressíntese da glutamina e alanina. E de acordo com Nieman (2000), os aminoácidos de cadeia ramificada também proporcionam o nitrogênio necessário para a síntese de glutamina.

A glicose por ser um substrato energético importante para os leucócitos e um fornecedor de cadeias de carbono para a síntese de glutamina, pesquisadores estudaram a influência da suplementação de carboidratos e das reservas de glicogênio na concentração de glutamina, durante e após o exercício. As reservas de glicogênio muscular são determinantes para a execução de exercícios prolongados, intermitentes e intensos e com a depleção do glicogênio muscular e hepático, aumenta a captação e oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada pelos músculos (Van Hall, Saris e Wagenmakers, 1998).

De acordo com Nieman (2000), a suplementação de carboidratos antes, durante e após a realização de exercício intenso e prolongado, que reduz-se a imunossupressão induzida pelo exercício de resistência. O autor menciona que a ingestão de bebidas, contendo carboidratos, durante o exercício, pode diminuir as alterações no número de

células do sistema imune, na atividade fagocitária de monócitos e na reposta de citocinas pró e antiinflamatórias.

No trabalho randomizado de Gleeson e colaboradores, (1998), foram determinadas as concentrações de glutamina e as repostas dos leucócitos circulantes em 12 homens não treinados que realizaram exercício em ciclo ergômetro (sessenta minutos a 70% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$), após três dias de dieta rica (75%) ou deficiente (7%) em carboidratos. Os indivíduos com dieta deficiente em carboidratos ($n=6$) tiveram diminuição acentuada na concentração de glutamina e aumento do número de neutrófilos circulantes no período de recuperação. Nos indivíduos com dieta rica em carboidratos ($n=6$), a concentração de glutamina e o número de leucócitos circulantes não foram afetados pelo exercício. Os autores concluíram que a disponibilidade de carboidrato pode influenciar a concentração de glutamina e o número de leucócitos, nos exercícios prolongados e intensos.

Em outro estudo, sete atletas receberam uma suplementação mista com polímeros de glicose (1,7g/kg de peso corporal) adicionados com glutamina (0,3g/kg de peso corporal) após uma prova intensa de ciclismo. Observou-se uma redução na quebra protéica durante o período de recuperação (Bruce, Bowtell e Willians, 2000).

No estudo de Blanchard e colaboradores, (2001), foram avaliados a relação da glutamina plasmática com a ingestão de uma dieta com teor moderado de carboidrato (45%) e uma dieta rica em carboidratos (70%) em cinco atletas ciclistas submetidos a testes no ciclo ergômetro em alta intensidade durante 50 minutos. A concentração da glutamina plasmática foi significativamente maior durante o exercício nos atletas que tiveram a dieta rica em carboidratos. No entanto, a concentração de glutamina muscular não sofreu alteração durante o teste.

No estudo de Van Hall, Saris, Wagenmakers (1998), foi realizada a suplementação de carboidratos (83g/kg a cada 15 minutos) durante o exercício, isto em 8 ciclistas treinados (ciclo ergômetro alternando de 50 a 80% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, até a exaustão), e foi observado que a concentração de glutamina teve uma diminuição semelhante durante o período de recuperação no grupo suplementado e no grupo controle (682 e 685

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

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

www.ibpex.com.br / www.rbpex.com.br

mM/L antes e 552 e 534mM/L após, respectivamente), demonstrando a ineficiência da glicose em preservar as concentrações normais de glutamina. A suplementação de carboidrato antes e durante o exercício não preveniu o declínio da glutamina após o exercício e paralelamente o fenômeno da "janela aberta". O autor evidenciou que a glicose sanguínea não é uma precursora importante na produção de glutamina muscular durante e após o exercício intenso e prolongado.

Já Nieman (2000), concluiu que os efeitos endócrinos e imunológicos decorrentes da suplementação de carboidratos necessitam de mais pesquisas.

CONCLUSÃO

Esta revisão da literatura nos permite concluir que apesar das evidências demonstrarem que em situações clínicas a glutamina é um marcador efetivo em algumas funções do sistema imune, ainda não há evidências convincentes de que as prevenções em pequenas reduções nos níveis plasmáticos produzem efeitos benéficos na imunidade do atleta.

Os dados disponíveis são insuficientes para demonstrar uma relação eficaz entre a imunidade reduzida do atleta e as taxas reduzidas da glutamina plasmática após o exercício. Além disso, a recuperação dos níveis plasmáticos através da suplementação, não reduziu a incidência de infecções, assim como os seus marcadores. Portanto, os mecanismos celulares e moleculares dos efeitos benéficos da suplementação de glutamina observados ainda necessitam de mais estudos para serem estabelecidos.

A glutamina plasmática reduzida foi observada em estudos nos quais há excesso de treinamento. Porém, esta isoladamente não pode ser utilizada como um indicativo de excesso de treinamento.

Estudos futuros poderão esclarecer a efetividade da suplementação da glutamina na manutenção e recuperação da função imunológica e de seus respectivos marcadores, em atletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Afrozul, H.; e colaboradores, Changes in peripheral blood lymphocyte subsets

associated with marathon running. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 186-90.

2- Antonio, J.; Street, C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. *Can J Appl Physiol.* 1999; 24: 1-14.

3- Bassit RA, Navarro, F.; e colaboradores, The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: 1214-9.

4- Blanchard, M.A.; e colaboradores, The influence of diet and exercise on muscle and plasma glutamine concentrations. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 69-74.

5- Borges, V.C.; Duarte, J.S.; Waitzberg, D.L. Imunonutrição: Uma Perspectiva. In: Waitzberg DL. *Nutrição Enteral e Parenteral na Prática Clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 1995.

6- Brenner, I.K.M.; e colaboradores, Stress hormones and the immunological responses to heart and exercise. *Int J Sports Med.* 1998; 19: 130-43.

7- Brenner, I.K.M.; Shek, P.N.; Shephard, R.J. Infection in athletes. *Sports Med.* 1994; 17: 86-107.

8- Bruce, M.; Bowtell, J.L.; Willians, C. Effect of oral glutamine and glucose-polymer supplementation on recovery from exercise. *J of Sports Sciences.* 2000; 18: 518-9.

9- Castell, L.M. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed after prolonged, exhaustive exercise? *Nutrition.* 2002; 18: 371-5.

10- Castell, L.M. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol.* 1997; 75: 47-53.

11- Castell, L.M.; Poortmans, J.R.; Newsholme, E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol.* 1996; 73: 488-90.

12- Castell, L.; Newsholme, E. The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition.*

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

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

www.ibpfe.com.br / www.rbpfe.com.br

- 1997; 13: 738-42.
- 13- Ceddia, R.B.; Júnior, J.R.G.; Curi, R. Metabolismo da glutamina no músculo esquelético. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000.
- 14- Colleone, V.V.; e colaboradores. Glutamina sintetase. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000: 65.
- 15- Curi, R. Considerações preliminares. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000: 15-6.
- 16- Curi, R.; Rodrigues Júnior, J.G. Glutamina e exercício. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000: 243-50.
- 17- Eichner, E.R. Overtraining: consequences and prevention. *J Sports Sci.* 1995; 13: S41-S48.
- 18- Field, C.J.; Johnson, I.; Pratt, V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: S377-S388.
- 19- Friman, G.; Ilback, N.G. Exercise and infection – interaction, risks and benefits. *Scand J Med Sci Sports.* 1992; 2: 177-89.
- 20- Gleeson, M.; e colaboradores. The effect of severe eccentric exercise-induced muscle damage on plasma elastase, glutamine and zinc concentrations. *Eur J Appl Physiol.* 1998; 77: 543-6.
- 21- Gleeson, M.; e colaboradores. Effect of low and high-carbohydrate diets on the plasma glutamine and circulating leukocytes responses to exercise. *Int J Sport Nutr.* 1998; 8: 49-59.
- 22- Gleeson, M.; Bishop, N.C. Elite athlete immunology: importance of nutrition. *Int J Sports Med.* 2000; 21: S44-S50.
- 23- Hiscock, N.; Mackinnon, L.T. A comparison of plasma glutamine concentration in athletes from different sports. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30: 1693-96.
- 24- Kapadia, C.R.; e colaboradores. Maintenance of skeletal muscle intracellular glutamine during standard surgical trauma. *JPEN.* 1985; 9: 583-9.
- 25- Keast, D.; e colaboradores. Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. *Med J Aust.* 1995; 162: 15-8.
- 26- Kreider, R.B. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. *Sports Med.* 1999; 27: 97-110.
- 27- Maclean, D.A.; Graham, T.E.; Sattin, B. Stimulation of muscle ammonia production during exercise following branched-chain amino acid supplementation in humans. *J Physiol.* 1996; 15: 909-22.
- 28- Mackinnon, L.T. Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: S369-S376.
- 29- Mackinnon, L.T.; Hooper, S.L. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 1996; 28: 285-90.
- 30- Marzzoco, A, Torres BB. Bioquímica básica. 2ª ed. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1999.
- 31- Maughan, R.; Gleeson, M.; Greenhaff, P.L. Bioquímica do Exercício e do Treinamento. Ed. Manole: São Paulo, 2000.
- 32- Melo, R.F.; e colaboradores, Formas químicas de administração de glutamina. In: Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000: 257.
- 33- McKenzie, D.C.; Markers of Excessive Exercise. *Can J Appl Physiol.* 1999; 24: 66-73.
- 34- Nieman, D.C. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc.* 2000. 32: S406-S411.
- 35- Nieman, D.C. Exercise immunology: future directions for research related to athletes,

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

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

www.ibpfe.com.br / www.rbpfe.com.br

- nutrition, and the elderly. *Int J Sports Med.* 2000; 21: S61-S68.
- 36- Nieman, D.C.; Pedersen, B.K. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* 1999; 27: 73-80.
- 37- Nieman, D.C. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26: 128-39.
- 38- Newsholme, E.A. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med.* 1994; 15: S142-S147.
- 39- Newsholme, E.A.; Parry-Billings, M. Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *JPEN.* 1990; 14: S63-S67
- 40- Parry-Billings, M. e colaboradores. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med Sci Sports Exe.* 1992; 24: 1353-8.
- 41- Parry-Billings, M.; e colaboradores. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int J Sports Med.* 1990; 11: S122-S128.
- 42- Parry-Byllings, M.; e colaboradores. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet.* 1990; 336: 523-5.
- 43- Palanch, A.C. Metabolismo da glutamina no intestino. In: Curi R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.* Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000.
- 44- Pedersen, B.K.; Toft, A.D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med.* 2000; 34: 246-51.
- 45- Pedersen, B.K.; e colaboradores. Exercise and immune system – influence of nutrition and ageing. *J of Science and Med in Sport.* 1999; 2: 234-52.
- 46- Petibois, Cyril.; e colaboradores. Biochemical aspects of overtraing in endurance sports. *Sports Méd.* 2002; 32: 867-78.
- 47- Pompéia, C. Glutaminase. In: Curi R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.* Rio de Janeiro: Ed. Sprint, 2000:17.
- 48- Robson, P.J.; e colaboradores. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med.* 1999; 20: 128-35.
- 49- Rohde, T.; e colaboradores. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur J Appl Physiol.* 1996; 74: 428-34.
- 50- Rohde, T.; e colaboradores. Effects of glutamine on the immune system – influence of muscular exercise and HIV infection. *J Appl Physiol.* 1995; 79: 146-50.
- 51- Rohde, T.; Maclean, D.A.; Pedersen, B.K. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 78: 448-53.
- 52- Rohde, T.; Maclean, D.A.; Pedersen, B.K. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30: 856-62.
- 53- Rohde, T.; Krywkowski, K.; Pedersen, B.K. Glutamine, exercise, and the immune system – is there a link? *Exerc Immunol Rev.* 1998; 4: 4-49.
- 54- Rowbottom, D.G.; e colaboradores. Training adaptation and biological changes among well-trained male triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29: 1233-9.
- 55- Rowbottom, D.G.; Green, K.J. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: S396-S405.
- 56- Rowbottom, D.G.; Keast, D.; Morton, A.R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraing. *Sports Med.* 1996. 21: 80-97.
- 57- Smith, D.J.; Norris, S.R. Changes in glutamine and glutamate concentrations fot tracking training tolerance. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: 684-9.
- 58- Smith, R.J.; Wilmore, D. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN.* 1990; 14: S94-S99.
- 59- Van Hall, G.; Saris, W.H.M.; Wagenmakers, A.J.M. Effect of carbohydrate supplementation on plasma glutamine during prolonged exercise and recovery. *Int J Sports Med.* 1998; 19: 82-86.
- 60- Wagenmarkers, A.J.M. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exer Sport Sci Rev.* 1998; 26: 287-314.
- 61- Waitzberg, D.L.; Lagullo, P. Proteínas. In: Waitzberg DL. *Nutrição Enteral e Parenteral na Prática Clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 1995.
- 62- Walsh, N.P.; e colaboradores. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2000; 10: 39-50.