

GLUTAMINA E ATIVIDADE FÍSICA**GLUTAMINE AND PHYSICAL ACTIVITY**

Mayra de Castro Cardoso Meira¹,
Rosana Chagas¹,
Simone Rodrigues Ferreira¹

RESUMO

A glutamina é o aminoácido mais abundante no corpo, é um substrato importante para algumas células-chaves do sistema imune. Tem-se especulado sobre a utilização da glutamina como possível auxílio ergogênico, pois sua suplementação tem sido benéfica em situações clínicas, uma vez que exista evidência de que este aminoácido é importante para a funcionalidade dos leucócitos. Entretanto, o efeito preciso da glutamina na atividade física ainda não está determinado. Observa-se que a atividade da glutamina está relacionada ao tipo e à intensidade do exercício a ser praticado. Após atividade intensa, a concentração plasmática deste aminoácido diminui, suprimindo a função imune e tornando o atleta mais suscetível a infecções do trato respiratório superior. Com base nos dados disponíveis, nota-se que a atividade física intensa e a nutrição exercem influências distintas sobre o sistema imune. Estudos relacionam também a ingestão de glutamina oral sozinha após exercício e a ingestão de carboidrato e glutamina juntos sobre o efeito da estocagem de glicogênio no músculo. Este artigo, entretanto, rever algumas análises sobre o efeito da suplementação de glutamina sobre os músculos e sobre o sistema imune em praticantes de atividade física.

Palavras-chave: Glutamina, atividade física, sistema imune, infecção, músculo.

1- Programa de Pós Graduação Lato Sensu em Nutrição Esportiva da Universidade Gama Filho – UGF

ABSTRACT

Glutamine is the most present amino acid in the human body, and is very important fuel for many key-cells in the immune system. There has been a lot of speculation about the glutamine ergogenic action, as its use has shown positive effects in clinical situations, and there is evidence that this amino acid is important for the leucocytes functionality. However, the precise glutamine effects in the exercise is not determined yet. The glutamine activity is related to the class and intensity of the training. After intensive training the plasmatic concentration of this amino acid reduces, suppresses the immune function, consequently the athlete stays more vulnerable to the respiratory infection. Based on facts we can see that intensive training and nutrition have a different influence on the immune system. Studies show that glutamine oral consumption alone after training and the consumption of carbohydrate and glutamine together can stock glycogen in muscle. This article, however, checks any studies about glutamine's effects in muscles and about the immune system of the athletes.

Key words: Glutamine, Training, Immune System, infection and Muscle

Endereço para correspondência:
mayracm@bol.com.br
perezchagas@aol.com
simonerferreira@ig.com.br

INTRODUÇÃO

A glutamina é um aminoácido neutro encontrado em vários órgãos e tecidos sendo mais abundante no músculo esquelético e plasma.

Pode ser sintetizada em quantidades adequadas por praticamente todos os tecidos do corpo, a partir de outros aminoácidos e precursores, quando em condições normais (Alan, 1996; René e colaboradores, 1996).

Aproximadamente 60% dos aminoácidos livres no corpo estão sobre a forma de glutamina.

Estudos mostram que este aminoácido é importante para a manutenção dos níveis de proteína músculo esquelética, no funcionamento do sistema imune e no metabolismo de glicose (Janet e Wilmore, 1990; René e colaboradores, 1996).

O fato de a glutamina cumprir várias funções importantes nos órgãos e tecidos faz dela o mais versátil dos aminoácidos, pois a sua atuação está presente no crescimento e diferenciação celular; servindo também como veículo para o transporte de nitrogênio e cadeia carbônica entre os órgãos.

Esse aminoácido é o maior substrato da síntese de amônia renal e sob certas condições de estresse metabólico, o organismo pode necessitar mais de glutamina do que a capacidade de ser sintetizada. Observa-se diante disso que a atividade deste aminoácido está relacionada ao tipo e a intensidade do exercício a ser praticado, assim, treinamentos com exercícios prolongados ou de alta intensidade e a não reposição adequada de carboidrato tem uma relação direta com a concentração sérica de glutamina.

Isto mostra que a diminuição dos estoques de glutamina no músculo e fígado após o exercício indicaria uma maior mobilização da glutamina de ambos os órgãos durante exercício prolongado, que a princípio a mobilização de glutamina parecia manifestar-se como um aumento na circulação da mesma durante o exercício. E essa queda dos níveis plasmáticos de glutamina tem sido sugerida como mecanismo possível de imunossupressão, atuando na proliferação de linfócitos e fagocitose de macrófagos (Wagenmakers, 1998).

Esse aminoácido ainda constitui substrato para as células da mucosa intestinal (enterócitos); fornece energia aos fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno promove o balanço nitrogenado positivo; aumenta a resistência à infecção por melhora da função fagocitária; manutenção do balanço ácido – base durante a acidose (Thomas e colaboradores, 1990).

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica examinando vários estudos para verificar se o aminoácido glutamina pode ter um papel importante para praticantes de atividade física.

METABOLISMO DA GLUTAMINA

A glutamina penetra nas células através de um processo ativo mediado por carreador.

No nível intracelular as duas principais enzimas que participam do metabolismo da glutamina são a glutaminase, a qual catalisa a glutamina hidrolisada em glutamato e amônia, e glutamina sintetase, que catalisa a síntese da glutamina em amônia e glutamato.

O glutamato é formado a partir do alfacetoglutarato intermediário do ciclo de Krebs e amônia. Seu metabólito, alfacetoglutarato, após completa oxidação no ciclo de Krebs, produz 30 moles de ATP o que a torna um substrato energético tão eficiente quanto à glicose que produz 36 moles de ATP, quando completamente oxidada (Wiley e colaboradores, 1985).

A glutamina é transportada para célula através de um sistema dependente de sódio, resultando em gasto de energia. A entrada da glutamina é estimulada pela insulina e seu efluxo pela presença de glicocorticoide (Fürst e Stehle, 1995; Windmueller, 1982). Os glicocorticoides podem aumentar o efluxo de glutamina a partir do músculo esqueléticos, diminuindo os estoques intracelulares de glutamina e alterando o transporte sinético, permitindo o efluxo máximo de glutamina (Walsh e colaboradores, 1998).

O catabolismo protéico produz glutamina, mas também leva a produção de aminoácido de cadeia ramificada, glutamato, aspartato e asparagina. Os esqueletos de carbono desses aminoácidos são utilizados

para síntese de novo de glutamina (Wagenmakers, 1998).

O fígado apresenta quantitativamente, papel relevante na captação e utilização da maioria dos aminoácidos ingeridos através da dieta, com exceção dos aminoácidos de cadeia ramificada, os quais são captados primariamente pelo músculo (Newsholme e colaboradores, 1999).

Estudos em ratos demonstram que aminoácidos de cadeia ramificada são transaminados, quase que exclusivamente em alfa-cetoglutarato para formar glutamato, o qual pode fornecer seu grupo amino para o piruvato formando alanina ou incorporando amônia livre para formar glutamina (Goldberg e Chang, 1978).

No estado absorptivo, glutamina e alanina correspondem a 48 e 32% dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético, sendo que a glutamina com 2 átomos de glicogênio por molécula, é a principal fonte de liberação de nitrogênio a partir do músculo (Nieman e Pedersen, 1999; Willians, Chinkes e Wolfe, 1998; Hood e Terjung, 1990; Hood e Terjung, 1994). As taxas de trocas de glutamina e alanina excedem aos seus estoques corporais e sua ocorrência na proteína muscular é apenas 10 a 15% indicando a necessidade de sua síntese de novo no músculo. A taxa de síntese de glutamina no músculo é aproximadamente 50mmol/h que é a mais alta do que qualquer outro aminoácido (Rowbotton, Keast e Morton, 1996).

Sintetizada principalmente nos pulmões, fígado, cérebro e possivelmente tecido adiposo a glutamina é liberada pelo músculo esquelético na circulação e alguns estudos concluem que esse tecido fornece a maioria da glutamina requerida por outros tecidos. No fígado como precursor de glicogênio, nos rins metabolizam a glutamina em íons de amônia que são eventualmente excretados, os rins usam pouca glutamina, exceto em tempos de acidose metabólica, no intestino delgado é usado com substrato dos enterócitos e sistema imune (neutrófilos, linfócitos e macrófagos), sendo que 40% da glutamina é utilizada no tratogastro intestinal e no cérebro é usada como precursor para substâncias neurotransmissoras.

GLUTAMINA E SISTEMA IMUNE

O organismo protege-se contra microorganismos através de diferentes mecanismos, sendo as imunidades inatas e específicas as principais responsáveis por esta proteção. Os principais componentes da imunidade inata são as barreiras físicas e químicas, tais como epitélio e substâncias microbicidas produzidas pela superfície epitelial; proteínas do sangue, incluindo o sistema complemento e outros mediadores do processo inflamatório; células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) e outros leucócitos, como as células naturais killer (Abbas, Lichtman e Pober, 1997).

Os linfócitos são produzidos em órgãos linfóides primários (timo e medula óssea). São classificados como células B e T. As células T fazem parte da resposta imunológica celular e os linfócitos B são os precursores das células produtoras de anticorpos (Calich e Vaz, 1998; Curi, 1993).

Os nutrientes no lúmen intestinal são fatores tróficos, que resultam em uma série de resposta fisiológicas complexas responsáveis pelo crescimento e manutenção da integridade intestinal (Thomas e colaboradores, 1990). Contudo, existem nutrientes que possuem efeito potencialmente trófico no intestino como: a glutamina, fibra solúveis, ácidos graxos de cadeia curta e os ômega 3 e ômega 6. No intestino delgado, a glutamina é considerada o nutriente que tem uma maior influencia sobre a células intestinais (Zhang e colaboradores, 1999).

Algumas situações que levam a um estresse metabólico e hipercatabolismo como desnutrição grave, atividades físicas intensas, cirurgia de grande porte, queimaduras intensas, desordens gastrointestinais, doenças malignas avançadas e as infecções, elevam o consumo corpóreo de glutamina principalmente no trato gastrointestinal, nas células do sistema imunitário e nos rins, causando redução do aminoácido no plasma e na musculatura esquelética (Curi, 2000). Nestas condições a quantidade de glutamina liberada pelo corpo é insuficiente para suprir a demanda, o que a torna um aminoácido condicionalmente essencial (Katharina e Stehle, 1996).

Os linfócitos, macrófagos e neutrófilos desempenham papel central na resposta imune e inflamatória. Na década de 80, o grupo do prof. Eric Newsholme determinou que os macrófagos e linfócitos utilizavam a glutamina em altas taxas e recentemente foi verificado que os neutrófilos também utilizam glutamina.

Neutrófilos apresentam um aumento do consumo de glicose relacionado ao processo de endocitose e geração de espécies reativas de oxigênio. Porém, a glicose não é o único metabólito energético utilizado por esta célula. Estudos recentes demonstraram que neutrófilos também consomem glutamina ativamente, sendo que a taxa de utilização de glutamina por neutrófilo, assim como por linfócitos e macrófagos é similar ou até mesmo superior quando comparada à glicose (Newsholme e colaboradores, 1999).

Linfócitos apresentam a capacidade de utilizar glicose (glicólise) e glutamina para obter energia e precursores para a biossíntese de macromoléculas. A glicose é convertida principalmente em lactato, enquanto a glutamina segue a sua conversão para glutamato, aspartato, sofrendo oxidação parcial para CO₂, via processo denominado glutaminólise, que é essencial para o funcionamento normal de linfócitos e células do sistema imune (Frisina e colaboradores, 1994; Rowbottom e colaboradores, 1995).

A glutaminólise fornece glutamina, amônia e aspartato, que são utilizados na síntese de purinas e pirimidinas, fundamentais para formação de DNA e RNA (Newsholme e colaboradores, 1989).

A alta taxa de utilização de glutamina e oxidação somente parcial é também característica de enterócitos, fibroblastos e células tumorais. Sabe-se há alguns anos que a via de oxidação da glutamina é parcial em células tumorais e este processo foi denominado glutaminólise por Mckeehan, em 1982. Com base no produto final do metabolismo e na atividade máxima de algumas enzimas, sabe-se que a glutamina é utilizada por vias similares, mas não idênticas, em macrófagos, linfócitos e neutrófilos.

A intensidade, duração tipo e frequência do programa de treinamento devem ser cuidadosamente considerados em relação às respostas do exercício crônico sobre a imunocompetência do atleta. Os efeitos do sistema imune-avaliados no repouso são mais

consistentes do que as respostas relatadas após o exercício agudo.

Pyne e colaboradores (1995) registraram que nadadores de elite realizando treinamento rigoroso têm significativamente menor atividade oxidativa dos neutrófilos em repouso do que em indivíduos sedentários, e também que a função posteriormente deprimida durante o período de treinamento rigoroso anteriormente a uma competição de nível nacional. No entanto, as taxas de infecções respiratória das vias aéreas superiores não diferiram entre os nadadores e os indivíduos controles. Dois estudos indicaram que a concentração de imunoglobulina A(IgA) foi confirmada após a pesquisa como um marcador de risco potencial a infecção nos atletas. Em um pequeno estudo de jogadores de elite de hóquei e squash, Mackinnon e colaboradores (1993) demonstraram que baixas concentrações de IgA na saliva precedem infecção respiratória das vias aéreas superiores.

Em geral, os sistemas imunes de atletas e não atletas parecem ser mais similares do que diferentes. Dos vários testes de imunocompetência que demonstram algumas mudanças com o exercício, somente a concentração de IgA salivar tem demonstrado ser um potencial marcador de risco de infecção.

Vários autores têm sugerido que o exercício prolongado de endurance induz as alterações transientes, mais clinicamente significativas na função imunológica (Mackinnon, 1997; Nieman, 1997). Durante esta "janela aberta" de imunidade alterada (que pode variar no mínimo entre 3 e 72 horas, dependendo do parâmetro imunológico medido assim como o tipo, duração e intensidade do exercício), os vírus e as bactérias podem novamente se consolidar, incrementando o risco de infecção subclínica e clínica. Embora isto seja uma hipótese atrativa, nenhuma tentativa séria tem sido feita pelos investigadores para demonstrar que os atletas apresentando imunodepressão mais extrema, seguindo o esforço vigoroso são aqueles que contraem infecção durante as duas primeiras semanas seguintes. Esta associação deve ser estabelecida antes da teoria da "janela aberta" que pode ser totalmente aceita.

Os dados sugerem que após o exercício de endurance prolongado, o sistema imunológico se apresenta transitoriamente deprimido e estressado. Então, é de se esperar (mas ainda permanece incerto) que o risco de infecção respiratória possa estar aumentado quando o atleta de endurance se expõe a ciclos repetidos de esforço intenso, exposto a novos agentes patogênicos e experimente outros fatores de estresse do sistema imunológico, incluindo falta de sono, estresse mental grave, desnutrição e decréscimo do peso corporal (Nieman, 1997).

GLUTAMINA E ATIVIDADE FÍSICA

Diversos estudos têm indicado que o exercício intenso e prolongado é acompanhado por mudanças nas concentrações plasmáticas de alguns aminoácidos os quais incluem, principalmente, glutamina e aminoácidos de cadeia ramificada (Castell, Poortmans e Newsholme, 1996).

Estudos demonstram que o exercício é acompanhado, por liberação acelerada de glutamina a partir da musculatura esquelética e conseqüente aumento das concentrações plasmáticas de glutamina. Contudo, redução subsequente da glutaminemia tem sido observada quando o exercício é realizado por mais de uma hora (Zanker e colaboradores, 1997). Observou-se que após maratona as concentrações plasmáticas de glutamina diminuíram de 600 mmol/L para 500 mmol/L entre os atletas estudados (Parry-Billings e colaboradores, 1992).

Entretanto, durante exercícios mais prolongados por um período pós-exercício, observou-se queda de 16% na concentração plasmática de glutamina. Estudos relacionados a exercícios de alta intensidade e curta duração apresentam resultados contraditórios, quanto às variações das concentrações de glutamina no plasma. Foi observada queda da glutaminemia, após sessões de corrida de alta intensidade, ou períodos mais extensos de treinamento de atletismo (Hopper e Mackinnon, 1996). Porém outros estudos indicam que o exercício de alta intensidade e curta duração não apresenta alteração ou ocorre aumento temporário das concentrações plasmáticas de glutamina (Walsh e colaboradores, 1998).

A queda das concentrações plasmáticas de glutamina após o exercício prolongado, poderia ser causada por diminuição e/ou alteração no transporte sinético deste aminoácido pelo músculo. A glutamina é transportada por mecanismo saturável, que é responsável pelo transporte deste aminoácido, sendo este sistema dependente de sódio. O aumento das concentrações intracelulares de sódio aumenta o efluxo de glutamina a partir do músculo (Wagenmakers, 1998).

O exercício prolongado causa elevação nas concentrações de cortisol plasmático, o qual estimula o catabolismo protéico, a liberação de glutamina e também a gliconeogênese hepática. Tanto o glucagon quanto o cortisol aumentam a captação de glutamina pelo fígado, contribuindo para o aumento da utilização da glutamina para a gliconeogênese e síntese de proteínas da fase aguda. Por outro lado, o hormônio do crescimento estimula a captação de glutamina pelo intestino e rins. Durante este período de imunossupressão, referido como fenômeno de janela aberta, o indivíduo estaria mais suscetível a adquirir algum tipo de infecção (Wagenmakers, 1998; Hall e Wagenmakers, 1998).

Exercícios de alta intensidade utilizam metabolismo anaeróbio, existe conseqüente produção de ácido láctico, no qual ocorre concomitantemente a produção de amônia via degradação de nucleotídeos de adenina proveniente do trifosfato de adenosina para monofosfato de inosina (IMP).

No processo de transaminação da leucina durante exercícios aeróbios com formação de cetoácidos, a leucina libera nitrogênio que se ligará a outros cetoácidos formando glutamato. Dentro desse contexto se o exercício continuar e a não reposição de carboidrato for feita o glutamato também é transaminado para formar mais cetoácidos que participarão do ciclo de Krebs liberando o nitrogênio que formará amônia. Assim, a glutamina seria o responsável por retirar o excesso de NH_3 , porém se a atividade aeróbia ainda estiver intensa e a ingestão de carboidrato ainda não estiver sendo realizada conforme necessário a glutamina também poderá ser utilizada como fonte de energia no ciclo do ácido cítrico diminuindo os seus níveis dificultando a remoção da amônia, induzindo a fadiga.

Essa condição de treinamento excessivo pode levar a um estado de "overtraining" caracterizado por uma série de sinais e sintomas associados a uma imunossupressão (Parry-Billings e colaboradores, 1992).

Portanto, a formação de glutamina a partir do glutamato e amônia dentro do músculo permite o transporte de amônia para os rins para excreção da forma não tóxica de glutamina. O aumento da produção e liberação da glutamina pelo músculo pode ocorrer como um método de desintoxicação do acúmulo de amônia no músculo no exercício de alta intensidade.

Castell, Poortmans e Newsholme (1996) examinaram atletas que haviam consumido glutamina versus placebo e imediatamente depois e duas horas depois de uma maratona ou ultramaratona. Durante o período de acompanhamento de sete dias seguintes ao exercício, o grupo que recebeu glutamina teve uma maior percentagem de indivíduos que não registraram qualquer infecção, 81%, contra 49% do grupo placebo. Foram administrados questionários a corredores de meio fundo, maratonistas, ultramaratonistas e remadores de elite, para determinar a frequência de infecções. Os últimos três grupos tiveram as taxas mais elevadas de infecção (Castell e Newsholme, 1997). Na verdade as concentrações de glutamina no plasma caíram em 20% uma hora depois de uma maratona. Houve notável elevação de glóbulos brancos imediatamente depois de exercício exaustivo, seguida por uma queda na contagem de linfócitos. A administração de glutamina oral resultou numa elevação da proporção das células T-helper: T-supressoras e de uma queda na incidência de infecções subseqüentes. Constataram que as concentrações de proteína no plasma caíram em quatro a cada cinco sujeitos no sexto dia de supertreinamento, sendo que todos eles apresentaram notável queda no décimo primeiro dia. Dois desses sujeitos ainda não tinham recuperado as concentrações plasmáticas normais de glutamina após o sexto dia de recuperação.

Foram examinadas a relação entre a glutamina muscular e o glicogênio muscular e a glutamina no plasma por um período de três dias com o exercício de alta intensidade durante os quais o carboidrato da dieta variou. Cinco homens treinados para força

completaram duas séries de exercício em hora aleatória por um período de quatorze dias. Cada treinamento exigia que as pessoas se exercitassem cinco minutos de exercícios intervalados e contínuos de alta intensidade por três dias consecutivos enquanto consumiam uma dieta que fornecia 45% de energia como carboidratos ou uma dieta na qual o carboidratos fornecia 70% da energia total.

Quatro dias de inatividade e consumo de 55% de carboidrato dietético separaram os dois períodos de exercícios aleatórios. Antes do exercício no primeiro dia de cada série e no início dos exercícios no terceiro dia e ao completarem o exercício do dia três foi feita uma biópsia no músculo para analisar a concentração de glutamina e glicogênio. Foi feita uma amostragem antes e duas vezes depois do exercício de cada um para analisar a glutamina plasmática e a concentração de cortisol.

Observou-se que a concentração de glutamina plasmática foi significativamente mais alta durante a série de exercício com 70% de carboidratos quando comparadas com 45% do carboidratos. O glicogênio decresceu na mesma magnitude durante ambas as séries e não houve nenhuma relação entre as mudanças da glutamina plasmática e na concentração do glicogênio muscular. Os dados sugerem que a influência da ingestão de carboidrato sob a concentração de glutamina plasmática não é influenciada através da concentração do glicogênio intramuscular (Blanchard e colaboradores, 2001).

Foi investigada que a ingestão prévia de glutamina e de misturas de carboidratos e proteína pode aumentar a taxa de ressíntese de glicogênio após exercícios intensos. Oito indivíduos treinados foram estudados durante três horas de recuperação, enquanto consumiam uma de quatro bebidas em ordem aleatória. As bebidas foram ingeridas em três recipientes de 500 ml imediatamente após os exercícios e após uma e duas horas de recuperação. Cada recipiente da bebida de controle continha 0,8 g/kg de corpo de glicose. As outras bebidas continham a mesma quantidade de glicose 0,3 g/kg do corpo sendo: 1) Glutamina 2) Hidroxalato de trigo 3) Hidroxalato protéico- 6.6% de glutâmica (Hall e colaboradores, 1999).

Concluiu-se que a taxa de ressíntese de glicogênio foi mais alta, entretanto não estatisticamente significativa.

Em atletas, um desequilíbrio devido ao excesso de exercícios e recuperação inadequada tem levado ao que se chama de estado de supertreinamento ou síndrome do supertreinamento (Hood e Terjung, 1994). O estado do supertreinamento é caracterizado por infecções recorrentes, mau funcionamento do sistema imunológico e fraco desempenho nos exercícios.

O exercício intenso e a nutrição exercem influências distintas sobre o sistema imune; estas influências parecem ser maiores quando o estresse do exercício e uma nutrição inadequada agem sinergicamente. O treinamento físico aumenta as necessidades corporais de muitos nutrientes e em muitos casos, estes aumentos de necessidades são supridos pelo aumento da ingestão de alimentos. Entretanto, alguns atletas adotam uma dieta desbalanceada e muitas pesquisas indicam que poucos atletas seguem um padrão alimentar adequado para alcançarem seu melhor desempenho esportivo. Sendo assim, a somatória desses fatores aumenta a predisposição para um quadro de imunossupressão.

A Síndrome do overtraining em atletas e síndrome da fadiga crônica na população em geral, Parker e Bruckner sugeriu que o atleta em treino excessivo pode de fato estar sofrendo de síndrome da fadiga crônica.

Existem recentes relatos de baixas concentrações de glutamina no plasma em um grupo de 85 portadores de fadiga crônica comparado com pessoas saudáveis, assim como em atletas monitorados por 2 anos (Hood e Terjung, 1994).

SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA

Vários cientistas têm medido a influência dos suplementos nutricionais primariamente, zinco, vitamina C, glutamina e carboidrato na resposta do sistema imunológico ao exercício intenso e prolongado (Nieman, 1997; Castell, Poortmans e Newsholme, 1996; Hall e Wagenmakers, 1998). Diversos estudos duplo cego e com grupos placebo realizados com ultramaratonistas sul africanos tem

demonstrado que a suplementação com vitamina C (aproximadamente 600mg/dia por três semanas) é associada com baixos registros de sintomas infecciosos das vias aéreas superiores (Peters e colaboradores, 1993). Um estudo duplo cego e placebo foi incapaz de estabelecer que a suplementação com vitamina C (100 mg/dia por oito dias) teve qualquer efeito significativo na alteração da resposta imune a duas horas e meia de corrida vigorosa (Nieman, 1997).

A glutamina é um importante substrato, junto com a glicose, para os linfócitos e monócitos, e quantidades baixas têm efeito direto na diminuição das taxas de proliferação dos linfócitos. Concentrações reduzidas de glutamina plasmática têm sido observadas em resposta a vários estressores, incluindo o exercício prolongado (Castell e Newsholme, 1997).

A magnitude na quais as reduções nas concentrações plasmáticas de glutamina induzidas pelo exercício são associadas à deterioração da imunidade e a proteção aos hospedeiros contra as viroses em atletas ainda não estão estabelecidas, mas a maioria dos estudos não tem favorecido esta relação (Mackinnon e Hooper, 1996).

Os resultados mais expressivos têm sido registrados nos estudos que utilizam suplementação com carboidratos (Nieman, 1997). Dada a associação entre os hormônios estressores e a resposta imunológica ao exercício prolongado e intenso, a ingestão de carboidrato pode manter as concentrações plasmáticas de glicose, atenuar o aumento nos hormônios estressores e, portanto, diminuir as alterações na imunidade (Pedersen e colaboradores, 1997). A significância clínica destes efeitos induzidos pelo carboidrato sobre o sistema endócrino e imunológico necessitam de futuras pesquisas. Neste momento, os valores indicam que atletas fazendo uso de bebidas com carboidratos antes, durante e após esforço físico intenso e prolongado podem experimentar decréscimo do estresse fisiológico. Pesquisas para se determinar a magnitude em que a ingestão de carboidrato pode melhorar a proteção ao hospedeiro contra viroses em atletas de endurance durante os períodos de treinamentos intensificados ou seguindo eventos de endurance competitiva são necessárias.

Verificaram o efeito da suplementação oral de glutamina sobre a glutaminemia e

estoques de glicogênio, após exercício intenso. A suplementação de 8 gramas de glutamina em 330 ml de água aumentou a concentração plasmática de glutamina durante o período de recuperação em 46%, sugerindo que proporções substanciais da glutamina administrada oralmente escaparam da utilização por parte das células da mucosa intestinal e da captação pelo rim e fígado. A ingestão de glutamina estimulou a síntese de glicogênio muscular e hepático, durante o período de recuperação, a partir do exercício exaustivo (Bowtell e colaboradores, 1999).

Em outro estudo, verificaram o efeito da infusão intravenosa de glutamina sobre a síntese de glicogênio no músculo esquelético (Bowtell e colaboradores, 1999). A infusão de glutamina na fase de recuperação, a partir de um exercício exaustivo, promoveu acúmulo de glicogênio neste tecido, quando comparada à infusão de alanina e glicina. No supertreinamento, a suplementação de glutamina pode beneficiar o atleta. Existe uma queda de testosterona e a proporção de cortisol é uma indicação do estado de supertreinamento. Isso reflete um desvio na direção de um estado catabólico. E mais se sabe que a administração de glicocorticóides acelera a liberação intramuscular de glutamina e que a provisão subsequente de glutamina alivia a perda muscular de proteína. Talvez, para o atleta supertreinado suplementado com glutamina, ela poderia evitar a perda de proteína devida à elevação das concentrações de cortisol. A glutamina adicional poderia ajudar a manter a normalidade de funcionamento do sistema imunológico que, no atleta supertreinado pode estar deprimido.

Verificaram os efeitos da suplementação oral de glutamina sobre a incidência de infecções em atletas (Castell, Poortmans e Newsholme, 1996). O grupo de atletas estudados era composto de ultramaratonistas, maratonistas, corredores de média-distância (participantes de prova de 10 Km) e remadores. O grupo placebo recebeu uma solução de maltodextrina e o grupo suplementado, uma solução de glutamina (5 g em 330 ml de água) imediatamente e duas horas após o término da competição ou sessão de treinamento intenso. Os atletas receberam questionários para reportarem a ocorrência de infecções durante sete dias após o término da prova. No grupo suplementado com glutamina (n=72), apenas

19% relataram algum tipo de infecção naquele período. Dentre os atletas que receberam placebo (n=79), 51% destes apresentaram algum tipo de infecção no mesmo período. Embora a incidência de infecção tem aumentado em ambos os grupos, os autores concluíram que a suplementação de glutamina durante as duas primeiras horas pós-exercício diminui a incidência de infecções, na semana posterior ao evento.

Apesar de existir uma escassez de dados por uso de glutamina por atletas, se tomarmos por base os dados disponíveis parece-nos viável que uma suplementação de glutamina possa exercer um efeito benéfico para indivíduos engajados em treinamento constante e intensivo. Sabemos que as concentrações de glutamina nos músculos caem de forma dose-dependente ao grau de estresse (Janet e Wilmore, 1990).

Também sabemos que a quantidade de glutamina liberada pela musculatura esquelética sobre tais situações de estresse é maior do que a quantidade encontrada no conjunto intracelular incorporada à proteína. O fornecimento de glutamina depois de eventos estressantes (cirurgia, septicemia) mantém a concentração intramuscular de glutamina. Além disso, a glutamina pode melhorar o estado de hidratação da musculatura esquelética, resultando num aumento do volume celular.

Existe atualmente alguma controvérsia relativamente à forma sob a qual a glutamina deverá ser fornecida. Tem-se sugerido que a glutamina deva ser fornecida na forma de dipeptídeos sintéticos estáveis (glutamina dipeptídeos), rapidamente hidrolisados e libertando glutamina livre (L-glutamina). Este aminoácido consegue manter-se suficientemente estável nesses regimes quando armazenados sob condições apropriadas.

Através da suplementação artificial, o fornecimento de glutamina as células do sistema imunológico e outras envolvidas na reconstrução dos tecidos, podem proporcionar condições ótimas para o funcionamento dos mecanismos de defesa e dos processos orgânicos de reparação.

Propriedades químicas desfavoráveis da glutamina livre dificultam seu uso na rotina clínica: solubilidade limitada e instabilidade, especialmente durante esterilização técnica e estocagem prolongada. A glutamina se

decompõe em ácido piroglutâmico e amônia, produtos tóxicos ao organismo, podendo degradar-se até mais de 50% ao dia na temperatura de 20 a 30 °C.

Embora a maioria dos autores condene o uso de glutamina livre, aliás acredita-se que a infusão de pequenas quantidades de amônia e de ácido piroglutâmico, formados a partir da degradação de glutamina, não são suficientes para produzir efeitos tóxicos. Contudo, tal prática deve ser evitada.

As desvantagens na utilização de glutamina em sua forma livres levaram ao desenvolvimento de formas sintéticas mais estáveis. Uma forma alternativa de administração é o hidrolisado protéico de diversas fontes, mas principalmente do glúten de trigo, enriquecido com glutamina. Essa forma de administração evita os possíveis efeitos adversos da sobrecarga de um único aminoácido. Além disso, representa uma condição muito próxima de uma ingestão alimentar normal, com a oferta balanceada de aminoácidos.

Está bem demonstrado que o epitélio intestinal absorve di e tripeptídeos e desta forma não depende necessariamente, da ação de peptídeos intestinais.

A quantidade de glutamina recomendada como terapêutica é de 30 g/dia para pacientes adultos, podendo variar de 20 a 40 g/dia de acordo com a necessidade do paciente. A administração da glutamina deve ser dividida ao longo do dia, em 3 a 6 doses, para aumentar o contato direto com os enterócitos.

CONCLUSÃO

A suplementação de glutamina em atletas engajados em atividades intensas e crônicas podem exercer efeito benéfico sobre o sistema imune, músculo esquelético e regulação do metabolismo de carboidrato.

Se a glutamina pode ser tão eficaz quanto o carboidrato no acúmulo de glicogênio do músculo depois de exercícios prolongados, isso ainda fica para ser examinado. Apesar disso, há abundâncias de evidências apoiando a classificação da glutamina como um aminoácido condicionalmente essencial para atletas engajados em treinamento intensivo.

Observamos, entretanto que a importância da suplementação de glutamina vem sendo estudada em situações que envolvem respostas imune e inflamatória. A concentração plasmática de glutamina está diminuída em condições de estresse, tais como em pacientes queimados, durante a septicemia, pós-cirurgia, pós-exercício de resistência e no supertreinamento.

Pesquisas futuras poderão determinar se os benefícios da suplementação exógena que a glutamina apresenta em situações clínicas, podem ter o mesmo efeito na população de atletas. Estudos no futuro podem estar disponíveis para ajudar a clarear a função da glutamina do estresse no exercício, investigando a efetividade deste suplemento na manutenção das concentrações do plasma e do músculo durante o estresse em exercícios agudo e crônico.

Enquanto a descrição das mudanças induzidas pelo exercício no sistema imune em atletas é extensiva, o significado clínico destas informações é ainda um pouco claro. O fato é que mudanças detectadas na função imune de atletas podem não necessariamente manifestar-se como uma apresentação clínica de doenças ainda persiste como uma questão a ser investigada.

Entretanto, novos estudos são necessários para elucidar o papel da suplementação de glutamina durante o exercício.

REFERÊNCIAS

- 1- Abbas, K.; Lichtman, A.H.; Pober, J.S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. p.4 –14.
- 2- Alan, L. Buchman. Glutamine: Is It A Conditionally Required Nutrient For The Human Gastrointestinal System. *Journal of the American College of Nutrition*, vol.15,n.3,199-205- 1996.
- 3- Blanchard, M.A.; Jordan, G.; Desbrow, B.; Mackinnon, L. T.; Jenkins, D.G. The influence of diet and exercise on muscle and plasma glutamine concentrations. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 33, No. 1, 2001, pp. 69-74.

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

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 exercise. *J. Appl. Physiol.*, v.86, p.1770-1777, 1999.

5- Calich, V.L.G.; Vaz, C.A.C. *Imunologia básica*. São Paulo: Artes Médicas, 1988. p.11-38.

6- Castell, L.M.; Newsholme, E. A. The effect of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition*, v.13, p. 738-742, 1997.

7- Castell, L. M.; Poortmans, J.R.; Newsholme, E.A. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.73, p.488-490, 1996.

8- Curi, R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. p.243-255.

9- Curi, R. Metabolismo do linfócito e sua regulação. São Paulo, 1993.36p [Tese de Livre-docência-Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo].

10- Frisina, J.P.; Gaudieri, S.; Cable, T.; Keast, D.; Palmer, T.N. Effects of acute exercise on lymphocyte subsets and metabolic activity. *Ind. J. Sports Med.*, v.15, p. 36-41, 1994.

11- Fürst, P.; Stehle, P. Glutamine and glutamine-containing dipeptides. Amino acid metabolism and therapy in health and nutrition disease. New York: CRC Press, 1995. p. 373-383.

12- Goldberg, A.L.; Chang, T.W. Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Fed. Proc.*, v.37. 2301-2307, 1978.

13- Hall, G.; Saris, W.H.M.; Van De Schoor, P.A.I.; Wagenmakers, A.J.M. The Effect of free Glutamine and Peptide Ingestion on The Rate of Muscle Glycogen Resynthesis in Man. *Int J Sports Med* 1999; 20: 25-30

14- Hall, G.V.; Wagenmakers, A.J.M. Effect of carbohydrate supplementation on plasma

glutamine during prolonged exercise and recovery. *Ind. J. Sports Med.*, v.19, p. 82-86, 1998.

15- Hood, D.A.; Terjung, R.L. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Spors Med.*, v. 9, p. 23-35, 1990.

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

17- Hopper, S.L.; Mackinnon, L.T. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Mar; 28(3):285-90.

18- Janet M. Lacey; Douglas W. Wilmore. Is Glutamine A Conditionally Essential Aminoacid? *Nutrition Review/ Vol 48, n.8, August 1990.*

19- Katharina S. Kuhn; P. Stehle Furst. Glutamine Content Of Protein And Peptide-Based Enteral Products. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol.2, 1996

20- Mackinnon, L.T. Immumty in athletes. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 1): S62-S68.

21- Mackinnon, L.T.; Hooper, S.L. Plasma glutamine and upper respiratory tract during intensified training in swimmers. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, v. 28, p. 285-290, 1996.

22- Newsholme, P. ; Curi, R.; Pithon-Curi, T.C.; e colaboradores. Glutamine matabolism by lymphocytes, macrophages, and neurophils: it importance in health and discease. *J Nurt Biochem* 1999;10:316-24.

23- Newsholme, E. A.; Newsholme, P.; Curi, R.; Crabtree, B.; Ardawi, M.S.M. Glutamine metabolism in different tissues. Its physiological and pathological importance. In: KINNEY, J. M., BORUM, P. R., Eds. *Perspectives in Clinical Nutrition*. Munich: Urban & Swarzenberg, 1989. p. 71-98.

24- Nieman, D.C. Imune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82: 1385-94.

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

- 25- Nieman, D.C.; Pedersen, B.K. Exercise and immune function. *Sports Medicine*, v. 27, p. 73-80, 1999.
- 26- Parry-Billings, M.; Budgett, R.; Koutedakis, Y.; Blmstrand, E.; Brooks, S.; Baigrie, R.; Newsholme, E.A. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, v. 24, p. 1353-1355, 1992.
- 27- Pedersen, B.K.; Bruunsgaard, H.; Klokke, M.; Kappel, M.; Maclean, D.A.; Nielsen, H.B.; e colaboradores. Exercise-induced immunomodulation – Possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl 1):S2-S7.
- 28- Peters, E.M.; Goetzsche, J.M.; Grobbelaar, B.; Noakes, T.D. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper respiratory tract infection in ultramarathon runners. *Am. J. clin. Nutr.* 1993;57:170-4.
- 29- René R. W. J. Der Hulst; Maarten F. Von Meyenfeldt; Niicolaas E. P. Deutz; Reinhold W. Stock Brugger; Peter B. Soeters. *Journal Of Surgical Research* 61, 30 – 31 (1996). The Effect of Glutamine Administration on Intestinal Glutamine Content.
- 30- Rowbottom, D.G.; Keast, D.; Goodman, C.; Morton, A.R. The haematological, biochemical profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *Eur.J.Appl. Physiol.*, v.70, p.502-509,1995.
- 31- Rowbottom, D.G.; Keast, D.; Morton, A.R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.*, v.21, p.80-97, 1996.
- 32- Thomas R. Ziegler,; Kathleen Benfell, R.P.H.; Robert Smith, M.D.; Loraine S. Toung, R.D.; Elaine Brown, M.S.; Elisabeth Ferrari Baliviera; Daniel K. Lowe; Douglas W. Wilmore. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol.14,n.4,1999. Safety And Metabolic Effects of L-Glutamine Administration In Humans,1990.
- 33- Wagenmakers, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, v.26, p.287-314,1998.
- 34- Walsh, N.P.; Blannin, A.K.; Robson, P.J.; Gleeson, M. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. *Sports Med.*, v.26, p. 177-191,1998.
- 35- Wiley, W.; Souba, M.D.; Robert, J.; Smith, M.D.; Douglas Wilmore. *Glutamine Metabolism By The Intestinal Tract. By The American Society For Parenteral And Enteral Nutrition* vol9,n.6.,1985
- 36- Williams, B.D.; Chinkes, D.L.; Wolfe, R.R. Alanine and glutamine kinetics at rest and during exercise in humans. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, v.30, p.1053-1058, 1998.
- 37- Windmueller, H.G. Glutamine utilization by the small intestine. In: Meister, A., ed. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. New York: John Wiley & Sons, v.53, p. 201-237, 1982.
- 38- 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.*, v. 75, p.543-548, 1997.
- 39- Zhang, W.; Frankel, M.D.; Bain, B.A.; Chor, B.A.; Klurfeld, J.L.; Rombeau, M.D. Glutamine Reduces Bacterial Translocation After Small Bowel Transplantation In Cyclosporine – Treated Rats.- *Journal of Surgical Research* 58,159-164, 1999.

Recebido para publicação em 30/03/2007
Aceito em 15/08/2007