

GLUTAMINA: METABOLISMO, DESTINOS, FUNÇÕES E RELAÇÃO COM O EXERCÍCIO FÍSICO

Tatyane Dias Francisco*
Tânia Cristina Pithon-Curi**
Rui Curi**
Jair Rodrigues Garcia Júnior***

+FRANCISCO, T. D.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R.; GARCIA, J. R. J. Glutamina: metabolismo, destinos, funções e relação com o exercício físico. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 81-88, 2002.

RESUMO: A glutamina é o aminoácido mais abundante no plasma e nos tecidos, especialmente nos músculos. Ela desempenha muitas funções, dentre as quais o transporte de amônia dos tecidos produtores (músculos, por exemplo) para os órgãos que a eliminam (fígado e rins), a doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese, a manutenção do equilíbrio ácido-básico com a liberação da amônia nos rins, sendo ainda substrato energético e precursor para a síntese de macromoléculas em células como leucócitos e enterócitos. Os músculos esqueléticos, tecido adiposo, pulmões e cérebro produzem a glutamina utilizada pelos enterócitos, leucócitos, fígado e rins. Em condições normais, há equilíbrio entre a produção e o consumo da glutamina. No entanto, situação como infecções, queimaduras, cirurgias e exercício físico intenso, levam a uma maior remoção de glutamina e diminuição da concentração plasmática. Atualmente, há grande interesse em entender o papel da glutamina como um elo entre o metabolismo dos músculos e das células do sistema imunológico, durante e após o exercício físico. Tem sido observada em exercícios agudos e crônicos, uma maior captação e utilização deste aminoácido por alguns tecidos, células e órgãos, ao mesmo tempo que sua produção nos músculos esqueléticos está diminuída. Por isso, surgiu a preocupação com o consumo de suplementos nutricionais, que podem ajudar a manter a concentração de glutamina. Alguns dos suplementos já em utilização e em estudo são a glutamina livre, hidrolisados de proteínas e dipeptídeos como glicil-glutamina e alanil-glutamina, que são absorvidos intactos e escapam dos enterócitos para a circulação.

PALAVRAS-CHAVE: glutamina; exercício físico; músculos esqueléticos; leucócitos; função imunológica.

GLUTAMINE: METABOLISM, FATES, FUNCTIONS AND RELATION WITH PHYSICAL EXERCISE

FRANCISCO, T. D.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R.; GARCIA, J. R. J. Glutamine: metabolism, fates, functions and relation with physical exercise. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6 (1): 81-88, 2002.

ABSTRACT: Glutamine is the most abundant amino acid in the plasma and tissues, mainly skeletal muscles. This amino acid play several functions, such as ammonium transport from the sites of production (e.g. skeletal muscles) to liver and kidneys, glucose production from its carbon skeleton, acid-basic balance through ammonium excretion by the kidneys, production of energy and macromolecules in some cells as leukocytes and enterocytes. The skeletal muscle, adipose tissue, lungs and brain release the glutamine to be used by enterocytes, leukocytes, liver and kidneys. In normal conditions, the release matches the demands, keeping equilibrium. However, in some situations such as sepsis, burns, surgery and intense physical exercise, the removal of glutamine from plasma is enhanced and the concentration diminishes. Nowadays, special attention has been devoted to understand the role of glutamine as a link between skeletal muscle and the immune system, during and after physical exercise. Its seems to have an increase on glutamine uptake by cells, tissues and organs at same time that its production is decreased on the skeletal muscles, at situations of acute and chronic exercise. Because of this, it has emerged the concern on nutritional supplements, that could help to maintain glutamine concentration during and after physical exercise. Some options are free glutamine, dipeptides such as glycil-glutamine and alanil-glutamine, and protein hydrolysates.

KEY WORDS: glutamine; physical exercise; skeletal muscle; leukocytes; immunological function.

* Nutricionista graduada pela UNAERP.

** Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

*** Curso de Fisioterapia da UNIPAR em Paranavaí e Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE.

Endereço: Jair Rodrigues Garcia Júnior. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNOESTE. Campus II. Rod. Raposo Tavares, Km 572, Bairro Limoeiro. Presidente Prudente, SP. 19067-175. Fone (018) 229-2077. Fax (018) 229-2080. jgjunior@posgrad.unoeste.br

Introdução

As primeiras evidências de que a glutamina possuía propriedades metabólicas importantes surgiu dos trabalhos desenvolvidos por Eagle em 1955, quando foi demonstrado que este aminoácido era fundamental para o crescimento e manutenção de células em cultura (EAGLE, 1959).

A glutamina é um dos aminoácidos constituintes das proteínas e é o mais abundante no plasma e nos tecidos, principalmente no tecido muscular. Em humanos, a glutamina representa cerca de 20% do total de aminoácidos livres do plasma, com concentrações que variam de 0,5 a 0,9 mM. Normalmente, a glutamina é considerada como um aminoácido não essencial porque pode ser sintetizado pelo organismo de acordo com suas necessidades.

Os músculos possuem o maior estoque de glutamina. As células do cérebro e dos pulmões são produtoras regulares de glutamina, enquanto as células do intestino, do sistema imunológico e rins são consumidoras. Já, os músculos esqueléticos e o fígado podem tanto produzir como consumir este aminoácido (CURI *et al.*, 1999).

Durante situações de estresse, que podem acontecer devido a um trauma, septicemia, câncer e exercício físico extenuante, ocorrem grandes mudanças no fluxo da glutamina. Enquanto as células do sistema imunológico, rins, fígado e intestino mostram demanda aumentada, a concentração intracelular e plasmática desse aminoácido diminui em até 50% (NEWSHOLME, 1994).

A concentração de glutamina no plasma pode cair abaixo da concentração fisiológica, resultando em uma situação de desequilíbrio, ou seja, um quadro de deficiência de glutamina. Nessas condições, um fornecimento extra de glutamina na dieta é requerido. Por esta razão, este aminoácido foi recentemente reclassificado como "condicionalmente essencial".

Nos estudos realizados nos últimos vinte anos, observou-se que a glutamina não possui função apenas na síntese protéica, mas como importante intermediário em um grande número de vias metabólicas em diferentes tipos celulares. Em todas as células, este aminoácido é o doador de átomos de nitrogênio durante a síntese de diversos compostos nitrogenados (purinas e pirimidinas, por exemplo).

NEWSHOLME (1994) foi o primeiro a levantar a hipótese de que exercícios prolongados e intensos podem provocar um desequilíbrio na concentração de aminoácidos, levando a uma menor disponibilidade de glutamina para as células do sistema imunológico e tornando o atleta mais susceptível a infecções respiratórias. Essas conseqüências podem ser observadas em exercícios agudos e no treinamento. Neste último, outras alterações como irritabilidade e diminuição do desempenho podem ser observadas, juntamente com a diminuição da concentração de glutamina e maior incidência de sintomas de infecções respiratórias, caracterizando uma condição denominada como síndrome do excesso de treinamento (*overtraining*).

Tem-se demonstrado que exercícios prolongados de resistência aeróbica diminuem a concentração de glutamina

no plasma para valores inferiores a 0,5 mM. Uma das explicações sugeridas é a de que os músculos esqueléticos diminuem a produção e liberação da glutamina durante tais exercícios (RENNIE *et al.*, 1993).

A glutamina da dieta e suplementos desse aminoácido podem exercer um papel importante, impedindo a diminuição da concentração de glutamina e garantindo a disponibilidade deste aminoácido para a utilização pelas células intestinais e do sistema imunológico.

Outro aspecto metabólico relacionado à glutamina é o armazenamento de glicogênio. Recentemente foi demonstrado que o estoque de glicogênio nos músculos é mais rapidamente resintetizado quando atletas consomem proteína com carboidrato, ao invés de apenas carboidrato. VARNIER *et al.* (1995) sugerem que o agente responsável por esta rapidez na recuperação do glicogênio pode ser a glutamina.

Outros estudos concluíram ainda que a glutamina exerce papel na retenção de nitrogênio, desintoxicação da amônia, homeostase do metabolismo de aminoácidos e diminuição do catabolismo muscular protéico (VINNARS *et al.*, 1975).

Metabolismo da Glutamina

A glutamina é classificada de acordo com seu grupo R como não-carregado, mas polar. Isto significa que este aminoácido é mais solúvel em água ou hidrofílico do que os aminoácidos não-polares, porque eles contêm grupos funcionais que formam pontes de hidrogênio com a água. A polaridade da glutamina é devido ao seu grupo amina e, por isso é facilmente hidrolisada por ácidos ou bases (VIEIRA, 1979).

Há duas enzimas responsáveis diretas pela síntese da glutamina a partir do glutamato e por sua degradação também em glutamato: a glutamina sintase e a glutaminase.

A glutaminase é a enzima que cataliza a hidrólise de glutamina em glutamato e íon amônio. O primeiro a descrever a presença de uma enzima capaz de hidrolisar a glutamina a glutamato e amônio foi Krebs em 1935. A hidrólise da glutamina é o primeiro passo na utilização. A partir da geração do glutamato por esta reação, outras reações podem ocorrer em seguida.

A glutamina sintase é uma enzima chave na regulação do metabolismo celular do nitrogênio e sua atividade é essencial para a manutenção da vida em microorganismo, plantas e animais. A glutamina sintase catalisa a conversão de glutamato em glutamina, usando amônia como fonte de nitrogênio.

Glutamina como Carreadora de Nitrogênio

A presença de dois átomos de nitrogênio, do grupo alfa-amino e do grupo amina, bem como a abundância de glutamina no plasma, combinam para fazer deste aminoácido o mais importante carreador de nitrogênio no corpo. Aproximadamente 1/3 de todo nitrogênio transportado no plasma esta na forma de glutamina. Este aminoácido serve

como um veículo para o transporte de amônia, na forma não tóxica, dos tecidos periféricos, principalmente para o fígado, onde é convertida em uréia, e para os rins onde, a liberação da amônia é importante para a manutenção do balanço ácido-básico. A maior proporção do nitrogênio fornecido pelos músculos no período pós-absortivo é exportado como glutamina (SCHLATMANN, 1989). A glutamina é hidrolisada a glutamato pela enzima glutaminase e, logo em seguida, o glutamato é hidrolisado em alfa-cetoglutarato pela enzima glutamato desidrogenase.

A amônia liberada pode combinar-se com o CO₂ para formar carbamoil-fosfato que então entra no ciclo da uréia (WELBOURNE, 1987). O grupo amina do glutamato pode ser usado na transaminação do oxaloacetato para aspartato e, a partir deste último, o nitrogênio da glutamina pode finalmente entrar no ciclo da uréia. De fato, a glutamina é a maior fonte do nitrogênio usado na ureogênese hepática e do nitrogênio excretado na urina (NISSIM, 1992) (Figura 1)

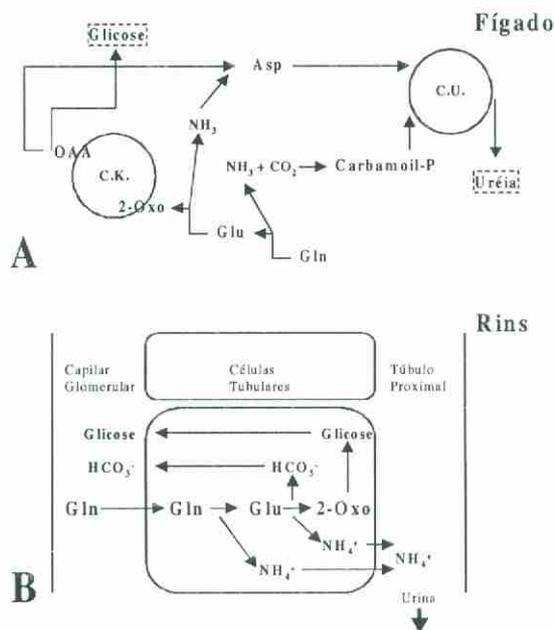


Figura 1 - Representação das reações da glutamina como veículo para transporte de amônia. (A) utilização do esqueleto de carbono da glutamina para síntese de glicose e do grupo amina no ciclo da uréia no fígado. (B) eliminação do grupo amina da glutamina nos rins para manutenção do balanço ácido-básico. Abreviaturas: Asp - aspartato, C.K. - ciclo de Krebs, C.U. - ciclo da uréia, Gln - glutamina, Glu - glutamato, OAA - oxaloacetato, 2-Oxo - 2-oxoglutarato. Com este ciclo de glutamina entre os órgãos, o fígado é capaz de realizar efetivamente a detoxicação de amônia presente no sangue e controlar a produção de glutamina. Em contraste, o rim neutraliza a acidose pela utilização da isoenzima glutaminase renal para gerar amônia a partir da glutamina. O rim dispõe o excesso de nitrogênio através do consumo de glutamina e excreção da amônia produzida (DEJONG, 1993). A eliminação do sal de amônia pela urina implica na excreção de íons hidrogênio (NH₃ + H⁺) e, portanto, na regulação do equilíbrio ácido-básico (SMITH & WILMORE, 1990).

Glutamina como Intermediária do Metabolismo

A glutamina atua como uma importante fonte de combustível celular e como fonte de carbono e nitrogênio para o metabolismo intermediário e síntese de

macromoléculas. Este aminoácido pode ser completamente oxidado e formar CO₂ ou ser convertido em numerosos intermediários metabólicos, doando um grupo amina em diversas reações de transaminação, incluindo aquelas de síntese de nucleotídeos (purinas e pirimidinas). Por isso, é o principal substrato energético de células de divisão rápida como enterócitos, linfócitos e células mantidas em cultura (CURI, 2000).

Glutamina como Substrato Energético

Uma substancial porção da glutamina pode ser usada para respiração celular. Células tumorais do cérvix denominadas HeLa e que são cultivadas e mantidas em meio de cultura, por exemplo, convertem aproximadamente 30% dos carbonos de glutamina catabolizados para CO₂ e 15% para lactato, enquanto aproximadamente 20% destes carbonos são incorporados em macromoléculas (REITZER, 1979). A quantidade total de energia celular derivada de glutamina depende da quantidade absoluta e proporções relativas de glutamina e glicose disponíveis, do tipo e do estado proliferativo das células e da taxa de oxidação celular. Em condições fisiológicas, a oxidação da glutamina pode contribuir com cerca de 1/3 da produção de ATP em diferentes tipos celulares mantidos em cultura (SPOLARICS, 1991). Aumento da oxidação relativa de glutamina causa uma diminuição da oxidação de glicose (KRUTZFELDT, 1990).

Desse modo, pode-se afirmar que a glutamina é uma importante fonte de energia celular. Porém, pouco ainda se sabe sobre as taxas de oxidação de glutamina em alguns tipos de tecidos.

Fluxo Inter-Órgãos da Glutamina

A glutamina é metabolizada diferentemente, de acordo com o tecido. Dessa forma, é estabelecido o fluxo desse aminoácido entre os vários órgãos. A glutamina é sintetizada em certos tecidos, exportada para a corrente sanguínea e metabolizada por vários outros órgãos. Existe um sistema eficiente de comunicação no organismo, através da troca de glutamina entre os órgãos, que é afetado por várias condições fisiológicas como jejum, exercício físico e patológicas como infecções e câncer. Os enterócitos metabolizam quase toda a glutamina presente na dieta. Assim, a manutenção das concentrações plasmáticas normais desse aminoácido deve-se à produção em tecidos específicos do organismo. Os órgãos produtores de glutamina são os músculos esqueléticos, os pulmões e o fígado. Pelo seu conteúdo de proteína e pela massa que ocupa no organismo, os músculos esqueléticos são os principais produtores desse aminoácido (NEWSHOLME *et al.*, 1989). A glutamina lançada na corrente sanguínea é transportada para vários tecidos, sendo então captada e metabolizada em maior intensidade por alguns deles, tais como rins, fígado, intestino e leucócitos.

Fluxo da Glutamina Durante o Jejum

Com a finalidade de manter a glicemia e o aporte adequado de nutrientes durante o jejum, ocorrem ajustes

metabólicos no organismo. Entre as alterações metabólicas, há aumento da proteólise muscular e possivelmente pulmonar. Essa via metabólica libera aminoácidos que, através da desaminação e transaminação, fornecem nitrogênio para que seja incorporado em α -cetoglutarato e glutamato, formando glutamina.

Há, portanto, aumento na liberação de glutamina, que previne o efeito tóxico da amônia sobre os músculos e possivelmente sobre os pulmões (ARDAWI, 1990). A glutamina serve então como um sistema carreador de amônia até o fígado, para formação de uréia e ao rim, para produção de sais de amônia (HAMMARQUIST *et al.*, 1990). Além de carrear nitrogênio para esses dois órgãos, o esqueleto de carbono resultante da desaminação de glutamina e glutamato é utilizado para a síntese de glicose, no processo da neoglicogênese (NEWSHOLME *et al.*, 1989). Desta forma, este aminoácido é importante também para a manutenção da glicemia nessas condições.

Fluxo da Glutamina Durante o Exercício Físico

O exercício físico de intensidade moderada depleta os estoques musculares de glicogênio e demanda elevado metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (GASTMANN & LEHMANN, 1998).

Também induz proteólise muscular e liberação de glutamina. Neste caso, também ocorre uma intensa utilização desse aminoácido pelos tecidos geradores de glicose - fígado e rins - sem reduzir significativamente o aporte para outros tecidos (FERREIRA *et al.*, 1998). Contudo, no período pós-atividade física ou mesmo se esta continuar por períodos muito prolongados, o suprimento de glutamina pelos músculos parece diminuir, reduzindo a sua concentração plasmática (ROHDE *et al.*, 1996).

Como conseqüência disso, pode haver comprometimento da funcionalidade dos órgãos que utilizam este aminoácido (NEWSHOLME, 1997).

Glutamina nas Infecções e Neoplasias

Durante uma infecção ocorre ativação do sistema imunológico. Essa estimulação causa alterações marcantes no metabolismo dos leucócitos. Em especial nos linfócitos e macrófagos (COSTA ROSA, 1994).

Durante esse processo, ocorre elevação no consumo de glutamina por essas células e, portanto, há demanda para maior produção desse aminoácido pelos músculos esqueléticos, para que não haja redução drástica em sua oferta para outros tecidos (SOUBA, 1990). Quando esta condição permanece, a proteólise reduz o estoque de proteínas mobilizáveis e a massa protéica muscular, causando perda de peso e caquexia, ocorrendo diminuição do metabolismo de gorduras, distúrbios de comportamento entre outros sintomas (FERNANDES & CURI, 1996). Nestas condições, há redução do suprimento da glutamina ao organismo, alterando a funcionalidade de sistemas vitais nessas condições, como é o caso do sistema imunológico.

Além disso, a necessidade de glutamina pelos

leucócitos é maior durante o crescimento neoplásico, que estimula a função imunológica, com aumento na produção de citocinas (FERNANDES & CURI, 1996). Com isso, as vias de síntese nos tecidos produtores (músculos esqueléticos e pulmões) devem ser ainda mais estimuladas (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1991).

Metabolismo da Glutamina no Músculo Esquelético

Em humanos, a taxa da síntese de glutamina nos músculos esqueléticos é maior do que a de muitos outros aminoácidos, sendo de aproximadamente 50 mmol/h no estado alimentado. Para a manutenção da homeostase de glutamina plasmática e estoques de glutamina nos músculos, é necessária uma alta taxa da síntese deste aminoácido (WAGENMAKERS, 1998).

Devido a sua importância metabólica, o fornecimento constante de glutamina aos diversos tecidos deve ser mantido. Contudo, a produção muscular desse aminoácido não necessariamente consegue suprir todas as necessidades do organismo e, em várias condições patológicas tais como queimaduras, câncer e infecções, as concentrações plasmáticas de glutamina e glutamato encontram-se diminuídas (NEU & SHENOY, 1996).

Em condições nas quais o consumo de glutamina excede a síntese, vários órgãos são afetados, principalmente aqueles com capacidade de produzir e liberar esse aminoácido. Por esse motivo, os músculos esqueléticos, por sua elevada capacidade de síntese e liberação de glutamina, desempenham indiretamente um papel metabólico importante.

Exercício Físico, Glutamina e Função Imunológica

Atletas em geral têm como principal objetivo a busca constante por um melhor desempenho físico. Este objetivo é alcançado somente com a soma de vários fatores, tais como: escolha de um treinamento adequado, onde a intensidade, frequência e duração do exercício são variáveis fundamentais aliadas à alimentação equilibrada, adequada para o tipo de exercício que o atleta realiza.

Este conjunto de variáveis é fundamental para melhorar a capacidade física, porém a ansiedade por melhor desempenho faz com que ocorra excesso durante o treinamento. Este fato, aliado a períodos de recuperação insuficientes, resulta em uma condição conhecida como síndrome do excesso de treinamento (GARCIA Jr., 2000).

A síndrome do excesso de treinamento provoca várias alterações no atleta, comprometendo desde a capacidade de treinamento e desempenho em competições, até aspectos fisiológicos e emocionais. Dentre as alterações fisiológicas, deve-se incluir a função imunológica (BUDGETT, 1990).

Apesar da importância dessas células (linfócitos e macrófagos) na resposta imunológica e inflamatória, relativamente pouco se sabia sobre o metabolismo e sua implicação para as diferentes funções desses tipos celulares até a década de 80, quando Newsholme e colaboradores determinaram que macrófagos e linfócitos utilizam glutamina em altas taxas, principalmente quando precisam responder rapidamente a qualquer desafio ao sistema

imunológico (CURI *et al.*, 1986).

Com a observação dos efeitos do exercício na função imunológica, surgiram hipóteses estabelecendo a relação entre exercício e sistema imunológico, tendo como elo a glutamina (KOYAMA *et al.*, 1998; KEAST *et al.*, 1995; NEWSHOLME, 1994; PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990). Em alguns estudos foi observado que os exercícios de longa duração com intensidade elevada eram os responsáveis pela inibição da função imunológica. Um dos casos observados foi o de atletas participantes de corrida de maratona, que apresentavam maior sensibilidade à infecções, principalmente do trato respiratório, após o término da prova (NEWSHOLME, 1994; PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990). Como pode ser observado na Tabela 1, a incidência de infecções é maior em provas de longa distância como maratonas e ultramaratonas, do que em provas de média distância (CASTELL & NEWSHOLME, 1997).

Tabela 1 - Incidência de infecções em atletas nos 7 dias posteriores à diferentes tipos de competições.

Tipo de Competição	Sujeitos Estudados	Percentual de Infecções
Maratona	88	46,8
Ultra-Maratona	40	43,3
Corrida de Meia-Distância	41	24,7

Fonte: Castell & Newsholme (1997).

A medida da concentração sanguínea de glutamina em situações semelhantes mostrou uma diminuição imediatamente após o término da prova, sendo mantida por várias horas após o final (NEWSHOLME, 1994; PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990). Os resultados de CASTELL *et al.* (1997) mostram que as concentrações plasmáticas de glutamina e de aminoácidos de cadeia ramificada estão diminuídas imediatamente após os exercícios e retornam a valores próximos da condição pré-exercício, após um

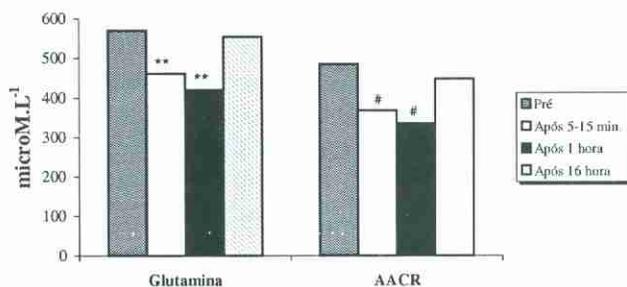


Figura 2 - Concentração plasmática de glutamina e aminoácidos de cadeia ramificada (AACR - leucina, isoleucina e valina) antes e após uma corrida de maratona em diferentes tempos da recuperação (média dos valores de 12 sujeitos estudados). **P<0,01 e #P<0,05 em comparação com as concentrações de glutamina e de AACR pré-exercício, respectivamente. Modificado de Castell *et al.* (1997).

Atletas com características de excesso de treinamento durante períodos de treinamento intenso também apresentam diminuição da concentração plasmática de glutamina, mesmo sem prática de qualquer exercício horas antes de coleta de sangue (ROWBOTTOM *et al.*, 1995; KEAST *et al.*, 1995; PARRY-BILLINGS *et al.*, 1992). Com

isso, atletas na situação de excesso de treinamento, além dos prejuízos no treinamento e competições, ainda têm sua saúde seriamente comprometida devido à fragilidade da função imunológica. Com a produção e a exportação da glutamina pelos músculos comprometidas por exercícios intensos e com a baixa disponibilidade da glutamina proveniente dos alimentos na corrente sanguínea, a concentração de glutamina diminui significativamente, fazendo com que a quantidade não seja suficiente para captação e utilização nos diversos tecidos que dela dependem.

Concentrações de Glutamina Durante e Após o Exercício

O treinamento tem como característica estimular adaptações morfológicas e metabólicas nos músculos esqueléticos e alterar a mobilização de substratos energéticos. Tais alterações geralmente trazem benefícios para o desempenho e saúde do atleta. Por outro lado, o excesso de treinamento é prejudicial ao atleta não apenas pela impossibilidade de continuação do programa de treinamento e pela queda do desempenho nas competições, mas também pelas conseqüências relacionadas à sua saúde. Indivíduos que realizam treinamentos exaustivos sucessivos sentem muitas vezes fadiga que persiste mesmo após os períodos regulares de recuperação e sofrem alterações emocionais, comportamentais e físicas (EICHNER, 1995). A diminuição da concentração plasmática de glutamina tem sido relatada por diversos autores como o fator que reduz a funcionalidade dos leucócitos, deixando o atleta mais vulnerável a infecções (PEDERSEN *et al.*, 1997; NEWSHOLME, 1994). O efeito do exercício sobre a concentração plasmática de glutamina (ou produção de glutamina pelos músculos esqueléticos) varia de acordo com a intensidade do esforço (ROWBOTTOM *et al.*, 1995). Parece haver uma relação entre intensidade do exercício e a concentração de glutamina: em pessoas sedentárias, há uma concentração média deste aminoácido; quando é praticado um exercício de intensidade moderada, a concentração se eleva acima da média e, quando a intensidade do exercício é muito elevada, a concentração da glutamina diminui para valores bem abaixo da média (Figura 3).

Figura 3

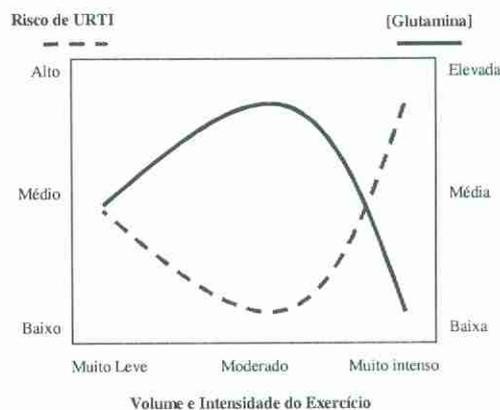


Figura 3 - Relação sugerida entre a intensidade do exercício, a concentração plasmática de glutamina ([glutamina]) e o risco de infecção do trato respiratório superior (URTI). A curva contínua mostra que exercícios de intensidade moderada aumentam a

concentração de glutamina circulante, enquanto exercícios intensos diminuem sua concentração. Já a curva tracejada mostra que exercícios de intensidade moderada diminuem o risco de URTI, enquanto exercícios intensos aumentam o risco de URTI. Modificado de Rowbottom *et al.*, 1995.

A causa da diminuição da concentração sanguínea de glutamina após exercício intenso parece ser a deficiência na produção e exportação de glutamina pelos músculos esqueléticos, provavelmente devido à inibição da glutamina sintase, enzima responsável pela produção de glutamina a partir de outro aminoácido, o glutamato (KOYAMA *et al.*, 1998; FALDUTO *et al.*, 1989). (KOYAMA *et al.*, 1998; FALDUTO *et al.*, 1989).

Em estudos de laboratório com exercícios controlados e no campo com coleta de amostras em competições, tem sido demonstrada diminuição da concentração plasmática de glutamina durante ou mesmo após o término do esforço. RENNIE *et al.* (1989) determinaram a concentração plasmática de diversos aminoácidos após um exercício em bicicleta ergométrica de 225 minutos de duração a 50% do VO_2 máx e observaram diminuição da concentração de glutamina circulante (de 0,557 para 0,470 mmol/L).

A hipótese mais provável para explicar a diminuição da concentração plasmática de glutamina em situações de estresse metabólico, como exercício prolongados e treinamentos intensos, parece ser a de que há aumento significativo da captação de glutamina pelo fígado, rins e intestino, principalmente nos dois primeiros órgãos, para assegurar a síntese de glicose no processo de gliconeogênese e tamponamento da acidose (WALSH *et al.*, 1998). Porém, existe a possibilidade das células do sistema imunológico, devido à leucocitose causada pelo exercício, também contribuírem com uma captação considerável de glutamina no plasma (ROWBOTTOM *et al.*, 1996).

Outro fator seria a menor liberação de glutamina dos músculos esqueléticos, devido à inibição da glutamina sintase (FALDUTO *et al.*, 1992). Além disso, a diminuição do glicogênio muscular pode ter duas conseqüências diretas sobre o processo de síntese de glutamina. Uma conseqüência está relacionada à dependência de esqueletos de carbono para a síntese da glutamina por meio de transaminação com os aminoácidos de cadeia ramificada. A outra está relacionada à diminuição da concentração plasmática dos aminoácidos de cadeia ramificada, já que a diminuição do conteúdo de glicogênio ativa o complexo enzimático cetoácido de cadeia ramificada desidrogenase e leva ao aumento da captação e da utilização desses aminoácidos (ZANKER *et al.*, 1997), diminuindo assim sua disponibilidade.

Suplementação de Aminoácidos

Têm sido estudadas algumas formas de suplementação antes, durante e após o exercício, com a intenção de reverter a diminuição da concentração de glutamina que ocorre após o esforço. A utilização da própria

glutamina ainda está sendo questionada, pois pelo menos 50% desta é metabolizada pelos próprios enterócitos. Tais células apresentam elevadas taxas metabólicas e de renovação de suas estruturas, por isso consomem constantemente glutamina e glicose (DÉCHELOTTE *et al.*, 1991). Apenas doses elevadas de glutamina são capazes de aumentar a concentração plasmática de glutamina, provavelmente devido à diminuição da captação e utilização da glutamina endógena pelas células intestinais.

Estudos demonstraram que uma dose de 5 g de glutamina (em 330 ml de água) dada para corredores de média distância, maratonistas, ultramaratonistas e remadores, logo após a competição ou sessão de treinamento intenso e duas horas depois, foi suficiente para diminuir a incidência de infecções nos sete dias posteriores ao exercício. Dos atletas que receberam a suplementação, apenas 19% registraram alguma infecção, enquanto que, entre os atletas que receberam placebo, 51% mencionaram ter adquirido algum tipo de infecção durante o período estudado (CASTELL & NEWSHOLME, 1997).

Em um outro trabalho com suplementação de glutamina, indivíduos moderadamente treinados realizaram uma série de três exercícios no ciclo ergômetro com duração de 60, 45 e 30 minutos com intensidade de 75% do $VO_{2\text{máx}}$ e separados por 2 horas de repouso. Em relação à concentração plasmática de glutamina, no grupo que recebeu apenas placebo, houve diminuição (de 0,508 mmol/L antes para 0,402 mmol/L após duas horas do último exercício da série) e no grupo que recebeu suplementação, houve aumento ao final do esforço (ROHDE *et al.*, 1998).

Em contrário a esses efeitos da suplementação de glutamina relatados acima, SHEWCHUK *et al.*, (1997) não encontraram diferenças na concentração de glutamina plasmática de ratos, após submetê-los ao treinamento de natação com intensidade moderada por três semanas, juntamente com a suplementação de 2% de glutamina na ração.

Uma forma de utilizar a glutamina como suplemento, e conseguir transpor a "barreira" das células intestinais pode ser a utilização de dipeptídeos de glutamina como a glicil-glutamina e a alanil-glutamina. Estes são muito bem absorvidos e passam para a corrente sanguínea de forma intacta, sendo lisados posteriormente, principalmente nos rins (MINAMI *et al.*, 1992).

Outra alternativa estudada é a utilização dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR - leucina, isoleucina e valina) que são abundantes nas proteínas dos músculos esqueléticos e contribuem tanto para a produção de energia como para síntese de glutamina durante o exercício. Um aspecto do exercício prolongado e intenso é a diminuição da concentração plasmática destes aminoácidos, que são bastante captados e utilizados para a produção energética nos músculos esqueléticos ativos. Com sua disponibilidade diminuída, a síntese de glutamina fica comprometida devido a simples falta desses substratos (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990).

Num estudo com a suplementação dos três aminoácidos de cadeia ramificada durante uma corrida de maratona, foi demonstrado que a manutenção da concentração sanguínea desses aminoácidos impede que haja a diminuição da concentração de glutamina e, em consequência, o prejuízo para as células do sistema imunológico (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1990).

Considerações Finais

O fornecimento de glutamina por órgãos como os músculos, garante um aporte adequado desse aminoácido ao organismo, independente do fornecimento do mesmo na alimentação. O organismo apresenta um sistema auto-suficiente de suprimento de glutamina. Certamente, em condições fisiológicas, quando a demanda do aminoácido é suprida facilmente pela produção, pequenas oscilações de demanda não são percebidas. No entanto, o suprimento pode não ser suficiente em situações de demanda muito elevada, como no exercício físico intenso, quando o consumo supera a produção, estabelecendo um quadro de deficiência, no qual a administração exógena passa a ser fundamental para garantir a sobrevivência do indivíduo (LACEY & WILMORE, 1990).

Existem dados suficientes, provando a influência que o exercício físico tem sobre a síntese, liberação e concentração plasmática da glutamina. Também tem sido muito bem estabelecida a relação dos exercícios e treinamentos prolongados e intensos, com maior susceptibilidade a infecções, principalmente do trato respiratório.

Considerando o papel fundamental que a glutamina tem no metabolismo das células do sistema imunológico e as alterações que sua concentração sofre após exercícios prolongados e intensos, a programação do treinamento deve ser criteriosa, no sentido da escolha da intensidade e duração das sessões, bem como dos períodos de recuperação entre as sessões. Devido ao importante papel da glutamina, alguns pesquisadores têm sugerido que a determinação da concentração plasmática desse aminoácido possa ser utilizada em somatória a outros parâmetros, normalmente utilizados como indicadores do excesso de treinamento. Além disso, a administração de glutamina na forma livre, de dipeptídeos ou de hidrolisados protéicos pode garantir a manutenção de sua concentração plasmática, o fornecimento para todos os órgãos e células que a utilizam e, provavelmente impedir que haja supressão do sistema imunológico.

Referências

ARDAWI, M. S. M. Glutamine-synthesizing activity in lungs of fed, starved, acidotic, diabetic, injured and septic rats. *Biochem. J.*, 270: 829-832, 1990.

BUDGETT, R. Overtraining syndrome. *Br. J. Sports Med.*, 24: 231-6, 1990.

CASTELL, L. M.; NEWSHOLME, E. A. The effect of oral

glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition*, 13: 738-42, 1997.

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

COSTA ROSA, L. F. B. P. Effect of thioglycollate and BCG stimuli on glucose and glutamine metabolism in rat macrophage. *J. Leukoc. Biol.*, 56: 10-14, 1994.

CURI, R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.

CURI, R.; NEWSHOLME, P.; NEWSHOLME, E. A. Intracellular distribution of some enzymes of the glutamine utilisation pathway in rat lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 138: 318-32, 1986.

CURI, R. *et al.* Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 32: 15-21, 1999.

DÉCHELOTTE, P. *et al.* Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am. J. Physiol.*, 260: G677-G682, 1991.

DEJONG, C. H. Glutamine metabolism. *J. Clin. Invest.*, 92: 2834-40, 1993.

EAGLE, H. Amino acid metabolism in mammalian cell cultures. *Science*, 130: 432-7, 1959.

EICHNER, E. R. Overtraining: consequences and prevention. *J. Sports Sci.*, 13, 1995.

FALDUTO, M. T.; HICKSON, R. C.; YOUNG, A. P. Antagonism by glucocorticoids and exercise on expression of glutamine synthetase in skeletal muscle. *FASEB J.*, 3: 2623-38, 1989.

FALDUTO, M. T. *et al.* Reduction of glutamine synthetase mRNA in hypertrophied skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 262: R1131-R1136, 1992.

FERNANDES, L. C.; CURI, R. Insulin treatment can abolish the changes in glucose and glutamine metabolism of lymphocytes and macrophages as caused by Walker 256 tumor implantation. *Cell Biochem. Funct.*, 14: 187-92, 1996.

FERREIRA, E. B. *et al.* Swimming-exercise increases the capacity of perfused rat liver to produce urea from ammonia and L-glutamine. *Res. Commun. Moll. Pathol. Pharmacol.*, 102: 289-303, 1998.

GARCIA Jr., J. R.; CURI, R.; PITHON-CURI, T. C. Consequências do exercício para o metabolismo da glutamina e função imune. *Rev. Bras. Med. Esporte*, 6: 101-8, 2000.

GASTMANN, U. A. L.; LEHMANN, M. J. Overtraining and BCAA hypothesis. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30: 1173-8, 1998.

HAMMARQUIST, F. *et al.* Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann. Surg.*, 209: 455-61, 1990.

KEAST, D. *et al.* Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. *Med. J. Aus.*, 162: 15-8, 1995.

KOYAMA, K. *et al.* Effects of decreased plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocytes proliferation rats. *Eur. J.*

- Appl. Physiol.*, 77: 25-31, 1998.
- KRUTZFELDT, A. Glutamine metabolism. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 22: 1393-404, 1990.
- LACEY, J. M.; WILMORE, D. W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.*, 48: 297-308, 1990.
- MEISTER, A. Enzymology of glutamine. In: *Glutamine metabolism in mammalian tissues*. HAUSSINGER, D.; SIES, H. (Eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1984. p.3-15.
- MINAMI, H.; MORSE, E. L.; ADIBI, S. A. Characteristics and mechanism of glutamine-dipeptide absorption in human intestine. *Gastroenterology*, 103: 129-134, 1992.
- NEU, J.; SHENOY, V. Glutamine nutrition and metabolism: Where do we go from here? *FASEB J.*, 10: 829-37, 1996.
- NEWSHOLME, E. A. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int. J. Sports Med.*, 15: S142-S147, 1994.
- NEWSHOLME, E. A. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutrition*, 13: 728-30, 1997.
- NEWSHOLME, E. A. *et al.* Glutamine metabolism in different tissues: its physiological importance. In: *Perspectives in Clinical Nutrition*. KINNEY J.M. & BORUM P.R. (Eds.), Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1989. p.71-97.
- NISSIM, I. Glutamine metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 292: 393-401, 1992.
- PARRY-BILLINGS, M. *et al.* Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 24: 1353-8, 1992.
- PARRY-BILLINGS, M. *et al.* Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*, 336: 523-5, 1990.
- PARRY-BILLINGS, M. *et al.* The effect of tumor bearing on skeletal muscle glutamine metabolism. *Int. J. Biochem.*, 23: 933-937, 1991.
- PEDERSEN, B. K. *et al.* Exercise-induced immunomodulation-Possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int. J. Sports Med.*, 18: S2-S7, 1997.
- REITZER, L. J. Glutamine as an energy source. *J. Biol. Chem.*, 254: 2669-76, 1979.
- RENNIE, M. J. *et al.* Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration, and muscle-protein turnover. *Metabolism*, 38: 47-51, 1989.
- RENNIE, M. J. *et al.* Amino acid and protein metabolism during exercise. In: *Diabetes Mellitus and Exercise*. DEVLIN, J.; HORTON, E. S.; VRANIC, M. (Eds.). London, UK, Smith Gordon, 1993. p.139-50.
- ROHDE, T. *et al.* The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 74: 428-34, 1996.
- 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.*, 30: 856-62, 1998.
- ROWBOTTON, D. G. *et al.* The haematological, biochemical and immunological profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 70: 5029, 1995.
- ROWBOTTON, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A. R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.*, 21: 80-97, 1996.
- SCHLATMANN, A. Glutamine and arginine. *J. Clin. Nutr.*, 49: 1203-10, 1989.
- SHEWCHUCK, L. D.; BARACOS, V. E.; FIELD, C. J. Dietary L-glutamine does not improve lymphocytes metabolism or function in exercise-trained rats. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29: 474-81, 1997.
- SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine nutrition and requirements. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 14: 94S-9S, 1990.
- SOUBA, W.W. Interorgan glutamine flow following surgery and infection. *J. Parent. Enter. Nutr.*, 14: 90S-93S, 1990.
- SPOLARICS, Z. Glutamine as an energy source. *Am. J. Physiol.*, 261: 185-90, 1991.
- VARNIER, M. *et al.* Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 269: E306-E315, 1995.
- VIEIRA, E. *Bioquímica celular*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1979.
- VINNARS, E.; BERGSTROM, J.; FURST, P. Influence of the postoperative state on the intracellular free aminoacids in human muscle tissue. *Ann. Surg.*, 182: 665-71, 1975.
- WAGENMAKERS, A. J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 26: 287-314, 1998.
- WALSH, N. P. *et al.* The effects of high-intensity intermittent exercise on the plasma concentrations of glutamine and organic acids. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 77: 434-8, 1998.
- WELBOURNE, T. C. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.*, 253: 1069-76, 1987.
- ZANKER, C. L. *et al.* 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.*, 75: 543-8, 1997.

Recebido em: 27/07/2002.

Aceito em: 13/08/2002