

Metabolismo da glutamina e Exercício Físico: aspectos gerais e perspectivas

Glutamine metabolism and Physical Exercise: General aspects and perspectives

SCHÖLER CM, KRAUSE M. Metabolismo da glutamina e Exercício Físico: aspectos gerais e perspectivas. **R. bras. Ci. e Mov** 2017;25(2):166-175.

Cynthia Maria Schöler¹
Mauricio Krause¹

¹Universidade Federal do
Rio Grande do Sul

RESUMO: Apesar de não haver um consenso sobre os benefícios da suplementação de glutamina no desempenho físico de atletas, a utilização deste aminoácido como uma importante ferramenta no combate a imunossupressão ainda merece discussão. Indivíduos que realizam exercícios muito intensos e prolongados (extenuantes) podem desenvolver um quadro catabólico e pró-inflamatório que influencia diretamente as funções imunológicas e, conseqüentemente, pode alterar negativamente o desempenho físico. A suplementação de glutamina é altamente recomendada e utilizada em indivíduos "imunodeprimidos" e, por essa razão, seu uso como ferramenta imunomodulatória em atletas deve ser considerado. Neste contexto, discutiremos aqui, o possível papel desse aminoácido na resposta ao estresse celular de células imunológicas; sugerindo que a sua eficácia parece estar relacionada com os aumentos na formação de um importante antioxidante, a glutatona (GSH), e da indução das proteínas de choque térmico de 7kDa (HSP70), com ação anti-inflamatória. Para isso, pesquisamos, no período de outubro de 2015 e janeiro de 2016, artigos sobre glutamina nas seguintes bases de dados: PubMed e Scholar Google. Foram utilizadas como palavras-chave na busca das informações, isoladamente ou relacionadas entre si: "glutamina", "sistema imunológico", "macrófago", "seps", "linfócito", "suplementação" e "exercício físico" e suas respectivas traduções para o inglês. A busca de dados foi limitada na língua inglesa e portuguesa e os artigos analisados foram selecionados por apresentarem grande pertinência ao tema.

ABSTRACT: While there is as yet no general agreement on the benefits of glutamine supplementation with regards to athletes physical performance, the use of this amino acid as an important tool against immunosuppression still deserves discussion. Individuals that undergo thru very intense and prolonged exercise (strenuous) may develop a catabolic and proinflammatory state that directly influence the immune function and, therefore, can adversely alter physical performance. Glutamine supplementation is highly recommended and used in immunocompromised individuals and, for this reason, its use as immunomodulatory tool in athletes should be considered. In this context, herein we discuss the possible role of this amino acid on the stress response in immune cells; suggesting that its efficiency appears to be related to increases in the formation of an important antioxidant, glutathione (GSH), and the induction of heat shock proteins of 70kDa (HSP70), with anti-inflammatory properties.

Introdução

A glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial, ou seja, apesar de ser sintetizado pelo metabolismo normal de células de mamíferos, sob certas condições, sepse, diabetes, exercício intenso, etc, seu consumo na dieta é necessário¹. A glutamina é o aminoácido de maior concentração no corpo (500-700 $\mu\text{mol/L}$)^{2,3}, mas sua concentração no sangue pode atingir valores abaixo de 500 $\mu\text{mol/L}$ após exercícios intensos e prolongados³, no estado pós-operatório⁴, após múltiplos traumas⁵, na sepse⁶ e em indivíduos queimados^{4,9}. Pacientes em estado catabólico e criticamente doentes apresentam redução na concentração intracelular de glutamina e, especialmente no músculo esquelético, a síntese basal de glutamina não consegue reverter esta deficiência^{5,7}. O balanço nitrogenado negativo criado nessas condições leva a uma depleção intracelular de glutamina, uma das consequências mais relevantes destes estados patológicos. Interessantemente, em períodos de convalescência, todos os aminoácidos retornam aos seus valores basais normais, com exceção da glutamina, que mantém uma redução significativa, sendo esta utilizada como uma resposta quantitativa ao estado catabólico⁵.

No estado pró-inflamatório, a glutamina é consumida em altas concentrações por diversos tecidos e células imunológicas, diminuindo assim as reservas disponíveis deste aminoácido. Dessa forma, conforme os níveis de glutamina do músculo esquelético, dos tecidos imunológicos e sanguíneos se reduzem, a função do sistema imunológico torna-se limitada⁸⁻¹². Por outro lado, a suplementação de glutamina, via enteral ou parenteral, parece ser eficiente para diminuir a bacteremia, a inflamação e as taxas de mortalidade em condições severas^{9,13}. Consequentemente, este aminoácido é considerado um nutriente crítico por ser essencial para a proliferação de linfócitos e para o melhor desempenho de neutrófilos, macrófagos e do sistema imunológico como um todo^{8,9,12}.

O exercício físico é um importante modulador do metabolismo da glutamina e da função do sistema imunológico. Em relação ao funcionamento adequado deste último, os dados da literatura descrevem que os exercícios de intensidade moderada parecem melhorar o desempenho do sistema imunológico, enquanto que, ao contrário, exercícios realizados de forma intensa e prolongada, reduzem a concentração de glutamina e causam uma redução das respostas imunológicas¹⁴, resultando em imunodepressão². Neste contexto, a diminuição da glutaminemia provocada pelo treinamento intenso parece ser ocasionada por: elevada utilização do aminoácido para formar glicose pelo fígado e rins aumento na taxa de utilização de glutamina por diversos outros tipos celulares e diminuição na síntese do aminoácido no músculo esquelético. Como consequência, diminui a oferta deste aminoácido para as células do sistema imunológico, reduzindo a produção de energia e a biossíntese de nucleotídeos. Aparentemente, esse é o mecanismo pelo qual ocorre a diminuição da função imunológica induzida pelo exercício, aumento da suscetibilidade a infecções em atletas de endurance e o overtraining¹⁵, estabelecendo uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) semelhante ao quadro de sepse causado por trauma¹⁶.

Nesta revisão narrativa visamos discutir: i) o metabolismo da glutamina; ii) sua importância no sistema imunológico; e iii) o efeito da sua suplementação durante o exercício.

Materiais e método

No período de outubro de 2015 e janeiro de 2016, pesquisamos artigos sobre glutamina nas seguintes bases de dados: PubMed e Scholar Google. Além disso, pesquisamos manualmente as referências dos artigos obtidos pela pesquisa inicial nas bases de dados. Utilizamos como palavras-chave na busca das informações, isoladamente ou relacionadas entre si: “glutamina”, “sistema imunológico”, “macrófago”, “sepse”, “linfócito”, “suplementação” e “exercício físico” e suas respectivas traduções para o inglês. A busca de dados foi limitada na língua inglesa e portuguesa e os artigos analisados foram selecionados por apresentarem grande pertinência ao tema.

Metabolismo da Glutamina

A glutamina foi inicialmente classificada como um aminoácido não-essencial uma vez que pode ser sintetizada pela enzima glutamina sintetase (GS), a partir do glutamato e do ácido glutâmico⁷. A glutamina é sintetizada, estocada e liberada predominantemente pelo músculo esquelético. A partir da sua ingestão, uma grande proporção (acima de 50%), é utilizada pelas células do intestino delgado (enterócitos e os colonócitos) além de outras células, tais como as células do sistema imunológico, rim e fígado^{2,10,17}. A glutamina é um precursor para a síntese de proteínas, peptídeos, purinas e pirimidinas (resultando na síntese de ácidos nucleicos e nucleotídeos) além de prover carbonos para oxidação (gerando energia para ressintetizar ATP) em algumas células¹⁸.

A glutamina, pela ação da enzima *glutaminase*, é desaminada na maioria das células, liberando o L-glutamato, o aminoácido de maior concentração intracelular e precursor de ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório. A prolina, outro aminoácido, é produzida pela ciclização do glutamato, sendo importante para a formação do colágeno e tecido conectivo^{18,19}. A glutamina e o glutamato podem ser convertidos em diversas moléculas e assim serem utilizados para a formação de ATP via ciclo do ácido cítrico (ou ciclo de Krebs – CK). Seus esqueletos de carbono são utilizados como principal fonte de energia pelas células epiteliais do intestino delgado, linfócitos e músculo esquelético^{19,20}. Além disso, podem ser metabolizados a α -cetoglutarato, um substrato intermediário do CK, através da atividade de glutaminase, glutamato desidrogenase, alanina aminotransferase, glutamina transaminase e ω -amidase^{19,20}.

Em células hepáticas, musculares e em astrócitos, a glutamina é hidrolisada pela *glutaminase dependente de fosfato* (PDG) gerando glutamato e amônia. Por outro lado, a *glutamina sintetase* (GS) realiza a rota inversa, isto é, forma glutamina a partir de glutamato e amônia. Ambas as enzimas encontram-se dentro do compartimento mitocondrial celular. Portanto, a glutaminase catalisa a utilização de glutamina como fonte energética e a GS produz glutamina para síntese protéica e de nucleotídeos¹⁸⁻²⁰. Além disso, a glutamina pode ser sintetizada a partir do α -cetoglutarato, através da enzima citosólica *glutamato aminotransferase*²¹. Tecidos que são consumidores primários de glutamina (células da mucosa intestinal, células do sistema imunológico e células do túbulo renal) contém alta atividade de glutaminase, ao passo que os tecidos que são produtores primários de glutamina (células musculares esqueléticas, células da glia, pulmões e tecido adiposo) contém alta atividade de GS. O fígado, entretanto, pode agir tanto como um consumidor como um produtor de glutamina^{10,19,21}, visto que é considerado como órgão central de nosso metabolismo, ele é responsável por metabolizar e secretar as fontes de energia para os demais órgãos, sendo sua principal fonte energética α -cetoácidos provenientes da degradação dos aminoácidos, como glutamina. A figura 1 mostra o metabolismo da glutamina entre os órgãos mais importantes que produzem ou fazem uso deste aminoácido.

No rim, a amônia resultante da hidrólise da glutamina é retirada do lúmen do ducto coletor e combina-se com os hidrogênios extraídos do sangue (resultantes da dissociação de ácido carbônico) para formar a uréia que é, posteriormente, eliminada na urina, liberando um bicarbonato para a circulação sanguínea. Este é um dos principais mecanismos responsáveis pela manutenção do pH normal^{7,4} durante períodos de estresse metabólico^{18,22}, como exercício físico. Além disso, o esqueleto de carbono do glutamato e da glutamina podem gerar o 2-oxoglutarato, succinato, fumarato, malato e oxaloacetato, formando fosfoenolpiruvato (ou malato e piruvato diretamente), entrando na via da gliconeogênese. Portanto, o rim é um importante produtor de glicose via glutamina^{18,21,23,24}.

No intestino delgado o metabolismo da glutamina libera na circulação sanguínea a citrulina, que no rim pode ser convertida a L-arginina, um importante aminoácido, também condicionalmente essencial, que está envolvido em diversos processos fisiológicos dependentes do gás óxido nítrico (NO), tais como controle da vasomotricidade, sinalização intracelular, formação de memória, resposta imunológica, dentre outros¹.

Ainda neste órgão, a concentração de glutamina é reduzida devido ao alto consumo e a alta atividade da glutaminase nas células deste tecido. A glutamina é absorvida do sangue na mesma proporção com que é liberada,

sendo rapidamente metabolizada a glutamato, prolina, alanina e amônia, além de outros, promovendo a proliferação dos enterócitos, diminuindo a apoptose e estimulando a síntese das proteínas das células epiteliais intestinais, estimulando a integridade da parede intestinal e evitando, dessa forma, a translocação bacteriana^{10,24,25}.

No fígado, o glutamato resultante da hidrólise da glutamina pode ser metabolizado para: i) produzir outros aminoácidos por transaminação; ii) entrar no CK como um substrato anaplerótico; iii) entrar na via da gliconeogênese através do oxalacetato para formar o fosfoenolpiruvato ou ainda iv) através da sua combinação com amônia e ATP (pela ação da glutamina sintetase), formar nova glutamina^{18,21}.

O influxo e o efluxo de glutamina no músculo esquelético em modelo animal de perfusão (e provavelmente *in vivo*) são realizados em alta atividade, pelo mesmo transportador, N^m, sendo considerado o mais rápido de todos os aminoácidos neste tecido. Além disso, este transportador parece ser dependente de sódio e, portanto, modulado pelo potencial de membrana e das quantidades relativas de sódio, intra e extracelular²⁷. O influxo de glutamina é regulado pela insulina via estimulação da bomba ATPase sódio/potássio, envolvida nos aumentos significativos do potencial osmótico das células, podendo estimular o transporte de glutamina nestas células. Assim, o transportador de glutamina aumenta a absorção deste aminoácido em meio hiposmótico e é inibido no meio hiperosmótico, onde ocorrem grandes modificações no volume celular. Portanto, a insulina estimula o transporte de glutamina para o músculo e, na ausência desta, há redução dos níveis intramusculares de glutamina²⁷. O efluxo de glutamina ocorre, em situação de estresse, no músculo esquelético, pela liberação de glutamina do pool intracelular de aminoácidos livres. A diminuição da concentração deste aminoácido promove a degradação protéica e a síntese *de novo* de glutamina a partir glutamato e de outros aminoácidos como a prolina, aspartato, arginina, histidina e lisina^{22,28,29}. Estes aminoácidos são transportados pela circulação sanguínea até os órgãos viscerais e tecidos imunológicos, sendo utilizados como combustível via gliconeogênese^{22,28}.

A glutamina e o sistema imunológico

Linfócitos, macrófagos e neutrófilos são células que compõem o sistema imunológico e desempenham importantes funções na proteção do organismo contra a invasão de agentes estranhos a este. Os linfócitos transitam entre as circulações sanguínea e linfática através dos tecidos linfóides, em um estado não-ativado. Frente a um estímulo, como uma infecção viral ou bacteriana, essas células se proliferam, um fenômeno que parece ser regulado diretamente pela concentração extracelular de glutamina. Assim, conforme já demonstrado em alguns estudos, linfócitos, *in vitro*, não se proliferam na ausência de glutamina e a sua taxa de proliferação aumenta na mesma proporção que à concentração deste aminoácido^{11,30}. Este tipo celular compreende os linfócitos T, que, em resposta a um estímulo antigênico, produzem e liberam citocinas ativadoras de macrófagos; e os linfócitos B, produtores e secretores de anticorpos; ambas as funções glutamina-dependentes¹¹.

Os monócitos, células que podem se diferenciar em macrófagos, são derivados da medula óssea e liberados na corrente sanguínea. Em um determinado momento e sob um estímulo específico, os monócitos entram em tecidos e cavidades serosas do corpo onde se diferenciam e tornam-se macrófagos, executando fagocitose de material não-reconhecido e de células apoptóticas, apresentam antígenos em sua superfície celular e secretam citocinas inflamatórias e radicais livres quando estimulados¹¹.

Os neutrófilos constituem a maioria das células circulantes do sistema imunológico e atuam como a primeira linha de defesa do organismo no sangue e em locais de infecção. Também realizam fagocitose e produzem radicais livres como macrófagos, mas, ao contrário destes, sofrem apoptose após a digestão do material fagocitado e não apresentam antígenos¹¹.

Para que estas células possam agir em resposta a um desafio imunológico, altas concentrações de glutamina

são necessárias. Quando ativados, linfócitos e macrófagos necessitam da síntese de purinas e pirimidinas a partir da glutamina, seja para sua proliferação ou para a síntese de RNA mensageiro de proteínas de receptores e de secreção^{18,19,23,24}. Mitógenos, mudanças no volume celular (evento inicial da ativação de linfócitos e macrófagos em resposta a uma estimulação imunológica), citocinas inflamatórias e balanço ácido-base são os principais reguladores do metabolismo da glutamina em leucócitos³¹. Nestas células a maior parte da glutamina é oxidada de forma incompleta (glutaminólise) produzindo glutamato, aspartato (através da atividade do Ciclo de Krebs), alanina, lactato e, sob condições apropriadas, acetil-CoA e, posteriormente, dióxido de carbono^{11,18,31}. O fornecimento de nitrogênio via glutamina ou glutamato, parece ser importante para a síntese de nucleotídeos de purina e pirimidina, necessários para a síntese de novos DNA e RNA na proliferação de linfócitos, macrófagos e demais células do sistema imunológico^{10,18,32}.

Macrófagos e neutrófilos, quando ativados, aumentam a utilização de glutamina para satisfazer a elevada demanda de arginina por estas células, quando a arginina extracelular se torna reduzida pela secreção de arginase^{1,33}. Isso permite a disponibilidade de arginina para a enzima iNOS, mantendo um perfil pró-inflamatório através da produção de óxido nítrico, evitando sua metabolização por arginase, conhecida por suas ações anti-inflamatórias³³. Assim, o aumento da conversão de glutamina para formar arginina e auxiliar a sintetizar o óxido nítrico via ação do óxido nítrico sintase induzível^{11,34}, esta envolvida na fisiologia do macrófago e na resposta inflamatória desta célula. Além disso, o carbono de glutamina pode ser utilizado para a síntese de novos aminoácidos em períodos de grande síntese e secreção^{10,11}.

A importância da glutamina para o controle do estado redox celular, inflamação e sistema imune

Um aspecto importante no controle do sistema imunológico é que suas células são altamente responsivas ao estado redox celular (oxidado/reduzido), por favor, leia Newsholme *et al.*, 2012 para melhor entendimento deste estado. Este pode ativar ou inibir as ações das células imunes, afetando, por exemplo, a secreção de citocinas, a fagocitose, a proliferação celular entre outras funções relacionadas. A glutathione (GSH) é um thiol de baixo peso molecular (0,5-10 mmol/L), presente em altas concentrações em células animais. Diversas formas de oxidação do thiol, como formação de dissulfetos, glutathionilação e S-nitrosilação, são reversíveis e ativam mecanismos celulares no músculo esquelético relacionados à regulação da sinalização metabólica e a processos transcripcionais, como adaptação após o exercício e durante o treinamento. Para muitas vias moleculares, o estado redox é crucial e a GSH parece ser um sensor/regulador importante. A glutathione é formada a partir de três importantes aminoácidos, o glutamato, a cisteína e a glicina, catalisada pelas enzimas citosólicas γ -glutamylcisteína sintetase (GCS) e GSH sintetase. Nas células encontra-se presente nas formas reduzida (GSH) e oxidada (GSSG). A razão GSH/GSSG é o mais importante regulador do potencial redox, influenciando na ativação transcripcional de genes específicos, modulando a propagação do sinal regulado pelo estado redox, regulação da proliferação celular, apoptose e inflamação. A síntese de GSH pode ser alterada pela administração de precursores de glutathione ou pela atividade enzimática de GSH peroxidase e redutase (2, 4, 10, 19, 23, 24, 35, 36). Nesse contexto, a glutamina é um importante precursor para a síntese de glutathione (2).

A liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão ocorre através da ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B (do inglês *nuclear factor κ B*). Este fator, quando ativado, transloca-se até o núcleo e regula a transcrição dos genes das citocinas. O NF- κ B é sensível ao potencial redox celular e, portanto, da razão GSH/GSSG intracelular. Assim, a administração de glutamina reforça a GSH intracelular, protegendo a célula de radicais livres e reduzindo a translocação do NF- κ B até o núcleo^{10,23,24,36}, diminuindo possíveis focos inflamatórios na célula. Em modelos animais, o fígado rapidamente aumenta a síntese de glutathione após um estímulo estressante objetivando abastecer seus estoques e aumentar as defesas do organismo. Para isto, há um aumento simultâneo na absorção de glutamina que diminui as concentrações plasmáticas deste aminoácido³⁷.

A depleção de glutamina, resultando em redução no fornecimento de glutamato, promove uma incapacidade da glutatona em eliminar os radicais livres³⁸. Entretanto, a suplementação de glutamina é capaz de aumentar a produção de GSH esplâncnica assim como as concentrações teciduais de GSH em modelos animais de estado catabólico, além de atenuar o declínio da glutatona, glutamina e glutamato no músculo esquelético humano, induzido por trauma. Em pacientes em estado pós-operatório, este aminoácido restaura as concentrações musculares e plasmáticas de glutatona^{25,35,38}, reduzindo os danos causados nestes pacientes por ação dos radicais livres. A figura 2 mostra as reações-chave na síntese de glutatona.

Glutamina também apresenta um efeito protetor, atenuando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, pela indução da expressão das Proteínas de Choque Térmico (HSP, do inglês *heat shock protein*), principalmente a de 72 kDa (HSP72) (10, 35). As HSP são um grupo de proteínas expressas nas células que são essenciais para a sobrevivência celular sobre condições estressantes, como agentes tóxicos e invasores patológicos^{10,23,24}. Sob condições de glutamina plasmática reduzida e elevado estresse oxidativo, como politrauma, a sepse e síndrome respiratória aguda, há redução da expressão de HSPs em células imunológicas, ou seja, em células consumidoras de glutamina sob situações estressantes, o baixo fornecimento de glutamina, resulta em baixa expressão de HSP. Além disso, a glutamina é importante para as células de divisão rápida e células imunológicas, porque são suscetíveis a intermediários reativos ao oxigênio. Portanto, o fornecimento adequado de glutamina demonstra-se extremamente importante^{10,23,24}.

Assim como nas demais células do organismo, a redução nos conteúdos de GSH em células do sistema imunológico inicia a apoptose celular e promove a fragmentação do complexo DNA-RNA, além de diminuir a taxa de proliferação de linfócitos pela diminuição no fornecimento de glutamina. Porém, aumentos nos níveis intracelulares de GSH alteram o estado redox celular, bloqueando e reduzindo as proteínas responsáveis por ativar cascatas de apoptose^{35,36}. Esse efeito pode ser obtido tanto via glutamato, agindo como precursor para a síntese de GSH, como através da glutamina, promovendo produção de ATP, que cataliza reações dependentes de ATP para a produção de GSH³². Para maiores detalhes sobre a importância da glutamina na manutenção dos níveis de GSH e HSP70, por favor, consulte Cruzat *et al.*, 2014⁴.

Finalmente, a manutenção das concentrações adequadas de glutamina para a função normal das células imunológicas só é possível devida à síntese, estocagem e liberação deste aminoácido pelo músculo esquelético^{15,23}. Assim, a concentração plasmática de glutamina pode ser considerada como um link metabólico entre músculos e células do sistema imunológico¹⁷.

Suplementação de glutamina e exercício físico

Em condições normais e de repouso, a concentração plasmática de glutamina em jejum é de 500-700 $\mu\text{mol/L}$ sendo esta mais elevada em atletas, enquanto que a concentração muscular deste aminoácido pode alcançar até 20 mM (60% do pool intracelular de aminoácidos). Durante exercícios intensos de curta duração, a glutamina circulante é normalmente elevada, provavelmente pela liberação de glutamina pelo músculo esquelético. Porém, durante o exercício exaustivo e prolongado, a concentração de glutamina fica muito reduzida, podendo estar relacionada com a concomitante imunodepressão transitória². Para evitar esta situação, o uso oral de glutamina durante ou logo após o exercício físico reestabelece seus níveis adequados, disponibilizando mais desse aminoácido para as células imunológicas, reduzindo a possível indução de infecções^{39,40}. Após 30 minutos de sua ingestão há aumento da concentração plasmática em até 50%, demonstrando que metade da carga ingerida é utilizada pelas células da mucosa do intestino, absorvida pelos rins e fígado e liberada dos tecidos hepáticos para rapidamente ser absorvida pelo músculo. Os níveis plasmáticos aumentados retornam aos valores de jejum após, aproximadamente, duas horas de seu consumo^{17,20,41,42}.

Em situações onde a concentração de glutamina plasmática é diminuída, o fornecimento deste aminoácido parece ser vantajoso para células do sistema imunológico⁴³. A suplementação de glutamina durante e após 2 horas de exercício aeróbio extenuante abole o declínio induzido pelo exercício na concentração plasmática de glutamina, porém sem alterar as mudanças induzidas pelo exercício na atividade citotóxica, nas respostas de proliferação e no tráfico de linfócitos, tampouco no pequeno aumento na contagem de neutrófilos^{2,23,40}. Contudo, a suplementação oral de glutamina pode restaurar a homeostase do aminoácido e manter um balanço proteico positivo e/ou reduzir a resposta inflamatória ao exercício excêntrico resultando em atenuação do dano muscular induzido pelo exercício e nos marcadores indiretos como perda de força, dor e atividade de creatina quinase¹⁵.

Em modelos animais com exercício aeróbio de alta intensidade, a utilização prévia da suplementação de glutamina, resultou no aumento significativo da capacidade fagocítica e do aumento da produção de espécies reativas ao oxigênio de neutrófilos, inclusive nos grupos que não realizaram exercício físico. Este efeito da glutamina é atribuído, pelo menos em parte, ao aumento na expressão de mRNA dos componentes da NADPH oxidase⁴³. Em exercícios de baixa intensidade a suplementação de glutamina não modifica as taxas de metabolismo de glicose e glutamina nos esplenócitos de ratos, *in vitro*, quando estes metabólitos são oferecidos nas mesmas concentrações encontradas no plasma⁴⁴.

A suplementação oral de glutamina aumenta os níveis e a expressão do I κ B α desfosforilado em leucócitos em resposta ao exercício extenuante e prolongado, e esse efeito está associado com um aumento significativo da expressão de HSP70 e da supressão de NF- κ B durante a recuperação do estresse do exercício⁴⁵. No intestino, o efeito protetor da glutamina durante exercício vigoroso, associado ao calor, pode ocorrer por: 1) ativação de HSF-1 e da HSP70 promovendo a preservação e redução da permeabilidade da barreira intestinal e 2) através da modulação da resposta inflamatória pela ativação de HSP70 e manutenção das concentrações citosólicas de NF- κ B, evitando a sua translocação nuclear e assim podendo reduzir níveis plasmáticos de endotoxina. Porém, é importante destacar que a estimulação da via de HSP por glutamina ocorre somente em resposta a estresses químicos ou físicos⁴⁵.

A glutamina é um aminoácido importante no metabolismo e na detoxificação da amônia^{23,24} já que, sua suplementação em atletas, reduz o acúmulo de amônia sanguínea. A elevação nas concentrações de amônia em exercício ocorre pelo desequilíbrio entre a liberação muscular e a remoção por tecidos como fígado, rins e, possivelmente, músculos em repouso e pulmões^{3,46}. No entanto, no músculo esquelético perfundido de ratos treinados em endurance, o aumento da glutamina no início da atividade contrátil é ocasionado pelo uso do excesso de amônia, derivada da desaminação do AMP a IMP, via glutamina sintase⁴⁷.

A suplementação de glutamina pode aumentar a produção de glicose, sustentando a glicemia durante o exercício físico, pela absorção deste aminoácido e produção, via gliconeogênese, de nova glicose pelo fígado⁴⁸ ou ainda pelo músculo esquelético, quando a glutamina é absorvida e pode ser desaminada para formar glutamato (e então 2-oxoglutarato), através da ação da glutaminase e da glutamato desidrogenase, ou da glutamina transaminase e da ω -amidase. Dessa forma, o 2-oxoglutarato pode entrar no Ciclo de Krebs e ser removido no nível de malato (via malato desidrogenase ou da enzima málica, fosfoenolpiruvato carboxiquinase e piruvato cinase). Ao seu tempo, o malato pode ser convertido em oxalacetato, fosfoenolpiruvato, e finalmente piruvato, o qual pode então ser usado na via glicogênica por glicólise reversa para frutose 1,6-bifosfato. Esta via parece ser apropriada e muito ativa ao final de uma sessão de exercício aeróbio, quando as reservas de glicogênio muscular apresentam-se reduzidas⁴¹. Nesta situação, a suplementação de glutamina imediatamente após o exercício pode aumentar o volume do fluido intracelular e, efetivamente, promover um edema celular, ativando glicogênio sintase⁴¹ a fim de restaurar as reservas depletadas após esforço físico.

Quando o consumo de glutamina é realizado antes do exercício, são observados aumentos nos níveis dos

intermediários do ciclo de Krebs no músculo esquelético, especialmente após atividade aeróbia de intensidade moderada e de curta duração. Sugere-se que o aumento da clivagem dos produtos da glutamina, o glutamato e α -cetoglutarato, estão relacionados proporcionalmente com os aumentos na concentração dos intermediários do CK e inversamente proporcional com a diminuição dos estoques intramusculares de glutamato²⁰. A maioria dos estudos não tem encontrado nenhum efeito benéfico em se manter a concentração de glutamina plasmática constante, através de suplementos de glutamina durante o exercício e na recuperação, nas várias respostas imunológicas após o exercício¹⁵.

Um aspecto importante na suplementação de glutamina em exercício é que sua suplementação, associada a outros nutrientes, pode exercer efeitos metabólicos e imunológicos positivos. Por exemplo, após a realização de uma série de exercício aeróbio objetivando depletar as reservas de glicogênio, a suplementação de glutamina juntamente com polímeros de glicose resultou em um aumento na quantidade total de carboidrato estocado no músculo exercitado e no fígado⁴¹. Dessa forma, parece que a suplementação conjunta de carboidrato e de glutamina parece ser mais eficiente, no que concerne a capacidade de estocar glicogênio, do que uma refeição contendo apenas carboidrato, favorecendo a disponibilidade de glicose para ser utilizada pelo sistema nervoso central, prolongando assim, o tempo de endurance em uma sessão de exercício. Isto ocorre em virtude do aumento de glutamina e glicose intracelulares no músculo esquelético reduzindo a translocação do GLUT-4, limitando a síntese de glicogênio neste tecido. Porém, no fígado, a absorção de glicose ocorre via GLUT-2, um transportador não dependente de insulina, existindo um aumento compensatório na absorção de glicose pelo fígado e assim, uma maior síntese de glicogênio neste órgão⁴¹.

Considerações Finais

Em geral, não existe um consenso que confirme a eficácia do fornecimento exógeno de glutamina sobre o desempenho de atletas, embora alguns estudos tenham apontado que a combinação de glutamina com carboidratos ou outros aminoácidos possam causar melhorias significativas no metabolismo e conseqüentemente no desempenho físico. A glutamina é um importante aminoácido no combate a imunossupressão em atletas. Devido à importância da glutamina como um regulador chave (ou sensor de estado redox) da função das células imunológicas, a suplementação da glutamina, aumentando a síntese de GSH e estabilizando a expressão das HSP70, pode ser benéfica para o desempenho do exercício. A figura 3 sumariza as possíveis vias pelas quais a glutamina pode exercer seus benefícios.

Referências

1. Newsholme P, Rebelato E, Abdulkader F, Krause M, Carpinelli A, Curi R. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and beta-cell function: a critical role for amino acids. *J Endocrinol.* 2012; 214(1): 11-20.
2. Newsholme P, Krause M, Newsholme EA, Stear SJ, Burke LM, Castell LM. *BJSM reviews: A to Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance--part 18.* *Br J Sports Med.* 2011; 45(3): 230-2.
3. Bassini-Cameron A, Monteiro A, Gomes A, Werneck-de-Castro JP, Cameron L. Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *Br J Sports Med.* 2008; 42(4): 260-6.
4. Cruzat VF, Krause M, Newsholme P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014; 11(1): 61.
5. Askanazi J, Carpentier YA, Michelsen CB, Elwyn DH, Furst P, Kantrowitz LR, *et al.* Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection. *Ann Surg.* 1980; 192(1): 78-85.
6. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenstrom J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, *et al.* Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg.* 1980; 191(1): 40-6.
7. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(1): 25-32.

8. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care.* 2010; 25(4): 661 e1-6.
9. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, *et al.* Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2003; 31(10): 2444-9.
10. Melis GC, Wengel N, Boelens PG, Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7(1): 59-70.
11. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr.* 2001; 131(9 Suppl): 2515S-22S;
12. Cavalcante AA, Campelo MW, Vasconcelos MP, Ferreira CM, Guimaraes SB, Garcia JH, *et al.* Enteral nutrition supplemented with L-glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome due to pulmonary infection. *Nutrition.* 2012; 28(4): 397-402.
13. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, *et al.* Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med.* 2001; 29(11): 2075-80.
14. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol (1985).* 1997; 82(5): 1385-94.
15. Gleeson M. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. *J Nutr.* 2008; 138(10): 2045S-9S.
16. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2006; 36(5): 373-84.
17. Castell LM, Newsholme EA. The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition.* 1997; 13(7-8): 738-42.
18. Newsholme P, Procopio J, Lima MM, Pithon-Curi TC, Curi R. Glutamine and glutamate--their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21(1): 1-9.
19. Neu J, Shenoy V, Chakrabarti R. Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here? *FASEB J.* 1996; 10(8): 829-37.
20. Bruce M, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL, Boobis LH, Williams C, Bowtell JL. Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(4): E669-75.
21. Stumvoll M, Perriello G, Meyer C, Gerich J. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney Int.* 1999; 55(3): 778-92.
22. Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition.* 1998; 14(7-8): 618-26.
23. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30(6): 856-62.
24. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr.* 2008; 138(10): 2025S-31S.
25. Coeffier M, Dechelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev.* 2005; 63(2): 65-9.
26. Rennie MJ, Tadros L, Khogali S, Ahmed A, Taylor PM. Glutamine transport and its metabolic effects. *J Nutr.* 1994; 124(8 Suppl): 1503S-8S.
27. Rennie MJ, Ahmed A, Khogali SE, Low SY, Hundal HS, Taylor PM. Glutamine metabolism and transport in skeletal muscle and heart and their clinical relevance. *J Nutr.* 1996; 126(4 Suppl): 1142S-9S.
28. Rennie MJ, MacLennan PA, Hundal HS, Weryk B, Smith K, Taylor PM, *et al.* Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration, and muscle-protein turnover. *Metabolism.* 1989; 38(8 Suppl 1): 47-51.
29. Ruderman NB, Berger M. The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1974; 249(17): 5500-6.
30. Newsholme EA, Calder PC. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutrition.* 1997; 13(7-8): 728-30.
31. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr.* 2007; 98(2): 237-52.
32. Chang WK, Yang KD, Chuang H, Jan JT, Shaio MF. Glutamine protects activated human T cells from apoptosis by

- up-regulating glutathione and Bcl-2 levels. *Clin Immunol.* 2002; 104(2): 151-60.
33. Krause MS, McClenaghan NH, Flatt PR, de Bittencourt PI, Murphy C, Newsholme P. L-arginine is essential for pancreatic beta-cell functional integrity, metabolism and defense from inflammatory challenge. *J Endocrinol.* 2011; 211(1): 87-97.
34. Murphy C, Newsholme P. Importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. *Clin Sci (Lond).* 1998; 95(4): 397-407.
35. Curi R, Newsholme P, Procopio J, Lagranha C, Gorjao R, Pithon-Curi TC. Glutamine, gene expression, and cell function. *Front Biosci.* 2007; 12: 344-57.
36. Hundal HS, Rennie MJ, Watt PW. Characteristics of L-glutamine transport in perfused rat skeletal muscle. *J Physiol.* 1987; 393: 283-305.
37. Hong RW, Rounds JD, Helton WS, Robinson MK, Wilmore DW. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg.* 1992; 215(2): 114-9.
38. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci (Lond).* 2003; 104(3): 275-82.
39. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *European journal of applied physiology and occupational physiology.* 1996; 73(5): 488-90.
40. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, Kristensen JH, Boza J, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281(4): C1259-65.
41. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M, Rennie MJ. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1999; 86(6): 1770-7.
42. Poll MC, Lighthart-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE, Leeuwen PA, Dejong CH. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol.* 2007; 581(Pt 2): 819-27.
43. Lagranha CJ, Lima TM, Senna SM, Doi SQ, Curi R, Pithon-Curi TC. The effect of glutamine supplementation on the function of neutrophils from exercised rats. *Cell Biochem Funct.* 2005; 23(2): 101-7.
44. Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-glutamine does not improve lymphocyte metabolism or function in exercise-trained rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29(4): 474-81.
45. Zuhl MN, Lanphere KR, Kravitz L, Mermier CM, Schneider S, Dokladny K, *et al.* Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol (1985).* 2014; 116(2): 183-91.
46. Carvalho-Peixoto J, Alves RC, Cameron LC. Glutamine and carbohydrate supplements reduce ammonemia increase during endurance field exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32(6): 1186-90.
47. Hood DA, Terjung RL. Endurance training alters alanine and glutamine release from muscle during contractions. *FEBS Lett.* 1994; 340(3): 287-90.
48. Iwashita S, Williams P, Jabbour K, Ueda T, Kobayashi H, Baier S, *et al.* Impact of glutamine supplementation on glucose homeostasis during and after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2005; 99(5): 1858-65.