

Aspectos nutricionais sobre glutamina e atividade física

Nutritional aspects of glutamine and physical activity

ABSTRACT

ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. Nutritional aspects of glutamine and physical activity. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP. v.25, p. 87-112, jun., 2003.

Glutamine is the most abundant free amino acid in plasma and muscle, and is used at high rates by rapidly dividing cells, including enterocytes and leukocytes, to provide energy and to facilitate nucleotide biosynthesis. Several studies have demonstrated a significant decrease in glutamine plasma and tissue concentrations during and after intense and prolonged exercises. This is due to an increased uptake of glutamine by different organs that is greater than glutamine synthesis and release rates by skeletal muscles, resulting in reduced supply of this amino acid to immune system cells. Glutamine represents an essential substrate to several immune system cell types, including neutrophils, lymphocytes and macrophages; therefore, it has been suggested that decreased glutamine levels might contribute to increased susceptibility to upper respiratory tract infections in athletes after exhaustive exercises, during intense training periods or in athletes with overtraining syndrome. The effect of oral supplementation with glutamine aiming at enhancing immunocompetence, glycogen resynthesis, and performance and strength of athletes, has been investigated. However, further studies are needed in order to effectively use this amino acid in sports nutrition.

**Keywords: nutrition;
glutamine; exercise;
immune system;
supplementation**

**MARCELO MACEDO
ROGERO¹; JULIO
TIRAPEGUI²**

^{1,2}Departamento
de Alimentos e Nutrição
Experimental/FCF/USP

**Endereço para
correspondência:**

Av. Prof. Lineu
Prestes, 580 - Bloco 14
Conjunto das Químicas
CEP 05389-970
Caixa Postal 66335
São Paulo, SP

e-mail: tirapegui@usp.br

Agradecimentos:

Ao CNPq Conselho
Nacional de
Desenvolvimento
Científico e Tecnológico e
à CAPES Coordenação de
Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior,
pelas bolsas outorgadas.

RESUMEN

La glutamina es el aminoácido libre más abundante en el plasma y tejido muscular y es utilizada en altas concentraciones, como fuente de energía, por células de división rápida, incluyendo enterocitos, leucocitos, para favorecer la síntesis de nucleótidos. Numerosos estudios han demostrado una disminución significativa de las concentraciones de glutamina en el plasma y los tejidos y después de un ejercicio intenso y prolongado, debido al aumento de la captación de glutamina por los diversos órganos, el cual supera la velocidad de síntesis y liberación por el músculo esquelético, llevando también a una disminución de la oferta del aminoácido para el sistema inmune. La glutamina es un sustrato esencial para las células del sistema inmune, incluyendo neutrófilos, linfocitos y macrófagos y se ha sugerido que la disminución plasmática puede contribuir al aumento de infecciones del tracto respiratorio superior en atletas después del ejercicio exhaustivo, en períodos de entrenamiento intenso o en atletas con síndrome de "overtraining". El efecto de la suplementación oral de glutamina con el objetivo de aumentar la inmunocompetencia, síntesis de glucógeno, desempeño y fuerza en los atletas se ha investigado solo parcialmente, otros estudios son necesarios para observar la efectiva utilización de este aminoácido en la nutrición deportiva.

Palabras clave: nutrición; glutamina, suplementación; ejercicio; sistema inmune

RESUMO

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e tecido muscular, e é utilizada em altas concentrações por células de divisão rápida, incluindo enterócitos e leucócitos, para fornecer energia e favorecer a síntese de nucleotídeos. Numerosos estudos têm demonstrado uma diminuição significativa das concentrações plasmática e tecidual de glutamina durante e após exercício intenso e prolongado, decorrente do aumento da captação de glutamina por diversos órgãos, que supera as taxas de síntese e liberação de glutamina pelo músculo esquelético, acarretando diminuição do fornecimento deste aminoácido para as células do sistema imune. A glutamina representa um substrato essencial para diversas subclasses de células do sistema imune, incluindo neutrófilos, linfócitos e macrófagos e, desse modo, tem sido sugerido que a diminuição da glutaminemia pode contribuir para o aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório superior em atletas após o exercício exaustivo, durante períodos de treinamento intenso ou em atletas com síndrome de overtraining. O efeito da suplementação oral com glutamina visando aumento da imunocompetência, ressíntese de glicogênio, performance e força em atletas tem sido investigado, contudo outros estudos são necessários para a efetiva utilização deste aminoácido no campo da nutrição esportiva.

Palavras-chave: nutrição; glutamina, suplementação; exercício; sistema imune

INTRODUÇÃO

Dentre os métodos que visam aumento de *performance* permitidos pelo Comitê Olímpico Internacional estão as intervenções nutricionais, fato este que tem induzido atletas, técnicos e cientistas a utilizarem, além das técnicas de treinamento, diferentes compostos, denominados ergogênicos, os quais podem melhorar o desempenho do atleta.

A suplementação de compostos ergogênicos no mundo esportivo assume a cada dia um papel relevante e fundamental, devido ao fato da distância entre os atletas de elite em competições internacionais ser cada vez menor, o que sugere que um pequeno aperfeiçoamento do desempenho pode resultar num grande salto na classificação geral, com o conseqüente ganho de medalhas, aliado à glória para o atleta.

O efeito de diversos compostos ergogênicos tem sido avaliado, tais como aminoácidos de cadeia ramificada, creatina, carnitina, carboidratos, lípidos, dentre outros. Apesar de ser fato conhecido o uso da glutamina em nutrição clínica, como um suplemento nutricional (FIELD *et al.*, 2000), apenas recentemente tem aumentado o interesse pela utilização deste aminoácido em indivíduos fisicamente ativos e atletas. Esta revisão tem como objetivo fornecer informações atualizadas sobre as funções fisiológicas e, principalmente, nutricionais da glutamina durante o exercício, e o uso deste aminoácido como suplemento nutricional para praticantes de atividade física e atletas.

METABOLISMO DA GLUTAMINA

A glutamina é um L- α -aminoácido de 5 carbonos, com peso molecular de 146,15 e composição elementar de carbono (41,09%), hidrogênio (6,90%), oxigênio (32,84%) e nitrogênio (19,17%), sendo em pH fisiológico, classificada como um aminoácido neutro e, nutricionalmente, como um aminoácido não-essencial (LACEY e WILMORE, 1990). A glutamina apresenta dois grupos amino: um grupo α -amino e um grupo amida terminal facilmente hidrolisável, sendo que estas características ressaltam as funções da glutamina como um veículo de transporte de nitrogênio e carreadora de amônia. Este é o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma humano, sendo também encontrado em concentrações relativamente altas em muitos tecidos.

No músculo seu conteúdo intracelular corresponde a 50-60% do total de aminoácidos livres (KOYAMA *et al.*, 1998; WALSH *et al.*, 1998a; NIEMAN e PEDERSEN, 1999). Aproximadamente 80% da glutamina corporal se encontra no músculo esquelético, e esta concentração é superior 30 vezes a do plasma (SCHEPPACH *et al.*, 1994). Neste, a glutamina constitui aproximadamente 20% do total de aminoácidos livres e, após um jejum de 12 horas, a concentração plasmática se encontra entre 500 e 750 $\mu\text{mol/L}$, sendo esta dependente do balanço entre a liberação e captação de glutamina pelos vários órgãos e tecidos do corpo (MOSKOVITZ *et al.*, 1994). No estado pós-absortivo, glutamina e alanina correspondem a 48 e 32% dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético, respectivamente, sendo que

a glutamina com 2 átomos de nitrogênio por molécula é a principal fonte de liberação de nitrogênio a partir do músculo (HOOD e TERJUNG, 1990; HOOD e TERJUNG, 1994; WILLIAMS *et al.*, 1998; NIEMAN e PEDERSEN, 1999).

A glutamina apresenta diversas funções no organismo, o que reforça o papel relevante deste aminoácido tanto em estados normais como fisiopatológicos (Quadro 1) (VASCONCELOS e TIRAPEGUI, 1998; KREIDER, 1999; YOUNG e AJAMI, 2001). A diminuição das concentrações plasmáticas de glutamina aliada ao aumento do metabolismo deste aminoácido ocorre, de modo marcante, em muitas doenças catabólicas. Estas características indicam que a classificação da glutamina de um aminoácido não-essencial, para um nutriente essencial deva ser considerada (SMITH, R.J., 1990).

• Transferência de nitrogênio entre órgãos;
• Detoxificação de amônia;
• Manutenção do balanço ácido-base durante a acidose;
• Possível regulador direto da síntese e degradação proteica;
• Precursora de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos;
• Necessária para o crescimento e diferenciação celular;
• Veículo de transporte de cadeia carbônica entre os órgãos;
• Fornece energia para células de rápida proliferação, como enterócitos e células do sistema imune;
• Age como precursora da ureogênese e gliconeogênese hepática, e de mediadores, como o GABA e glutamato;
• Promove melhora na permeabilidade e integridade intestinal;
• Aumenta a resistência à infecção por aumento da função fagocitária;
• Fornece energia aos fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno;
• Substrato para a produção de glutatona;
• Estimula a síntese de glicogênio;
• Substrato para a síntese de citrulina e arginina.

Quadro 1 Principais funções da glutamina no organismo

As duas principais enzimas intracelulares envolvidas no metabolismo da glutamina são: glutamina sintetase e glutaminase. A primeira é responsável pela reação que sintetiza glutamina a partir de amônia e glutamato, na presença de ATP (Figura 1), enquanto a segunda é responsável pela hidrólise da glutamina, convertendo-a em glutamato e amônia (Figura 2) (DI PASQUALE, 1997). Quanto à localização intracelular, verifica-se que a glutamina sintetase é encontrada primariamente no citossol, enquanto a glutaminase, na sua forma ativa, apresenta-se principalmente na mitocôndria. Essas localizações são compatíveis com as funções dessas enzimas: glutamina sintetase produzindo glutamina para

síntese de proteínas citoplasmáticas e nucleotídeos e glutaminase catalisando a utilização de glutamina como fonte de energia (NEU *et al.*, 1996).

Dentre os órgãos envolvidos na síntese de glutamina incluem-se o músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e possivelmente o tecido adiposo, os quais contêm atividade da enzima glutamina sintetase. Por outro lado, tecidos que são primariamente consumidores de glutamina – células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal – contêm elevada atividade da enzima glutaminase (WALSH *et al.*, 1998b). Sob certas condições, tal como reduzido aporte de carboidratos, o fígado pode tornar-se um sítio consumidor de glutamina (Figura 3) (ROWBOTTOM *et al.*, 1996).



Figura 1 Síntese de glutamina catalizada pela enzima glutamina sintetase

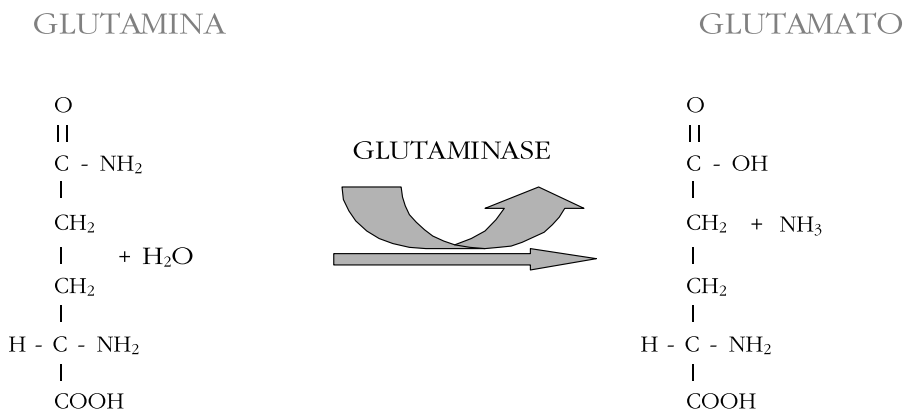


Figura 2 Hidrólise da glutamina pela enzima glutaminase

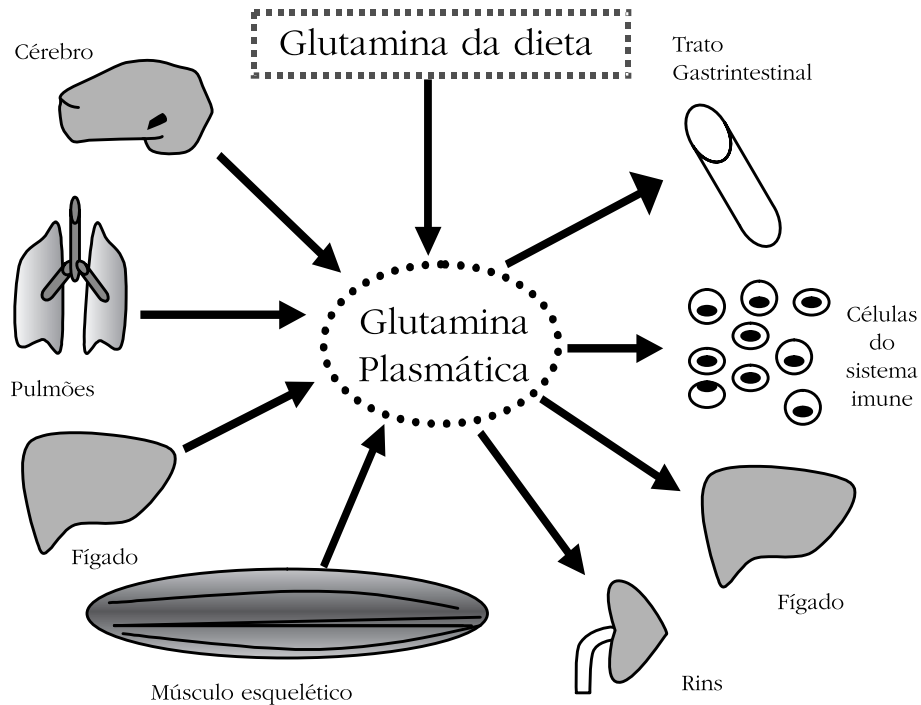


Figura 3 Produção e utilização de glutamina por diversos tecidos e órgãos do organismo

GLUTAMINA E EXERCÍCIO

Os efeitos do exercício sobre o metabolismo da glutamina não estão totalmente esclarecidos na literatura. Fatores como intensidade e duração do exercício, estado nutricional dos indivíduos e diferenças no tempo de coleta de sangue, forma de estocagem de amostras de plasma e técnica bioquímica de medida da concentração de glutamina ocasionam dados equivocados e contraditórios (WALSH *et al.*, 1998b).

Estudos *in vivo* com humanos têm demonstrado que o exercício de alta intensidade e curta duração (<1 hora) aumenta a concentração de glutamina no plasma, sendo inicialmente constatada uma liberação acelerada deste aminoácido a partir da musculatura esquelética, e um conseqüente aumento da glutaminemia (Tabela 1). Segundo HOOD e TERJUNG (1990), este aumento da concentração plasmática de glutamina está relacionado ao aumento da síntese de amônia intramuscular durante o exercício que, juntamente com o glutamato, na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, formam glutamina. O aumento da concentração intramuscular de amônia durante o exercício de alta intensidade e curta duração está relacionado principalmente à degradação de nucleotídeos de adenina, fato este que antecede a ocorrência de fadiga (WALSH *et al.*, 1998b). Além disso, a ocorrência de hemoconcentração também representa um fator relevante no aumento da concentração plasmática de glutamina durante o exercício intenso (SEWELL *et al.*, 1994).

Tabela 1 Mudanças na concentração plasmática de glutamina em relação a várias formas de exercício

Referência	Tipo de exercício	N	População	[glutamina] pré-exercício (μmol/L)	[glutamina] pós-exercício (μmol/L)
RENNIE <i>et al.</i> (1981)	Ciclismo 225 min (50% VO _{2max})	4	Ativos e saudáveis	557	Após: 470 2h após: 391 4,5h após: 482
ERIKSSON <i>et al.</i> (1985)	Ciclismo incremental 45 min (80% VO _{2max})	11	Ativos e saudáveis	538	666
KATZ <i>et al.</i> (1986)	Ciclismo até exaustão (100% VO _{2max})	8	Ativos e saudáveis	555	699
PARRY-BILLINGS <i>et al.</i> (1992)	Maratona	22	Treinados	592	495
		12	Treinados	641	694
	Corrida 30 Km	4	Treinados	641	615
		10	Ativos e saudáveis	556	616
	Ciclismo (73% VO _{2max})				
	Sprints (10 x 6s)				
SEWELL <i>et al.</i> (1994)	Corrida (20 Km/h) até exaustão	9	Ativos e saudáveis	662	757
LEHMANN <i>et al.</i> (1995)	Ultra-triatlo	9	Atletas	468	30min após: 318
KEAST <i>et al.</i> (1995)	Corrida (esteira); 15x1 minuto (120% VO _{2max})	5	Treinados	630	Dia 11: 328
ROHDE <i>et al.</i> (1996)	Triatlo	8	Treinados	468	2h após: 318
CASTELL <i>et al.</i> (1997)	Maratona	12	Ativos e saudáveis	571	462
ROHDE <i>et al.</i> (1998a)	3 séries de exercício (60, 45, 30 minutos) a 75% VO _{2max} , separadas por 2 horas de intervalo	8	Ativos e saudáveis	508	2h após a última série: 402
ROHDE <i>et al.</i> (1998b)	Maratona	8	Ativos e saudáveis	647	1,5h após: 470

Contudo, uma subsequente redução da concentração plasmática tem sido observada quando o exercício é realizado por mais de 1 hora (Tabela 1) (NEWSHOLME *et al.*, 1989; RENNIE *et al.*, 1994).

O exercício prolongado acarreta também diminuição da concentração intramuscular de glutamina. RENNIE *et al.* (1981) observaram uma diminuição de 34% da concentração de glutamina muscular em humanos imediatamente após uma sessão de exercício com duração de 225 minutos (50% do VO_{2max}). Em outro estudo, ratos submetidos ao exercício de natação, com sobrecarga de 6% do peso corporal, visando impor um exercício intenso, apresentaram uma diminuição de 25% das concentrações de glutamina no músculo gastrocnêmio (CHRISTOPHE *et al.*, 1971). DOHM *et al.* (1981) observaram redução da concentração de glutamina no músculo gastrocnêmio de 15% e 19% em ratos após duas horas de natação ou corrida até a exaustão, respectivamente.

Diante desses fatos, poder-se-á questionar quais os mecanismos que acarretam a diminuição das concentrações de glutamina plasmática e muscular durante e após o exercício físico prolongado. Dentre os possíveis mecanismos relacionados, observa-se que durante o exercício físico prolongado ocorre o aumento da concentração do hormônio cortisol, que estimula tanto o efluxo de glutamina muscular, quanto à captação de glutamina pelo fígado. Desse modo, a maior oferta de glutamina no fígado, aliada à diminuição dos estoques de glicogênio hepático e ao aumento da concentração de cortisol promovem maior estímulo da neoglicogênese hepática a partir do aminoácido glutamina (DOHM *et al.*, 1985; VIRU, 1987; ARDAWI, 1988; MACKINNON e HOOPER, 1996; BORBA-MURAD *et al.*, 1998; BISHOP *et al.*, 1999).

Outro mecanismo implicado na diminuição da glutaminemia durante o exercício físico prolongado refere-se ao aumento da concentração de lactato sangüíneo, que altera o pH do sangue (acidose metabólica) e, conseqüentemente, acarreta em maior captação de glutamina pelos rins. A eliminação de íons H^+ pelos rins envolve o fornecimento de amônia oriunda da glutamina. A amônia formada a partir da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva, e se une a prótons H^+ formando íons amônio (NH_4). A perda de íons hidrogênio auxilia na manutenção do balanço ácido-base (SMITH e NORRIS, 2000; WALSH *et al.*, 1998b). A acidose decorrente do aumento da concentração de lactato no sangue pode tornar o rim o principal órgão de captação de glutamina (BROSNAN, 2000). Além destes fatos, segundo MACKINNON e HOOPER (1996), o aumento da captação de glutamina por células do sistema imune, principalmente quando ativadas, pode colaborar para a diminuição da glutaminemia induzida pelo exercício.

Em conclusão, o aumento da concentração plasmática de glutamina durante e imediatamente após o exercício de alta intensidade e curta duração pode ser explicado pela ocorrência de hemoconcentração, aumento da amoniogênese a partir da degradação de nucleotídeos de adenina e pelo efeito do cortisol sobre o transportador de glutamina dependente de sódio na célula muscular. Por outro lado, durante o período de recuperação após uma sessão de exercício intenso e prolongado, a diminuição da concentração

plasmática de glutamina está relacionada principalmente ao aumento da captação deste aminoácido por outros tecidos (fígado, rins, leucócitos), que supera a taxa de liberação de glutamina a partir do músculo esquelético; alternativamente pela diminuição da síntese e/ou alteração no transporte cinético deste aminoácido, resultando em diminuição do efluxo de glutamina pelo músculo (WALSH *et al.*, 1998b).

Além dos efeitos do exercício agudo sobre o metabolismo da glutamina, observa-se que o treinamento provoca aumento relativo da concentração de glutamina de repouso em atletas, quando comparada a valores clinicamente normais ou àqueles de não-atletas. Contudo, a concentração plasmática de glutamina pode diminuir significativamente durante períodos de treinamento intenso ou em atletas com síndrome de *overtraining* (KEAST *et al.*, 1995; LEHMANN *et al.*, 1995; ROWBOTTOM *et al.*, 1995; MACKINNON e HOOPER, 1996).

GLUTAMINA, EXERCÍCIO E DIETA

Aliado ao fato das concentrações plasmática e tecidual de glutamina serem afetadas pelo exercício agudo ou treinamento, a dieta pode alterar também estas concentrações, de acordo com a proporção e quantidade de cada macronutriente oferecido previamente à realização do exercício físico.

ZANKER *et al.* (1997) estudaram o efeito de uma sessão de exercício exaustivo aliado à manipulação dietética sobre as concentrações plasmáticas de glutamina. Inicialmente, os indivíduos foram submetidos a um protocolo (exercício e dieta) visando à depleção dos estoques de glicogênio corporal. Os participantes foram submetidos a dois testes, sendo que ambos envolviam 14 horas de jejum e uma sessão de corrida com duração de 60 minutos a 75% VO_{2max} . O primeiro grupo permaneceu em jejum, enquanto o outro ingeriu uma refeição rica em carboidratos (CHO) (80% CHO, 10% proteína e 10% lipídios) três horas antes da realização do exercício. A concentração plasmática de glutamina não foi alterada pelo exercício no grupo em jejum, contudo o grupo alimentado apresentou aumento significativo da glutaminemia em resposta ao exercício. Apesar da concentração de glicogênio não ter sido determinada, os autores sugerem que o aumento da disponibilidade de glicogênio, após o consumo da refeição rica em carboidratos, estimulou a síntese e liberação de glutamina pelo músculo esquelético.

GLEESON *et al.* (1998) verificaram que o consumo de uma dieta com baixa concentração de CHO (7%), administrada durante três dias, previamente a uma sessão de exercício em ciclo ergômetro (60 minutos a 70% VO_{2max}), foi associada com menor concentração de glutamina em repouso em relação ao grupo com ingestão normal de carboidratos. Os indivíduos submetidos a dietas com baixo teor de CHO demonstraram diminuição significativa da glutaminemia aos 150 minutos pós-exercício em relação ao grupo com dieta normal. Dentre as possíveis causas desses resultados citadas pelos autores, destacam-se: (i) a ocorrência de acidose metabólica em repouso em indivíduos submetidos a dietas com baixo teor de carboidratos, fato este que promove o aumento da captação de

glutamina pelos rins, o que visa à manutenção do equilíbrio ácido-base, ao mesmo tempo em que diminui a glutaminemia; (ii) a utilização da glutamina como precursor neoglicogênico no fígado, em situações de baixa ingestão de carboidratos; (iii) a menor liberação de glutamina pelo tecido muscular durante o exercício, devido à concentração de glicogênio estar diminuída.

Muitos atletas são incentivados e convencidos que o aumento do consumo de proteínas na dieta propicia melhora de *performance*. Contudo, o excesso de proteína na dieta pode ser tão prejudicial para o metabolismo da glutamina quanto a deficiência de proteína. GREENHAFF *et al.* (1988) demonstraram que uma dieta com concentrações elevadas de proteína (24%) e extremamente baixas de CHO (3%), consumida durante quatro dias, acarretou em diminuição de aproximadamente 25% das concentrações plasmática e muscular de glutamina. BLANCHARD *et al.* (2001) investigaram se a manipulação dietética (45% CHO ou 70% CHO) e o exercício de alta intensidade durante três dias consecutivos influenciariam as concentrações plasmática e muscular de glutamina. O grupo com 70% CHO na dieta apresentou uma concentração de glutamina no plasma significativamente superior em relação ao grupo com 45% CHO durante os três dias consecutivos de exercícios de alta intensidade, enquanto a concentração de glutamina no tecido muscular não diferiu significativamente entre os grupos estudados. Tanto GREENHAFF *et al.* (1988) quanto BLANCHARD *et al.* (2001) sugerem que dietas com baixa concentração de CHO e concomitante aumento da ingestão de proteínas induzem acidose metabólica, o que acarreta em aumento da captação renal de glutamina visando à manutenção do equilíbrio ácido-base, e subsequente diminuição da glutaminemia.

KINGSBURY *et al.* (1998) verificaram a relação entre a concentração plasmática de glutamina, fadiga crônica e ingestão de proteína em atletas de elite em três situações, ou seja, durante um período de treinamento intenso, que antecedia os jogos olímpicos de 1992; durante o período de treinamento leve pós-competição; e após a ingestão adicional de 20-30 gramas de proteína por dia, na forma de alimentos – por exemplo, carnes, queijos – durante um período de três semanas. Durante a fase que antecedia o período de competições, observou-se que 11 atletas apresentaram infecção e sintomas de fadiga, concomitantes a diminuição da concentração de glutamina no plasma (inferior a 450 μ mol/L). Destes atletas, oito continuavam a apresentar baixa glutaminemia durante a fase pós-competição. Por meio da ingestão adicional de 20-30 gramas de proteína, durante três semanas, observou-se um aumento da concentração plasmática de glutamina (53%) e uma diminuição substancial da concentração plasmática de glutamato. Dentre os 10 atletas que consumiram a suplementação protéica, seis aumentaram a intensidade de treinamento durante as três semanas de intervenção nutricional.

Em relação à ingestão de proteínas, é fundamental ressaltar que os aminoácidos de cadeia ramificada, oriundos do processo de digestão e absorção de proteínas, podem atuar como precursores na síntese de glutamina muscular. Esses aminoácidos fornecem

grupamentos amino em reações de transaminação, as quais acarretam na formação de glutamato, que, posteriormente, na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, participa da síntese de glutamina (BASSIT *et al.*, 2002). Além disso, tem sido sugerido que os aminoácidos de cadeia ramificada representam um dos fatores que regulam a síntese do neurotransmissor serotonina no sistema nervoso central (SMITH, L.L., 2000).

A diminuição da glutaminemia em atletas que apresentam fadiga crônica e aumento da incidência de infecções pode ocorrer devido ao fato do volume de treinamento exceder a capacidade de tolerância ao esforço pelo atleta. Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar essa situação, tais como: aumento da concentração de glicocorticóides, que diminuem a concentração de glutamina muscular; diminuição da concentração de glutamina como uma conseqüência de lesão mitocondrial de células musculares; aumento da taxa de utilização de glutamina por outros tecidos (fígado, rins), preferivelmente do que diminuição da síntese de glutamina; e diminuição da ingestão nutricional de proteínas, que pode alterar os estoques de glutamina (SMITH e NORRIS, 2000; ROWBOTTOM *et al.*, 1996).

GLUTAMINA, EXERCÍCIO E IMUNOCOMPETÊNCIA

Linfócitos e macrófagos apresentam a capacidade de utilizar glicose e glutamina para obter energia e precursores para a biossíntese de macromoléculas. A glicose é convertida principalmente em lactato (glicólise), enquanto a glutamina segue a sua conversão para glutamato e aspartato sofrendo oxidação parcial para CO₂, via processo denominado glutaminólise, essencial para o efetivo funcionamento dessas células do sistema imune (ARDAWI e NEWSHOLME, 1982; FRISINA *et al.*, 1994; ROWBOTTOM *et al.*, 1995). A glicólise fornece ribose-5-fosfato, precursora da síntese de RNA e DNA, e glicerol 3-fosfato para a síntese de fosfolipídios. A glutaminólise fornece glutamina, amônia e aspartato, que são utilizados na síntese de purinas e pirimidinas, sendo estes fundamentais para a formação de DNA e RNA (NEWSHOLME *et al.*, 1989).

Neutrófilos apresentam 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 essas células. Estudos recentes demonstraram que neutrófilos também consomem glutamina ativamente, sendo que a taxa de utilização de glutamina por neutrófilos, assim como por linfócitos e macrófagos, é similar ou até mesmo superior quando comparada à glicose (CURI *et al.*, 1997; NEWSHOLME *et al.*, 1999).

O exercício influencia o sistema imune através de alterações circulatórias (hemodinâmicas) e pela liberação de cortisol e catecolaminas. Além disso, a modulação da resposta imune mediada pelo exercício pode estar ligada a fatores metabólicos, tais como a concentração de glutamina plasmática (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1992; HACK *et al.*, 1997; BAILEY *et al.*, 2000; BASSIT *et al.*, 2000).

A relação entre exercício, glutamina e sistema imune tem sido estudada por diversos pesquisadores, porém a relação causal entre a diminuição das concentrações de glutamina plasmática e tecidual decorrente do exercício intenso e prolongado e o prejuízo da imunocompetência do atleta ainda não foi estabelecida completamente (SHEWCHUCK *et al.*, 1997a; WALSH *et al.*, 1998b; ANTONIO e STREET, 1999; BISHOP *et al.*, 1999; BASSIT *et al.*, 2002).

Uma alta proporção da glutamina da dieta é utilizada pelas células do intestino – principal órgão de captação e metabolismo de glutamina do organismo. A glutamina necessária para o intestino é consumida primariamente pelas células da mucosa, que representam a maior massa de células de proliferação rápida do organismo de indivíduos normais (LACEY e WILMORE, 1990; ROGERO e TIRAPÉGUI, 2000). Desse modo, a glutamina necessária a outras células, incluindo as células do sistema imune, deve ser sintetizada pelo organismo. Quantitativamente, o mais relevante tecido de síntese, estoque e liberação de glutamina é o músculo esquelético, que apresenta um papel fundamental na manutenção da captação e utilização de glutamina por células do sistema imune. Conseqüentemente, a atividade do tecido muscular pode diretamente influenciar o sistema imune (CASTELL *et al.*, 1996).

As concentrações plasmática e tecidual de glutamina estão diminuídas em situações clínicas e catabólicas tais como: trauma, queimadura, sepse, pós-operatório, diabetes não-controlado e após exercício exaustivo ou treinamento intenso. Durante estas circunstâncias, a diminuição da concentração de glutamina plasmática ocorre devido à taxa de captação e utilização deste aminoácido por diversos tecidos ser superior à velocidade de síntese e liberação pelo músculo esquelético (PARRY-BILLINGS *et al.*, 1989; ROWBOTTOM, 1996). Além disso, estas situações estão associadas ao aumento na susceptibilidade a infecções, sendo sugerido que isto pode ser parcialmente devido à diminuição do fornecimento de glutamina para células imunocompetentes, tais como linfócitos (ROWBOTTOM *et al.*, 1995; KEW *et al.*, 1999).

Atletas envolvidos em programas de treinamento intenso, particularmente eventos de *endurance*, são mais susceptíveis a infecções, principalmente do trato respiratório superior. De acordo com ROHDE *et al.* (1998b), o exercício intenso e prolongado ocasiona diminuição da contagem total de linfócitos no sangue, concomitante supressão da atividade de células “natural killer”, diminuição da resposta proliferativa de linfócitos, prejuízo da imunidade secretória e aumento da concentração de cortisol no sangue. Durante este período de imunossupressão, referido como fenômeno “open window”, o indivíduo estaria mais susceptível a adquirir algum tipo de infecção (VAN HALL e WAGENMAKERS, 1998; ROHDE *et al.*, 1998a). Em contraste, exercícios de baixa a média intensidade demonstram ser benéficos para a funcionalidade do sistema imune, quando comparados com o estado sedentário. A diminuição da concentração plasmática de glutamina que ocorre imediatamente após exercícios exaustivos e durante o período de recuperação tem sido sugerida como um possível mecanismo de imunossupressão,

atuando na proliferação de linfócitos e na fagocitose de macrófagos (CASTELL *et al.*,1996; VAN HALL e WAGENMAKERS, 1998).

GLUTAMINA E OVERTRAINING

Atletas treinam de maneira exaustiva para otimizar sua *performance*. Inerente em todos os programas de treinamento é a aplicação do princípio de sobrecarga progressiva, que implica em uma carga de trabalho acima do nível considerado confortável, o que visa maximizar a capacidade atlética. Infelizmente, há uma tênue linha entre a melhoria e o prejuízo do desempenho. A associação entre um programa exaustivo de treinamento com insuficiente período de recuperação e o prejuízo da *performance* caracteriza a síndrome de *overtraining*. Além do prejuízo da *performance*, que representa o critério universal associado com o *overtraining*, outros sinais/sintomas estão presentes, tais como fadiga generalizada, depressão, dores musculares e articulares e perda de apetite (SMITH, L.L., 2000).

Estudos sugerem que a diminuição da concentração de glutamina pode acompanhar ou preceder à síndrome de *overtraining* em atletas. PARRY-BILLINGS *et al.* (1992) observaram uma diminuição significativa da concentração plasmática de glutamina em atletas de elite (corredores, nadadores, remadores) que apresentaram sintomas de *overtraining* (0,510mMol/L), em comparação a indivíduos submetidos a um programa de treinamento adequado com exercícios sucedidos de períodos suficientes de recuperação (0,580mMol/L) e a corredores sem finalidade competitiva (0,664mMol/L). KINGSBURY *et al.* (1998) observaram que atletas de elite que demonstraram sinais e sintomas de fadiga crônica durante a fase de treinamento, também apresentaram concentração de glutamina plasmática abaixo dos valores normais.

ROWBOTTOM *et al.* (1995) analisaram diversos parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em 10 atletas com *overtraining*. A concentração de glutamina plasmática foi o único parâmetro determinado que apresentou diminuição acentuada, sendo esta 30% menor nos atletas com síndrome de *overtraining*. Corroborando este estudo, KEAST *et al.* (1995) verificaram que um período de 10 dias de treinamento intenso provocou uma diminuição de 50% na concentração de glutamina no plasma em relação àquela observada antes do início do treinamento (de 0,630 para 0,328mMol/L), aliada à diminuição do desempenho entre os indivíduos estudados, fato este indicativo de *overtraining*. Esta diminuição da glutaminemia também se manteve abaixo do valor inicial durante os primeiros quatro dias do período de recuperação, retornando somente aos valores normais a partir do quinto dia desta fase. Os autores sugerem que a diminuição da glutaminemia não constitui a causa primária da síndrome de *overtraining*, mas que alterações na concentração plasmática de glutamina podem representar um excelente indicador desta síndrome.

Segundo SMITH, L.L. (2000), é possível que a diminuição da glutaminemia e os sintomas relacionados à síndrome de *overtraining* possam ser explicados pelo estado catabólico relacionado à inflamação sistêmica. Estes sintomas incluem taxa metabólica elevada, balanço nitrogenado negativo, diminuição da massa corporal magra e gorda, aumento da produção de ácido úrico, da diurese, da sede e da ingestão de líquidos.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA

Diversos estudos têm demonstrado a capacidade da suplementação oral aguda com glutamina em aumentar a glutaminemia, tanto na sua forma livre como de dipeptídeo. Segundo CASTELL e NEWSHOLME (1998), a ingestão oral aguda de L-glutamina dissolvida em água na dose de 0,1g/kg de massa corporal, ou uma dose única de 5 gramas, aumentou em 100% a concentração de glutamina no plasma 30 minutos após a ingestão, sendo que a glutaminemia retornou aos valores basais duas horas pós-suplementação. ZIEGLER *et al.* (1990) verificaram que a administração oral aguda de L-glutamina aumentou a concentração plasmática de glutamina entre 30-45 minutos após a ingestão, sendo que a glutaminemia retornou para valores próximos aos basais 90-120 minutos após a ingestão oral. KLASSEN *et al.* (2000) observaram que a suplementação aguda com 20 gramas do dipeptídeo L-alanil-L-glutamina aumentou em 140% a concentração de glutamina no plasma em relação à concentração basal 30 minutos pós-suplementação, retornando ao valor basal 120 minutos após a ingestão.

Estudos com administração oral aguda de L-glutamina demonstraram que o aumento dose-dependente da concentração de glutamina no plasma indica que a principal fração de glutamina administrada é supostamente metabolizada pelas células da mucosa intestinal, apesar de a via enteral representar um meio eficiente de aumentar a concentração de glutamina na circulação periférica. *In vivo*, aproximadamente 50% da glutamina absorvida no lúmen intestinal é subsequente e metabolizada no intestino e fígado (ZIEGLER *et al.*, 1990; DÉCHELOTTE *et al.*, 1991).

Considerando a capacidade da suplementação oral com glutamina de promover o aumento da concentração plasmática deste aminoácido, ainda que transitoriamente, diversos estudos buscam investigar o possível papel deste aminoácido em relação à imunocompetência, *performance*, força e ressíntese de glicogênio em atletas (Quadro 2).

SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA E SISTEMA IMUNE

CASTELL *et al.* (1996) verificaram os efeitos da suplementação oral de glutamina sobre a incidência de infecções em atletas. O grupo de atletas estudado era composto de ultramaratonistas, maratonistas, corredores de média-distância (participantes de provas de 10Km) e remadores. O grupo placebo recebeu uma solução de malto-dextrina e o grupo suplementado uma solução de glutamina (5 gramas em 330mL de água)

Efeitos reportados	Razões hipotéticas para a suplementação com glutamina em atletas
Sistema imune: importante fonte de energia para células do sistema imune; diminui a incidência de infecções.	➔ Pode prevenir ou diminuir a gravidade da doença ou infecção após uma série de exercício intenso, desse modo possibilitando ao atleta retornar ao treinamento intenso mais rapidamente.
Músculo esquelético: manutenção do conteúdo protéico muscular durante eventos de doenças críticas; atua contra o efeito proteolítico dos glicocorticóides; promove aumento do volume celular.	➔ Pode ter um efeito antiproteolítico em indivíduos engajados em treinamentos com exercícios intensos; em atletas que podem ter elevação da concentração de glicocorticóides decorrente de <i>overtraining</i> ou uso de medicamentos com esteróides, a ingestão de glutamina pode compensar parte dos efeitos catabólicos desses hormônios; o fornecimento de glutamina pode promover aumento do volume celular, o qual representa um sinal anabólico intracelular.
Regulação do metabolismo da glicose: precursor para a formação de glicose e glicogênio.	➔ Pode fornecer substrato adicional para a glicogênese e gliconeogênese.
Combustível para células: o trato gastrointestinal é o local primário de utilização de glutamina. Outros órgãos que utilizam glutamina são: fígado, rins, células do sistema imune.	➔ O fornecimento de glutamina para outros órgãos poderia diminuir a potencial perda de glutamina decorrente da ingestão dietética inadequada, e conseqüentemente evitar a degradação da proteína muscular.

Modificado de ANTONIO e STREET (1999)

Quadro 2 Bases teóricas para a suplementação de glutamina em atletas

imediatamente e 2 horas após o término da competição ou sessão de treinamento intenso. Os atletas receberam questionários para reportarem a ocorrência de infecções durante 7 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 o placebo (n=79), 51% destes apresentaram algum tipo de infecção no mesmo período. Embora a incidência de infecção tenha aumentado em ambos os grupos, os autores concluíram que a suplementação de glutamina durante as duas primeiras horas pós-exercício diminuiu a ocorrência de infecções, na semana posterior ao evento.

Em outro estudo, CASTELL e NEWSHOLME (1997) verificaram significativo aumento da contagem total de leucócitos imediatamente após o exercício exaustivo, seguido da diminuição na contagem de linfócitos. A administração oral de solução contendo 5 gramas de glutamina em 330mL de água mineral realizada imediatamente após o exercício acarretou em maior razão de linfócitos T CD4+: CD8+ em relação ao grupo placebo uma hora após o término do exercício. Aliado a este fato, HACK *et al.* (1997) observaram que a diminuição da concentração plasmática de glutamina apresentou uma forte correlação positiva com a redução do número de células T CD4+ após um período de oito semanas de treinamento anaeróbico.

Outros autores (MORIGUCHI *et al.*, 1995) comprovaram o efeito da suplementação crônica com glutamina adicionada à ração sobre a resposta imune em ratos submetidos ao exercício em esteira. A concentração de glutamina plasmática estava significativamente diminuída no grupo controle treinado, imediatamente após o último dia de treinamento (20m/min, 60min), diferentemente do grupo suplementado, que apresentou manutenção da glutaminemia quando comparado ao grupo controle em repouso. A proliferação de linfócitos e a síntese de IL-2 diminuíram significativamente no grupo controle treinado, enquanto estes parâmetros foram mantidos no grupo suplementado, imediatamente após o exercício. Os autores concluíram que a suplementação com glutamina evitou a diminuição da resposta proliferativa de linfócitos induzida pelo exercício, devido ao aumento da captação e à utilização de glutamina por linfócitos como substrato energético e para biossíntese de nucleotídeos.

Contudo, outros estudos relacionados à suplementação com glutamina demonstraram pouco ou nenhum efeito positivo sobre a imunocompetência de indivíduos submetidos a treinamento exaustivo ou exercício intenso e prolongado.

A suplementação com quatro doses de L-glutamina (100mg/kg de massa corporal) administradas aos 0, 30, 60 e 90 minutos após uma maratona manteve a concentração de glutamina plasmática próxima aos valores pré-exercício, porém não teve efeito sobre a resposta proliferativa de linfócitos, a atividade de células “killer” ativadas por linfocinas e sobre as alterações induzidas pelo exercício na concentração e porcentagem de algumas subpopulações de leucócitos (ROHDE *et al.*, 1998b).

O efeito da suplementação com glutamina sobre a diminuição da funcionalidade de linfócitos induzida pelo exercício exaustivo também foi investigado em atletas após exercício

em ciclo ergômetro (2 horas a 75% VO_{2max}). A suplementação oral com glutamina durante e 2 horas após o término do exercício evitou o declínio da concentração de glutamina no plasma pós-exercício, porém não teve efeito sobre a atividade de células “natural killer” e células “killer” ativadas por linfocinas, sobre a proliferação de linfócitos T e sobre a concentração de catecolaminas, hormônio do crescimento, insulina e glicose. Apesar destes resultados, observou-se que a neutrocitose induzida pelo exercício foi menos pronunciada no grupo suplementado com glutamina, porém é provável que este resultado não represente algum significado clínico relevante (KRZYWKOWSKI *et al.*, 2001a).

ROHDE *et al.* (1998a) verificaram o efeito da suplementação com glutamina sobre alterações do sistema imune induzidas pelo exercício. Oito indivíduos saudáveis realizaram uma série de 3 exercícios no ciclo ergômetro durante 60, 45 e 30 minutos com intensidade de 75% do VO_{2max} , separados por 2 horas de intervalo. Os indivíduos foram suplementados com glutamina (100mg de glutamina/Kg de massa corporal) 30 minutos antes do final do exercício, imediatamente e duas horas após o término de cada sessão de exercício. A concentração plasmática arterial de glutamina diminuiu de 508 ± 35 mM (pré-exercício) para 402 ± 38 (2 horas após a última série de exercícios) no grupo placebo, enquanto essa concentração aumentou acima dos valores pré-exercício no grupo suplementado com L-glutamina. O número de linfócitos circulantes e a resposta proliferativa de linfócitos diminuíram 2 horas após a primeira e segunda séries, respectivamente, enquanto a atividade de células “killer” ativadas por linfocinas declinou duas horas após o término da terceira sessão. A suplementação com glutamina *in vivo* não influenciou estas alterações da resposta imune pós-exercício, apesar da manutenção da glutaminemia acima dos valores pré-exercício. Igualmente, a suplementação com glutamina por meio da ração, durante uma semana, em ratos submetidos ao treinamento de baixa intensidade demonstrou não alterar a atividade citolítica de células “natural killer” (SHEWCHUCK *et al.*, 1997b).

Uma possível relação entre a diminuição da glutaminemia e a concentração de IgA salivar pós-exercício intenso e prolongado é proposta por alguns pesquisadores. KRZYWKOWSKI *et al.* (2001b) investigaram esta relação em atletas submetidos a uma sessão de exercício em ciclo ergômetro por 2 horas (75% VO_{2max}) e suplementados durante e duas horas após o exercício com L-glutamina (17,5g), proteína (68,5g) ou placebo. A concentração plasmática de glutamina diminuiu em 15% duas horas após o término do exercício no grupo placebo, enquanto esta diminuição foi evitada nos grupos suplementados com glutamina e proteína. Contudo, nenhum dos suplementos foi eficaz em evitar a diminuição na concentração e liberação de IgA salivar induzida pelo exercício.

Estudos recentes confirmam que neutrófilos consomem glutamina ativamente e, em função disso, WALSH *et al.* (2000) investigaram a influência da suplementação oral com glutamina sobre a degranulação e “burst” oxidativo de neutrófilos estimulados após uma sessão de exercício por duas horas (60% VO_{2max}) em indivíduos treinados. A suplementação com glutamina foi administrada durante e após o término do exercício,

contudo nenhum dos parâmetros de funcionalidade de neutrófilos foi alterado por meio desta intervenção nutricional.

Além da suplementação com glutamina, outros nutrientes têm sido utilizados visando à manutenção da glutaminemia e da imunocompetência em atletas submetidos a exercícios exaustivos. Sendo assim, BACURAU *et al.* (2002) verificaram o efeito da suplementação com carboidratos (solução a 10% com 95% de polímeros de glicose e 5% de frutose), 1g/Kg/hora, sobre a concentração plasmática de glutamina e a imunocompetência em ciclistas que pedalarão em uma velocidade que correspondia a 90% daquela obtida no limiar anaeróbico metabólico. Os atletas pedalarão durante 20 minutos e descansaram por 20 minutos, sendo que esse protocolo foi repetido seis vezes. A suplementação com carboidratos acarretou em manutenção da glutaminemia. Além disso, os resultados demonstraram que, diferentemente da maioria dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação com glutamina sobre a imunocompetência de atletas, a suplementação com carboidratos evitou a diminuição da proliferação de linfócitos, da síntese *in vitro* de citocinas e da glicemia, e o aumento da concentração sérica de cortisol.

A glutamina é sintetizada a partir do grupo amino de aminoácidos de cadeia ramificada e precursores de cadeia de carbono, incluindo aminoácidos, glicogênio e glicose (GLEESON *et al.*, 1998). Desse modo, BASSIT *et al.* (2000) avaliaram o efeito da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada sobre a resposta imune e a glutaminemia em triatletas. Os autores verificaram que a suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada manteve a concentração plasmática de glutamina em triatletas após a realização de um triatlo olímpico (natação 1,5Km; ciclismo 40Km e corrida 10Km). Além disso, a suplementação evitou a diminuição da resposta proliferativa de linfócitos e da síntese de interleucina-1.

SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA E RESSÍNTESE DE GLICOGÊNIO

Outro objetivo da suplementação com glutamina refere-se ao possível papel deste aminoácido sobre a ressíntese de glicogênio muscular e hepático. Tanto a síntese de glicogênio hepático quanto muscular é estimulada por mecanismos relacionados ao aumento do volume celular – que são independentes da alteração da captação de glicose sanguínea. Desde que a captação de glutamina (soluto) pela célula acarreta em concomitante captação de água, é provável que este aminoácido favoreça a ressíntese de glicogênio no período pós-exercício. Além disso, a glutamina pode promover aumento do volume celular devido à sua captação muscular ser dependente de sódio. O aumento do volume celular também atua na modulação da atividade da enzima glicogênio sintetase, provavelmente como um resultado da estimulação da atividade da enzima glicogênio sintetase fosfatase (Figura 4) (VARNIER *et al.*, 1995; LOW *et al.*, 1996).

Além disso, a glutamina pode fornecer a sua cadeia de carbonos para a ressíntese de glicogênio, desde que este aminoácido entre no ciclo de Krebs, na forma de 2-oxoglutarato,

e, por ação da enzima málica, o malato então formado seja convertido em fosfoenolpiruvato. As demais reações que caracterizam a neoglicogênese acarretam no surgimento de glicose-6-fosfato que, especificamente no tecido muscular, não é transformada em glicose livre, devido à ausência da enzima glicose-6-fosfatase. Desse modo, a maior disponibilidade de glicose-6-fosfato estimularia a atividade da enzima glicogênio sintetase (Figura 4). Contudo, evidências desse fenômeno permanecem para serem obtidas (CURI, 2000).

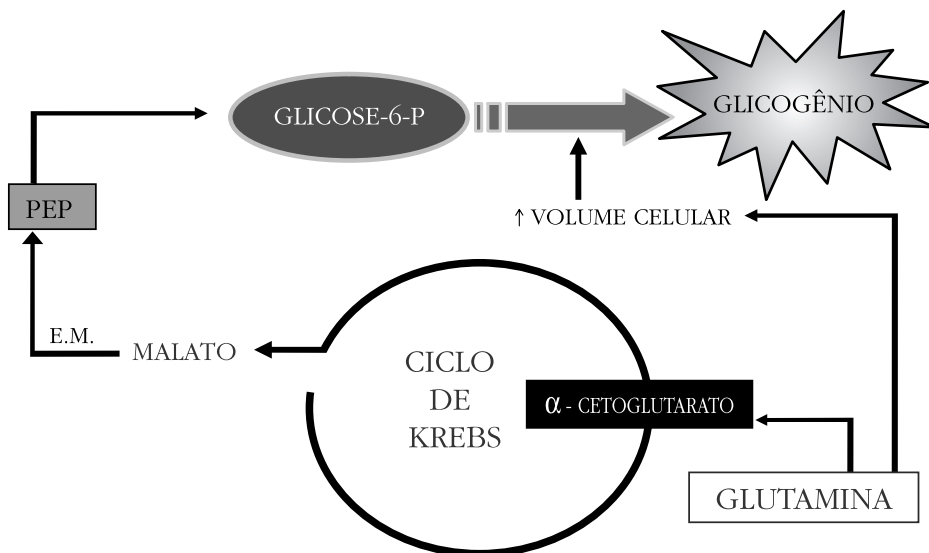


Figura 4 Possíveis efeitos da glutamina na ressíntese de glicogênio. (E.M.=enzima málica; PEP=fosfoenolpiruvato)

BOWTELL *et al.* (1999) verificaram o efeito da suplementação oral com 8 gramas de glutamina em 330mL de água sobre a glutaminemia e concentração de glicogênio muscular após um protocolo de exercício exaustivo, que induziu a depleção dos estoques de glicogênio. A suplementação aumentou a concentração plasmática de glutamina durante o período de recuperação em 46%, sugerindo que uma proporção substancial da glutamina administrada oralmente escapou da utilização por parte das células da mucosa intestinal e da captação pelo rim e fígado. Aliada a este resultado, a ingestão de glutamina estimulou a ressíntese de glicogênio muscular durante o período de recuperação. Contudo, este efeito sobre a ressíntese de glicogênio muscular foi similar aos resultados obtidos com a ingestão oral de uma solução de polímeros de glicose (18,5%). Além disso, os autores observaram um possível aumento dos estoques de glicogênio hepático aliado ao aumento do conteúdo de glicogênio muscular, quando os indivíduos foram suplementados com uma solução contendo polímeros de glicose (18,5%) juntamente com 8 gramas de glutamina.

Corroborando esse estudo, VAN HALL *et al.* (2000) investigaram o efeito da ingestão oral de glutamina (0,3g/Kg de massa corporal), hidrolisados de proteína de trigo (26% de

glutamina) e soro de leite (6,6% de glutamina), sendo estas três soluções administradas juntamente com glicose (0,8g/Kg de massa corporal) e comparadas a solução apenas com glicose. As soluções foram ingeridas imediatamente após uma sessão de exercício exaustivo, e também 1 e 2 horas do período de recuperação. A taxa de ressíntese de glicogênio muscular não diferiu entre os quatro testes, no entanto a solução com glutamina livre aumentou duas vezes a glutaminemia durante a recuperação, enquanto nenhuma alteração foi observada com as soluções com hidrolisados protéicos, e uma diminuição de 20% na concentração de glutamina no plasma ocorreu com a ingestão da solução controle.

SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA E PERFORMANCE

Outro possível papel da suplementação com glutamina refere-se à capacidade deste aminoácido aumentar a concentração intramuscular de intermediários do ciclo de Krebs (anaplerose), durante os primeiros minutos do exercício e, conseqüentemente, aumentar a capacidade de geração de energia pela via oxidativa, atuando desse modo sobre a *performance* de atletas. Esta hipótese foi investigada por meio da suplementação com glutamina (0,125 gramas/Kg de massa corporal), que foi administrada uma hora antes de uma sessão de exercício em ciclo ergômetro a 70% VO_{2max} . A suplementação promoveu o aumento do *pool* de intermediários do ciclo de Krebs após 10 minutos de exercício, provavelmente devido à entrada de α -cetoglutarato provindo da glutamina. Contudo, não houve alteração da capacidade de *endurance*, que foi avaliada a partir da concentração de fosfocreatina depletada ou acúmulo de lactato, o que sugere que a concentração de intermediários do ciclo de Krebs não limita o fluxo deste ciclo. Todavia, a escolha de um protocolo de exercício mais intenso talvez seja necessária para demonstrar tal limitação (BRUCE *et al.*, 2001).

Dentre os suplementos que atuam no desempenho físico, pode-se citar aqueles que influenciam o equilíbrio ácido-base, desde que aumentam a capacidade tamponante do sangue e tecidos em situações de acidose decorrentes do exercício de alta intensidade, o que pode ser constatado pelo aumento da concentração de lactato concomitante à elevação da concentração de íons H^+ .

A suplementação com 2 gramas de glutamina promoveu aumento da concentração plasmática de íons bicarbonato (HCO_3) em indivíduos saudáveis após um período absoritivo de 90 minutos. Além disso, tem sido proposto que a glutamina altera o balanço ácido-base por meio do aumento da retenção de HCO_3 no rim (WELBOURNE, 1995; SMITH e NORRIS, 2000).

Desse modo, HAUB *et al.* (1998) verificaram o efeito da suplementação com glutamina em relação ao balanço ácido-base e *performance* em indivíduos treinados submetidos a cinco sessões de exercício em ciclo ergômetro a 100% do VO_{2max} . Contudo, os autores verificaram que a ingestão aguda de glutamina (0,03g/Kg de massa corporal) não alterou tanto a capacidade tamponante sanguínea quanto o tempo de tolerância ao esforço físico.

Recentemente, ANTONIO *et al.* (2002) comprovaram o efeito da suplementação com glutamina sobre o aumento de *performance* em praticantes de levantamento de peso, que ingeriram solução de glutamina (0,2g/Kg de massa corporal), glicina (0,2g/Kg de massa corporal) ou placebo. O protocolo de exercício foi realizado uma hora após a administração das suplementações, sendo que nenhuma diferença quanto ao número médio de repetições realizadas em exercícios de “leg press” (200% da massa corporal) ou “bench press” (100% da massa corporal) foi observada entre os grupos estudados. Estes resultados indicam que a ingestão aguda de glutamina não aumenta o desempenho de praticantes de levantamento de peso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos recentes relacionados ao metabolismo e à bioquímica da glutamina fornecem dados convincentes para sua reclassificação como um aminoácido condicionalmente essencial. A suplementação de glutamina em atletas após exercícios exaustivos ou durante períodos de treinamento intenso pode exercer efeitos benéficos sobre o sistema imune, músculo esquelético e regulação do metabolismo de carboidratos. Entretanto, outros estudos são necessários para esclarecer totalmente o papel da suplementação deste aminoácido no campo da nutrição esportiva.

Diversos autores têm sugerido que a concentração de glutamina possa representar um marcador bioquímico de *overtraining*. Contudo, desde que a glutaminemia seja influenciada pelo exercício, estado nutricional, dieta, infecção e trauma físico, é importante que pesquisadores estejam atentos a estes fatores no momento de incluir a concentração plasmática de glutamina como um dos parâmetros de avaliação de atletas com síndrome de *overtraining*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- ANTONIO, J.; SANDERS, M.S.; KALMAN, D.; WOODGATE, D.; STREET, C. The effects of high-dose glutamine ingestion on weightlifting performance. *J. Strength Cond. Res.*, v. 16, p. 157-60, 2002.
- ANTONIO, J.; STREET, C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. *Can. J. Appl. Physiol.*, v. 24, p. 1-14, 1999.
- ARDAWI, M.S.M. Skeletal muscle glutamine production in thermally injured rats. *Clin. Sci.*, v. 74, p. 165-72, 1988.
- ARDAWI, M.S.M.; NEWSHOLME, E.A. Maximum activities of some enzymes of glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and ketone-body and glutamine utilization pathways in lymphocytes of the rat. *Biochem. J.*, v. 208, p. 743-748, 1982.

- BACURAU, R.F.P.; BASSIT, R.A.; SAWADA, L.; NAVARRO, F.; MARTINS-Jr, E.; COSTA ROSA, L.F.B.P. Carbohydrate supplementation during exercise and the immune response of cyclists. *Clin. Nutr.*, v. 21, p. 423-429, 2002.
- BAILEY, D.M.; CASTELL, L.M.; NEWSHOLME, E.A.; DAVIES, B. Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance. *Br. J. Sports Med.*, v. 34, p. 210-2, 2000.
- BASSIT, R.A.; SAWADA, L.A.; BACURAU, R.F.P., NAVARRO, F.; COSTA ROSA, L.F.B.P. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, p. 1214-1219, 2000.
- BASSIT, R.A.; SAWADA, L.A.; BACURAU, R.F.P., NAVARRO, F.; MARTINS, E.; SANTOS, R.V.T.; CAPERUTO, E.C.; ROGERI, P.; COSTA ROSA, L.F.B.P. Branched-chain amino acid supplementation and immune response of long-distance athletes. *Nutrition*, v. 18, p. 376-379, 2002.
- BISHOP, N.C.; BLANNIN, A.K.; WALSH, N.P.; ROBSON, P.J.; GLEESON, M. Nutritional aspects of immunosuppression in athletes. *Sports Med.*, v. 28, p. 151-76, 1999.
- 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.*, v. 33, p. 69-74, 2001.
- BORBA-MURAD, G.R.; SOUZA, H.M.; LOPES, G.; FERREIRA, E.B.; DAMBROSO, D.; BAZOTTE, R.B. Changes in glycemia induced by exercise in rats: contribution of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Res. Commun. Molec. Pathol. Pharmacol.*, v. 102, p. 113-23, 1998.
- 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. 1770-7, 1999.
- BROSNAN, J.T. Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. *J. Nutr.*, v. 130, p. 988-90, 2000.
- BRUCE, M.; CONSTANTIN-TEODOSIU, D.; GREENHAFF, P.L.; BOOBIS, L.H.; WILLIAMS, C.; BOWTELL, J.L. Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, v. 280, p. E669-75, 2001.
- CASTELL, L.M.; NEWSHOLME, E.A. Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, v. 76, p. 524-32, 1998.
- CASTELL, L.M.; NEWSHOLME, E.A. The effect of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition*, v. 13, p. 738-42, 1997.
- CASTELL, L.M.; POORTMANS, J.R.; LECLERCQ, R.; BRASSEUR, M.; DUCHATEAU, J.; NEWSHOLME, E.A. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 75, p. 47-53, 1997.
- 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. 488-90, 1996.
- CHRISTOPHE, J.; WINAND, J.; KUTZNER, R.; HEBBELINCK, M. Amino acid levels in plasma, liver, muscle, and kidney during and after exercise in fasted and fed rats. *Am. J. Physiol.*, v. 221, p. 453-7, 1971.
- CURI, R. *Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
- CURI, T.C.P.; MELO, M.P.; AZEVEDO, R.B.; ZORN, T.M.T.; CURI, R. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. *Am. J. Physiol.*, v. 273, p. C1124-9, 1997.

- DÉCHELOTTE, P.; DARMAUN, D.; RONGIER, M.; HECKETSWEILER, B.; RIGAL, O.; DESJEUX, J. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am. J. Physiol.*, v. 260, p. G677-82, 1991.
- DI PASQUALE, M.G. *Amino acids and proteins for the athlete: the anabolic edge*. Boca Raton: CRC Press, 1997. 257p. (Nutrition in exercise and sport).
- DOHM, G.L.; BEECHER, G.R.; WARREN, R.Q. Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues. *J. Appl. Physiol.*, v. 50, p. 41-4, 1981.
- DOHM, G.L.; KASPEREK, G.J.; TAPSCOTT, E.B.; BARAKAT, H.A. Protein metabolism during endurance exercise. *Federation Proc.*, v. 44, p. 348-52, 1985.
- ERIKSSON, L.S.; BROBERG, S.; BJORKMAN, O.; WAHREN, J. Ammonia metabolism during exercise in man. *Clin. Physiol.*, v. 5, p. 325-36, 1985.
- FIELD, C.J.; JOHNSON, I.; PRA TT, V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, p. S377-88, 2000.
- FRISINA, J.P.; GAUDIERI, S.; CABLE, T.; KEAST, D.; PALMER, T.N. Effects of acute exercise on lymphocyte subsets and metabolic activity. *Int. J. Sports Med.*, v. 15, p. 36-41, 1994.
- GLEESON, M.; BLANNIN, A.K.; WALSH, N.P.; BISHOP, N.C.; CLARK, A.M. Effect of low- and high-carbohydrate diets on the plasma glutamine and circulating leukocyte responses to exercise. *Int. J. Sport Nutr.*, v. 8, p. 49-59, 1998.
- GREENHAFF, P.L.; GLEESON, M.; MAUGHAN, R.J. The effects of diet on muscle pH and metabolism during high intensity exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 57, p. 531-9, 1988.
- HACK, V.; WEISS, C.; FRIEDMANN, B.; SUTTNER, S.; SCHYKOWSKI, M.; ERBE, N.; BENNER, A.; BÄR TSCH, P.; DRÖGE, W. Decrease plasma glutamine level and CD4⁺ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training. *Am. J. Physiol.*, v. 272, p. E788-95, 1997.
- HAUB, M.D.; POTTEIGER, J.A.; NAU, K.L.; WEBSTER, M.J.; ZEBAS, C.J. Acute l-glutamine ingestion does not improve maximal effort exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, v. 38, p. 240-4, 1998.
- HOOD, D.A.; TERJUNG, R.L. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Sports Med.*, v. 9, p. 23-35, 1990.
- HOOD, D.A.; TERJUNG, R.L. Endurance training alters alanine and glutamine release from muscle during contractions. *FEBS Letters*, v. 340, p. 287-90, 1994.
- KATZ, A.; BROBERG, S.; SAHLIN, K.; WAHREN, J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin. Physiol.*, v. 6, p. 365-79, 1986.
- KEAST, D.; ARSTEIN, D.; HARPER, W.; FRY, R.W.; MORTON, A.R. Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. *Med. J. Aust.*, v. 162, p. 15-8, 1995.
- KEW, S.; WELLS, S.M.; YAQOOB, P.; WALLACE, F.A.; MILES, E.A.; CALDER, P.C. Dietary glutamine enhances murine t-lymphocyte responsiveness. *J. Nutr.*, v. 129, p. 1524-31, 1999.
- KINGSBURY, K.J.; KAY, L.; HJELM, M. Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection. *Br. J. Sports Med.*, v. 32, p. 25-33, 1998.
- KLASSEN, P.; MAZARIEGOS, M.; SOLOMONS, N.W.; FÜRST, P. The pharmacokinetic responses of humans to 20 g of alanyl-glutamine dipeptide differ with the dosing protocol but not with gastric acidity or in patient with acute dengue fever. *J. Nutr.*, v. 170, p. 177-82, 2000.
- KOYAMA, K.; KAYA, M.; TSUJITA, J.; HORI, S. Effects of decrease plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocyte proliferation in rats. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 77, p. 25-31, 1998.

- KREIDER, R.B. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. *Sports Med.*, v. 27, p. 97-110, 1999.
- KRZYWKOWSKI, K.; PETERSEN, E.W.; OSTROWSKI, K.; AMSTER, H.L.; BOZA, J.; KRISTENSEN, J.H.; PEDERSEN, B.K. Effect of glutamine supplementation and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J. Appl. Physiol.*, v. 91, p. 832-8, 2001b.
- KRZYWKOWSKI, K.; PETERSEN, E.W.; OSTROWSKI, K.; KRISTENSEN, J.H.; BOZA, J.; PEDERSEN, B.K. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v. 281, p. C1259-65, 2001a.
- LACEY, J.M.; WILMORE, D.W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.*, v. 48, p. 297-309, 1990.
- LEHMANN, M.; HUONKER, M.; DIMEO, F.; HEINZ, N.; GASTMANN, U.; TREIS, N.; STENACKER, J.M.; KEUL, J.; KAJEWSKI, R.; HAUSSINGER, D. Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 Colmar Ultra Triathlon. *Int. J. Sports Med.*, v. 16, p. 155-9, 1995.
- LOW, S.Y.; RENNIE, M.J.; TAYLOR, P.M. Modulation of glycogen synthesis in rat skeletal muscle by changes in cell volume. *J. Physiol.*, v. 495, p. 299-303, 1996.
- MACKINNON, L.T.; HOOPER, S.L. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 28, p. 285-90, 1996.
- MORIGUCHI, S.; MIWA, H.; KISHINO, Y. Glutamine supplementation prevents the decrease of mitogen response after a treadmill exercise in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 41, p. 115-25, 1995.
- MOSKOVITZ, B.; KATZ, Y.; SINGER, P.; NATIV, O.; ROSENBERG, B. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. *Pharm. Res.*, v. 30, p. 61-71, 1994.
- NEU, J.; SHENOY, V.; CHAKRABARTI, R. Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here? *Faseb J.*, v. 10, p. 829-37, 1996.
- NEWSHOLME, E.A.; NEWSHOLME, P.; CURRI, R.; CRABTREE, B.; ARDAWI, M.S.M. *Glutamine metabolism in different tissues. Its physiological and pathological importance. Perspectives in Clinical Nutrition.* Munich: John M. Kinney and Peggy R. Borum; 1989.
- NEWSHOLME, P.; CURRI, R.; CURRI, T.C.P.; MURPHY, C.J.; GARCIA, C.; MELO, M.P. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *J. Nutr. Biochem.*, v. 10, p. 316-24, 1999.
- NIEMAN, D.C.; PEDERSEN, B.K. Exercise and immune function. *Sports Med.*, v. 27, p. 73-80, 1999.
- PARRY-BILLINGS, M.; BUDGETT, R.; KOUTEDAKIS, Y.; BLOMSTRAND, E.; BROOKS, S.; WILLIAMS, C.; CALDER, P.C.; PILLING, S.; BAIGRIE, R.; NEWSHOLME, E.A. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 24, p. 1353-8, 1992.
- PARRY-BILLINGS, M.; LEIGHTON, B.; DIMITRIADIS, G.; VASCONCELOS, P.R.L.; NEWSHOLME, E.A. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. *Int. J. Biochem.*, v. 21, p. 419-23, 1989.
- RENNIE, M.J.; EDWARDS, R.H.T.; KRYWAWYCH, S.; DAVIES, C.T.M.; HALLIDAY, D.; WATERLOW, J.C.; MILLWARD, D.J. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin. Sci.*, v. 61, p. 627-39, 1981.
- RENNIE, M.J.; TADROS, L.; KHOGLI, S.; AHMED, A.; TAYLOR, P.M. Glutamine transport and its metabolic effects. *J. Nutr.*, v. 124, p. 1503-8, 1994.
- ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Rev. Bras. Ciên. Farm.*, v. 36, p. 201-12, 2000.

- ROHDE, T.; ASP, S.; MACLEAN, D.A.; PEDERSEN, B.K. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine: an intervention study. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 78, p. 448-53, 1998b.
- ROHDE, T.; MACLEAN, D.A.; HARTKOOP, A.; PEDERSEN, B.K. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 74, p. 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.*, v. 30, p. 856-62, 1998a.
- 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. 502-9, 1995.
- 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.
- SCHEPPACH, W.; LOGES, C.; BARTRAM, P.; CHRISTL, S.U.; RICHTER, F.; DUSEL, G.; STEHLE, P.; FURST, P.; KASPER, H. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*, v. 107, p. 429-34, 1994.
- SEWELL, D.A.; GLEESON, M.; BLANNIN, A.K. Hyperammonaemia in relation to high-intensity exercise duration in man. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 69, p. 350-64, 1994.
- SHEWCHUCK, L.D.; BARACOS, V.E.; FIELD, C.J. Dietary l-glutamine does not improve lymphocyte metabolism or function in exercise-trained rats. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 29, p. 474-81, 1997b.
- SHEWCHUCK, L.D.; BARACOS, V.E.; FIELD, C.J. Dietary l-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. *J. Nutr.*, v. 127, p. 158-66, 1997a.
- SMITH, D.J.; NORRIS, S.R. Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, p. 684-9, 2000.
- SMITH, L.L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.32, p. 317-31, 2000.
- SMITH, R.J. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *J. Parent. Ent. Nutr.*, v. 14, Suppl 4, p. 40-4, 1990.
- VAN 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.*, v. 21, p. 25-30, 2000.
- VAN HALL, G.; WAGENMAKERS, A.J.M. Effect of carbohydrate supplementation on plasma glutamine during prolonged exercise and recovery. *Int. J. Sports Med.*, v. 19, p. 82-6, 1998.
- VARNIER, M.; LEESE, G.P.; THOMPSON, J.; RENNIE, M.J. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, v. 269, p. E309-315, 1995.
- VASCONCELOS, M.I.L.; TIRAPEGUI, J. Importância nutricional da glutamina. *Arq. Gastroenterol.*, v. 35, p. 207-15, 1998.
- VIRU, A. Mobilization of structural proteins during exercise. *Sports Med.*, v. 4, p. 95-128, 1987.
- WALSH, N.P.; BLANNIN, A.K.; BISHOP, N.C.; ROBSON, P.J.; GLEESON, M. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int. J. Sports Nutr. Exerc. Metab.*, v. 10, p. 39-50, 2000.
- WALSH, N.P.; BLANNIN, A.K.; CLARK, A.M.; COOK, L.; ROBSON, P.J.; GLEESON, M. The effects of high-intensity intermittent exercise on the plasma concentrations of glutamine and organics acids. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v. 77, p. 434-8, 1998a.

- 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. 177-91, 1998b.
- WELBOURNE, T.C. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 61, p. 1058-61, 1995.
- WILLIAMS, B.D.; CHINKES, D.L.; WOLFE, R.R. Alanine and glutamine kinetics at rest and during exercise in humans. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 30, p. 1053-8, 1998.
- YOUNG, V.R.; AJAMI, A.M. Glutamine: the emperor or his clothes? *J. Nutr.*, v. 131, p. 2449-59, 2001.
- 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. 543-8, 1997.
- ZIEGLER, T.R.; BENFELL, K.; SMITH, R.J.; YOUNG, L.S.; BROWN, E.; FERRARI-BALIVIERA, E.; LOWE, D.K.; WILMORE, D.W. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *J. Parent. Ent. Nutr.*, v. 14, Suppl 1, p. 137-46, 1990.

Recebido para publicação em 06/01/03.

Aprovado em 30/06/03.