

Glutamina como suplemento ergogênico

Glutamine as a ergogenic supplement

Keila Elizabeth Fontana¹

Hiram Valdes¹

Vilmar Baldissera²

Resumo

FONTANA, K. E.; VALDES, H.; VALDISSERA, V. Glutamina como suplemento ergogênico. **R. bras. Ci. e Mov.** 2003; 11(3): 91-96.

A glutamina (gln) é o aminoácido livre mais abundante no corpo humano representando cerca de 20% do total de aminoácidos livres no plasma e mais de 60% do *pool* de aminoácidos livres totais no músculo. A gln é considerada um aminoácido condicionalmente essencial sob certas condições clínicas como traumas, estresse, septicemia, câncer e esforço físico intenso. É um importante substrato celular não só por ser um aminoácido, mas por também ser fonte de energia, de nitrogênio e de carbono, para a síntese de outras moléculas. Atualmente, é um dos suplementos nutricionais mais utilizados por atletas e praticantes de atividades físicas como suplemento ergogênico por ser considerado natural e legal, ou seja, passível de promover melhoria de performance e crescimento da massa muscular magra. Com o objetivo de analisar as pesquisas publicadas envolvendo o desempenho no exercício e o uso de suplementação por glutamina e seus possíveis efeitos ergogênicos, utilizamos nesta revisão as pesquisas registradas nos principais bancos de dados eletrônicos e principais revistas científicas da área de nutrição e fisiologia aplicada. Concluímos que muito ainda deve ser pesquisado para o conhecimento efetivo sobre os efeitos ergogênicos da suplementação por gln.

PALAVRAS-CHAVE: glutamina, efeito ergogênico, suplementação e exercício

Abstract

FONTANA, K.E.; VALDES, H.; BALDISSERA, V. Glutamine as a ergogenic supplement. **R. bras. Ci. e Mov.** 2003; 11(3): 91-96.

Glutamine (gln) is the most abundant free amino acid in the human body, accounting for about 20% of the total of free amino acids in the plasma and more than 60 % of the pool of free amino acids in skeletal muscles. Gln is considered a “conditionally” essential amino acid under certain clinical conditions, such as trauma, stress, sepsis, cancer, and intense physical effort. Glutamine is an important cellular substrate, not just because it is an amino acid, but also because it is a source of energy, nitrogen, and carbon for the synthesis of other molecules. Currently, glutamine is a natural, legal nutritional supplement usually included in the diet of athletes and non-athletes as an ergogenic aid to improve body composition such as lean muscle growth and exercise performance. With the objective of analyzing the literature on exercise, the use of glutamine supplementation and its possible ergogenic effects, this paper examines the main scientific databases and journals on the subject of nutrition and applied physiology. The conclusion reached is that much more research on the ergogenic effects of glutamine supplementation must take place.

KEYWORDS: glutamine, ergogenic effects, supplementation and exercise

¹ Faculdade de Educação Física – FEF; Universidade de Brasília – UnB

² Departamento de Ciências Fisiológicas Universidade de São Carlos – UFSCAR

Recebido: 03/10/2002

Aceite: 20/05/2003

Introdução

Buscando uma melhor performance, atletas e a população em geral sonham com um físico mais avantajado em termos musculares e recorrem ao uso de recursos ergogênicos. Estes podem ser nutricionais, físicos, mecânicos, psicológicos, fisiológicos ou farmacológicos. São tratamentos ou substâncias elaborados para aumentar o desempenho desportivo ou aprimorar a capacidade de realizar um trabalho físico. Há muito se sabe da utilização de várias drogas e agentes farmacológicos para fins de melhoria do desempenho. Mais recentemente observa-se o uso de hormônio do crescimento humano, esteróides anabolizantes, anfetaminas e eritropoetina. Entretanto, o uso da maioria desses agentes farmacológicos é considerado como *doping*, proibido pelo Comitê Olímpico Internacional (COI) e outras organizações atléticas. Devido a essa proibição, mais e mais indivíduos buscam, então, recursos ergogênicos eficientes e legais. Todos os nutrientes são considerados legais e, por isso, houve aumento significativo do consumo de suplementos alimentares nos últimos anos.

O uso de aminoácidos tem despertado muito interesse não apenas pela possibilidade de sua utilização em vias energéticas de fornecimento de energia (3, 6, 21), mas principalmente por seu papel na interação do tecido muscular esquelético com os tecidos: hepático, renal, nervoso e órgãos linfóides (12, 16, 23, 41). A glutamina (gln) é o mais abundante aminoácido no plasma e no músculo esquelético correspondendo por mais de 60% do *pool* de aminoácidos livres intramuscular.

Esta revisão visa a analisar as pesquisas já publicadas envolvendo o desempenho no exercício e o uso de suplementação por glutamina, ou seja, os possíveis efeitos ergogênicos.

Foram empregados artigos científicos das bases de dados disponíveis no portal “Periódicos” da CAPES: *Biological Abstracts*, *Web of Science*, *Medline* e principais periódicos da área de fisiologia e nutrição. A pesquisa limitou-se aos últimos 9 anos e as palavras-chave utilizadas foram: *glutamine supplementation and exercise* (suplementação por glutamina e exercício) e *glutamine supplementation and immune system* (suplementação por glutamina e sistema imune). Foram analisados cerca de 60 artigos dentre eles 33 envolvendo a glutamina e o sistema imune e mais 18 artigos envolvendo o desempenho no exercício e suplementação por gln, sendo que 30 deles eram artigos experimentais e 19 revisões bibliográficas.

Importância fisiológica da glutamina (Gln)

A gln é um importante substrato celular não só por ser um aminoácido, mas por também ser fonte de energia – de nitrogênio e de carbono – para a síntese de outras moléculas. É um precursor de síntese de nucleotídeos como adenosina trifosfato (ATP), purinas, pirimidinas e outros aminoácidos (8).

Em condições fisiológicas normais a concentração de gln plasmática é mantida em um nível constante. A homeostase da gln depende do balanço entre sua produção e sua utilização pelos diferentes tecidos e órgãos do corpo

(25, 35, 53). A maioria dos órgãos tem tanto a enzima de degradação quanto de síntese de gln, contudo, a atividade enzimática determinará se o tecido ou órgão é predominantemente consumidor – intestino, baço, pâncreas, rins e células do sistema imune, ou produtor de gln – músculo, cérebro, coração, pulmões e tecido adiposo. O fígado tanto produz quanto consome gln, dependendo das condições fisiológicas determinadas pela concentração de amônia plasmática, pH sanguíneo e glicemia. Sob condições fisiológicas normais, a síntese e a degradação no fígado ocorrem aproximadamente na mesma velocidade, resultando em um balanço de gln próximo de zero (8, 56).

O estoque de gln livre no músculo esquelético é estimado em cerca de 20 mmol/L de água intracelular. Um dos principais sítios de síntese e liberação para corrente sanguínea de gln é o tecido muscular – 40 a 60 % do *pool* de aminoácidos livres, garantindo o aporte desse aminoácido para outros tecidos e órgãos. No caso de trauma, queimaduras, estresse, atividade física intensa (estados catabólicos) e na acidose, o tecido muscular é capaz de aumentar a taxa de síntese e liberação de gln para a corrente sanguínea, em resposta ao aumento da demanda por outros órgãos e tecidos. A concentração de glicocorticóides durante estados catabólicos aumenta, levando a alterações fisiológicas adaptativas como: aumento do fluxo de gln do músculo, aumento da atividade da glutamina sintetase (GS) e diminuição dos estoques de gln muscular (53). Contudo, todas essas alterações parecem ser insuficientes para manter os níveis plasmáticos de gln, pois a utilização supera a produção e liberação de gln pelo tecido muscular, diminuindo a gln plasmática (22, 29, 47, 49, 55, 60).

Em repouso, os diferentes tipos de fibras musculares apresentam diferentes concentrações de gln dependendo do estado nutricional e do grau de condicionamento físico. Os músculos que apresentam quantidades mais elevadas de gln são os de composição mista de fibras como o vasto lateral (40-50% de fibras tipo I e 50-60% do tipo II) e o predominantemente oxidativo (fibras tipo I). O significado fisiológico da alta concentração de gln nas fibras tipo I não foi estabelecido. A atividade mais elevada de glutamina sintetase (GS) e a maior disponibilidade de ATP para síntese de gln nessas fibras talvez expliquem a maior concentração desse aminoácido nas fibras oxidativas (13).

Os pulmões têm uma elevada atividade da enzima GS possivelmente até maior que no tecido muscular (53). Normalmente, mais de 80% do total da gln liberada pelo pulmão são sintetizadas a partir do glutamato captado. Tendo em vista o alto fluxo sanguíneo da circulação pulmonar, os pulmões podem ser o maior órgão de liberação de gln.

A gln é a precursora de glutamato e ácido aminobutírico (GABA) ambos neurotransmissores excitatório e inibitório, respectivamente. A gln representa o elo metabólico entre os neurônios e as células da glia.

A geração de gln – pela atividade da GS – também é importante para manter uma baixa concentração de amônia. O acúmulo de amônia é responsável por convulsão generalizada, distúrbios na neurotransmissão, alterações no pH intracelular, alterações eletrofisiológicas, inibição enzimática e alteração no transporte de aminoácidos (17).

O equilíbrio ácido-básico do organismo é mantido graças à produção de amônia pelos rins. A produção de ácido ou base no corpo deve ser correspondente à sua excreção para que se mantenha o equilíbrio ácido-básico. O metabolismo

celular gera uma quantidade maior de ácido oriundo do metabolismo de proteínas, da atividade física anaeróbica (ácido láctico) ou da produção de corpos cetônicos em condições de jejum prolongado. A acidose plasmática é minimizada pela excreção dos íons H^+ combinados a outras espécies químicas. Cerca de 50% dos íons H^+ são eliminados na forma de ânions inorgânicos como urato, citrato e fosfatos. A outra metade é eliminada na forma de amônio (NH_4^+).

A hidrólise da gln a glutamato nos túbulos distais dos néfrons é a principal via de produção de NH_3 pelos rins (33, 41, 53). O metabolismo oxidativo da gln nos rins gera fluxo de metabólitos para a gliconeogênese renal, que é responsável pela produção de cerca de 25% de toda a glicose sistêmica. Em condições de acidose, quando a eliminação renal de NH_4^+ precisa ser incrementada, ocorre um aumento na gliconeogênese renal e o rim se torna o maior consumidor de gln no organismo (4, 63).

O fígado é o único órgão que possui regiões anatômicas distintas para produção e degradação de gln (53). Exerce papel central na homeostase da gln, atuando como órgão produtor e/ou consumidor de gln, de acordo com a demanda metabólica, juntamente com o músculo esquelético e os pulmões.

A gln é necessária para a proliferação de células intestinais, absorção de fluídos e eletrólitos, bem como é essencial na regulação do balanço nitrogenado em estados normais e patológicos (42). O trato intestinal é o principal órgão de utilização de gln e, em especial, o intestino delgado (células de rápida renovação no organismo – os enterócitos).

A gln também é metabolizada para fornecimento de energia para os linfócitos e macrófagos. Durante períodos infecciosos, quando o sistema imune está mais ativo, o metabolismo da gln é maior para que ocorram os processos de rápida divisão celular, síntese protéica, produção de anticorpos e de citocinas. O metabolismo da gln pode modular a capacidade fagocitária secretória, a apresentação de antígenos e a diferenciação celular de monócitos (51). Alterações no metabolismo da gln em macrófagos podem explicar a ocorrência elevada de infecções em certos casos de estresse (40).

Glutamina e sistema imune

O músculo esquelético é o principal sítio de produção e é o maior responsável pela manutenção dos níveis plasmáticos de gln. A concentração plasmática de gln diminuída tem sido relacionada à imunossupressão – aumento da susceptibilidade aos processos infecciosos – durante a septicemia, traumas intensos, cirurgias, grandes queimados e exercício intenso (3, 10, 12, 17, 22, 28, 29, 31, 34, 43, 45, 50, 55, 60), por afetar o sistema imune inato (nível de atividade oxidativo dos neutrófilos e das células exterminadoras naturais) e adaptativo (função das células T e B).

Nestes casos a gln passa a ser empregada em maiores proporções para gliconeogênese, formação de uréia no fígado e manutenção do equilíbrio ácido-básico devido à ação renal, afetando a função de células como macrófagos e linfócitos, que utilizam gln como fonte de energia (12, 20, 47, 50). A queda na concentração de gln após atividade física é dependente da duração, tipo e intensidade do exercício. Observa-se um decréscimo transitório após exercícios intensos e depois de treinamento exaustivo variando entre 15,7% a 55%.

Em face da necessidade dos linfócitos de obter energia mediante a gln, os baixos níveis de gln plasmática associados a um treinamento intenso poderiam comprometer a função das células imunes contribuindo, assim, para aumentar a incidência de infecções em atletas (12, 31, 38, 39, 43). Entretanto, vários estudos não conseguiram identificar alterações no perfil imunológico ou precisamente definir quais aspectos do sistema imune são afetados pela suplementação por gln (10, 12, 16, 19, 28, 29, 48) ou mesmo não concordam que as alterações encontradas se devam à queda da gln plasmática durante exercício (22, 29, 47, 49, 55, 60).

Os resultados obtidos em pacientes críticos podem sofrer vieses como, por exemplo, a maneira de administração (oral, intravenosa, parenteral), o estado psicológico e o nível de estresse que causariam impacto diferenciado na utilização de gln em humanos. As poucas pesquisas publicadas com população específica de atletas de modalidades e tipos distintos de atividades físicas carecem ainda de mais critério científico, principalmente, no que diz respeito ao desenho experimental, tamanho da amostra e uso de protocolos que permitam maior validade interna e externa aos estudos.

As 16 pesquisas analíticas e 17 revisões bibliográficas publicadas demonstram claramente o interesse diversificado pelo uso da gln como suplemento. A maioria dos estudos tem por meta analisar a influência da suplementação por gln na sua concentração plasmática e na função das células imunes (2, 7, 18, 20, 25, 26, 28, 31, 32, 33).

Dentre os artigos de revisão sobre os efeitos da gln no sistema imune a maioria sugere que faltam relações consistentes entre intervenções nutricionais, imunologia do exercício e alterações no risco de infecções do trato respiratório (11, 22, 28, 29, 32, 47, 48, 49, 54, 55), apesar de alguns autores acreditarem ser possível que efeitos combinados de pequenas alterações em vários parâmetros imunes possam comprometer a resistência a indisposições menores como infecções das vias aéreas superiores e que dentre os suplementos nutricionais o carboidrato seria o único suplemento efetivo contra a imunossupressão e infecções induzidas pelo exercício (14, 18, 19, 37, 38, 40), não existindo evidências suficientes provando que a gln, ainda mais pelo seu alto custo (16), altere a função imune em indivíduos saudáveis praticantes de exercício de baixa intensidade como em atletas (alta intensidade de exercícios).

Efeitos da suplementação por glutamina

A suplementação por gln fundamenta-se no aumento da síntese protéica (efeito anabólico) e/ou redução da proteólise (efeito anticatabólico) (1, 14, 27), por ser substrato para gliconeogênese (1, 6, 57) bem como combustível do sistema imunológico evitando a imunossupressão após exercício intenso (7, 11, 12, 27, 31, 43), por participar da ressíntese de glicogênio (6, 57) e síntese de neurotransmissores (1) e ainda diminuir a acidose metabólica (24, 62, 63).

Vários autores demonstraram que o pico máximo de concentração de gln plasmática ocorre 30 minutos após a suplementação (21, 50, 61, 63). Outros efeitos fisiológicos foram estudados depois da suplementação por gln. Welbourne *et al* (63) encontraram a concentração plasmática

de bicarbonato e de hormônio do crescimento aumentada após ingestão de gln. Entretanto, Haub *et al* (24) não confirmaram esses resultados. Contudo, as seguintes perguntas ainda persistem: há um aumento da reserva alcalina com a suplementação de gln? E essa reserva alcalina também aumenta na condição de exercício e suplementação?

No estudo sobre a utilidade da gln em estados críticos Antonio & Street (1) relatam os seguintes benefícios: manutenção da concentração de gln intramuscular, melhoria do nível de hidratação do músculo esquelético resultando em aumento do volume celular e contribuição como substrato para a gliconeogênese, entre outros. Para os autores, esses efeitos podem justificar seu uso em atletas, o que foi reforçado por Kreider (27) quando afirmou que a suplementação por gln promove crescimento muscular, contudo, em seu último estudo, Antonio (2) não observou melhora da performance com peso em homens treinados em resistência com suplementação por gln a curto prazo. O mesmo foi afirmado por Rosene (52) que monitorou levantadores de peso por 14 dias objetivando redução ponderal. Já Colker (14) demonstrou melhora na composição corporal e na performance de exercícios resistidos quando suplementados por gln, proteína e aminoácidos de cadeia ramificada à longo prazo (10 semanas).

Para avaliar os efeitos metabólicos e a segurança clínica da gln, a curto e longo prazo, Ziegler *et al* (66) usaram suplementação oral e intravenosa e parenteral, tendo considerado a gln bem tolerada, não tóxica e sem efeitos colaterais, mesmo administrada por mais de quatro semanas. Neste estudo a gln foi confirmada como aminoácido essencial em pacientes catabólicos. Já Welbourne *et al* (63) estudaram o mecanismo renal básico com suplementação de gln e observaram melhora na função renal e manutenção da integridade da barreira intestinal.

Para comparar a concentração de gln plasmática em atletas de diferentes esportes, Hiscock *et al* (25) avaliaram atletas corredores, nadadores, ciclistas, levantadores de peso e não atletas e observaram que a gln plasmática em repouso variou entre os atletas – a demanda metabólica envolvida no treinamento dos diferentes esportes provavelmente contribuiu para essa diferença. Além disso, os resultados indicaram que a concentração de gln plasmática correlacionou-se negativa e significativamente com a ingestão protéica expressa por kg de massa corporal.

Estudos bem controlados que investigam a suplementação de um determinado recurso ergogênico em vários tipos de desempenho no exercício e no esporte devem seguir alguns parâmetros tais como: utilização de indivíduos treinados no exercício ou esporte; uso de testes de desempenho válidos e confiáveis; uso de um controle - placebo; distribuição aleatória dos indivíduos ao tratamento; uso de protocolo duplo-cego; controle de variáveis extrínsecas e análise estatística apropriada (65). As pesquisas já publicadas sobre o assunto, além de serem poucas, nem todas assumem uma metodologia com os critérios descritos acima. Dos 16 estudos de intervenção citados nessa revisão bibliográfica no que se refere à suplementação por gln e exercício, em 10 deles os participantes foram aleatoriamente escolhidos e apenas 5 estudos foram duplo-cego. Além disso, em todos os estudos o número de participantes foi muito pequeno, mínimo de 3 e máximo de 18, e eles variaram entre atletas, desportistas ou sedentários.

Conclusão

Ao que tudo indica, há dados suficientes sugerindo a influência que o exercício agudo e crônico tem sobre a síntese, liberação e concentração plasmática da gln. Os efeitos ergogênicos junto ao sistema imunológico de atletas ou praticantes de atividade física, como a melhora na proliferação e atividade das células imunes, não foram demonstrados, conforme o levantamento bibliográfico realizado. No entanto, vários autores demonstraram que infecções das vias aéreas superiores apresentaram-se com incidência diminuída frente à suplementação por glutamina aliada ao exercício intenso. Os efeitos em minimizar a acidose metabólica não foram confirmados. Há evidências de que a suplementação por gln também poderia beneficiar atletas, contudo, o número de trabalhos científicos é escasso principalmente quando falamos de exercício. Os resultados obtidos com pacientes críticos podem sofrer viés relacionado ao estado psicológico e fisiológico podendo causar efeitos diferenciados. Outras pesquisas com populações específicas de atletas, modalidades esportivas e tipos de atividades físicas distintas carecem ainda de maior critério científico no que diz respeito ao desenho experimental, tamanho amostral e uso de protocolos que permitam maior validade interna e externa aos estudos. Devem ser realizadas mais pesquisas nesta área, obedecendo a critérios metodológicos mais rigorosos e apropriados, o que permitirá a elucidação do papel ergogênico da suplementação de gln.

Referências Bibliográficas

1. ANTONIO, J; STREET, C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. **Can J Appl Physiol.** 1999; 24(1):1-14.
2. ANTONIO, J. *et al.* The effects of high-dose glutamine ingestion on weightlifting performance. **J Strength Cond Res.** 2002;16(1):157-60.
3. BASSIT, R. A. *et al.* The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. **Med Sci Sports Exerc.** 2000;32(7):1214-19.
4. BITTENCOURT Jr, P. H. Metabolismo renal da glutamina. In CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Sprint, RJ, 2000.
5. BLANCHARD, M. A. *et al.* The influence of diet and exercise on muscle and plasma glutamine concentrations. **Med Sci Sports Exerc.** 2001; 33(1):69-74.
6. BOWTELL, J. L. *et al.* Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage and muscle glycogen resynthesis during recovery from exhaustive exercise. **J Appl Physiol.** 1999; 86(6): 1770-1777.
7. BRUCE M *et al.* Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative delivery in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2001;280:E669-E775.
8. BULUS, N. *et al.* **Physiologic importance of glutamine.** Metabolism. 1989;38(1):1-5.

9. CALDER PC & YAQOOB P. **Glutamine and the immune system.** *Amino Acids.* 1999;17(3):227-241.
10. CASTELL L M. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed after prolonged exhaustive exercise? **Nutrition.** 2002;18:371-375.
11. CASTELL, L. M. *et al.* Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1997; 75(1): 47-53.
12. CASTELL, L M & NEWSHOLME, E A. The effects of oral glutamine supplementation athletes after prolonged, exhaustive exercise. **Nutrition.** 1997;13:738-42.
13. CEDDIA R. B. *et al.* Metabolismo da glutamina no músculo esquelético. In CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Sprint, RJ, 2000.
14. COLKER C M *et al.* Effects of supplemental protein on body composition and muscular strength in healthy athletic male adults. **Cur Therapeutic Research.** 2000;61(1):19-28.
15. CURI R. Considerações preliminares. In CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Sprint, RJ, 2000.
16. FIELD, C. J. *et al.* Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. **Med Sci Sports Exerc.** 2000, 32 (7 Suppl): S377-S388.
17. FREITAS, J. J. S. Glutamina e sistema nervoso. In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Sprint, RJ, 2000, p.131-148.
18. GLEESON M & BISHOP N C. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. **Immun Cell Biol.** 2000;78(5):554-561.
19. GLEESON M *et al.* Nutritional strategies to minimize exercise-induced immunosuppression in athletes. **Can J Appl Physiol.** 2001; 26 (Suppl):S23-35.
20. GLEESON, M. *et al.* The effect of severe eccentric exercise-induced muscle damage on plasma elastase, glutamine and zinc concentrations. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1998; 77(6): 543-546.
21. GRAHAM, T E *et al.* Glutamate ingestion: the plasma and muscle free amino acid pools of resting humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2000;278:E83.
22. HACK V *et al.* Decreased plasma glutamine level and CD4+ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 1997;272: E788-E795.
23. HALSETH, A. E. *et al.* Regulation of hepatic glutamine metabolism during exercise in the dog. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 1998;275(4): E655-E64.
24. HAUB, M. D. *et al.* Acute L-glutamine ingestion does not improve maximal effort exercise. **J Sports Med Physiol Fitness.** 1998; 38:240-244.
25. HISCOCK, N. *et al.* A comparison of plasma glutamine concentration in athletes from different sports. **Med Sci Sports Exerc.** 1998; 30(12):1693-96.
26. KEAST, D. *et al.* Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. **Med J Australian.** 1995; 162:15-18.
27. KREIDER R B. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. **Sports Med.** 1999;27(2):97-110.
28. KRZYWKOWSKI K *et al.* Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. **J Appl Physiol.** 2001;91:832-838.
29. KRZYWKOWSKI K *et al.* Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2001; 281:C1259-C1265.
30. MACKINNON L T & HOOPER S L. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection. **Med Sci Sport Exerc.** 1996; 28(3): 285-290.
31. MACKINNON L T. Chronic exercise training effects on immune function. **Med Sci Sports Exerc.** 2000;32(7):S369-S376.
32. MACKINNON L T. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. **Immun Cell Biol.** 1996;78(5): 502-509.
33. MATTHEWS, D E. *et al.* The effect of dietary protein intake on glutamine and glutamate nitrogen metabolism in humans. **Am J Clinic Nutr.** 1992;55:963-70.
34. MILES, M. P. *et al.* Blood leukocyte and glutamine fluctuations after eccentric exercise. **Int J Sports Med.** 1999; 20(5): 322-7.
35. MITTENDORFER, B. *et al.* Whole body and skeletal muscle glutamine metabolism in healthy subjects. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2001;280:E323.
36. NIEMAN D C. Exercise and resistance to infection. **Can J Physiol Pharmac.** 1998;76(5):573-580.
37. NIEMAN D C. Exercise immunology: nutritional countermeasures. **Can J Appl Physiol.** 2001;26:S45-55.
38. NIEMAN D C. Is infection risk linked to exercise workload? **Med Sci Sports Exerc.** 2000;32(7):S406-411.
39. NIEMAN, D C. Immune response to heavy exertion. **J Appl Physiol.** 1997;82(5):1385-94.
40. NIEMAN, DC *et al.* Exercise and immune function. **Sport Med.** 1999;27:72-80.
41. NISSIN, I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute Ph changes. **Am J Physiol.** 1999; 277:493-7.
42. PALANCH, A C. Metabolismo da glutamina no intestino, In: CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** RJ, Sprint, 2000, p.85-96.

43. PEDERSEN B K & ANDERS D T. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **Br J Sports Med.** 2000; 34:246-251.
44. PEDERSEN B K *et al.* Exercise-induced immunomodulation –possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. **Inter J Sport Med Supp.** 1997; 18(1):S2-7.
45. PEDERSEN B K *et al.* Exercise and the immune system-influence of nutrition and ageing. **J Sci Med Sport.** 1999;2(3):234-52.
46. POWELL-TUCK J *et al.* A double blind, randomized, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. **Gut.** 1999;45(1):82-88.
47. ROBSON P J *et al.* Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. **Int J Sports Med.** 1999;20(2):128-35.
48. ROHDE T *et al.* The immune system and serum glutamine during a triathlon. **Eur J Appl Physiol. Occup Physiol.** 1996;74(5):428-434.
49. ROHDE, T. *et al.* Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine - an intervention study. **Eur J Appl Physiol.** 1998; 78(5): 448-53.
50. ROHDE, T. *et al.* Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. **Med Sci Sport Exerc** 1998;30:856-62.
51. ROHDE, T. *et al.* The immune system and serum glutamine during a triathlon. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1996; 75(5):428-34.
52. ROSENE M F *et al.* The effects of glutamine supplementation on lean body mass and anaerobic performance during a weight reduction program. **Med Sci Sports Exerc.** 1999;31(5):S123.
53. ROWBOTTOM, D. G. *et al.* The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. **Sport Med.** 1996; 21: 80-97.
54. SMITH D J and NORRIS S R. Changes in glutamate concentrations for tracking training tolerance. **Med Sci Sport Exerc.** 2000;32(3):684-689.
55. VALENCIA E *et al.* Impact of oral l-glutamine and glutathione, glutamine, and glutamate blood levels in volunteers. **Nutrition.** 2002;18:367-370.
56. VANACKER, B. A. *et al.* Clinical application of glutamine. Glutamine: the pivot of our nitrogen economy? **J Parent Enteral Nutr.** 1999; 23: 45-48.
57. VAN HALL, G *et al.* The effect of free glutamine and peptide ingestion on the rate muscle glycogen resynthesis in man. **Inter J Sports Med.** 2000; 21(1): 25-30.
58. VAN HALL, G. *et al.* Effects of carbohydrate supplementation on plasma glutamine during prolonged exercise and recovery. **Inter J Sports Med.** 1998; 19(2): 82-86.
59. WALSH N P *et al.* Glutamine, exercise and immune function. Links and possible mechanisms. **Sports Med.** 1998;26(3):177-91.
60. WALSH N P. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. **Inter J Sport Nut Exerc Metab.** 2000;10:39-50.
61. WALSH, N. P *et al.* The effects of high-intensity intermittent exercise on the plasma concentrations of glutamine and organic acids. **Eur J Appl Physiol. Occup Physiol.** 1998; 77(5): 434-438.
62. WELBOURNE, T. C. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. **Am J Clin Nutr.** 1995; 61(5): 1058-1061.
63. WELBOURNE, T. *et al.* An oral glutamine load enhances renal acid secretion and function. **Am J Clin Nutr.** 1998;67(4):660-663.
64. WILLIAMS, B. D. *et al.* Alanine and glutamine kinetics at rest and during exercise in humans. **Med Sci Sports Exerc.** 1998;30(7):1053-1058.
65. WILLIAMS, M. H. *et al.* **Creatina.** São Paulo , 1. ed Manole, 2000.
66. ZIEGLER, TR *et al.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. **J. Parent Enteral Nutrition.** 1990; 14 (4 Suppl):137S-146S.