

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA SOBRE INDICADORES DE FADIGA MUSCULAR EM RATOS**Silvan Silva de Araujo<sup>1,2,3</sup>, Thássio Ricardo Ribeiro Mesquita<sup>1,2</sup>, Aureliano Carlos de Araujo<sup>2,3</sup>**RESUMO**

O lactato é um metabólito resultante da glicólise, que ocorre no sarcoplasma, produzido proporcionalmente à atividade muscular. A síntese de amônia muscular durante exercícios prolongados está relacionada com as concentrações de AMP e ao catabolismo dos aminoácidos, sendo equivalente ao aumento da concentração de lactato. O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da suplementação com glutamina sobre indicadores de fadiga muscular em ratos. Utilizaram-se 24 ratos Wistar, machos, adultos de 6 a 8 meses de idade, divididos em quatro grupos, Sedentário (SED), Sedentário Suplementado com Glutamina (GSED), Treinado (TRE) e Treinado Suplementado com Glutamina (GTRE). Com pesos atados à sua cauda (2% a 5% da massa corporal), os grupos TRE e GTRE foram submetidos a duas semanas de treinamento em natação. No último dia todos os grupos foram submetidos a exercício agudo, em seguida foram anestesiados e tiveram o sangue coletado. A dosagem dos metabólitos foi realizada por espectrofotometria. As concentrações de lactato e amônia não apresentaram diferenças significantes quando comparados os quatro grupos, embora os grupos TRE e GTRE mostraram-se mais protegidos contra a hiperamonemia e ao incremento do lactato. Portanto, foi possível concluir que a suplementação com glutamina associada ao treinamento crônico inibiu elevações importantes de lactato e de amônia, quando comparados com os grupos sedentários, suplementados ou não.

**Palavras-chave:** Exercício aeróbico, Processo metabólico, Suplemento alimentar.

1- Posgrado en Fisiología del Ejercicio – Universidad Católica de N.S. Asunción - Paraguay

2- Universidade Tiradentes - Sergipe

3- Secretaria de Estado da Educação e do Desporto - SEED-SE

**ABSTRACT**

The impact of glutamine supplementation on muscle fatigue markers in rats

Lactate is a metabolite resulting from glycolysis, which occurs in the sarcoplasm, produced in proportion to muscle activity. The synthesis of ammonia muscle during prolonged exercise is related to the concentration of adenosine monophosphate and the catabolism of amino acids, equivalent to the increase in lactate concentration. The purpose of this study was to evaluate the impact of glutamine supplementation on indicators of muscle fatigue in rats. A total of 24 male Wistar rats, adults aged 6 to 8 months of age, divided into four groups: sedentary (SED), sedentary supplemented with glutamine (GSED), trained (TRA) and trained supplemented with glutamine (GTRA). With weights tied to its tail (2% to 5% of body weight), both groups TRA and GTRA underwent two weeks of swimming training. On the last day all groups were submitted to acute exercise, then were anesthetized and had blood collected. The determination of metabolites was performed by spectrophotometry. The levels of lactate and ammonia was no significant difference when comparing the four groups, although groups TRA and GTRE were more protected from hyperammonemia and the increase in LAC. Therefore, it was concluded that supplementation with GLN associated with chronic training inhibited significant elevations of lactate and ammonia, when compared with the sedentary groups, supplemented or not.

**Key words:** Aerobic exercise, Metabolic process, Dietary supplements.

Endereço para correspondência:

prof.silvan@ig.com.br

thassio\_@hotmail.com

atri.36@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

Estudos experimentais com modelo animal justificam importantes evidências acerca das respostas metabólicas induzidas pelo treinamento. É fato que o lactato sanguíneo incrementa na medida em que se aumenta a intensidade do exercício em humanos, o que também pode ser observado em ratos (Camargo e Colaboradores, 2006; Voltarelli, Gobatto e Mello, 2002).

Snow e Colaboradores (2000), verificaram o mesmo comportamento com relação aos níveis circulantes de amônia ( $\text{NH}_3 + \text{NH}_4^+$ ) em resposta ao exercício prolongado. No contexto do treinamento, a suplementação de aminoácidos antes, durante e após o exercício tem demonstrado melhoras no desempenho, pois viabiliza o suprimento de carbonos para os intermediários do ciclo de Krebs (ciclo do ácido tricarboxílico), e no incremento dos estoques de glicogênio muscular (Bruce e Colaboradores, 2001; Gibala e Colaboradores, 2002).

O lactato e seu próton de hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) são formados a partir da redução do piruvato pela nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) (Gibala e Colaboradores, 2002). Portanto, é resultante da glicólise, via metabólica que representa a decomposição catalítica da glicose independente de oxigênio. Segundo Gladden (2001), a quantidade de lactato livre seria diretamente proporcional ao trabalho muscular e que exercícios físicos entre 50–70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  e a inibição da cadeia transportadora de elétrons também potencializam o acúmulo de lactato celular.

A amônia também apresenta sua própria cinética e suas implicações para o desempenho da contração muscular. O incremento na síntese de amônia muscular durante exercícios prolongados está possivelmente relacionado à concentração de monofosfato de adenosina (AMP) e ao catabolismo dos aminoácidos. A gênese do AMP, que envolve a ação da AMP deaminase, ocorre quando a utilização do ATP excede a capacidade celular para a sua ressíntese (Murray e Colaboradores, 2003). Já o catabolismo dos aminoácidos propicia a repleção de ATP a partir dos esqueletos de carbono cedidos por estes para ampliarem os intermediários do ciclo de Krebs, condição necessária frente às exigências da contração

muscular prolongada e suprimento a um provável esgotamento das reservas de glicogênio (Wagenmakers, 1998; Snow e Colaboradores, 2000).

O incremento da amônia em sujeitos humanos tem alta correlação com a intensidade e o volume da atividade física, sendo proporcional ao aumento da concentração de lactato, ao treinamento prévio, dieta, herança genética, e, inclusive à magnitude da massa muscular. Segundo Graham e Colaboradores (1997), altos níveis de amônia reduzem a velocidade de oxidação da glicose durante a síntese de ATP para as células do sistema nervoso central, que pode levar, dentre outras enfermidades, ao coma. Nybo e Secher (2004), afirmam que elevado nível de amônia intramuscular induz seu transporte para o sangue, o qual a conduz a outros órgãos, inclusive o cérebro, o que leva a um estado de toxicidade aguda, que apesar de reversível, pode afetar a neurotransmissão, o metabolismo cerebral e estimular a fadiga central.

A glutamina, aminoácido condicionalmente essencial, tem se destacado como suplemento nutricional de importância entre atletas e em estados críticos. Encontrado amplamente no corpo, exerce papel fundamental em vários processos biológicos, tais como função imune, síntese de amônia renal (Stumvoll e Colaboradores, 1999), atividade neurológica, desenvolvimento e proteção contra morte dos enterócitos induzida por amônia (Newsholme e Colaboradores, 2003).

É um substrato anaplerótico e gliconeogênico, o qual contribui para a síntese de ATP ou glicose (Stumvoll e Colaboradores, 1999). Em estudo com jogadores profissionais de futebol realizando atividades similares a uma partida, Favano e Colaboradores (2008), verificaram níveis mais baixos de fadiga no grupo que utilizou mistura líquida de carboidrato e glutamina quando avaliados pela escala de percepção subjetiva de Borg. Possivelmente, a menor sensação de fadiga muscular observada no desempenho dos jogadores pode ser atribuída à expansão dos intermediários do ciclo de Krebs, com subsequente economia de fosfocreatina e glicogênio muscular.

Antonio e Street (1999), relataram melhoras na manutenção da concentração de glutamina intramuscular, no nível de

hidratação do músculo esquelético resultando em aumento do volume celular e contribuição como substrato para a gliconeogênese, fatos que, per se, justificam seu uso.

As evidências apresentadas conduziram à seguinte hipótese: a suplementação com o aminoácido glutamina minimiza a depleção das reservas energéticas celulares e a produção dos metabólitos em estudo, os quais potencializam a fadiga muscular e subsequente declínio do desempenho em ratos. Para entender os mecanismos que envolvem tais processos metabólicos, o presente estudo teve como objetivo avaliar as respostas sanguíneas do lactato e da amônia plasmáticos em ratos Wistar submetidos a exercício aeróbio de natação e suplementados com glutamina.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Amostra

Foram utilizados 24 ratos da linhagem Wistar (*Rattus Norvegicus Albinus*), machos, adultos com idades entre 6 a 8 meses, sem experiência prévia em qualquer forma de exercícios, cujas mães eram provenientes do biotério da Universidade Tiradentes (UNIT) –

Aracaju estado de Sergipe. O estudo obedeceu à seguinte aplicação: grupos controles sedentários, não treinaram durante o experimento, controles treinados, submetidos ao programa de treinamento, e observação pós-teste. A separação dos sujeitos da amostra foi realizada aleatoriamente e os mesmos divididos em quatro grupos, a saber: sedentário (SED), sedentário suplementado com glutamina (GSED), treinado (TRE) e treinado suplementado com glutamina (GTRE) (Tabela 1). A massa corporal (MC) dos animais foi monitorada semanalmente para ajuste das cargas de treinamento.

Todos os grupos foram alojados em gaiolas coletivas e submetidos à alimentação com ração comercial (Purina®) para roedores e água ad libitum. Foi utilizado o mecanismo foto-período em ciclo claro e escuro de 12 horas a uma temperatura termoneutra ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Todos os experimentos com os animais foram realizados mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes, registro nº 090307, e seguiu todos os princípios éticos de experimentação animal de acordo com a normativa do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

**Tabela 1 - Delineamento dos grupos, suplementação e atividades realizadas**

Grupo	N	Massa Corporal (g)	Substância	Atividade
SED	6	392,7	Placebo	Sedentário
TRE	6	347,5	Placebo	Natação
GSED	6	342,0	Glutamina	Sedentário
GTRE	6	374,5	Glutamina	Natação

### Suplementação

A suplementação com glutamina (Laboratório Probiótica®) foi realizada através de gavagem, para este procedimento utilizou-se uma agulha de sonda modelo IC-800, durante as duas semanas do protocolo experimental. Na primeira semana de adaptação, todos os grupos foram submetidos a uma simulação da gavagem com uma substância placebo. Os animais do GTRE receberam a suplementação crônica com glutamina imediatamente após a sessão diária de treinamento em natação até o último dia do experimento em acordo com Rogero e Colaboradores (2002). A dose administrada de glutamina foi calculada a partir da média da massa corporal para que o total de aminoácido

fosse o mesmo administrado na sua forma isolada, segundo Barbosa e Colaboradores (2003) que administra 2 ml de solução aquosa correspondente a  $0,5 \text{ g.Kg}^{-1}$ . Com o objetivo de expor todos à mesma condição de estresse, os demais grupos receberam solução placebo.

### Treinamento Físico

O treinamento dos animais foi conduzido em um sistema de natação em tanques individuais (100cmx80cmx80cm) de PVC com temperatura mantida em torno de  $31 \pm 2^\circ\text{C}$ . O período de treinamento consistiu de duas semanas, cinco dias por semana de 60 minutos diários de natação, em um volume total de 10 dias. Uma semana antes do

programa de treinamento com o propósito de reduzir o estresse do animal durante o experimento, os grupos controles treinados iniciaram um período de adaptação ao meio líquido. Neste, o animal era mantido em contato com água com profundidade rasa a uma temperatura de  $32 \pm 2^\circ\text{C}$ , durante 20 minutos. Os animais nadavam com sobrecarga atada à base da sua cauda, a qual obedecia a uma variação progressiva de 2% e 5% da massa corporal, na segunda e na terceira semana, respectivamente. O critério utilizado para a modificação da carga foi a manutenção do desempenho na duração estabelecida, fato que determinava aumento na capacidade aeróbica dos controles treinados (TRE e GTRE). O comportamento que simbolizava a exaustão dera-se assim que o rato se mantivesse submerso além de 10 segundos, de acordo com Rogero e Colaboradores (2002), um critério subjetivo para interrupção da sessão a fim de se evitar possível morte amostral.

### Coleta e Dosagens Sanguíneas

Após a última sessão do programa de treinamento os animais foram anestesiados na região intraperitoneal com tiopental sódico (Thiopentax - Lab. Cristália®) em uma dose de 40 mg/kg a 2,5%, segundo Carregaro, Castro e Martins (2005), para que se realizasse a colheita sanguínea por punção cardíaca. Após este processo, todos os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. Para as dosagens do Lactato e da Amônia

utilizaram-se kits comerciais e aplicou-se método colorimétrico enzimático em espectrofotômetro com absorvâncias de 540 nm e 340 nm, respectivamente.

### Estatística

A análise dos dados foi realizada através do pacote estatístico SPSS® software (*Statistical Package for the Social Sciences*), para Windows, versão 15.0 e utilizou-se média e desvio-padrão com análise de variância One-way (ANOVA), seguida por teste post-hoc de Tukey, considerando o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### RESULTADOS

Os níveis séricos de glutamina estão relacionados com o balanço metabólico e a intensidade do esforço muscular, fato que demonstra a capacidade de síntese e de captação entre tecidos diferentes. As concentrações de lactato comportaram-se equilibradas entre os grupos, enquanto as de amônia (tabela 2) apresentaram-se maiores nos grupos controles sedentários SED e GSED. Na comparação entre os grupos de acordo com cada metabólito (Lactato,  $p = 0,07$ ; Amônia;  $p = 0,33$ ), não ficaram estabelecidas diferenças significativas, porém a suplementação com glutamina associada ao treinamento (GTRE), ou o programa de treinamento isoladamente (TRE), demonstraram uma tendência coerente com a hipótese inicial do estudo.

**Tabela 2** - Médias e desvios padrão das concentrações plasmáticas de Amônia e Lactato.

Grupos	Lactato (mmol.L <sup>-1</sup> )		Amônia (µmol.L <sup>-1</sup> )	
	Média	Mínimo-Máximo	Média	Mínimo-Máximo
TRE	4,3 ± 0,18	3,92 – 4,38	26,7 ± 10,2	17,8 – 42,8
SED	4,4 ± 0,04	4,39 – 4,48	44,3 ± 32,1	23,8 – 100,6
GTRE	4,4 ± 0,08	4,22 – 4,44	27,7 ± 8,1	19,5 – 39,2
GSED	4,4 ± 0,04	4,36 – 4,46	37,7 ± 14,4	30,3 – 57,7

### DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o impacto da suplementação com glutamina sobre variáveis bioquímicas representativas de fadiga muscular, lactato e amônia.

A tabela 2 demonstra maior tendência à elevação de lactato no plasma dos ratos destreinados, esta condição pode ser

indicativa de uma reduzida capacidade muscular e sanguínea em depurar este metabólito durante exercício. Gladden (2001), ao revisar as possibilidades do músculo esquelético como consumidor de lactato, constatou que fibras musculares de ratos sedentários apresentam remoção mais lenta, possivelmente devido ao menor conteúdo de fibras do tipo oxidativo (tipo I). Os mecanismos moleculares não estão bem definidos para

explicitar tal comportamento, porém Brooks e Colaboradores (1999) e Gladden (2001), apontam as seguintes adaptações metabólicas musculares ao treinamento: 1) incremento da capacidade oxidativa, 2) elevada atividade da enzima piruvato desidrogenase, 3) incremento da lançadeira malato-aspartato que facilita a oxidação da NADH e 4) maior conversão da lactato desidrogenase muscular para a isoforma cardíaca.

Diante destes achados pode-se afirmar que é unânime o entendimento de que uma maior capacidade de utilização e transporte de lactato é induzida pelos padrões de ativação das fibras musculares, ou seja, tipo e exposição a sobrecargas específicas de treinamento. Ainda em relação aos resultados do lactato do presente estudo, Stumvoll e Colaboradores (1999), abordam que a maior disponibilidade de glutamina modula a homeostase da glicose durante e após exercício, fato que reflete numa menor formação de lactato e em seu maior aproveitamento como precursor neoglicogênico, principalmente em tecido hepático. Este mecanismo favorece maior autonomia das reservas energéticas celulares durante esforço de longa duração. Porém, estudos como os de Bruce e Colaboradores (2001), não encontraram resultados satisfatórios, pois verificaram que uma síntese energética via fosforilação oxidativa, não foi potencializada com a suplementação de glutamina, devido à falha na entrega de oxigênio ao músculo ou dos grupos acetil ao ciclo de Krebs.

Com relação aos níveis séricos de amônia, os dados do presente demonstram o TRE com menores níveis desse metabólito traduzindo estreita relação entre a treinabilidade e concomitante redução da amoniogênese.

Diversos autores corroboram essa análise (Graham e Colaboradores, 1997; Wagenmakers, 1998, Bassini-Cameron e Colaboradores, 2008), quando afirmam que indivíduos treinados apresentam menor elevação da amonemia quando comparados com não treinados, ou treinados em atividades anaeróbias (Yuan e Colaboradores, 2002), fato explicado possivelmente pela redução da atividade das enzimas AMP deaminase e glutamato desidrogenase.

A relação entre a suplementação da glutamina e a gênese de produtos metabólicos

durante o exercício é bastante controversa e discutida. Como já estabelecido com relação aos músculos esqueléticos, este aminoácido também promove anaplerose e neoglicogênese em órgãos como fígado e rins. Estas propriedades da glutamina induzem a ressíntese de glicogênio e o carreamento não tóxico da amônia (Armada-Da-Silva e Alves, 2005), conseqüentemente minimizando as possibilidades da fadiga central (Banister e Cameron, 1990).

Bruce e Colaboradores, (2001), afirmam que a suplementação com glutamina interfere em diversas vias metabólicas e apresentam importantes efeitos para a manutenção dos exercícios de alta intensidade.

Bassini-Cameron e Colaboradores (2008) concluíram que a glutamina suplementada cronicamente protege contra a hiperamonemia dependendo da intensidade do exercício e da duração da suplementação.

Embora sem significância estatística, o comportamento da amonemia (tabela 2) foi coerente com o estabelecido por alguns autores (Bassini-Cameron e Colaboradores, 2008; Coster, Mcauley e Hall, 2004; Newsholme e Colaboradores, 2003; Tanhoffer, 2004), pois destacou que a suplementação com GLN associada ao treinamento protegeu contra o acúmulo da amônia no GTRE em relação, tanto ao GSED, quanto ao SED. Tanto amônia quanto lactato em concentrações elevadas induzem à fadiga muscular, principalmente em indivíduos destreinados, sejam animais ou humanos.

Segundo Allen e Westerblad (2001) e Armada-da-Silva e Alves (2005), a ativação das vias metabólicas que produzem ATP durante exercício exaustivo, além de lactato e amônia, também resulta em aumento dos níveis musculares e plasmáticos de vários derivados metabólicos,  $Mg^{2+}$ , ADP e fosfato inorgânico (Pi), os quais impactam o aparato contrátil. Favano e Colaboradores (2008) defendem que a manutenção dos estoques de glicogênio muscular e da glicemia garantem uma maior taxa de ressíntese de ATP com subsequente inibição destes metabólitos.

## CONCLUSÃO

O fato de não terem sido evidenciadas diferenças significativas pode ser atribuído a não realização de avaliação bioquímica e

metabólica prévias dos sujeitos da amostra, além de monitoração da ingestão diária alimentar. Este controle tornaria a amostra mais homogênea e menos vulnerável a fatores intervenientes. Porém, as principais respostas à suplementação do aminoácido glutamina nos animais situam-se no fato de que a mesma quando associada ao treinamento mostrou-se capaz de inibir elevações importantes de lactato e amônia, quando comparados aos ratos dos grupos sedentários, inclusive aqueles suplementados. Outro aspecto que deve ser destacado é que os níveis dos metabólitos em estudo podem ter sido influenciados por uma gama de fatores, os quais incluem atividade hormonal e a magnitude da resposta ao estresse, e não somente pela limitada capacidade celular de metabolizar os substratos energéticos a partir da depleção dos estoques de glicogênio muscular.

#### REFERÊNCIAS

- 1- Antonio, J.; Street, C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. *Canadian Journal of Applied Physiology*. Toronto. Vol. 24. Núm. 1. 1999. p. 1-14.
- 2- Allen, D.G.; Westerblad, H. Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *The Journal of Physiology, Oxford*. Vol. 536. Núm. 3. 2001. p. 657-665.
- 3- Armada-Da-Silva, P.; Alves, P. Efeitos da ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada na fadiga central. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. Porto. Vol. 5. Núm. 1. 2005. p. 102-113.
- 4- Banister, E.W.; Cameron, J.C. Exercise-Induced Hyperammonemia: Peripheral and Central Effects. *International Journal of Sports Medicine*. Vol. 11. Núm. 2. 1990. p. 129-142.
- 5- Barbosa, R.C.C.; Guimarães, S.B.; Vasconcelos, P.R.C.; Chaves, C.R.; Vasconcelos, P.R.L. Efeitos metabólicos da glutamina em ratos submetidos à queimadura por água fervente (escaldadura). *Acta Cirúrgica Brasileira*. Vol. 18. Num. 6. 2003. p. 527-533.
- 6- Bassini-Cameron, A.; Monteiro, A.; Gomes, A.; Werneck-de-Castro, J.P.S.; Cameron, L. Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *British Journal of Sports Medicine*. Vol. 42. Núm. 4. 2008. p. 260-266.
- 7- Brooks, G.A.; Dubouchaud, H.; Brown, M.; Sicurello, J.P.; Butz, C.E. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 96. Núm. 3. 1999. p. 1129-1134.
- 8- Bruce, M.; Constatin-Teodosiu, D.; Greenhaf, P. L.; Bobbies, L. H.; Williams, C.; Bowell, J. Glutamine supplementation promotes anaplerose but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *American journal of physiology, endocrinology and metabolism*. Vol. 280. Núm. 4. 2000. p. 669-675.
- 9- Camargo, P.B.; Voltarelli, F.A.; Oliveira, C.A.M.; Paiva, M.F.; Gobatto, C.A.; Mello, M.A.R. Metabolismo protéico no músculo esquelético de ratos submetidos a exercício em intensidade equivalente ao limiar anaeróbio. *Lectures Educación Física y Deportes*. Vol. 10. Núm. 93. 2006.
- 10- Carregaro, A.B.; Castro, M.B.; Martins, F.S. Estudo da ação inflamatória aguda do tiopental intraperitoneal em ratos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Vol. 57. Núm. 2. 2005. p. 191-195.
- 11- Coster, J.; Mcauley, R.; Hall, J. Glutamine: metabolism and application in nutrition support. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 13. Núm. 1. 2004. p. 25-31.
- 12- Favano, A.; Santos-Silva, P.R.; Nakano, E.Y.; Pedrinelli, A.; Hernandez, A.J.; Greve, J.M.D. Peptide glutamine supplementation for tolerance of intermittent exercise in soccer players. *Clinics*. Vol. 63. Núm. 1. 2008. p. 27-32.
- 13- Gibala, M.J.; Peirce, N.; Constantin-Teodosiu, D.; Greenhaff, P.L. Exercise with low muscle glycogen augments TCA cycle anaplerosis but impairs oxidative energy provision in humans. *Journal of Physiology*. Vol. 540. Núm. 3. 2002. p. 1079-1086.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

14- Gladden, L.B. Lactic acid: New roles in a new millennium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 98. Núm. 2. 2001. p. 395-397.

15- Graham, T.E.; Turcotte, L.P.; Kiens, B.; Richter, E.A. Effect of endurance training on ammonia and amino acid metabolism in humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol. 29. Núm. 5. 1997. p. 646-653.

16- Murray, R.K.; Granner, D.K.; Mayes, P.A.; Rodwell, V.W. *Harper's Illustrated Biochemistry* (26th ed.). New York. McGraw-Hill. 2003. p. 150.

17- Newsholme, P.; Lima, M.M.R.; Procopio, J.; Pithon-Curi, T.C.; Doi, S.Q.; Bazotte, R.B.; Curi, R. Glutamine and Glutamate as vital metabolites. *Brazilian journal of medical and biological research*. Vol. 36. Núm. 2. 2003. p.153-163.

18- Nybo, L.; Secher, N.H. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Progress in Neurobiology*, Vol. 72. Núm. 4. 2004. p. 223-261.

19- Rogero, M.M.; Tirapegui, J.; Pedrosa, R.G.; Castro, I.A.; Pires, I.S.S.O.; Oliveira, A.A.M.; Salgado, M.M.; Pinto, A.R.; Ueda, M. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Vol. 38. Núm. 4. 2002. p. 487-497.

20- Snow, R.J.; Carey, M.F.; Stathis, C.G.; Febbraio, M.A.; Hargreaves, M. Effect of carbohydrate ingestion on ammonia metabolism during exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 88. Núm. 5. 2000. p. 1576-1580.

21- Stumvoll, M.; Perriello, G.; Meyer, C.; Gerich, J. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney International*, Vol. 55. Núm. 3. 1999. p. 778-792.

22- Tanhoffer, R. A. Efeito da lesão medular em ratos sobre a concentração plasmática e tecidual de glutamina e sobre a resposta imunitária de macrófagos e linfócitos.

Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Paraná, Brasil. 2004.

25- Voltarelli, F.A.; Gobatto, C.A.; Mello, M.A.R. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Vol. 35. Núm. 11. 2002. p. 1389-1394.

26- Wagenmakers, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Vol. 26. Núm. 1. 1998. p. 287-314.

27- Yuan, Y.; So, R.; Wong, S.; Chan, K. M. Ammonia threshold – comparison to lactate threshold, correlation to other physiological parameters and response to training. *Scandinavian Journal of Medicine e Science in Sports*. Vol. 12. Núm. 6. 2002. p. 358-364.

Recebido para publicação em 07/01/2010  
Aceito em 07/07/2010