

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 versão eletrônica

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

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

CITOPROTEÇÃO E INFLAMAÇÃO: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA E ALANINA SOBRE A LESÃO MUSCULAR INDUZIDA PELO EXERCÍCIO RESISTIDO

Raquel Raizel
Audrey Yule Coqueiro
Andrea Bonvini
Allan da Mata Godois
Julio Tirapegui

RESUMO

Exercícios de alta intensidade reduzem a concentração do aminoácido mais abundante do organismo, a glutamina, fato que pode influenciar na recuperação de atletas. Estudos demonstram que a suplementação oral crônica com L-glutamina na forma livre, em conjunto com L-alanina, ou como dipeptídeo (L-alanil-L-glutamina) pode atenuar a lesão, inflamação e imunossupressão induzida pelo exercício aeróbio intenso e/ou exaustivo. Contudo, o efeito destas suplementações durante o exercício resistido não é bem esclarecido. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi revisar os efeitos da suplementação com L-glutamina e L-alanina sobre mecanismos de lesão muscular, inflamação e citoproteção induzidos pelo exercício resistido.

Palavras-chave: Glutamina. Lesão. Inflamação. Sistema imune. Exercício resistido. Atletas.

ABSTRACT

Cytoprotection and inflammation: effects of glutamine and alanine supplementation upon resistance exercise-induced muscle damage

High intensity exercise reduces the levels of the most abundant amino acid in the body, glutamine, which may affect the recovery of athletes. Previous studies have shown that chronic oral supplementation with L-glutamine and L-alanine in its free form or as dipeptide (L-alanyl-L-glutamine) can attenuate the injury, inflammation and immune suppression induced by intense aerobic and exhaustive exercise. However, the effects of these supplements on resistance exercise are unclear. Thus, the aim of study was summarize the effect of L-glutamine and L-alanine upon muscle injury and inflammation in resistance exercise.

Key words: Glutamine. Muscle damage. Inflammation. Immune system. Resistance exercise. Athletes.

1-Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brasil.

2-Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Mato Grosso, Brasil.

E-mails dos autores:

raqzel@usp.br

audreycoqueiro@hotmail.com

andrea.bonvini@hotmail.com

allangodois@hotmail.com

tirapegu@usp.br

INTRODUÇÃO

No esporte, o elevado estresse metabólico gerado pelo aumento do volume e/ou intensidade do treinamento para alcançar o máximo desempenho, aliado ao curto período de recuperação torna a rotina do atleta exaustiva (Brooks e Carter, 2013).

Após uma sessão de exercício intenso, o extravasamento de proteínas intracelulares para o meio extracelular aciona a resposta inflamatória local para recuperação tissular (Baltusnikas e colaboradores, 2015; Brooks e Carter, 2013).

Contudo, lesões musculares contínuas desencadeiam uma resposta inflamatória crônica, que pode agravar as lesões subjacentes, implicando em redução do desempenho e comprometimento da saúde destes indivíduos (Finsterer, 2012; Koch, 2010).

Sob estas condições, na tentativa de restaurar a homeostase, são ativados sistemas protetores como as proteínas de choque térmico (HSP), que estão envolvidas na resposta primária a uma lesão muscular e modulação da resposta inflamatória (Senf e colaboradores, 2013; Shi e colaboradores, 2006).

Entretanto, a expressão de HSP parece ser dependente de concentrações adequadas de glutamina (Singleton e Wischmeyer, 2008), a qual desempenha papel central no transporte de nitrogênio entre órgãos e defesa antioxidante, além de ser indispensável para células do sistema imune (Newsholme e colaboradores, 2003).

Este aminoácido é sintetizado, principalmente, no músculo esquelético, o que indica uma relação estreita entre a atividade do tecido muscular e a função imune.

A disponibilidade de glutamina é reduzida quando há um aumento na taxa de degradação proteica e, a suplementação com glutamina e alanina está relacionada à atenuação da lesão, inflamação e imunossupressão no exercício aeróbio intenso e exaustivo (Cruzat e colaboradores, 2010, 2014; Petry e colaboradores, 2014).

No entanto, estes efeitos não estão bem elucidados no exercício resistido.

Sendo assim, o presente estudo aborda os efeitos da suplementação com glutamina e alanina sobre os mecanismos de inflamação e citoproteção celular em resposta

a lesão muscular induzida por exercício resistido.

Exercício físico e inflamação

As contrações mecânicas durante o exercício induzem micro traumas nas fibras musculares, ocasionando ruptura da matriz extracelular, lâmina basal e do sarcolema, além de alteração da homeostase do cálcio, o que promove alteração na estrutura e permeabilidade da membrana celular (Cooper e colaboradores, 2007; Silva e Macedo, 2011).

Após uma sessão de exercício intenso, a ruptura miofibrilar e o extravasamento de proteínas intracelulares para o meio extracelular, como a creatina quinase (CK) e a lactato desidrogenase (LDH), acionam a resposta inflamatória local para recuperação tissular (Brooks e Carter, 2013; Finsterer, 2012; Paulsen e colaboradores, 2007; Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000).

A resposta inflamatória local, por sua vez, envolve a produção e liberação de moléculas como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 8 (IL-8), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), quimiocina derivada de macrófago (CMD), fator inibidor de leucemia (LIF), fractalquina e ativador de plasminogênio tipo uroquinase (Della Gatta e colaboradores, 2014).

Estas proteínas agem como fatores quimiotáticos no sítio da inflamação, fato que promove o recrutamento inicial de neutrófilos e monócitos e, posteriormente, de linfócitos para a reparação do tecido (Finsterer, 2012; Silva e Macedo, 2011).

A inflamação local envolve a degradação de proteínas no tecido muscular e é acompanhada por uma resposta sistêmica de fase aguda (Paulsen e colaboradores, 2007) que pode variar de acordo com o tipo, intensidade e duração do exercício (Peake e colaboradores, 2015).

Este processo é vital para a recuperação do músculo lesionado, contudo, pode induzir uma lesão secundária por meio da degradação de proteínas intactas.

Neste sentido, o treinamento intenso com contínua privação de descanso aumenta a liberação de indicadores de inflamação, o que pode promover um quadro patológico em atletas (Peak e colaboradores, 2015; Pedersen

e Hoffman-Goetz, 2000; Silva e Macedo, 2011).

A cascata inflamatória é dependente de moléculas que ativam vias de sinalização, tais como a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (Cooper e colaboradores, 2007; Finsterer, 2012).

Em uma única sessão aguda de exercício a atividade do NF- κ B no músculo esquelético de ratos é aumentada.

Adicionalmente, após o exercício resistido ocorre um aumento da expressão gênica de interleucinas: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, de TNF- α , MCP-1, LIF e TG- β , no músculo esquelético (Peake e colaboradores, 2015).

Observa-se, também, o aumento de agentes anti-inflamatórios, como a IL-10 e MCP-1, 24 horas após o exercício excêntrico, na tentativa de conter a inflamação (Vella e colaboradores, 2012).

A secreção de citocinas pelo músculo esquelético envolve vários fatores intracelulares, como o MCP-1, o fator de choque térmico 1 (HSF-1), histonas desacetilases, e de transcrição, como o fator nuclear de células T ativadas, de proteína ativadora-1 e NF κ B (Peake e colaboradores, 2015). A via de sinalização NF- κ B atua como integrador central de respostas ao estresse mecânico, oxidativo e inflamatório (Finsterer, 2012; Pahl, 1999).

Contudo, sua contínua ativação, bem como a produção demasiada de componentes inflamatórios, pode estimular o recrutamento de células em excesso, promovendo lesão adicional ao tecido (Urso, 2013).

Sendo assim, mecanismos de proteção contra os danos inflamatórios excessivos induzidos pelo exercício são ativados para garantir a sobrevivência celular.

Exercício físico e proteínas de choque térmico

Para neutralizar eventos e agentes nocivos, o organismo dispõe de respostas adaptativas para a máxima sobrevivência celular (Nadal e colaboradores, 2011).

As HSP são proteínas especializadas que possuem papel importante na proteção contra lesão e morte celular e regulação da homeostase proteica, por meio do remodelamento de proteínas desnaturadas (Senf e colaboradores, 2013).

A expressão da família de proteínas de 70 kDa (HSP70) é induzida por hipóxia, acidose, aumento da temperatura muscular e isquemia-reperfusão, subprodutos do exercício resistido associado a níveis elevados de estresse metabólico (Paulsen e colaboradores, 2007; Senf e colaboradores, 2013).

Entretanto, no exercício, as HSP facilitam a biogênese mitocondrial, além de regular as vias de sinalização associadas a apoptose (Mikami e colaboradores, 2004; Morton e colaboradores, 2009).

A HSP70 também está envolvida na regulação da resposta primária a uma lesão muscular (Senf e colaboradores, 2013) e à inibição da via de sinalização do NF κ B, modulando a resposta inflamatória (Shi e colaboradores, 2006).

Condições de estresse que promovam a instabilidade e a desnaturação de proteínas liberam o HSF-1 (Nadal e colaboradores, 2011; Paulsen e colaboradores, 2007), cuja atividade está associada à expressão de HSP70 no miocárdio, músculo esquelético e em leucócitos humanos (Benjamin e Christians, 2002).

Dessa forma, o aumento da expressão de HSP na superfície de leucócitos após treinamento intenso agudo sinaliza estresse excessivo (Whitham e colaboradores, 2004).

A indução da expressão da família HSP 70 kDa tem sido investigada devido ao seu papel modulador da resposta imune inflamatória e citoproteção sob condições de estresse (Urso, 2013).

Nesse sentido, observa-se o efeito da glutamina como potencial elemento terapêutico. A glutamina melhora a expressão de HSP70 (Kim e colaboradores, 2013; Petry e colaboradores, 2014) e atua, não apenas, como modulador da resposta de choque térmico via O-glicosilação, mas, também, como um competente indutor da expressão do HSF-1, ativando a sua transcrição (Singleton e Wischmeyer, 2008; Xue e colaboradores, 2012).

Efeito citoprotetor e anti-inflamatório da suplementação com glutamina e alanina em resposta ao exercício

A glutamina é o aminoácido mais versátil e abundante no plasma e músculo esquelético, produzida a partir do glutamato e amônia durante reação catalisada pela enzima

glutamina sintetase (Newsholme e colaboradores, 2003; Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000).

Este aminoácido é utilizado em altas taxas por leucócitos fornecendo energia para a biosíntese de nucleotídeos, é essencial para função e proliferação de células de rápida divisão como enterócitos, bem como para a atividade fagocítica de macrófagos e produção de glutathione, o antioxidante mais potente do organismo (Newsholme e colaboradores, 2003).

Além disso, este aminoácido melhora a produção de HSP e pode atenuar a ativação do NF- κ B por meio da via ubiquitina-proteassoma, conferindo proteção contra condições inflamatórias exacerbadas e morte celular por apoptose (Chen e colaboradores, 2008; Lesuer e colaboradores, 2012; McRae, 2017).

A suplementação de glutamina é uma estratégia utilizada em situações de intenso catabolismo, em que ocorre diminuição da liberação de glutamina pelo músculo esquelético e aumento da captação por outros órgãos (como os rins e fígado), tal como em exercícios prolongados e intensos, bem como na síndrome do overtraining (Gleeson, 2008).

Esta condição pode estar associada à imunodepressão, tendo em vista a menor disponibilidade deste aminoácido para o metabolismo de células do sistema imune (Aleluia e colaboradores, 2016; Newsholme e colaboradores, 2003).

Embora a suplementação com glutamina no exercício apresente benefícios, a efetividade da administração por via oral tem sido questionada, devido ao fato de, aproximadamente, 50% da glutamina ser metabolizada por células da mucosa intestinal e pelo fígado antes que a circulação periférica e o músculo esquelético sejam alcançados.

Dessa forma, a biodisponibilidade deste aminoácido às células do sistema imune também é comprometida (Rogerio e colaboradores, 2006).

Entretanto, uma alternativa para transpor a barreira intestinal tem sido a utilização de dipeptídeos de glutamina, tais como o L-alanil-L-glutamina (DIP).

Rogerio e colaboradores (2004) investigaram os efeitos da suplementação oral aguda e crônica com o DIP sobre as concentrações de glutamina no plasma e tecidos. Os resultados demonstraram que a

suplementação oral aguda com o DIP aumentou a concentração plasmática de glutamina e, a suplementação crônica promoveu aumento dos estoques muscular e hepático em ratos saudáveis.

Em 2006, investigou-se o efeito da suplementação com glutamina livre e DIP sobre as concentrações plasmáticas e teciduais de glutamina em ratos treinados, imediatamente e três horas após uma única sessão de exercício até a exaustão.

Os autores demonstraram que a suplementação crônica com DIP promoveu maior concentração de glutamina nos músculos gastrocnêmio e sóleo imediatamente após o teste de exaustão, comparada à suplementação crônica com glutamina livre (Rogerio e colaboradores, 2006).

No exercício de longa duração, a suplementação oral com o DIP ou com L-glutamina associada a L-alanina, ambas na forma livre, representam uma alternativa eficiente para o fornecimento de glutamina e glutamato ao organismo, promovendo aumento dos estoques muscular e hepático de glutathione e influenciando o estado redox celular (Cruzat e colaboradores, 2010).

A eficácia do DIP tem sido relacionada ao transportador intestinal 1 (PepT1), que facilita uma ampla absorção de dipeptídeos e tripeptídeos. O DIP também permite um fornecimento de mais moléculas de glutamina na osmolalidade fisiológica necessária para soluções orais (McCormack e colaboradores, 2015; Petry e colaboradores, 2014).

Em estudo que avaliou a reidratação com o DIP em bebida esportiva, durante uma hora de corrida com intensidade submáxima, os autores observaram um aumento no tempo de reação dos atletas aos estímulos visuais (Pruna e colaboradores, 2016).

Em outro estudo, a ingestão de DIP durante uma corrida de intensidade moderada resultou em uma significativa melhora do desempenho durante um teste subsequente de exaustão. Os autores de ambos os estudos atribuem os resultados a uma melhora na absorção intestinal de fluidos e eletrólitos e, possivelmente, no músculo esquelético ocasionando maior desempenho neuromuscular, além do possível efeito gliconeogênico da alanina poupando glicogênio muscular e retardando a fadiga (McCormack e colaboradores, 2015; Pruna e colaboradores, 2016).

Estudos realizados com modelos animais submetidos a exercício aeróbio intenso e exaustivo, ou ainda, em situações de elevado catabolismo, tais como sepse, evidenciam que a suplementação crônica com DIP ou com glutamina e alanina, nas formas livres, é eficiente para o fornecimento de glutamina ao organismo, o que pode atenuar biomarcadores de lesão e inflamação após períodos de treinamento intenso, bem como atenuar a resposta inflamatória induzida pelo exercício de longa duração (Cruzat e colaboradores, 2010; Petry e colaboradores, 2014; Rogero e colaboradores, 2004, 2006).

Em 2016, Leite e colaboradores (2016), avaliaram o efeito das suplementações com glutamina e alanina, nas formas livres ou como DIP, em ratos submetidos à exercício resistido intenso, e compararam com os efeitos da alanina livre. Os autores verificaram que os animais suplementados com L-glutamina apresentaram aumento nos níveis plasmáticos e musculares de glutamina, com redução na taxa GSSG / GSH, TBARS e CK.

A administração de L-alanina livre aumentou a concentração plasmática de glutamina e diminuiu o TBARS muscular. Os conteúdos de HSF-1 e HSP-27 foram elevados em todos os grupos suplementados. Os autores concluem que a L-glutamina suplementada com L-alanina, tanto na forma livre ou como DIP, melhora o eixo GLN-GSH e promove efeitos citoprotetores.

Raizel e colaboradores (2016), em estudo que também utilizou um protocolo de exercício resistido intenso durante oito semanas, verificaram que os níveis plasmáticos e musculares de glutamina foram restaurados em ratos que receberam suplementos contendo este aminoácido.

Adicionalmente, houve um aumento do conteúdo de HSP70 no músculo esquelético e células mononucleares do sangue periférico, consistente com a redução da ativação de NF- κ B e menor liberação de citocinas. A proteção muscular também foi indicada pela atenuação nos níveis plasmáticos de CK, LDH, TNF- α e IL-1 β , bem como um aumento na IL-6, IL-10 e MCP-1.

Assim, foi demonstrado que a suplementação oral com L-glutamina (administrado com L-alanina ou como DIP), induziu efeitos citoprotetores mediados pela HSP70 em resposta à lesão muscular e inflamação.

CONCLUSÃO

Embora os estudos sejam contraditórios quanto ao efeito da glutamina livre sobre a lesão muscular e inflamação induzidas por exercício físico intenso e prolongado ou exaustivo, devido ao elevado metabolismo intestinal e hepático e conseqüente diminuição da disponibilidade para órgãos consumidores e células do sistema imune, evidências atuais indicam que a suplementação oral com dipeptídeos de glutamina e alanina, ou ambos nas formas livres, fornece uma alternativa eficaz para o aumento da concentração plasmática e muscular de glutamina.

Dessa forma, sistemas citoprotetores, como a resposta de choque térmico, e o sistema antioxidante corporal parecem ser preservados e efetivamente ativados em resposta à lesão muscular e à inflamação induzidas por exercício resistido intenso.

REFERÊNCIAS

- 1-Aleluia, M.A.C.; Mendes, J.P.C.; Silva, A.Q.G. Efeitos da suplementação de glutamina sobre o sistema imune em atletas submetidos ao treinamento excessivo: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. Vol. 10. Num. 60. p. 619-626. 2016. Disponível em: <http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/703/590>
- 2-Brooks, K. A.; Carter, J. G. Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency. *J Nov Physiother*. Vol. 16. p. 125. 2013.
- 3-Baltusnikas, J.; Venckunas, T.; Kilikevicius, A. e colaboradores. Efflux of creatine kinase from isolated soleus muscle depends on age, sex and type of exercise in mice. *J Sports Sci Med*. Vol. 14. p. 379-385. 2015.
- 4-Benjamin, J. I.; Christians, E. Exercise, Estrogen, and Ischemic Cardioprotection by Heat Shock Protein 70. *Circ Res*. Vol. 8. p. 833-835. 2002.
- 5-Chen, G., Shi, J.; Qi, M.; Yin, H.; Hang, C. Glutamine decreases intestinal nuclear factor kappa B activity and pro-inflammatory cytokine expression after traumatic brain injury in rats. *Inflamm Res*. Vol. 57. p. 57-64. 2008.

- 6-Cooper, D. M.; Radom-Aizik, S.; Schwindt, C.; Zaldivar, F. JR. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J Appl Physiol*. Vol. 103. p. 700-709. 2007.
- 7-Cruzat, V.F.; Bittencourt, A.; Scomazzon, S.P.; Leite, J.S.; De Bittencourt, P.I.H.; Tirapegui, J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition*. Vol. 30. Num. 5. p. 602-611. 2014. DOI: 10.1016/j.nut.2013.10.019.
- 8-Cruzat, V. F.; Rogero, M. M.; Tirapegui, J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell Biochem Funct*. Vol. 28. p. 24-30. 2010.
- 9-Della Gatta, P.A.; Cameron-Smith, D.; Peake, J.M. Acute resistance exercise increases the expression of chemotactic factors within skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. Vol. 114. Num. 10. p. 2157-2167. 2014.
- 10-Finsterer, J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculo skeletal Disorders*. Vol. 13. p. 1471-2474. 2012.
- 11-Gleeson, M. Dosing and Efficacy of Glutamine Supplementation in Human Exercise and Sport Training. *The Journal of Nutrition*. Vol. 138. 2008. p. 2045S-2049S.
- 12-Kim, K. S.; Suh, G. J.; Kwon, W. Y.; Lee, H. J.; Jeong, K. Y.; Jung, S. K.; Kwak, Y. H. The effect of glutamine on cerebral ischaemic injury after cardiac arrest. In press, *Resuscitation*, 2013.
- 13-Koch, A.J. Immune Response to Resistance Exercise. *A J Lifestyle Medicine*. Vol. 4. p. 244-252. 2010.
- 14-Leite, J.S.; Raizel, R.; Hypólito, T.M.; Rosa, T.D.; Cruzat, V.F.; Tirapegui, J. L-glutamine and L-alanine supplementation increase glutamine-glutathione axis and muscle HSP-27 in rats trained using a progressive high-intensity resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. Vol. 41. Num. 8. p.842-849. 2016.
- 15-Lesuer, C.; Bôle-Feysot, C.; Bekri, S.; Husson, A.; Lavoine, A. Glutamine induces nuclear degradation of the NF-κB p65 subunit in Caco-2/TC7 cells. *Biochimie*. Vol. 94. p. 806-815. 2012.
- 16-McCormack, W.P.; Hoffman, J.R.; Pruna, G.J.; Jajtner, A.R.; Townsend, J.R.; Stout, J.R.; Fragala, M.S.; Fukuda, D.H. Effects of L-Alanyl-L-Glutamine Ingestion on One-Hour Run Performance. *J Am Coll Nutr*. Vol. 34. Num. 6. p. 488-496. 2015.
- 17-McRae, M.P. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep*. Vol. 6. Num. 5. p. 576-584. 2017.
- 18-Mikami, T.; Sumida, S.; Ishibashi, Y.; Ohta, S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of rats exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *J Appl Physiol*. Vol. 96. p. 1776-1781. 2004.
- 19-Morton, J. P.; Croft, L.; Bartlett, J. D.; Maclaren, D. P. M.; Reilly, T.; Evans, L.; McArdle, A.; Drust, B. Reduced carbohydrate availability does not modulate training-induced heat shock protein adaptations but does upregulate oxidative enzyme activity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. Vol. 106. p. 1513-1521. 2009.
- 20-Nadal, E.; Ammerer, G.; Posas, F. Controlling gene expression in response to stress. *Nat Rev Genet*. Vol. 12. p. 833-845. 2011.
- 21-Newsholme, P.; Procopio, J.; Lima, M. M. R.; Pithon-curi, T. C.; Curi, R. Glutamine and glutamate - their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct*. Vol. 21. p. 1-9. 2003.
- 22-Pahl, H. L. Activators and target genes of Rel/NF-κB transcription factors. *Oncogene*. Vol. 18. p. 6853-6866. 1999.
- 23-Paulsen, G.; Vissing, K.; Kalhovde, J. M.; Ugelstad, I.; Bayer, M. L.; Kadi, F.; Schjerling, P.; Hallén, J.; Raastad, T. Maximal eccentric exercise induces a rapid accumulation of small

- heat shock proteins on myofibrils and a delayed HSP70 response in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 2. p. 44-53. 2007.
- 24-Peake, J.M.; Della Gatta, P.; Suzuki, K. e colaboradores. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Ver*. Vol. 21. p. 8-25. 2015.
- 25-Pedersen, B. K.; Hoffman-Goetz, L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiol Ver*. Vol. 3. p. 1055-1081. 2000.
- 26-Petry, E.R.; Cruzat, V.F.; Heck, T.G.; Leite, J.S.; Homem De Bittencourt, P.I.; Tirapegui, J. Alanyl-glutamine and glutamine plus alanine supplements improve skeletal redox status in trained rats: involvement of heat shock protein pathways. *Life Sci*. Vol. 17. p. 130-136. 2014.
- 27-Pruna, G.J.; Hoffman, J.R.; McCormack, W.P.; Jajtner, A.R.; Townsend, J.R.; Bohner, J.D.; La Monica, M.B.; Wells, A.J.; Stout, J.R.; Fragala, M.S.; Fukuda, D.H. Effect of acute L-Alanyl-L-Glutamine and electrolyte ingestion on cognitive function and reaction time following endurance exercise. *Eur J Sport Sci*. Vol. 16. Num. 1. p. 72-79. 2016.
- 28-Raizel, R.; Leite, J.S.; Hypólito, T.M.; Coqueiro, A.Y.; Newsholme, P.; Cruzat, V.F.; Tirapegui, J. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of L-glutamine and L-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. *Br J Nutr*. Vol. 116. Num. 3. p. 470-479. 2016.
- 29-Rogero, M. M; Tirapegui, J.; Pedrosa, R. G; Pires, I. S. O.; Castro, I. A. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. *Nutr Res*. Vol. 24. p. 261-270. 2004.
- 30-Rogero, M. M; Tirapegui, J.; Pedrosa, R. G; Castro, I. A.; Pires, I. S. O. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*. Vol. 22. p. 564-571. 2006.
- 31-Senf, S.M. Skeletal muscle heat shock protein 70: diverse functions and therapeutic potential for wasting disorders. *Front Physiol*. Vol. 4. Num. 330. 2013.
- 32-Shi, Y.; Tu, Z.; Tang, D. e colaboradores. The inhibition of LPS-induced production of inflammatory cytokines by HSP70 involves inactivation of the NF-kappaB pathway but not the MAPK pathways. *Shock*. Vol. 26. p. 277-284. 2006.
- 33-Silva, F. O. C.; Macedo, D. V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. Vol. 13. p. 320-328. 2011.
- 34-Singleton, K. D.; Wischmeyer, P. E. Glutamine Induces Heat Shock Protein Expression Via O-Glycosylation and Phosphorylation of HSF-1 and Sp1. *J Parenter Enteral Nutr*. Vol. 32. p. 371-376. 2008.
- 35-Vella, L.; Caldow, M.K.; Larsen, A.E.; Tassoni, D.; Della Gatta, P.A.; Gran, P.; Russell, A.P.; Cameron-Smith, D. Resistance exercise increases NF-kB activity in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 15. p.667-673. 2012.
- 36-Urso, M. L. Anti-Inflammatory Interventions and Skeletal Muscle Injury: Benefit or Detriment? *In Press J Appl Physiol*. 2013.
- 37-Whitham, M.; Halson, S. L.; Lancaster, G. I.; Gleeson, M.; Jeukendrup, A. E.; Blannin, A. K. Leukocyte Heat Shock Protein Expression before and after intensified training. *Int J Sports Med*. Vol. 25. p.522-527. 2004.
- 38-Xue, H.; Slavov, D.; Wischmeyer, P. E. Glutamine-mediated Dual Regulation of Heat Shock Transcription Factor-1 Activation and Expression. *J Biol Chem*. Vol. 287. p. 40400-40413. 2012.

Recebido para publicação em 24/06/2017
Aceito em 21/08/2017