

Mariana Moraes Amaral de Almeida

Ação central do lactato no metabolismo da amônia durante o exercício

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional – UFMG
2010

Mariana Moraes Amaral de Almeida

Ação central do lactato no metabolismo da amônia durante o exercício

Trabalho de conclusão de curso apresentado à disciplina Seminário de TCC II para obtenção do título de Bacharelado em Educação Física pela Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Dr. Nilo Resende Viana Lima

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional – UFMG
2010

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO.....	7
3. MÉTODO.....	8
4. JUSTIFICATIVA.....	9
5. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
5.1. AMÔNIA E EXERCÍCIO.....	10
5.2. METEBOLISMO CENTRAL DA AMÔNIA.....	13
5.3 LACTATO COMO SUBSTRATO ENERGÉTICO PARA O SNC.....	15
5.4 AÇÃO CENTRAL DO LACTATO NO METABOLISMO DA AMÔNIA DURANTE O EXERCÍCIO.....	16
6. RESULTADO.....	20
7. DISCUSSÃO.....	25
8. CONCLUSÃO.....	28
9. REFERÊNCIAS.....	29

RESUMO

Durante a atividade física ocorre um aumento na concentração de amônia sanguínea devido ao aumento da desaminação de AMP e/ou catabolismo de aminoácidos. A amônia muscular se difunde para o sangue e pode atravessar a barreira hemato-encefálica. A amônia em altas concentrações pode ser tóxica principalmente ao sistema nervoso central (SNC) que não possui ciclo da uréia, responsável pela eliminação da mesma. No SNC desintoxicação desse metabólito é dependente da síntese de glutamato e glutamina. A hiperamôniemia está associada a diversas patologias, porém durante o exercício concentrações aumentadas desse metabólito não causam danos ao sistema, mostrando assim que existem mecanismos que mantem a homeostase da amônia mesmo em concentrações elevadas. Outro metabólito, também relacionado com o aumento de amônia durante o exercício, é o lactato que em maiores concentrações é utilizado como substrato energético para o SNC podendo contrabalancear os efeitos da hiperamônemia ao 'tamponar' o meio, a fim de diminuir a concentração de amônia no cérebro.

Palavras-chave: amônia, lactato, exercício, sistema nervoso central.

1 INTRODUÇÃO

Durante a atividade física ocorre um aumento na concentração sanguínea de amônia (NH_3) (Zhao e col., 2000; Nybo e col., 2006), devido ao aumento da desaminação de AMP e/ou catabolismo de aminoácidos (Rose e col., 2008).

O aumento da concentração de amônia muscular ocorre devido catabolismo aumentado do AMP, sob ação da enzima AMP desaminase, ocorre quando a utilização de ATP excede a síntese do mesmo (Terjung e Tullson 1992). Já o catabolismo dos aminoácidos proporciona uma fonte para suprir as demandas energéticas nos músculos em contração e essa fonte, mesmo sendo menor em relação aos outros substratos (carboidrato e ácido graxo), se tornam significativamente mais importantes com o aumento da duração e/ou intensidade do exercício (LEMON E MULLIN, 1980 E WAGENMAKERS e col., 1991).

Rowell e col. (1965) demonstraram que a concentração plasmática sistêmica de NH_3 é influenciada pela remoção da mesma no fígado e nos rins pelo ciclo da uréia, e em exercícios intermitentes em ambiente quente há acúmulo de NH_3 sistêmico (NYBO e col., 2006).

A concentração elevada de amônia (hiperamonemia) em patologias clínicas causa efeitos como alterações no ciclo sono/vigília, coordenação neuromuscular e cognição (MACHADO, 2005). Estes efeitos são observados temporariamente em indivíduos que apresentam hiperamonemia sub-clínica, ou seja, estados em que a concentração de amônia está elevada, mas que não ultrapassa aqueles valores considerados normais (50-100 mM) (FELIPO e BUTTERWORTH, 2002b). Esta alteração na concentração de amônia é similar à encontrada em exercícios extenuantes e principalmente naqueles com longa duração. Porém durante o exercício essas alterações da concentração de amônia não são capazes de desencadear danos ao organismo, isso devido à capacidade do sistema de manter a homeostase durante o exercício.

O sistema nervoso central (SNC) não possui ciclo da uréia, assim o cérebro depende da síntese de glutamina, formada pelo catabolismo de glutamato e amônia, para a remoção do excesso de amônia (SUAREZ e *col.* 2002). Secher e *col.*, (2008) demonstraram que durante o exercício prolongado ocorre um acúmulo de amônia cerebral, que atravessa a barreira hematoencefálica (PARDRIDGE, 1983), demonstrado pelo aumento da concentração da mesma no fluído cérebroespinal.

WIECHETEK e *col.* (1981) mostraram que o lactato, que apresenta sua concentração sistêmica aumentada durante o exercício, pode contrabalancear os efeitos da hiperamonemia no metabolismo energético no músculo, enquanto o acúmulo de amônia estimula a oxidação de glicose levando ao aumento das concentrações de piruvato, lactato e ATP, no SNC a liberação de neurotransmissores é alterada sob essas condições, e o lactato pode ‘tamponar’ o meio, a fim de diminuir a concentração de amônia no cérebro.

Em repouso, a captação de lactato pelo cérebro é pequena, porém sua captação aumenta em paralelo ao aumento da sua concentração arterial, como ocorre durante a atividade física, podendo em exercícios máximos alcançar valores maiores que 15 mmol/l. A diferença artério-venosa de lactato altera de acordo com a intensidade da atividade física (DALSGAARD, 2006), sendo que sua contribuição para o metabolismo cerebral aumenta concomitante ao aumento de sua concentração sistêmica.

Dessa forma esse metabólito é apresentado como importante substrato energético para os neurônios, e se encontra aumentado durante o exercício. Além disso, o lactato pode manter a homeostase da amônia no SNC durante o exercício mantendo o funcionamento adequado do sistema nervoso central e o equilíbrio no metabolismo dos neurotransmissores durante o exercício.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é revisar sobre a ação do lactato na manutenção da homeostase da amônia durante o exercício.

3 METODOS

A busca pelos artigos para a metanálise foi feita nos bancos de dados científicos Pubmed e ISI Web of Science. Os termos usados para a pesquisa foram: amônia (*ammonia*) e exercício (*exercise*). Os termos foram procurados nos campos título ou resumo, e também foram feitas operações booleanas com os termos. Os artigos foram escolhidos com base na relevância para o tema.

4 JUSTIFICATIVA

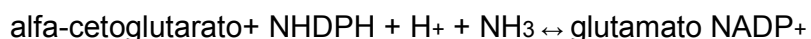
É possível estabelecer uma relação entre aumento na produção de amônia no exercício e o lactato sendo capaz de manter a homeostase desse metabólito nessa situação. A pergunta central é se o aumento de lactato, tanto no músculo quanto no SNC, é influenciada ou protege contra a hiperamônia durante a atividade física. Para isso é necessário compreender as causas e efeitos do aumento de concentração de amônia durante o exercício e quais os fatores que podem influenciar esse processo.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Amônia e Exercício

A amônia é uma molécula com várias propriedades e dependendo do pH pode ser um íon (NH_4^+), com raio iônico e propriedades similares ao K^+ , ou um gás (NH_3) com livre acesso entre as membranas celulares (FELIPO e BUTTERWORTH, 2002). Sob condições fisiológicas normais mais de 98% da amônia está na forma de (NH_4^+) e pode servir como um importante substrato para reações enzimáticas no cérebro e também é produto de outras reações. Em altas concentrações é tóxica para os neurônios e astrócitos no sistema nervoso central (SNC) (FELIPO e BUTTERWORTH, 2002). Deve haver, assim, um mecanismo metabólico pelo qual o nitrogênio é removido dos tecidos periféricos ao fígado para eliminação final como uréia, mantendo ao mesmo tempo baixas concentrações de amônia circulante (CHEMPE e HARVEY 1996).

Concentrações elevadas de amônia no sangue podem desencadear sintomas como tremores, fala arrastada e barramento da visão podendo causar ainda coma e morte. Esses efeitos da concentração aumentada de amônia podem ocorrer devido a uma alteração no equilíbrio da reação glutamato desidrogenase em direção à formação de glutamato:



Isso diminui a concentração do alfa-cetoglutarato, um intermediário essencial no Ciclo do Ácido Cítrico, resultando em uma diminuição na oxidação celular e produção de ATP. O cérebro é particularmente vulnerável à hiperamônemia porque depende do Ciclo do Ácido Cítrico para manter sua velocidade elevada de produção de energia (CHEMPE e HARVEY 1996).

Durante a atividade muscular há um aumento na produção de amônia devido ao efeito combinado tanto da desaminação das purinas nucleotídeos como o AMP quanto do catabolismo dos aminoácidos (KATZ e col. 1986; HELLSTEN e col., 1999). Dependendo do estado nutricional do indivíduo (por exemplo em jejum, ou com uma alimentação inadequada), durante exercícios prolongados, ocorre um

aumento da oxidação de aminoácidos que cedem o seu grupamento amina a um cetoácido ou glutamato gerando alanina ou glutamina (respectivamente) que são transportadas via corrente sanguínea e novamente desaminadas no fígado, onde sua cadeia lateral pode servir como agente neoglicogênico e seu grupamento amina para formação de uréia (menos tóxica ao organismo do que a amônia, para posterior excreção) (GIBALA e *col.*, 1997; GIBALA e *col.*, 1998; BLOMSTRAND e SALTIN, 1999). Assim a oxidação de aminoácidos é uma das fontes que contribuem para o aumento da concentração de amônia durante o exercício (SNOW e *col.*, 2000).

Durante exercícios de alta intensidade a utilização de ATP no músculo esquelético encontra-se aumentada, o que leva ao um acúmulo de ADP e AMP. Para evitar o acúmulo de AMP na célula, o AMP é desaminado em IMP e amônia via enzima AMP desaminase (LOWENSTEIN, 1990). A reação de desaminação do AMP é parte de um processo denominado ciclo das purinas (WILKINSON e *col.*, 2010). O Ciclo das Purinas Nucleotídeos ocorre no sarcoplasma da fibra muscular e consiste em reações catalisadas por três enzimas específicas, AMP desaminase, adenilsuccinato sintetase e adenilsuccinato liase (Figura 1).

O catabolismo de amônia é realizado pelo ciclo da uréia, sob ação da enzima glutamato desidrogenase (BACHMANN, 2002). A uréia é a principal forma de eliminação dos grupos amino derivados dos aminoácidos e corresponde por mais de 90% dos componentes nitrogenados da urina. Ela é produzida no fígado e então é transportada no sangue até os rins, para posterior excreção (CHAMPE E HARVEY, 1996). No ciclo da uréia, a amônia vai ser convertida em uréia, nas mitocôndrias dos hepatócitos, O ciclo consiste em cinco reações - duas dentro da mitocôndria, que ocorrem no fígado (predominantemente nos hepatócitos periportal) e, em menor extensão, no intestino (BACHMANN, 2002), e três no citosol. No ciclo da uréia são utilizados dois grupos amino, um do NH_4^+ , e um do aspartato, e um carbono do HCO_3^- para formar a uréia, que posteriormente será excretada na urina. Essas reações utilizam a energia de quatro ligações de fosfato (3 de ATP, que são hidrolizados a 2 ADP e 1 AMP). A molécula de ornitina é a

carregadora desses átomos de carbonos e nitrogênios (CHAMPE E HARVEY, 1996).

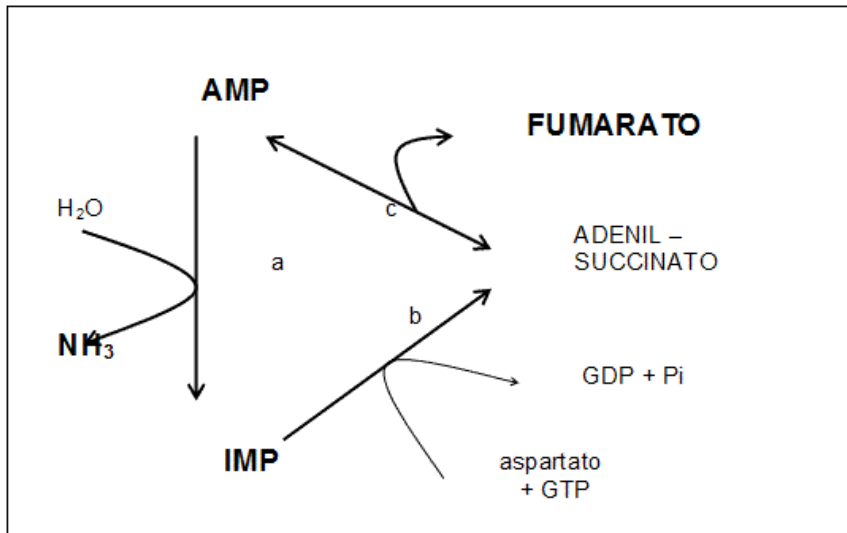


Figura 1. Ciclo da purina nucleotídeo - A primeira reação consiste (a) na hidrólise do AMP com a atuação da enzima chave AMP desaminase, resultando na formação de uma molécula de IMP e NH_3 . No segundo passo (b), o IMP intramuscular é reduzido pela combinação com aspartato para formação de adenilsuccinato. Esta reação é catalisada pela adenilsuccinato sintetase e requer uma molécula de GTP. Em seguida (c), o produto é convertido em AMP e fumarato, pela adenilsuccinato liase (LOWESTEIN, 1990).

O ciclo da urea compreende basicamente as seguintes ações: a enzima carbamoilfosfato sintetase I catalisa a condensação da amônia com bicarbonato, para formar carbamoilfosfato. O ciclo da uréia tem início, na mitocôndria onde ocorrem as duas primeiras reações já as enzimas restantes do ciclo estão localizadas no citosol (CHEMPE e HARVEY 1996), primeiramente a condensação da ornitina e do carbamoilfosfato gerando citrulina, que é transportada para fora da mitocôndria e reage com aspartato gerando argininosuccinato e fumarato. A formação da citrulina é catalisada pela transcarbamoilase, enquanto a argininosuccinato sintetase gera argininosuccinato, que sofre a ação da argininosuccinato liase e produz arginina. Finalmente a arginase transforma arginina em uréia e ornitina. Este último composto volta para a mitocôndria, dando

continuidade ao ciclo (Figura 2). Este ciclo requer quatro ATPs para excretar duas moléculas de amônia na forma de uréia (ROCHA e *col.*, 2008).

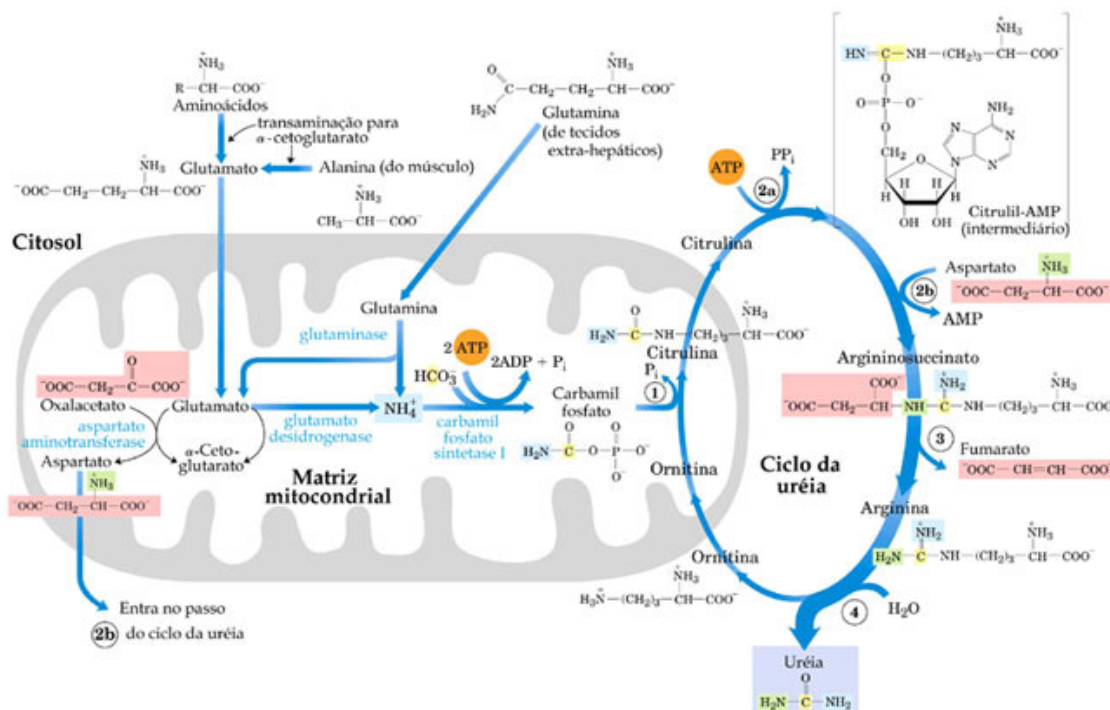


Fig.2 Ciclo da uréia e reações que levam aminoácidos para o ciclo. As enzimas catalisadoras dessas reações estão distribuídas entre a matriz mitocondrial e o citosol. Um grupamento amino entra no ciclo da uréia como carbamílo fosfato, formado na matriz; o outro entra como aspartato, formado na matriz por transaminação do oxaloacetato e glutamato, catalisado pela aspartato aminotransferase. O ciclo da uréia consiste em quatro passos: 1 Formação de citrulina a partir de ornitina e carbamílo fosfato; a citrulina passa para o citosol. 2 Formação de argininosuccinato através do intermediário citrulina-AMP. 3 – Formação de arginina a partir de argininosuccinato; essa reação libera fumarato, que entra no ciclo do ácido cítrico. 4 – Formação de uréia; essa reação também regenera ornitina (Lehninger 2004)

5.2. Metabolismo Central da Amônia

O sistema nervoso central (SNC) depende da síntese de glutamina, formada pelo catabolismo de glutamato e amônia, para a remoção do excesso de amônia. Essa reação é dependente da enzima Glutamina Sintetase, que no cérebro tem sua localização predominantemente nos astrócitos. Os astrócitos são células gliais, com formato de estrela, situados no cérebro e na medula espinhal (Figura 3). Uma das funções primárias dos astrócitos é proteger os neurônios, por exemplo,

diminuindo o excesso de amônia e glutamato, pela conversão em glutamina via glutamina sintetase (SUÁREZ e *col.*, 2002 e RAO e *col.*, 2005).

A amônia no SNC é metabolizada a partir do ciclo de glutamato/glutamina, o glutamato liberado pelos neurônios na fenda sináptica é predominantemente captado pelos astrócitos e aminado à glutamina pela enzima glutamina sintetase utilizando a amônia livre que é novamente transportada para dentro dos neurônios. Nos neurônios, pela enzima glutaminase dependente de fosfato, a glutamina é novamente convertida em glutamato (Figura 4), liberando amônia que deve ser transportada novamente aos astrócitos para sua desintoxicação (LEBON e *col.*, 2002, BAK e *col.*, 2006 e HERTZ e *col.*, 2000).

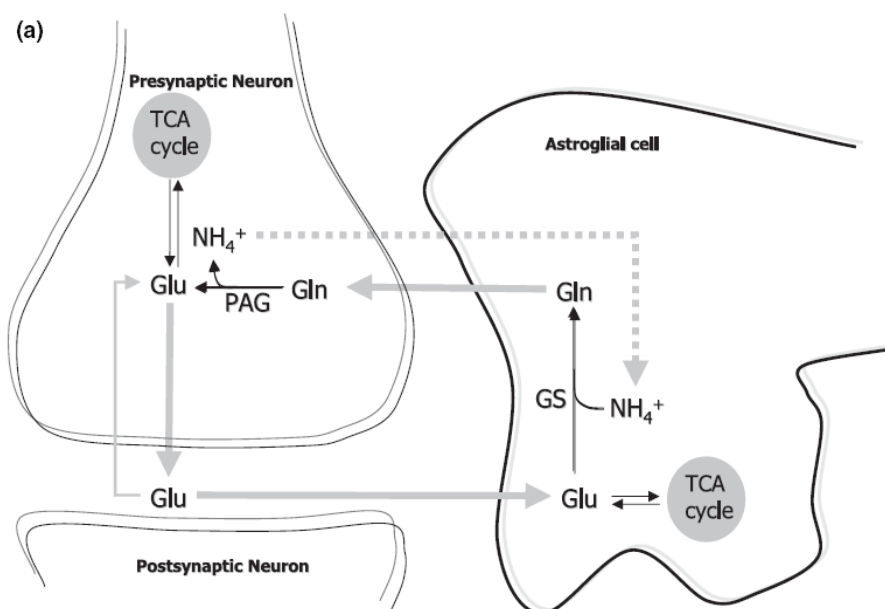


Fig. 3 Ciclo glutamina/glutamato (BAK e *col.*, 2006)

Estudos feitos com método imunohistoquímico mostraram que a expressão de glutamina sintetase no SNC é limitada quase exclusivamente aos astrócitos. Assim os astrócitos, mais do que os neurônios, mantêm a homeostase da amônia no cérebro (FELIPO e BUTTERWORTH, 2002).

Rao e *col.* (2005) mostraram que culturas neuronais puras (onde estão presentes apenas neurônios) são vulneráveis à toxicidade da amônia, enquanto que em co-culturas onde astrócitos estão presentes, os neurônios não foram afetados pela

concentração aumentada de amônia. Estes estudos sugerem que *in vivo*, os astrócitos protegem os neurônios dos efeitos tóxicos da amônia.

Secher e col. (2008) demonstraram que durante exercício prolongado ocorre captação de amônia cerebral, que atravessa a barreira hematoencefálica (PARDRIDGE, 1983), demonstrado pelo aumento da concentração da mesma no fluido cérebroespinal. Porém durante o exercício o aumento da concentração de amônia não causa os mesmos efeitos observados em doenças associadas à hiperamonemia, isso pode ser explicado pela capacidade do sistema em manter sua homeostase durante o exercício mesmo em situações onde a concentração do metabólito está aumentada, um dos mecanismos que pode estar relacionado a essa capacidade é o aumento na concentração do lactato e sua maior disponibilidade durante o exercício podendo estar associado a um sistema de tamponamento da amônia no sistema nervoso central.

5.3 Lactato como substrato energético para o SNC

No exercício intenso a amônia leva ao aumento da oxidação de glicose culminando numa maior produção de lactato muscular e ATP (ZHAO e col., 2000).

O lactato e o piruvato podem ser utilizados na produção de energia (WOOD e col., 2004). Recentemente, foi descrito que mesmo em concentrações similares de lactato e glicose a célula neuronal é capaz de utilizar lactato para produzir ATP (BOUZIER-SORE e col., 2006).

Ros e col. (2001) mostraram resultados que sugerem que o lactato, pode ser utilizado como substrato metabólico para o sistema nervoso central, reduzindo a neurotoxicidade induzida pela concentração aumentada de glutamato, medida pelo tamanho da lesão desencadeada pela injeção de glutamato. Bouzier-Sore e col., (2006) relataram que uma concentração de lactato igual a 1,1 mmol/l *in vitro* é utilizada em 46% do metabolismo oxidativo neuronal.

Durante exercício de alta intensidade pode ocorrer o aumento sistêmico tanto da concentração de lactato quanto de amônia e ambos são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BOUZIER e *col.*, 2000, JAYAKUMAR e *col.*, 1997) e alterar no metabolismo cerebral.

De acordo com o modelo de Pellerin and Magistretti, 1994, os neurônios utilizam o lactato liberado pelos astrócitos. Essa hipótese propõe que o glutamato liberado na fenda sináptica é captado pelos astrócitos ao seu redor, essa captação do glutamato é dependente Na^+ e estimula a enzima Na/K ATPase, que leva a captação de glicose pelos astrócitos. A glicose é metabolizada através da glicólise, e o lactato resultante dessa glicólise é transportado para fora do astrócito e captado novamente pelos neurônios onde será convertido em piruvato e oxidado.

5.4 Ação Central do Lactato no Metabolismo da Amônia durante o Exercício

Em estudos *in vitro*, a captação de lactato para dentro dos neurônios mostrou proteger as funções neuronais dos efeitos de incubação de 20mM de glutamato (SCHURR e *col.*, 1999).

O lactato pode contrabalancear os efeitos da hiperamonemia no metabolismo energético no músculo (WIECHETEK e *col.*, 1981). No SNC a liberação de neurotransmissores é alterada sob a condição de hiperamônemia, e lactato pode 'tamponar' o meio, a fim de diminuir a concentração de amônia no cérebro.

De acordo com Waagepetersen e *col.*, (2000) o lactato é metabolizado tanto via ciclo do ácido cítrico nos neurônios ou utilizado na síntese de alanina pela enzima alanina aminotransferase (ALAT). O glutamato é liberado pelos neurônios e captado pelos astrócitos onde a glutamina é sintetizada a partir da amônia gerada pela conversão do glutamato em α -cetoglutarato pela enzima glutamato desidrogenase (GDH). A glutamina é liberada pelos astrócitos e captada pelos neurônios em que a enzima mitocondrial glutaminase ativada por fosfato (PAG) forma amônia para a subsequente produção de glutamato. (Figura 5)

A formação de alanina, que ocorre pelo catabolismo de amônia e piruvato, leva a uma diminuição do desequilíbrio na síntese de neurotransmissores, além de poupar a utilização de glicose. Esse processo pode ser explicado pela Lançadeira de Lactato Astrócito-Neurônio proposta por Pellerin e Magistretti (1994).

De acordo com a hipótese da Lançadeira de Lactato Astrócito-Neurônio, os astrócitos são as principais células responsáveis pelo consumo de glicose no cérebro. A glicose é consumida pelos astrócitos e, do mesmo modo que ocorre no músculo, ocorre uma maior formação de lactato dependendo do fornecimento de energia. O lactato, por sua vez, é transportado para o meio extracelular e captado pelos neurônios. Visto que os neurônios não realizam gliconeogênese, o lactato é convertido em piruvato, o qual entra no ciclo do ácido cítrico para oxidação e posterior síntese de ATP (PELLERIN e MAGISTRETTI, 1994).

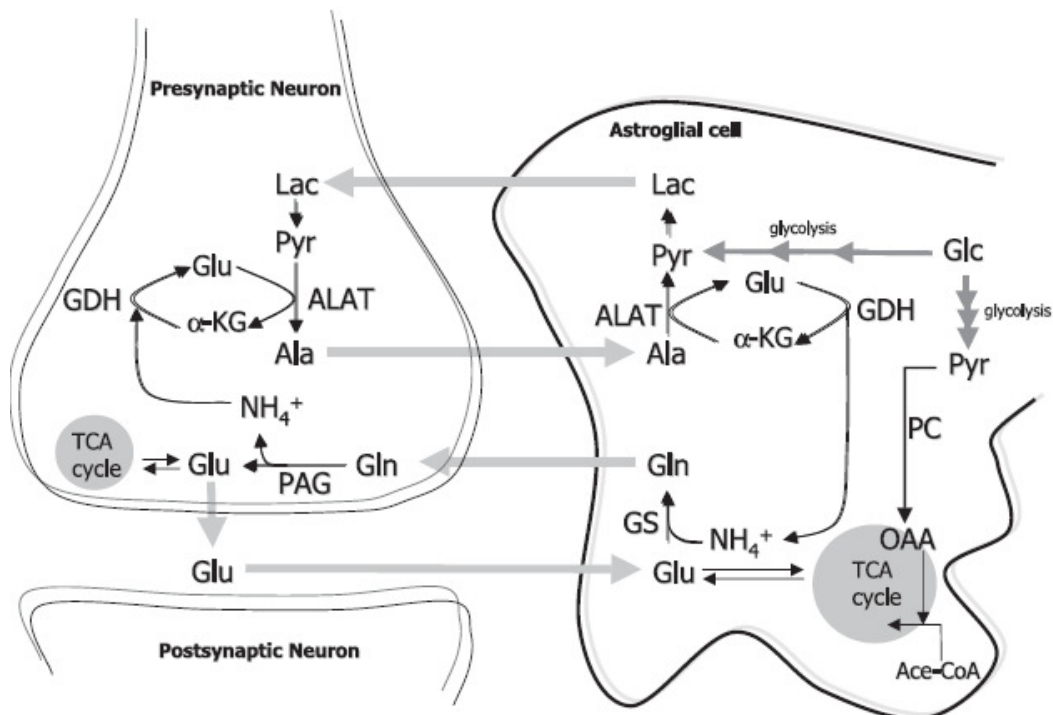


Fig.

4 Lançadeira Lactato-Alanina. (α -KG: α -cetoglutarato; ace CoA: acetil coenzyma A; ala: alanina; ALAT: alanina aminotransferase; GDH: glutamato desidrogenase; gln: glutamina; GS: glutamine sintetase; glu: glutamato; lac: lactato; LDH: lactate desidrogenase; PAG phosphate-activated glutaminase; pyr: piruvate; TCA cycle: ciclo do ácido cítrico). (Bak e col., 2006)

Dessa forma o lactato pode contrabalancear algum dos efeitos da concentração elevada de amônia sobre o metabolismo energético. Havendo oxidação do lactato pelos neurônios a glicose é poupada para os astrócitos. A manutenção do aporte energético para os astrócitos permite que estas células continuem sintetizando glutamina reduzindo a hiperamonemia e mantendo a transmissão glutamatérgica. O que pode permitir um funcionamento adequado do sistema nervoso central e, conseqüentemente, a manutenção do exercício.

In vitro, a adição 4 mmol/L de lactato, após privação de oxigênio e glicose, diminuiu o dano por morte neuronal, entretanto doses maiores 20 mmol/L são tóxicas. Neste mesmo estudo, *in vivo*, após uma pequena oclusão da artéria cerebral do rato, uma injeção intracerebroventricular (ICV) de 2 µL de 100 mmol/L lactato, imediatamente após a reperusão, levou a uma diminuição significativa da parte lesionada devido a isquemia cerebral (BERTHET e col., 2009).

O lactato é importante á função sináptica no hipocampo em ratos (SCHURR e col., 2006). Quando perfundido em combinação com o glutamato foi mostrado que o lactato contrabalanceou os efeitos da concentração elevada de glutamato, além de reduzir áreas lesionadas pela infusão do glutamato (ROS e col., 2001).

Lan e col. (2005) mostraram que a administração intracerebroventricular (ICV) de 5mM de *L-lactato* diminuiu a concentração sanguínea de glicose e insulina, quando comparada a infusões equiosmolar de seu isômero *D-lactato*, que não pode ser metabolizado.

A administração ICV de 5 mmol/l lactato, em ratos diabéticos com hiperinsulinemia, reduziu as concentrações plasmáticas de glicose, o que demonstra que o metabolismo do lactato induz respostas centrais a fim de diminuir as concentrações de glicose e atenuar os efeitos da doença (MADHU e col., 2008).

OJA e col., (1966) mostraram que as concentrações de amônia podem refletir a atividade funcional do cérebro, levando em consideração que no cérebro adulto a concentração se mantém constante em torno de 0,2 – 0,3 µM/g, e, em seres

humanos, no repouso, a concentração de amônia no fluido cérebro-espinhal apresenta valor máximo de 2mM (NYBO e *col.*, 2005).

Jayakumar e *col.*, (1997) observaram que, após injeções intraperitoneais de cloreto de amônia e acetato de amônia em diferentes concentrações 100, 200, 400 e 800 mg/kg em um volume de 0.2 ml/100 g de peso corporal, houve correlação entre as concentrações de glicose e amônia no SNC e na corrente sanguínea. Este mesmo estudo mostrou que concentrações tóxicas de amônia diminuem a utilização de glicose pelo cérebro e inibem funções motoras. Além disso, a injeção intraperitoneal de altas concentrações 400 e 800mg/kg levaram ao aumento da concentração de amônia cerebral (hiperamonemia) e causou convulsões, provavelmente devido à ativação direta de neurônios motores.

Além de sobrepor os efeitos da hiperamoniemia e suas possíveis alterações nos neurônios motores, o lactato pode ser utilizado como substrato energético ao SNC, portando a utilização do lactato no sistema nervoso central pode representar um dos mecanismos capazes de manter a homeostase da amônia durante o exercício.

6 RESULTADOS

Aumento da Concentração de Amônia Durante o Exercício em humanos

<i>Author</i>	<i>Indivíduos</i>	<i>Typo de Exercício</i>	<i>Intensidade</i>	<i>Duração</i>	<i>Suplemento</i>	<i>↑[amônia] do repouso para final do exercício</i>	<i>Local De Medição</i>	<i>Controle Temperatura</i>
Eriksson e col., 1985	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	35%, 55% e 80% Vo2 max	15 min seguidos em cada intens.	não	↑ das trocas de amônia entre o músculo da perna e a concentração sistêmica, linear com ↑ da carga de 22±2 µmol/l até pico de 84±12 µmol/l	músculo e plasma	não
Katz e col., 1986 (1)	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	50% Vo2 max por 10 min e 97% até a fadiga.	10min e até a fadiga	não	↑0,5±0.1 mmol/kg para 4.1±0,5 mmol/kg na fadiga	músculo	não
Katz e col., 1986 (2)	Homens destreinados	Exercício Isométrico Extensão de joelhos	2/3 contração voluntária max.	até a fadiga	não	↑ 1,3±0,3 mmol/kg para 3,6±0,6mmol/kg	músculo	não
Graham e col., 1990	Homens destreinados	Ergômetro Extensor de joelho dinamco (uma perna)	~139% Vo2 max	até a fadiga (~3,2min)	não	↑ de ~30 µM para ~180 µM	plasma	não
MacLean e col., 1996	Homens destreinados	Dinâmico Extensão de joelhos	64 +/- 2% da carga max	90min	BCAA	↑ 299 µmol /kg para 459 µmol /kg CS e de 429µmol /kg para 567 µmol /kg CS	plasma	não

Hellsten e col., 1999	Homens destreinados	Extensão de joelhos	Máxima	até a fadiga	não	↑0,47 para 2,55 mmol/kg	músculo	não
Snow e col., 2000	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	65% Vo2 max	120 min	carboidrato	↑ de ~25 µmol/l para ~50 µmol/l CS e ~75 µmol/l SS	músculo e plasma	não
Blomstrand e, Saltin., 2001	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	60 rpm ~118 W 75% Vo2 max	40 min	BCAA	↑ de ~50 µmol/l para ~200 µmol/l CS e SS	plasma	não
Mourtzakis e col., 2002	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	~85% Vo2max	15-min	glutamato	↑ de ~25 µM para ~65 µM CS e de ~35 µM para ~85 µM SS	plasma	não
Preen e col., 2002	Homens ativos mas não treinados	Ciclo Ergômetro	Máxima	80 min	creatina	↑ de ~25 µM para ~95 µM CS e para ~120 µM SS	plasma	Não
Esbjörnsson e col., 2004	Homens e Mulheres destreinados	Ciclo Ergômetro	Sprint máximo	30 seg	não	↑ ~25µmol/L para ~12,5µmol/L em mulheres e para ~22,5µmol/L em homens	plasma	Não
Nybo e col., 2005	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	~60% Vo2 max	3 horas	carboidrato	↑ 2µM para 5,3±1,1 µM CS de carboidrato, e 16.1±3,3 µM SS	fluido cérebro espinhal	Não

Mourtzakis e col., 2005.	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	~40% Vo ₂ max	até a fadiga 3 h 23 min – 11 min	não	↑18,3±5,0 μM para 76,0±16,0	plasma	Não
Nybo e col., 2006	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	Intermitente seguido de cinco sprints max	40 min sprints 15 seg	não	↑31±2 IM para 93±6 nos 40 min e 151±15 IM após os sprints max a 40°C	músculo	20 e 40°C
Carvalho-Peixoto e col., 2007	Atletas corredores de alto nível	<i>Corrida outdoor</i>	~17 Km/h ~60 ml/kg/min do Vo ₂	120 min	Carboidrato e glutamina	↑ ~30 μmol/L para ~40 μmol/L CS e ~60 μmol/L SS	plasma	~25 a 28°C
Calvert e col., 2008	Homens destreinados	Ciclo Ergômetro	40-45 rpm, aumentando 20W a cada minuto	Max possível	não	↑63,7±16,5 μmol/L para 106,2±30,9 μmol/L no pico do exercício.	plasma	Não
Mourtzakis e col., 2008.	Homens destreinados	Ergômetro Extensor de joelho	60 min	~70% da carga max	Infusão de glutamato	↑~34 μM para ~60 μM CS e SS – destreinados	plasma	Não
	Homens treinados 4 semanas	dinamco (uma perna)				↑~40 μM para ~68 μM SS e ~38 μM CS		

Tabela 1. Aumento da concentração de amônia Durante o exercício em humanos. CS – com suplementação, SS – sem suplementação, ↑ - aumento da concentração de amônia.

Aumento da Concentração de Amônia Durante o Exercício em Ratos

<i>Autor</i>	<i>Amostra</i>	<i>Tipo de Atividade</i>	<i>Intensidade</i>	<i>Duração</i>	<i>Suplemento</i>	$\uparrow$ [amônia]	<i>Local De Medição</i>	<i>Controle Temperatura</i>
Meyer <i>e col.</i> , 1980	Ratos Wistar	Corrida em esteira	45 m/min 60 m/min	4 min	não	~65 μ mol/g sem exercício ~116 μ mol/g a 45m/min ~135 μ mol/g a 60 m/min	músculo	não
Meneguelli <i>e col.</i> , 2003	Ratos Wistar sedentários e treinados	Natação	Carga de 9% do peso corporal acoplada a calda do animal	até a fadiga	aminoácidos	$\uparrow$ de 6,1 μ g/ml para 12,2 μ g/ml sedentários dos SS 3,8 μ g/ml para 8,5 μ g/ml sedentários CS 5,3 μ g/ml para 13,7 μ g/ml treinados SS 3,4 μ g/ml para 6,3 μ g/ml treinados CS	plasma	não
Santos <i>e col.</i> , 2009	Ratos Wistar sedentários e treinados	Natação	70-75% Vo2 max	-	não	Valores finais pós exercício ~4 μ mol/g para treinados e destreinados	músculo	não
Cruzat <i>e col.</i> , 2009	Ratos Wistar	Natação	-	2h	Dipeptídeo Glutamina + Alanina	Valores finais pós exercício ~11,76 SS ~6,94 CS dipeptídeo ~6,22 CS Glu+Ala	plasma	não

Tabela 2. Aumento da concentração de amônia Durante o exercício em ratos. CS – com suplementação, SS – sem suplementação
 $\uparrow$ - aumento da concentração de amônia.

Gráfico 1 - Concentração de amônia plasmática pré e pós-exercício sub máximo.

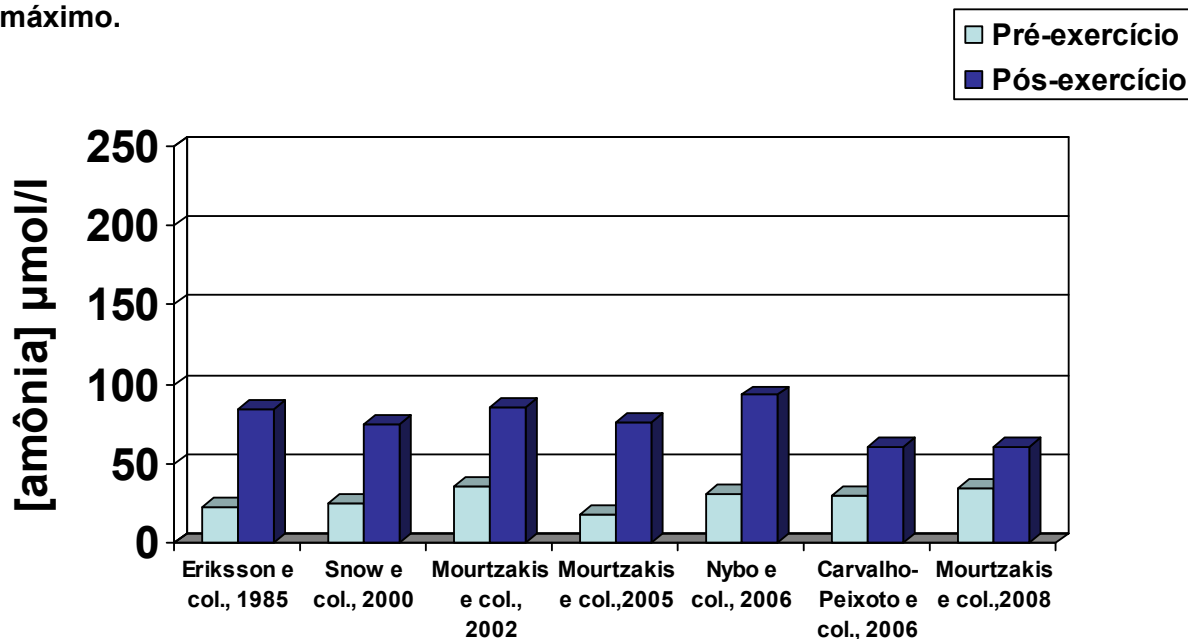
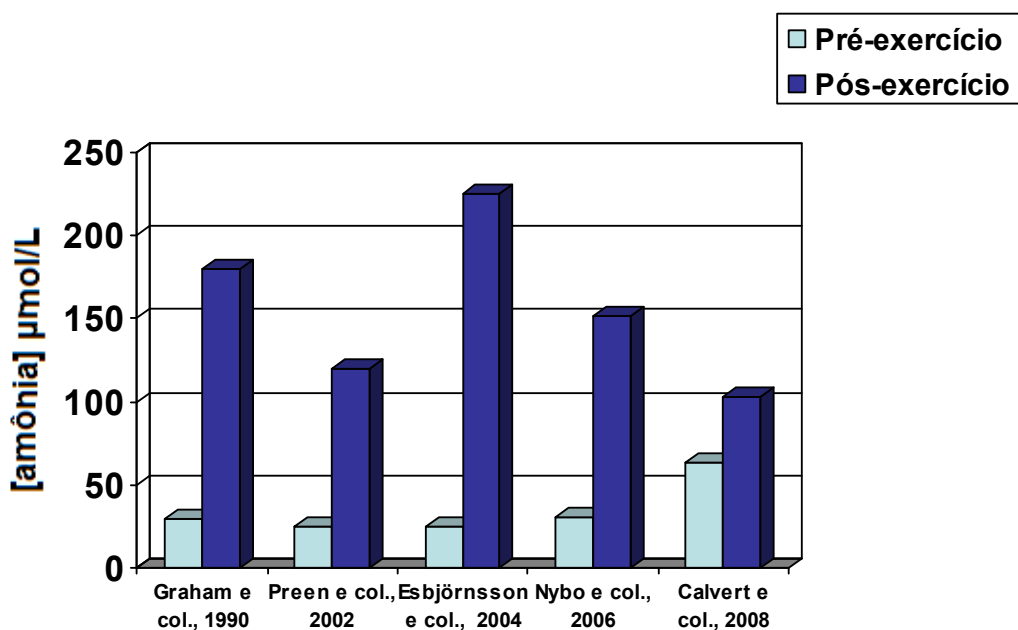


Gráfico 2 - Concentração de amônia plasmática pré e pós-exercício máximo.



7. DISCUSSÃO

É crescente o número de estudos que demonstraram aumento das concentrações de amônia com o exercício e muitos afirmam que há um menor aumento dessas concentrações com suplementação de substratos energéticos durante o exercício (Tabela 1).

Yuan e col. (2002) observaram que as concentrações de amônia e lactato aumentam paralelamente durante um exercício com aumento gradual da intensidade.

Nybo e col. (2006) mostraram que há influência do estresse térmico tanto no acúmulo de amônia em relação ao metabolismo de nucleotídeos durante um exercício intermitente. Também mostraram que a concentração plasmática de amônia aumentou de $31 \pm 2 \mu\text{M}$ no repouso para $93 \pm 6 \mu\text{M}$ aos 40 min de exercício e $151 \pm 15 \mu\text{M}$ após um sprint máximo em ambiente quente (40°C), valor 34% maior do que o grupo controle que seguiu o mesmo protocolo de exercício em ambiente termo neutro (20°C). Dessa forma o autor coloca que o exercício intermitente em ambiente quente pode levar a um maior aumento na concentração de amônia quando comparado ao mesmo exercício realizado em ambiente termo neutro.

O aumento nas concentrações plasmática, muscular e no fluido cérebro-espinhal de amônia foram menores nos minutos finais de exercício em indivíduos que realizaram exercícios de longa duração e em intensidades entre 60-65% do $\text{VO}_{2\text{max}}$ com suplementação de carboidrato, quando comparado a indivíduos que não receberam suplementação, ambos os grupos se alimentaram normalmente antes dos protocolos (SNOW e col., 2000, NYBO e col., 2005). Porém os resultados encontrados em estudos com suplementação de carboidratos devem ser analisados de forma crítica já que na sua maioria os grupos experimentais dos estudos se diferem grupo com ingestão de carboidratos, e grupo sem ingestão (em jejum). Ou seja, não se pode afirmar que o efeito encontrado foi da ingestão de carboidratos, ou simplesmente da alimentação. Não houve diferença nas concentrações de amônia plasmática e muscular entre os grupos antes de 30

minutos de exercício, isso é explicado pela menor necessidade energética durante o repouso. Porém, após os 30 primeiros minutos de exercício, há um aumento da captação de glicose pelo músculo, o que reduz a oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada, atenuando o aumento na concentração de amônia (SNOW e col., 2000).

Peixoto-Carvalho e col. (2007), em um estudo com atletas corredores encontraram resultados semelhantes ao estudo anterior, com suplementação de carboidrato e glutamina, não houve diferença na concentração de amônia nos primeiros 60 minutos de exercício em comparação ao grupo controle, mas foi menor nos minutos seguintes.

Katz e col., (1986) observaram aumento na concentração muscular de amônia durante um exercício de força isométrica máxima de extensão de joelhos, o que pode ter ocorrido devido à ativação da enzima AMP desaminase quando há uma alta depleção de ATP juntamente com diminuição da concentração de fosfocreatina.

Esbjörnsson e col. (2006) mostraram que pode ocorrer captação de amônia do sangue para o tecido adiposo abdominal subcutâneo. Esse fenômeno tem um importante papel fisiológico durante o exercício de alta intensidade quando o aumento da concentração de amônia pode atingir valores limites de tolerância para o SNC (BANISTER e CAMERON, 1990). Isso pode ocorrer já que a enzima glutamina sintetase está presente nesse tecido.

É possível concluir a partir desses dados que o tecido adiposo, assim como o músculo, pode ser responsável pela desintoxicação da amônia durante o exercício (ESBJÖRNSSON e col., 2006). Este mesmo estudo encontrou maiores aumentos na concentração de amônia em homens quando comparado a mulheres durante sprints curtos em ciclo ergômetro, porém não houve controle da intensidade do exercício e o grupo de homens alcançou maior potência durante os sprints demonstrando que o menor aumento na concentração de amônia no grupo de mulheres ocorreu devido a menores intensidades alcançadas por esse grupo.

A suplementação com glutamato causou menor aumento na concentração de amônia plasmática em exercícios de curta duração e alta intensidade quando comparado ao controle que não recebeu suplementação. Dessa forma, a disponibilidade de glutamato durante o exercício é capaz de alterar as reações de transaminação dentro do músculo ativo que resulta em um aumento da concentração de alanina e diminuição das concentrações de amônia (MOURTZAKIS e *col.*, 2002).

Em estudo feito com ratos Cruz et al. (2009) mostrou que a suplementação oral crônica com dipeptídeo ou glutamina e alanina foi capaz de diminuir o acúmulo de amônia durante o exercício.

8. CONCLUSÃO

Os dados encontrados demonstram que em diferentes formas de exercício, em diferentes intensidades e durações, tanto em humanos quanto em ratos, ocorre um aumento nas concentrações de amônia plasmática, muscular e do fluido cérebro espinhal. As concentrações plasmáticas de amônia durante exercícios de intensidade máxima em humanos alcançaram valores de até 225 $\mu\text{mol/L}$, em patologias, associadas a concentrações de amônia sistêmica elevadas, valores próximos aos encontrados causariam uma série de sintomas graves. Porém durante o exercício esses valores não foram capazes de provocar nenhum dano ao sistema, mostrando assim que durante o exercício existem mecanismos eficazes que controlam a homeostase da amônia, como o metabolismo central do lactato que pela formação de alanina “tampona” o meio em situação de hiperamonemia e também fornece energia para manutenção do metabolismo aumentado, permitindo assim que mesmo em altas concentrações do metabólito o sistema continue funcionando de maneira efetiva.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACHMANN C. Mechanisms of Hyperammonemia **Clin Chem Lab Med** 40(7):653–662, 2002.

BAK L.K., SCHOUSBOE A. AND WAAGEPETERSEN H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. **Journal of Neurochemistry**, 2006, 98, 641–653

BANISTER E.W. AND CAMERON B.J.C. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. **Int J Sports Med** 11: 129–142, 1990.

BASSINI-CAMERON A, SWEET E, BOTTINO A, BITTAR C, VEIGA C, CAMERON LC. Effect of caffeine supplementation on hematological and biochemical parameters in

elite soccer players under physical stress conditions. **Br J Sports Med**. 2007(a) 41:523–530.

BERTHET, C., LEI, H., THEVENET, J., GRUETTER, R., MAGISTRETTI, P.J., AND HIRT, L. Neuroprotective role of lactate after cerebral ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism** 29, 1780–1789, 2009.

BLOMSTRAND E, SALTIN B. Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects. **J Physiol**. 514 :293-302, 1999.

BLOMSTRAND E. AND SALTIN B. BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans **Am J Physiol Endocrinol Metab** 281: E365–E374, 2001.

BOUZIER A-K, THIAUDIERE E, BIRAN M, ROULAND R, CANIONI P, MERLE M. The Metabolism of [3-13C]Lactate in the Rat Brain Is Specific of a Pyruvate Carboxylase-Deprived Compartment. **J Neurochem** 2000; 75: 480–486.

BOUZIER-SORE A-K, VOISIN P, BOUCHAUD V, BEZANCON E, FRANCONI J-M, PELLERIN L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. **Eur J Neurosci** 2006; 24: 1687-1694.

CALVERT L.D., SINGH S.J., GREENHAFF P.L., MORGAN M.D., STEINER M.C. The plasma ammonia response to cycle exercise in COPD. **Eur Respir J**. 2008 Apr;31(4):751-8.

CAULI O., MLILI N., RODRIGO R. AND FELIPO V. Hyperammonaemia alters the mechanisms by which metabotropic glutamate receptors in nucleus accumbens modulate motor function. **Journal of Neurochemistry**, 2007, 103, 38–46

CRUZAT V. F. AND TIRAPEGUI, J. Effects of oral supplementation with glutamine and alanyl-glutamine on glutamine, glutamate, and glutathione status in trained rats and subjected to long-duration exercise **Nutrition** 25 (2009) 428–435

CARVALHO-PEIXOTO J, ROBSON CARDILO-ALVES R, CAMERON LC. Glutamine and carbohydrate supplements reduce ammonemia increase during endurance field exercise. **Appl Physiol Nutr Metab**. 2007 32: 1-5.

CHEMP P.C e HARVEY R.A. Bioquímica ilustrada/ trad. Ane Rose Bolner. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul (ARTMED), 1996. pag 242 – 247

DALSGAARD, M.K. Fuelling cerebral activity in exercising man. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 26, p. 731 – 750, 2006.

FELIPO V. BUTTERWORTH R.F. Neurobiology of ammonia. **Progress in Neurobiology** 67 (2002b) 259–279

ERIKSSON L.S., BROBERG S., BJÖRKMAN O., WAHREN J. Ammonia metabolism during exercise in man. **Clin Physiol**. 1985 Aug;5(4):325-36.

ESBJÖRNSSON, MONA, JENS BU'LOW, NORMAN B., SIMONSEN L., NOWAK J, ROOYACKERS O, KAIJSER L, AND JANSSON E. Adipose tissue extracts plasma ammonia after sprint exercise in women and men. **J Appl Physiol** 101: 1576–1580, 2006. First published November 10, 2005.

FATTOR, JILL A., BENJAMIN F. MILLER, KEVIN A. JACOBS, AND GEORGE A. BROOKS. Catecholamine response is attenuated during moderate-intensity exercise in response to the "lactate clamp." **Am J Physiol Endocrinol Metab** 288: E143–E147, 2005.

GIBALA, M. J., D. A. MACLEAN, T. E. GRAHAM, AND B. SALTIN. Anaplerotic processes in human skeletal muscle during brief dynamic exercise. **J. Physiol**. 502: 703–713, 1997.

GIBALA, M. J., D. A. MACLEAN, T. E. GRAHAM, AND B. SALTIN. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size and estimated cycle flux in human muscle during exercise. **Am. J. Physiol**. 275: E235–E242, 1998.

GRAHAM, T. E., P. K. PEDERSEN, AND B. SALTIN. Muscle and blood ammonia and lactate responses to prolonged exercise with hyperoxia. **J. Appl. Physiol**. 63(4): 1457-1462, 1987.

GRAHAM, T. E., BANGSBO J., GOLLNICK P.D., JUEL C., AND SALTIN B. Ammonia metabolism during intense dynamic exercise and recovery in humans. **Am. J. Physiol**. 259 (Endocrinol. Metab. 22): E170-E176, 1990.

HERTZ, L.; YU, A. C. H.; KALA, G.; SCHOUSBOE, A. Neuronal-astrocytic and cytosolic-mitochondrial metabolite trafficking during brain activation,

hyperammonemia and energy deprivation. **Neurochemistry International**, 37 : 83-102, 2000

HELLSTEN Y., RICHTER E. A., KIENS B. AND BANGSBO J. AMP deamination and purine exchange in human skeletal muscle during and after intense exercise **Journal of Physiology** (1999), 520.3, pp. 909—920 909

JAYAKUMAR, R., SUJATHA, R. AND PAUL, V. Effect of Ammonia on Motor Function in Adult Rats. **Brain Research Bulletin**, Vol. 43, No. 3, pp. 275–278, 1997

KATZ A., BROBERG S., SAHLIN K., WAHREN J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. **Clin Physiol**. 1986 Aug;6(4):365-79.(1)

KATZ A., SAHLIN K. AND HENRIKSSON J. Ammonia metabolism during isometric contraction in humans. **American Physiology Society** 1986. (2)

LAM, T.K., GUTIERREZ-JUAREZ, R., POCAI, A., ROSSETTI L. Regulation of blood glucose by hypothalamic pyruvate metabolism. **Science** 309:943–947, 2005

LAO M-S, TOTH D. Effects of ammonium and lactate on growth and metabolism of a recombinant chinese hamster ovary cell culture. **Biotechnol Prog** 1997; 13: 688-691.

LEBON, V.; PETERSEN, K. F.; CLINE, G. W.; SHEN, J.; MASON, G. F.; DUFOUR, S.; BEHAR, K. L.; SHULMAN, G. I.; ROTHMAN, D. L. Astroglial Contribution to Brain Energy Metabolism in Humans Revealed by ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Elucidation of the Dominant Pathway for Neurotransmitter Glutamate Repletion and Measurement of Astrocytic Oxidative Metabolism. **The Journal of Neuroscience**, 22(5) : 1523-1531, 2002.

LEMON, P.W.R., AND MULLIN, J.P. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. **J Appl Physiol** 1980.

LOWENSTEIN, J. M. The purine nucleotide cycle revised. **International Journal of Sports Medicine** 1990. 11, S37—46.

MACHADO, M. Exercício, amônia e sistema nervoso central. Envolvimento dos receptores NMDA **Revista Digital Buenos Aires** 10 -89, 2005

MACLEAN D.A., GRAHAM T.E., SALTIN B. Stimulation of muscle ammonia production during exercise following branched-chain amino acid supplementation in humans. **J Physiol**. 1996 Jun 15;493 (Pt 3):909-22.

MADHU C., LAM, C.K.L., WANG, P.Y.T. AND LAM, T.K.T. Activation of Central Lactate Metabolism Lowers Glucose Production in Uncontrolled Diabetes and Diet-Induced Insulin Resistance. **Diabetes**, vol. 57, 2008

MEYER, RONALD A., GARY A. DUDLEY, AND RONALD L. TERJUNG. Ammonia and IMP in different skeletal muscle fibers after exercise in rats. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 49(6): 1037-1041, 1980.

MENEGUELLO M. O., MENDONÇA J. R., LANCHETA JR A. H., AND COSTA ROSA L. F. B. P. Effect of arginine, ornithine and citrulline supplementation upon performance and metabolism of trained rats. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 85–91.

MOURTZAKIS, MARINA, AND TERRY E. GRAHAM. Glutamate ingestion and its effects at rest and during exercise in humans. *J Appl Physiol* 93: 1251–1259, 2002.

MOURTZAKIS, MARINA, BENGT SALTIN, TERRY GRAHAM, AND HENRIETTE PILEGAARD. Carbohydrate metabolism during prolonged exercise and recovery: interactions between pyruvate dehydrogenase, fatty acids, and amino acids. *J Appl Physiol* 100: 1822–1830, 2006. First published January 19, 2006; doi:10.1152/jappphysiol.00571.2005.—

MOURTZAKIS M, GRAHAM TE, GONZÁLEZ-ALONSO J, SALTIN B. Glutamate availability is important in intramuscular amino acid metabolism and TCA cycle intermediates but does not affect peak oxidative metabolism. *J Appl Physiol* 105: 547–554, 2008. First published May 29, 2008; doi:10.1152/jappphysiol.90394.2008

NELSON D.L. e COX M.M. Lehninger Principles of Biochemistry, , 2004, 4ed., cap. 18, fig. 10, figura traduzida para o português por Maurício C. Cabral-da-Silva, Ph.D.)

NYBO, L., NIELSEN, B., DRUST, B., RASMUSSEN, P., MOHR, M. Environmental heat stress, hyperammonemia and nucleotide metabolism during intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol* 97: 89-95, 2006.

NYBO, L., DALSGAARD, M.K., STEENBERG, A., MOLLOER, K. AND SECHER, N.H. Cerebral Ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans. *J. Physiol* 563.1 pp 285-290 2005.

OJA, S. S., BONSDORFF, H. A. R. V. E LINDROOS, O. F. C. - Ammonia Content of the Developing Rat Brain. *Nature* 212, 937-938 26, 1966

PARDRIDGE W. Brain Metabolism: A Perspective From the Blood-Brain Barrier. *American Physiological Society* 1983: 63

PELLERIN, L, MAGISTRETTI, PJ Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:10625–10629, 1994.

PÉRONNET F, BURELLE Y, MASSICOTE D, LAVOIE C, HILLAIRE-MARCEL C. Respective oxidation of ¹³C-labeled lactate and glucose ingested simultaneously during exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82(2): 440-446.

PERRIELLO G, JORDE R, NURJHAN N, STUMVOLL M, DAILEY G, JENSSEN T, BIER DM, GERICH JM. Estimation of glucose-alanine-lactate-glutamine cycles in

postabsorptive humans: role of skeletal muscle. **Am J Physiol** 1995; 269: E443-E4450.

PREEN D., DAWSON B., GOODMAN C., LAWRENCE S., BEILBY J., CHING S. Pre-exercise oral creatine ingestion does not improve prolonged intermittent sprint exercise in humans. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness** 2002; 42: 320-9

PROVENT, P., KICKLER, N., BARBIER, E. L., BERGEROT, A., FARION, R, GOURY, S., MARCAGGI, P., SEGEBARTH, C. AND COLES, J.A. The ammonium-induced increase in rat brain lactate concentration is rapid and reversible and is compatible with trafficking and signaling roles for ammonium. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism** 27, 1830–1840, 2007.

RAO K.V.R., PANICKAR K.S., JAYAKUMAR A.R. AND NORENBORG M. D. Astrocytes Protect Neurons from Ammonia Toxicity. **Neurochemical Research**, Vol. 30, No. 10, October 2005, pp. 1311–1318

ROBERGS R.A. Exercise-Induced Metabolic Acidosis: Where do the Protons come from? **Sportscience** 5(2), sportsci.org/jour/0102/rar.htm, 2001.

ROCHA C.R., GUEDES L.S., BETÂNIA M, OLIVEIRA M, MAGALHÃES N.S.S. Portal bioquímica 04. Departamento de bioquímica Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências Biológicas

ROEF MJ, DE MEER K, KALHAN SC, STRAVER H, BERGER R, REIJNGOUD DK. Gluconeogenesis in humans with induced hyperlactatemia during low-intensity exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2003; 284: E1162-E1171.

ROS, J., PECINSKA, N., ALESSANDRI, B., LANDOLT, H., FILLENZ, M. Lactate reduces glutamate-induced neurotoxicity in rat cortex. **J Neurosci Res** 66:790–794, 2001.

ROSE A.J. & RICHTER E.A. Regulatory mechanisms of skeletal muscle protein turnover during Exercise. **J Appl Physiol** 2008.

ROWELL, L.B., BLACKMON, J., MARTIN, R., MAZZERELLA, J., BRUCE, R.A. Hepatic clearance of indocyanine green in man under thermal and exercise stress. **J Appl Physiol** 20:384–394, 1965.

SANTOS R.V.T., CAPERUTO E.C., MELLO M.T., BATISTA JR M.L., E ROSA L.F.B.P.C. Effect of exercise upon glutamine synthesis and transport in skeletal muscle from rats. Original Article 2009.

SCHURR A., MILLER J.J., PAYNE R.S. AND RIGOR B.M. An Increase in Lactate Output by Brain Tissue Serves to Meet the Energy Needs of Glutamate-Activated Neurons. **The Journal of Neuroscience**, January 1, 1999, 19(1):34–39

SCHURR, A., Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate? **J Cereb Blood Flow Metab** 26:142–152, 2006.

SCHURR, A. Lactate: a major and crucial player in normal function of both muscle and brain. **J Physiol** 586.11 pp 2665–2666, 2008.

SECHER, N.H., VOGELSANG, T., SELMER, C., DANIELSEN, E.R., QUISTORFF, B., DALSGAARD. A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain. **J Physiol** 554.2 pp 571–578, 2003.

SECHER N.H., THOMAS SEIFERT, AND JOHANNES J. VAN LIESHOUT Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue **J Appl Physiol** 104: 306–314, 2008

SNOW, R.J., CAREY, M.F., STATHIS, C.G., FEBBRAIO, M.A., GREAVES, M.H. Effect of carbohydrate ingestion on ammonia metabolism during exercise in humans. **J Appl Physiol** 88:1576-1580, 2000.

SUÁREZ I., BODEGA G. AND FERNÁNDEZ B. Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia. **Neurochemistry International** 41 (2002) 123–142

TERJUNG, R.L., AND TULLSON, P.C. Ammonia metabolism during exercise. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine. Energy Metabolism in Exercise and Sport* vol. 5, 1992.

YUAN, Y. AND CHAN K.M. A longitudinal study on the ammonia threshold in junior cyclists. **Br. J. Sports Med.**;38;115-119, 2004.

ZHAO S, SNOW RJ, STATHIS CG, FEBBRAIO MA, CAREY MF. Muscle adenine nucleotide metabolism during and in recovery from maximal exercise in humans. **J Appl Physiol** 2000; 88: 1513-1519.

WAGENMAKERS, A.J.M., BECKERS, E.J., BROUNS, F., KUIPERS, H., SOETERS, P.B., VAN DER VUSSE G.J. AND SARIS, W.H.M. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 1991.

WAAGEPETERSEN H.S., SONNEWALD U., LARSSON O.M. AND SCHOUSBOE A. A Possible Role of Alanine for Ammonia Transfer Between Astrocytes and Glutamatergic Neurons **J. Neurochem.** 75, 471–479 (2000).

WIECHETEK M., BREVES G. AND HOLLER H. Effects of increased blood ammonia concentrations on the concentrations of some metabolites in rat tissues. **Quarterly Journal of Experimental Physiology** (1981) 66, 423-429

WOOD JPM, CHIDLOW G, GRAHAM M, OSBORNE NN. Energy substrate requirements of rat retinal pigmented epithelial cells in culture: relative importance

of glucose, amino acids, and monocarboxylates. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2004; 45: 1272–1280.