

**ATUAÇÕES DO ÓXIDO NÍTRICO E DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA NAS  
RESPOSTAS HEMODINÂMICAS E METABÓLICAS DO ORGANISMO  
DIANTE DA PRÁTICA DO EXERCÍCIO FÍSICO**

**Susana América Ferreira<sup>1,2,3</sup>, Roberta Peconick de Magalhães Gomes<sup>1,2</sup>,  
Ana Flávia Almeida Fonseca<sup>2,4</sup>, Antonio Coppi Navarro<sup>2</sup>**

**RESUMO**

Objetivo: Revisar sobre as possíveis atuações do óxido nítrico nas respostas hemodinâmicas e metabólicas do organismo diante da prática do exercício físico, bem como os efeitos da suplementação de L-arginina sobre estes parâmetros. O óxido nítrico produzido pelas células endoteliais possui potente ação vasodilatadora, tem um papel de grande importância no controle da agregação plaquetária, prevenindo os processos de trombozes e doenças atero-trombóticas, além disso, ele equilibra a relação ventilação-perfusão na circulação pulmonar, é tido também como um sinalizador intracelular na regulação do metabolismo oxidativo, além ser um regulador da angiogênese no músculo esquelético. Além da probabilidade do aumento da capacidade aeróbica em exercícios submáximos, a suplementação com L-arginina tem sido testada em exercícios de caráter anaeróbico com intuito de reduzir acúmulos metabólitos que diminuem e/ou induzem a fadiga durante o exercício. No entanto, os maiores benefícios da suplementação com L-arginina têm sido relatados em condições de hipercolesterolemia e doenças coronárias. Conclusão: Ainda existem certas dificuldades quanto a possíveis conclusões devido aos diferentes protocolos experimentais utilizados, às diferentes doses orais de L-arginina administradas e à falta de maior rigidez no controle de variáveis supostamente envolvidas nas pesquisas.

**Palavras-Chave:** Óxido nítrico, L-arginina, Suplementação, Exercício.

1- Bacharel e Licenciada em Educação Física - UFV

2 - Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu da Universidade Gama Filho - Fisiologia do Exercício: Prescrição do Exercício.

3 - Programa Associado de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Educação Física-UFV/UFJF, Brasil.

**ABSTRACT**

Performances of the nitric oxide and supplementation of l-arginine on hemodynamic responses and metabolism of body given the practice of physical exercise

Objective: To review on the possible actions of nitric oxide on hemodynamic and metabolic responses of the body before the practice of physical exercise, as well as the effects of L-arginine supplementation on these parameters. Literature Review: The nitric oxide produced by endothelial cells have potent vasodilator action, has an important role in the control of platelet aggregation, preventing the processes of thrombosis and atero-thrombotic diseases, in addition, it balances the relationship ventilation-perfusion in circulation lung, it is also taken as a flag in the regulation of intracellular oxidative metabolism, besides being a regulator of angiogenesis in skeletal muscle. In addition to the likelihood of increased aerobic capacity in submaximal exercise, supplementation with L-arginine has been tested in exercises in character with anaerobic order to reduce accumulations metabolites that reduce and / or to induce fatigue during exercise. However, the greatest benefits of supplementation with L-arginine has been reported in conditions of hypercholesterolemia and coronary diseases. Conclusion: Although there are certain difficulties to possible conclusions due to the different experimental protocols used, the various oral doses of L-arginine given and the lack of greater stiffness in the control of variables allegedly involved in searches.

**Key words:** Nitric oxide, L-arginine, Supplementation, Exercise.

Endereço para correspondência:

Email: [susanaferreira1@yahoo.com.br](mailto:susanaferreira1@yahoo.com.br)

4 - Bacharel e Licenciada em Educação Física – UNILESTE-MG

### INTRODUÇÃO

O uso de recursos ergogênicos por toda população esportiva é cada vez maior, incluindo não só atletas, mas também todos os praticantes de exercício físico, com objetivo de melhorar a performance e a estética corporal. Neste sentido, encontram-se disponíveis no mercado os mais variados tipos de suplementos, sendo que as informações contidas em seus rótulos levam muitos de seus consumidores a crerem indubitavelmente em seus benefícios. Porém em sua grande maioria, tais produtos não fazem uma possível distinção entre gênero, idade e etnia do grupo populacional que melhor se beneficiaria de seu consumo e, principalmente, não possuem um minucioso embasamento científico que confirme tais benefícios.

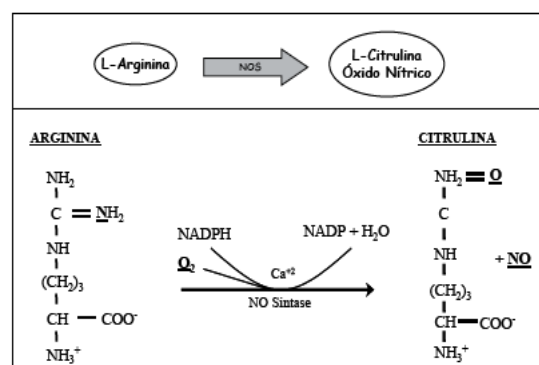
O Óxido Nítrico (NO) e a L-arginina (precursora do NO) vêm sendo utilizados como recursos ergogênicos no meio esportivo tanto no treinamento de endurance quanto de força com o intuito de melhorarem a capacidade aeróbica, reduzirem a fadiga e proporcionarem hipertrofia muscular. As propagandas atribuem efeitos extraordinários ao uso desses suplementos tais como: efeito de "Bombeado permanente" (após 5-7 dias de uso) que consiste numa volumização do músculo que literalmente não desaparece. Ao contrário da volumização induzida pelo exercício que rapidamente desaparece, o "bombeado permanente" é virtualmente perpétuo; maior velocidade nas contrações musculares; aumento da força de contração muscular e da carga de treinamento; maior resistência e disposição para os treinamentos; rápida e completa recuperação muscular após treinamento; natural e sem efeitos colaterais.

Em geral, a administração desses suplementos é feita de forma oral através de comprimido ou líquido e a dose recomendada varia muito entre os fabricantes. Muitos dos produtos afirmam não haver um guia definitivo de quanto à quantidade de NO que deverá ser tomado, sendo que as empresas de suplementos recomendam algo em torno de 3-9 gramas de NO diariamente, preferencialmente antes e depois de treinar. Em relação à L-arginina a dose recomendada varia em torno de 1500 a 5000 mg/dia (geralmente divididos em 3 a 4 comprimidos ao dia).

Desta forma, buscou-se neste trabalho, revisar sobre as possíveis atuações do NO nas respostas hemodinâmicas e metabólicas diante da prática do exercício físico, bem como os efeitos da suplementação de L-arginina sobre estes parâmetros.

### SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO

O NO é uma molécula gasosa que modula a neurotransmissão, o metabolismo de glicose, o tônus vascular e a função muscular em geral (Ito, 2005). Ele é formado a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima sintase do óxido nítrico (NOS), gerando concentrações equimolares de L-citrulina conforme ilustrado na figura 1 (Zago e Zanesco, 2006).



**Figura 1** - Esquema ilustrativo da formação do óxido nítrico a partir o metabolismo da Arginina pela ativação da enzima Óxido Nítrico Sintase (adaptado de Lehninger, 2002) (Zago e Zanesco, 2006).

A ativação da NOS e a conseqüente síntese de NO pelas células endoteliais ocorre a partir de estímulos que podem ser químicos ou físicos. Os estímulos químicos são originados da interação de agonistas endógenos/exógenos com receptores específicos presentes nas células endoteliais, como, por exemplo, a acetilcolina, o ATP, e a bradicinina. A interação agonista-receptor, na célula endotelial, promove a formação de inositol trifosfato (IP3) que, por sua vez, induz a liberação de íons Ca<sup>2+</sup> do retículo endoplasmático, eleva os níveis de Ca<sup>2+</sup> intracelular, formando o complexo cálcio-calmodulina ativando a enzima NOS que irá atuar na L-arginina, gerando a formação do NO pelo endotélio.

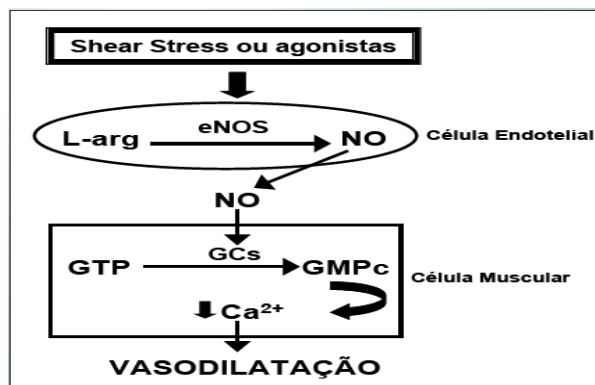
O estímulo físico é feito pela força que o sangue exerce sobre a parede das artérias, denominada força de cisalhamento, ou *shear stress*. O mecanismo pelo qual o *shear stress* promove a formação de NO ainda não está completamente esclarecido. Sabe-se que as células endoteliais possuem mecanorreceptores, que podem ativar diretamente as proteínas G, os canais iônicos e as enzimas do grupo das proteínas quinases e fosfatases que vão promover a formação de segundos mensageiros, desencadeando uma série de reações químicas, que envolvem a participação dos íons cálcio, até a vasodilatação propriamente dita.

Uma vez liberado, o NO difunde-se rapidamente da célula geradora para a célula-alvo ou, mais particularmente, das células endoteliais para a musculatura lisa do vaso sanguíneo. Na célula muscular lisa, o NO irá ativar uma enzima catalítica, a guanilato ciclase solúvel (GCs) que por sua vez irá formar o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), a partir da quebra do trifosfato de guanosina (GTP). A formação do GMPc promove a ativação da bomba de cálcio dentro da célula muscular lisa, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular que promoverá a redução do tônus vascular.

Conforme se pode observar na figura 2, os íons  $Ca^{2+}$  desempenham importante papel no controle do tônus vascular. Como a musculatura lisa não possui a troponina, proteína reguladora presente no músculo esquelético, que é ativada pelos íons  $Ca^{2+}$  para promover a contração muscular, a contração da musculatura lisa ocorre devido à combinação entre o cálcio e a calmodulina. Essa combinação ativa uma enzima fosforilativa, a miosina quinase, que tem a função de fosforilar as cadeias leves da miosina, adquirindo a capacidade de se fixar ao filamento de actina e realizar a contração muscular. Dessa forma, a diminuição da concentração de  $Ca^{2+}$  impediria a combinação cálcio/calmodulina, gerando um relaxamento da musculatura lisa vascular e a conseqüente vasodilatação (Zago e Zanesco, 2006).

Quando diluído, o NO tem uma meia vida de menos de 10 segundos devido à sua rápida oxidação a nitrito e nitrato, fazendo com que a demonstração da produção de NO seja ainda difícil, sendo sempre feita de maneira indireta através da mensuração da concentração de nitrito e nitrato como prova de

sua produção. O NO liga-se à hemoglobina e outras proteínas que contêm o núcleo heme levando ao término de sua atividade biológica (Flora Filho e Zilberstein, 2000).



**Figura 2** - Esquema ilustrativo da síntese, liberação e ação do NO e o papel da eNOS na sua produção (Zago e Zanesco, 2006).

As três principais NOS encontradas no organismo humano são as nNOS (*neuronal NO synthase*) encontradas no cérebro, medula espinhal, sistema nervoso periférico e também no músculo esquelético, iNOS (*macrophage or inducible NO synthase*) induzidas nos macrófagos, nos condrócitos, fibroblastos, hepatócitos e células epiteliais e as eNOS (*endothelial constitutive NO synthase*) encontradas não somente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, mas também no epitélio de vários tecidos como a árvore bronquial e nos neurônios cerebrais potencializando o aprendizado e a memória (Snyder, 1995; Manukhina e colaboradores, 2006).

A nNOS e a eNOS são enzimas de expressão constitutiva, cuja atividade depende do complexo  $Ca^{2+}$ /calmodulina, enquanto a iNOS é uma isoforma induzível por citocinas e endotoxinas bacterianas e cuja atividade independe de  $Ca^{2+}$  (Ito, 2005; Smith e colaboradores, 2002).

Substâncias análogas à L-arginina, tais como a L-nitro-arginina (L-NA), N $\omega$ -amino-L-arginina (L-NAA), N $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), N-iminoetil-L-ornitina (L-NIO) e NGmonometil-L-arginina (L-NMMA) inibem a atividade de NOS, tanto in vitro como in vivo, embora existam diferenças na especificidade e potência. Entre os inibidores disponíveis, o L-NMMA e o L-NAME são ativos por via oral, destacando-se o L-NAME, devido à potente

ação inibidora não-específica sobre a NOS (Ito, 2005).

A administração aguda de L-NAME em diversas espécies animais pode resultar, entre outros fatores, em hipertensão arterial acompanhada por aumento de resistência vascular sistêmica, bradicardia e redução do débito cardíaco, efeitos estes que podem ser revertidos pela administração de L-arginina (Ito, 2005).

### **NO E O SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Estudos experimentais sugerem que o NO atua como um neuromodulador não somente dentro do sistema nervoso central (SNC), mas também dentro de vias autonômicas periféricas, controlando a função cardíaca ao provocar um aumento efetivo no controle parassimpático e uma inibição do controle simpático da frequência cardíaca (Peixoto, 2006).

No sistema cardiovascular, o NO produzido pelas células endoteliais possui potente ação vasodilatadora podendo proteger o miocárdio pelo aumento da circulação coronária, mantendo a função do endotélio, preservando a sensibilidade ao cálcio e sua função contrátil sem aumentar a demanda energética, e reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Porém, a importância relativa deste mecanismo protetor ainda não está completamente esclarecida (Manukhina e colaboradores, 2006). Acredita-se que, pelo fato da formação de NO levar a estimulação da guanilato-ciclase, a qual, por sua vez, induz a um aumento no conteúdo de GMPc intra-celular ativando a proteína quinase G (PKG), esta pode exercer uma ação fosforilante sobre canais de potássio ATP sensíveis mitocondriais, tornando-os mais permeáveis, aumentando a capacidade das mitocôndrias em suportar um ambiente hipóxico. Uma vez que as mitocôndrias são responsáveis pela síntese de ATP e manutenção da homeostase de Cálcio, com a abertura desses canais ocorre uma compensação do potencial da membrana mitocondrial, contribuindo para a cardioproteção (Peixoto, 2006).

O NO também desempenha um papel de grande importância no controle da agregação plaquetária, impedindo a formação de trombos e, conseqüentemente, prevenindo os processos de tromboses e doenças atero-

trombóticas. Além disso, o NO por ser um potente vasodilatador exerce um papel extremamente relevante no controle da pressão arterial (Zago e Zanescio, 2006).

### **NO E O SISTEMA BRONCO-PULMONAR**

No sistema bronco-pulmonar, o NO-mensageiro produzido a partir da eNOS é responsável pela homeostase das vias aéreas. O NO mantém o calibre brônquico e regula a frequência dos movimentos ciliares; na circulação pulmonar, o NO equilibra a relação ventilação-perfusão (Flora Filho e Zilberstein, 2000).

### **NO, O SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO**

A prática regular de exercício físico está associada com a capacidade antiaterogênica e vasodilatadora sendo que processo ocorre em parte devido a regulação da função endotelial. Em resposta ao exercício agudo, inúmeros fenômenos interagem com intuito de aumentar o fluxo sanguíneo para os músculos ativos em cerca de 50 a 100 vezes, sendo que o fenômeno da vasodilatação se estende desde os microvasos até as grandes artérias (Maiorana e colaboradores, 2003).

Sun e colaboradores (1994) analisaram o efeito do exercício intensidade moderada por um curto período de tempo (4 semanas) sobre o controle do endotélio na musculatura lisa de arteríolas em ratos. Estes autores observaram um aumento da síntese endotelial de NO nas arteríolas do músculo esquelético e um aumento da resposta vasodilatadora da acetilcolina e da L-arginina.

McAllister e Laughlin (1997) observaram um aumento da vasodilatação dependente do endotélio nas artérias femoral e braquial de porcos que correram durante 7 dias consecutivos. Estes mesmos autores afirmam que os efeitos de longos períodos de treinamento sobre os vasos sanguíneos do músculo esquelético são semelhantes ao da circulação coronária, onde a vasodilatação aguda dependente do endotélio não é modificada após este período. Um exemplo disso encontra-se no estudo de McAllister e colaboradores (1996) onde analisaram os efeitos do treinamento de corrida de 16-20 semanas sobre a vasodilatação das artérias femoral, braquial, renal e hepática em porcos.



Os pesquisadores observaram que, entre o grupo exercitado e sedentário, não houve diferença na resposta dos agentes vasodilatadores e vasoconstritores nas artérias dos músculos ativos (braquial e femoral) e na artéria hepática em função do treinamento. Neste caso, adaptações estruturais poderão ocorrer, minimizando ou mesmo eliminando a necessidade do aumento da vasodilatação dependente do endotélio (McCallister e Laughlin, 1997). Essa modificação estrutural como um possível mecanismo decorrente do efeito crônico do exercício seria um aumento do diâmetro do lúmen arterial, sendo que tanto o NO quanto outros agentes mediadores induzem a estas mudanças estruturais nos vasos sanguíneos (Maiorana e colaboradores, 2003). O músculo esquelético é a maior fonte de NO em mamíferos e expressa todas as três isoformas (NOS). O NO exerce um importante papel sinalizador intracelular no mecanismo de regulação do metabolismo oxidativo como a regulação da respiração mitocondrial, além ser um regulador da angiogênese (Gavin e colaboradores, 2000; Momken e colaboradores, 2002; Hellsten e colaboradores, 2007).

Acredita-se que a L-arginina após penetrar o músculo esquelético, converte-se em NO e L-citrulina pela nNOS (McConnell e colaboradores, 2006), sendo que, além dos papéis citados acima, o NO produzido está envolvido na regulação da contratilidade, homeostasia da glicose e fluxo sanguíneo neste tipo de músculo (Ito, 2005).

### **As NOS e o metabolismo energético do músculo esquelético**

A isoforma nNOS é a mais abundante estando associada ao sarcolema, já a isoforma eNOS é expressada em uma menor quantidade no músculo esquelético onde está associada com mitocôndrias (Ito, 2005). Neste, ambas sofrem regulação para cima com a prática de exercício físico ou estimulação elétrica (Smith e colaboradores, 2002).

A atividade da isoforma induzível (iNOS) varia nos músculos esqueléticos, dependendo do estágio da doença ou espécies animais investigadas, tornando-se grandemente aumentada em células musculares esqueléticas de pacientes com falência cardíaca crônica ou com miopatias inflamatórias autoimunes e em animais ou cultura de células musculares esqueléticas,

após exposição ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), ou à citocinas inflamatórias (Ito, 2005).

Segundo Momken e colaboradores (2002), as eNOS controlam o suprimento sanguíneo nos tecidos periféricos através da modulação da angiogênese, sendo que, reduções na expressão de eNOS pode resultar em reduções na produção de NO e conseqüentemente diminuição da circulação sanguínea podendo causar efeitos deletérios na capacidade oxidativa muscular bem como na atividade das enzimas relacionadas nesse processo. Além disso, a capilarização tecidual também pode regular o metabolismo energético muscular sendo que o aumento desta é considerado um importante fator contribuinte para o aumento da atividade enzimática mitocondrial.

Estes mesmos autores, utilizando ratos com deficiência de eNOS, analisaram o papel destas enzimas na regulação do metabolismo energético tanto na respiração mitocondrial quanto no perfil enzimático, no músculo cardíaco, no sóleo que possui maior capacidade oxidativa e no gastrocnêmio com maior capacidade glicolítica anaeróbica.

Observaram que no músculo sóleo, a ausência de eNOS diminuiu acentuadamente a respiração mitocondrial basal e a respiração máxima além da redução da atividade total de creatina quinase, citrato sintase, adenilato quinase, gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase e da piruvato quinase, requerendo uma maior produção de energia via sistema anaeróbico, não havendo diferença nesses parâmetros no músculo cardíaco e gastrocnêmio comparado aos respectivos grupos controle. Parece que a remoção do gene da eNOS não altera a expressão das nNOS nos músculos de fibras de contração rápida. Portanto, o NO derivado da eNOS é um regulador do metabolismo energético das fibras de contração lenta do músculo esquelético.

A expressão de eNOS no músculo de contração rápida pode chegar a ser de apenas 40% comparada ao músculo sóleo, ao passo que as nNOS são muito mais abundantes naquele tipo de músculo. Além disso, mecanismos de regulação da circulação sanguínea podem ser diferentes em músculos com predominância oxidativa ou com maior capacidade glicolítica anaeróbica, sendo que o aumento do fluxo sanguíneo é proporcional ao percentual de fibras musculares de caráter

oxidativo, ou seja, de contração lenta (Momken e colaboradores, 2002).

As eNOS também parecem estar envolvidas na regulação da morte celular programada, inibindo a apoptose celular e conseqüente perda de massa muscular, sendo mais proeminente no músculo com prevalência fibras de contração lenta (Momken e colaboradores, 2002).

Segundo Maxwell e colaboradores (2001), estudos sugerem que o NO derivado do endotélio está envolvido em exercícios de baixa intensidade, mas não de alta intensidade e prolongado. De acordo com estes mesmos autores o exercício prolongado e intenso pode diminuir a capacidade da óxido nítrico sintase (NOS) limitando o pico de oxigênio e a capacidade aeróbica. Os possíveis mecanismos poderiam ser um ou mais dos propostos em doenças cardiovasculares (produção de inibidores endógenos de NOS, aumento da geração de superóxido ou depleção de L-arginina na região das NOS).

Neste sentido, o exercício de baixa a moderada intensidade, tanto agudo quanto o crônico, por induzir o aumento do conteúdo muscular de eNOS mRNA, aumentando a expressão e atividade das eNOS no músculo esquelético e conseqüentemente a síntese de NO, pode regular o metabolismo energético elevando a capacidade do músculo de gerar energia via sistema oxidativo e conservar a massa muscular principalmente no músculo com predominância oxidativa (Momken e colaboradores, 2002; Hellsten e colaboradores, 2007; Maxwell e colaboradores, (2001).

Em roedores, as nNOS são predominantemente encontradas nas fibras musculares do tipo II, já em humanos, as nNOS são distribuídas de forma mais homogênea entre as fibras do tipo I e II (Kingwell, 2000).

Com relação à atividade das nNOS, supõe-se que esta aumenta em decorrência da atividade mecânica e induz a adição de novos sarcômeros às fibras musculares, o que é importante na função e desenvolvimento do músculo normal, como também é necessária no crescimento em comprimento longitudinal do músculo, além de influenciar positivamente as propriedades de força e velocidade do mesmo (Ito, 2005; McConell e colaboradores, 2006). Em contrapartida, referindo-se às propriedades de força do músculo esquelético,

segundo Kingwell (2000), além da formação endógena de NO promover a formação do (GMPc), diminuindo as concentrações de cálcio intracelular, o NO também pode modular a função contrátil inibindo a abertura dos canais de cálcio do retículo sarcoplasmático podendo diminuir a força submáxima do músculo esquelético. No entanto, maiores estudos a cerca desses efeitos opostos do NO sobre a força de contração do músculo esquelético devem ser realizados para possíveis esclarecimentos dessas hipóteses.

### **Administração de L-NAME e hipertrofia do músculo esquelético**

A administração de L-NAME pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático, sendo que este e/ou outros efeitos mediados centralmente poderiam influenciar a resposta hipertrofica do músculo esquelético. Por exemplo, o bloqueio de efeitos centrais das NOS pode afetar o controle autonômico do fluxo sanguíneo regional e influenciar a produção de fatores de crescimento, como hormônio de crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina 1 e a insulina (Smith e colaboradores, 2001). Tais pesquisadores, com intuito de investigar a necessidade do NO na promoção de hipertrofia e na transição do tipo de fibra sobre uma sobrecarga no músculo esquelético de ratos, utilizaram um inibidor da síntese de NO (L-NAME). Os autores encontraram que, embora a sobrecarga tenha induzido hipertrofia na musculatura plantar no grupo controle (+76%) e L-NAME (+39%), a média da taxa músculo plantar/massa corporal, foi menor no grupo L-NAME. A sobrecarga também revelou aumento na área de secção transversa para todos os tipos de fibra (I, IIA e IIB) no grupo controle, enquanto o grupo L-NAME com sobrecarga obteve aumento somente nas fibras tipo I e IIB. Os dados sugerem que o NO exerce um papel na hipertrofia e na transição de tipo de fibras no músculo esquelético induzido por sobrecarga, talvez por influenciar a adição de sarcômeros e a regulação de genes, sendo que as nNOS parecem ser as principais responsáveis pela indução da adição de sarcômeros. Segundo os pesquisadores, outra probabilidade da ocorrência de menor hipertrofia do grupo L-NAME com sobrecarga seria a redução da liberação de insulina pela L-NAME, o que poderia interferir a hipertrofia do músculo

esquelético, uma vez que a insulina estimula o crescimento protéico e inibe o aumento da degradação protéica durante o exercício.

Também seria possível que a L-NAME pode enfraquecer o aumento da produção de fatores de crescimento induzido pela sobrecarga. Porém, os autores não mensuraram os níveis circulantes de insulina e outros fatores de crescimento, não podendo, portanto, determinar a contribuição deste mecanismo atribuído à L-NAME.

### **SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA**

A arginina é considerada um aminoácido essencial, uma vez que pode ser produzida em nosso organismo. Entretanto sua utilização vem ocorrendo há muito tempo e mais recentemente por ser um aminoácido utilizado como substrato para a produção de NO pelas NOS.

#### **Utilização de L-arginina como possibilidade terapêutica**

A suplementação com L-arginina pode ser utilizada a fim aumentar a produção de NO induzindo uma melhora aguda da pressão arterial pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, na prevenção de risco cardiovascular em pacientes pós-infarto ou hipertensos bem como nos processos de reabilitação cardíaca. No entanto, estudos de longo prazo se fazem necessários para a confirmação desta hipótese (Ramos e colaboradores, 2006; Brunini e colaboradores, 2006).

De acordo com Ramos e colaboradores (2006) tem sido relatado, tanto em animais quanto em humanos, que a infusão de L-arginina induz melhora significativa na vasodilatação dependente de endotélio, em condições de hipercolesterolemia, sugerindo que a diminuição da disponibilidade do substrato pode ser responsável pela responsividade vascular diminuída, que é observada nestas condições.

#### **Utilização de L-arginina como recurso ergogênico**

A suplementação com L-arginina no meio esportivo vem sido realizada por ser precursora do NO, com o intuito de auxiliar sua

formação e conseqüentemente melhorar o condicionamento físico, aumentando a capacidade aeróbica e contribuindo para o retardo da fadiga.

Neste sentido, Hambrecht e colaboradores (2000) analisaram o efeito da associação do exercício físico submáximo diariamente com suplementação oral de L-arginina na dose de 8g diários sobre o diâmetro da artéria radial em pacientes com doenças cardíacas crônicas e chegaram à conclusão de que tanto o exercício físico regular como a utilização da L-arginina melhoram as propriedades vasodilatadoras do endotélio sendo que uma melhor resposta foi encontrada na associação de ambas as intervenções.

Segundo McConell e colaboradores (2006), a infusão aguda de L-arginina, embora possa aumentar a vasodilatação dependente de endotélio, parece não ter efeitos no  $VO_{2máx}$  durante o exercício em todos os estudos com humanos, inclusive em pacientes com doença cardíaca e hipercolesterolêmicos. Já em relação à suplementação oral crônica com L-arginina em humanos, embora os resultados ainda sejam controversos, parece haver um aumento do  $VO_{2máx}$  durante o exercício em pacientes com doenças coronárias, não exercendo o mesmo efeito em indivíduos saudáveis.

No entanto, apesar de os maiores benefícios da suplementação com L-arginina tenham sido relatados em condições de hipercolesterolemia e doenças coronárias, Maxwell e colaboradores (2001) utilizando ratos normocolesterolêmicos e hipercolesterolêmicos, investigaram os efeitos da suplementação de L-arginina sobre a capacidade aeróbica utilizando exercício em esteira iniciado com 10m/min com incremento de 1m/min até a exaustão, particularmente em condições onde a atividade do NO derivado do endotélio estivesse reduzida. Estes autores observaram que após o exercício houve um aumento da capacidade aeróbica e da excreção urinária de nitrato, em ambos os grupos, indicando uma maior produção de NO.

Em outra pesquisa do mesmo grupo laboratorial suas investigações apontaram para a contribuição do NO na hiperemia durante o exercício e conseqüente contribuição com aumento da capacidade aeróbica. Neste estudo foi utilizado um inibidor da síntese de L-arginina (L-NAME) onde os

ratos hipercolesterolêmicos após exercício em esteira iniciado com 10m/min com incremento de 1m/min até a exaustão, apresentaram uma diminuição da excreção urinária de nitratos reduzindo a função vasodilatadora do endotélio e a capacidade aeróbica. Estes achados sugerem que a redução da síntese ou atividade do NO (como no caso da hipercolesterolemia) resulta em um inadequado aumento do fluxo sanguíneo em resposta ao exercício limitando o transporte de oxigênio e capacidade de realização do exercício. Talvez nessas condições, a suplementação com L-arginina possa aumentar a performance (Maxwell e colaboradores, 1998).

Além da probabilidade do aumento da capacidade aeróbica em exercícios submáximos, a suplementação com L-arginina tem sido testada em exercícios de caráter anaeróbico com intuito de reduzir acúmulos metabólitos que diminuem e/ou induzem a fadiga durante o exercício.

O acúmulo de lactato durante a execução de um protocolo de exercício de alta intensidade significa que a produção de lactato excede a quantidade de sua remoção. As concentrações altas de lactato podem favorecer o surgimento da fadiga por aumentarem a concentração de íons  $H^+$  gerada pela dissociação do ácido láctico em lactato e  $H^+$ , diminuindo o pH. O pH diminuído pode ser associado a uma redução da potência produzida por inibição da glicólise, via inibição da enzima fosfofrutoquinase e, conseqüentemente, interrupção do suprimento energético. Outro fator considerado é inibição da ativação dos canais de  $Ca^{2+}$  pelo lactato, contribuindo para a fadiga muscular (Sales e colaboradores, 2005).

De acordo com o trabalho realizado por Santos e colaboradores (2002), empregando exercício intenso de curta duração e utilizando voluntários saudáveis, a suplementação oral de L-arginina (3g diárias durante 15 dias) foi capaz de aumentar a resistência muscular à fadiga, avaliada através de dinamometria isocinética. Efeito este supostamente atribuído ao aumento da dilatação dependente do endotélio melhorando a circulação local nos membros envolvidos no esforço físico realizado. Assim, segundo estes autores, a efetividade da suplementação oral com o aminoácido L-arginina em humanos, provavelmente se dá através de um

mecanismo de melhora da vasodilatação na musculatura esquelética induzida durante o esforço, e conseqüentemente uma melhor adaptação da demanda de sangue e retardo da fadiga muscular localizada.

Em outro estudo, Sales e colaboradores (2005) avaliaram o efeito da suplementação aguda de aspartato de arginina (dose de 4,5g) sobre a fadiga em indivíduos saudáveis treinados submetidos a um protocolo de exaustão em um cicloergômetro realizado 90 minutos após a administração do aspartato de arginina. Apesar de o estudo sugerir que administração oral de 4 a 5g de arginina poderia oferecer benefícios, tais como a redução das concentrações de lactato, amônia e talvez uma melhoria de desempenho, isso não foi encontrado uma vez que a elevação da concentração plasmática de lactato existiu pela alta intensidade do exercício proposto, não havendo nenhuma diferenciação devido à presença da suplementação com aspartato de arginina.

A conclusão que se chegou neste trabalho foi que a suplementação aguda de aspartato de arginina na dose utilizada, não foi capaz de aumentar o desempenho físico, o que caracteriza que não auxiliou na tolerância à fadiga muscular, sugerindo-se a realização de estudos com outras doses e com outros períodos de administração para talvez obter-se um aumento na tolerância à fadiga.

Existem evidências que o NO exerce um papel essencial na preservação dos estoques energéticos intracelulares no músculo esquelético regulando o pico de glicose e inibindo a glicólise durante o exercício mesmo na ausência de alterações na circulação sanguínea. É possível que a infusão de L-arginina aumente o pico de glicose dentro do músculo durante exercício prolongado, podendo elevar a capacidade de exercitar-se (Kingwell, 2000).

Em humanos, a infusão de L-arginina em repouso aumenta em aproximadamente duas vezes a concentração de insulina plasmática, porém não se sabe se isso ocorre durante o exercício, uma vez que o aumento nos níveis plasmáticos de catecolaminas inibe a secreção de insulina (McConnell e colaboradores, 2006).

Com intuito de investigar tais evidências, McConnell e colaboradores (2006) examinaram o efeito da infusão de L-arginina (30g) na cinética da glicose durante exercício em



atletas de endurance. O protocolo de exercício consistiu de 120 minutos de ciclismo a 72% do  $VO_2$  de pico seguido de 15 minutos pedalando em esforço máximo. Encontrou-se um aumento do pico de glicose no músculo esquelético pela infusão de L-arginina, porém a concentração plasmática de insulina não foi afetada. Segundo estes autores, uma possível interpretação para este achado é o fato de a infusão de L-arginina ter aumentado a produção de NO, o qual elevou o nível de utilização de glicose pelo músculo em contração, provavelmente pelo aumento da translocação de GLUT4. Porém, estes achados não tiveram efeitos na performance durante o exercício.

Deve-se ter cuidado com o abuso da suplementação de L-arginina, pois o excesso de aminoácidos é metabolizado dentro do ciclo da uréia e excretado pela urina podendo causar danos renais (Sales, 2005).

De forma geral, observou-se que as atuações do NO nas respostas hemodinâmicas do organismo diante da prática do exercício físico agudo aumenta a síntese endotelial de NO nas arteríolas do músculo esquelético ocasionando uma resposta vasodilatadora. Já diante da prática do exercício crônico ocorre elevação da vasodilatação arterial pelo aumento do diâmetro do lúmen arterial.

## CONCLUSÃO

Quanto às atuações do NO nas respostas metabólicas do organismo observou-se que diante da prática do exercício físico de baixa a moderada intensidade, do exercício intenso de curta duração, tanto agudo quanto o crônico, pode ocorrer um aumento da expressão de NOS no músculo esquelético e conseqüentemente a síntese de NO, o qual de modo geral, pode regular o metabolismo energético elevando a capacidade do músculo de gerar energia via sistema oxidativo, conservar a massa muscular e até mesmo causar hipertrofia do músculo esquelético. Sobre os efeitos da suplementação de L-arginina nas respostas hemodinâmicas e metabólicas do organismo diante da prática do exercício físico, observou-se que embora um estudo indicasse um aumento da capacidade aeróbica durante o exercício submáximo devido ao aumento da vasodilatação sobre animais saudáveis, este

benefício tem sido mais notável pacientes com hipertensão arterial pulmonar, doenças coronárias, hipertensos ou hipercolesterolêmicos. Em se tratando de exercício intenso de curta duração utilizando voluntários saudáveis, a suplementação com L-arginina pode ser capaz de aumentar a resistência muscular à fadiga pela melhora da circulação local nos membros envolvidos no esforço físico realizado, em contrapartida, não foram encontrados benefícios sobre a performance em indivíduos que realizaram protocolos de exercício prolongado e intenso.

Algumas questões ainda não estão completamente esclarecidas quanto às atuações do NO bem como os efeitos da suplementação com L-arginina nas respostas hemodinâmicas e metabólicas do organismo, de acordo com a literatura revisada. Além disso, existem certas dificuldades quanto às interpretações dos resultados produzidos pelos estudos observados e possíveis conclusões devido aos diferentes protocolos experimentais utilizados, às diferentes doses orais de L-arginina administradas (3 a 8g/dia) e à falta de maior rigidez no controle de variáveis supostamente envolvidas nas pesquisas.

## REFERÊNCIAS

- 1- Brunini, T.M.C.; Perim, N.; Costa, E.; Ribeiro, A.C.M. O papel da via L-arginina-óxido nítrico em doenças pulmonares. *Pulmão*. Rio de Janeiro. Vol. 15. N. 3. 2006. p. 184-190.
- 2- Filho, R.F.; Zilberstein, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções*. Rev Ass Med Brasil. São Paulo. Vol. 46. Num. 3. 2000. p. 265-271.
- 3- Gavin, T.P.; e colaboradores. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *Journal Applied Physiology*. Vol. 88. 2000. p. 1192-1198.
- 4- Hambrecht, R.; Hilbrich, L.; Erbs, S.; Gielen, S.; Fiehn, E.; Schoene, N. Correction of Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Additional Effects of Exercise Training and Oral L-Arginine Supplementation. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 35. Num. 3. 2000.

5- Hellsten, Y.; e colaboradores. Antioxidant supplementation enhances the exercise-induced increase in mitochondrial uncoupling protein 3 and endothelial nitric oxide synthase mRNA content in human skeletal muscle. *Free Radical Biology & Medicine*. Vol. 43. 2007. p. 353-361.

6- Ito, S.A. Expressão da Óxido Nítrico Sintase em Músculo esquelético de Ratos Cronicamente Tratados com L-NAME, Estudo Histoenzimológicos, Bioquímicos e Imunohistoquímicos. Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Estadual de Campinas. Campinas: UNICAMP. 2005.

7- Kingwell, B.A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. Vol. 14. 2000. p. 1685-1696.

8- Maiorana, A.; O'Driscoll, G.; Taylo, R.; Green, D. Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System. *Sports Med*. Vol. 33. Num. 14. 2003. p. 1013-1035.

9- Manukhina, E.B.; Downey, H.F.; Mallet, R.T. Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia. *Exp Biol Med*. Vol. 231. 2006. p. 343-365.

10- Maxwell, A.J.; Schauble, E.; Bernstein, D., Cooke, J.P. Limb Blood Flow During Exercise Is Dependent on Nitric Oxide. *Circulation*. Vol. 98. 1998. p. 369-374.

11- McAllister, R.M.; Kimani, J. K.; Webster, J. L.; Parker, J.L.; Laughlin, M.H. Effects of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 80. Num. 1. 1996. p. 216-255.

12- McAllister, R.M.; Laughlin, M.H. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *Journal of Applied Physiology*. V. 82. 1997. p. 1438-1444.

13- McConell, G.K.; Huynh, N.N.; Lee-Young, R.S.; Canny, B.J.; Wadley, G.D. L-Arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 290. 2006. p. 60-66.

14- Momken, I.; e colaboradores. Endothelial nitric oxide synthase (NOS) deficiency affects energy metabolism pattern in murine oxidative skeletal muscle. *Biochem. J*. Vol. 368. 2002. p. 341-347.

15- Peixoto, P.B. Efeito da inibição da fosfodiesterase-5 sobre as propriedades de transdução dinâmica do nervo vago cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos. Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba. 2006. p. 14-66.

16- Ramos, L.; Labat, R.; Carvalho, F.A.S.; Martin, A.B.; Martins, R.A.B.L. Efeito da administração oral de arginina sobre a pressão arterial e parâmetros cardíacos em ratos submetidos ao bloqueio crônico da síntese de óxido nítrico. *Rev Bras Med Esporte*. São Paulo. Vol. 12. Num. 4. 2006. p. 169-174.

17- Sales, R.P.; e colaboradores. Efeitos da suplementação aguda de aspartato de arginina na fadiga muscular em voluntários treinados. *Rev Bras Med Esporte*. São Paulo. Vol. 11. Num. 6. 2005. p. 153-158.

18- Santos, R.S.; e colaboradores. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study. *Isokinetics and Exercise Science*. Vol. 10. 2002. p. 153-158.

19- Smith, L.W.; Smith, J.D.; Criswell, D.S. Involvement of nitric oxide synthase in skeletal muscle adaptation to chronic overload. *J Appl Physiol*. Vol. 92. 2002. p. 2005-2011.

20- Snyder, S.H. No endothelium NO. *Nature*. Vol. 377. 1995. p. 196-197.

21- Sun, D.; Huang, A.; Koller, A.; Kaley, G. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *Appl Physiol*. Columbia. Vol. 76. 1994. p. 2241-2247.

22- Zago, A.S.; Zanenco, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. *Arq Bras Cardiol*. São Paulo. Vol. 87. Num. 6. 2006. p. 264-270.

Recebido para publicação em 29/03/2008  
Aceito em 03/09/2008