

Efeitos Terapêuticos da Suplementação de L-Arginina nas Doenças Cardiovasculares e Endócrino-Metabólicas

Guilherme Morais Puga, Iane de Paiva Novais, Angelina Zanesco

RESUMO

O óxido nítrico é formado a partir da L-arginina exercendo um papel fundamental na regulação da pressão arterial, na inibição da agregação plaquetária e na gênese da aterosclerose. A maioria dos estudos mostra que os efeitos benéficos da suplementação de L-arginina está diretamente associado a maior biodisponibilidade do óxido nítrico para as células, melhorando a disfunção endotelial, reduzindo o estresse oxidativo, a dislipidemia e a resistência à insulina. No entanto, alguns estudos mostram resultados contraditórios. Considerando a importância do endotélio na etiopatogenia das DCV e das doenças endócrino-metabólicas, essa revisão terá como enfoque descrever os mecanismos moleculares de produção de NO e suas vias de sinalização no controle da função vascular. Abordar-se-á também os principais resultados obtidos em ensaios clínicos que utilizaram a suplementação oral de L-arginina, aliada ou não ao exercício físico, na tentativa de promover efeitos benéficos sobre os sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico, em pacientes e em indivíduos saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE: L-ARGININA; DOENÇAS CARDIOVASCULARES; DOENÇAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS; ÓXIDO NÍTRICO

THERAPEUTIC EFFECTS OF L-ARGININE SUPPLEMENTATION ON THE CARDIOVASCULAR AND ENDOCRINE-METABOLIC DISEASES

ABSTRACT

Nitric oxide is synthesized from L-arginine and plays an important role in blood pressure regulation, platelets aggregation and atherosclerosis development. Most of the studies have shown that the beneficial effects of the L-arginine supplementation are related to an increasing of nitric oxide bioavailability to the cells, improving the endothelial dysfunction, decreasing oxidative stress, ameliorating lipid profile and insulin resistance. However some studies show conflicting results. Considering the role of the endothelium on the pathogenesis of the cardiovascular diseases as well as on the endocrine-metabolic diseases, this review will update studies involving the role of nitric oxide and its signaling pathways in the regulation of vascular function. Furthermore, this review will focus on the main results of the clinical trials using oral L-arginine supplementation, with or without physical exercise, in an attempt to obtain beneficial effects on the cardiovascular and endocrine-metabolic systems in patients and healthy subjects.

KEY-WORDS: L-ARGININE; CARDIOVASCULAR DISEASES; ATHEROSCLEROSIS; NITRIC OXIDE

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é considerada a principal causa de morte em diversos países da Europa. Em média a DCV é responsável por cerca de 35% da taxa de mortalidade em países do oeste e 60% do leste europeu¹. A DCV está intimamente ligada às doenças endócrino-metabólicas, como o diabetes mellitus e a aterosclerose. O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença que acomete milhares de pessoas com hábitos de vida inadequados e está estreitamente associado às cardiopatias. O paciente diabético tem alto risco de desenvolver patologias como hipertensão arterial e infarto do miocárdio. A gênese da aterosclerose está relacionada aos altos níveis plasmáticos da molécula de LDL-colesterol, que sofre oxidação por agentes, como as lipoxigenases, os íons cálcio, as mieloperoxidases e as espécies reativas de oxigênio. Estes agentes oxidantes estão presentes dentro das camadas das células dos vasos sanguíneos acarretando mudanças morfo-funcionais das células endoteliais e musculares lisas resultando em obstrução parcial ou total do leito vascular^{2,3}. Fatores de risco como a obesidade, o sedentarismo e a alta ingestão calórica agravam o desenvolvimento das DCV e das doenças endócrino-metabólicas^{1,4}. Um estilo de vida ativo, dieta adequada associado ao tratamento medicamentoso são as principais abordagens no controle das DCV e das doenças endócrino-metabólicas⁵.

O papel do exercício físico na prevenção e/ou tratamento das DCV e das doenças endócrino-metabó-

licas é de fundamental importância. Com relação às cardiopatias, estes benefícios estão diretamente ligados à maior produção de fatores relaxantes derivados do endotélio, como o óxido nítrico (NO) e/ou sua maior biodisponibilidade para as células circunjacentes, prevenindo as doenças trombo-embólicas como também a hipertensão arterial⁶. Com relação às doenças endócrino-metabólicas, o exercício físico regular promove melhora significativa nos níveis de LDL-colesterol, elevação dos níveis de HDL-colesterol, modula o crescimento celular da musculatura lisa vascular no processo de aterosclerose, bem como controla os níveis glicêmicos^{6,7}. Em pacientes diabéticos, a prática de exercício físico reduz a hiperglicemia e a produção de espécies reativas de oxigênio pela maior biodisponibilidade de óxido nítrico, bem como aumenta a expressão dos transportadores de glicose na musculatura esquelética, melhorando de maneira significativa os níveis glicêmicos e as complicações advindas do distúrbio do metabolismo da glicose⁸.

Outra abordagem dentro da área de nutrição bastante estudada no tratamento das DCV e das doenças endócrino-metabólicas é a suplementação alimentar pelo uso de vitaminas e aminoácidos. Particularmente, a L-arginina tem sido bastante usada por diversos grupos de investigadores, uma vez que esse aminoácido é a molécula precursora para a síntese do NO, e como grande parte dos comprometimentos do sistema cardiovascular e endócrino-metabólico está diretamente ligada à produção de óxido nítrico e/ou sua biodisponibilidade, sua utilização como terapêutica

*Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista,
Río Claro (SP)*

coadjuvante tem sido muito empregada no controle de doenças como hipertensão arterial, doença arterial coronariana, diabetes mellitus e aterosclerose⁹.

Estudos demonstram que a suplementação de L-arginina, similar ao exercício físico, pode atuar tanto na prevenção primária como na prevenção secundária da história natural das DCV e das doenças endócrino-metabólicas. Com relação à prevenção primária, observou-se que mulheres após menopausa e pacientes idosos apresentaram melhora no comprometimento vascular em decorrência do processo de envelhecimento¹⁰⁻¹¹. Com relação à prevenção secundária, observou-se que a suplementação com L-arginina promovia efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, diabetes mellitus tipo 2, pacientes com insuficiência renal ou submetidos a hemodiálise, pacientes com angina ou alterações elétricas no miocárdio, hipertensos, pacientes com hipercolesteronemia e pacientes com doença arterial periférica¹². Esses efeitos benéficos têm sido associados à melhora na função endotelial, com maior produção dos fatores relaxantes derivados do endotélio.

Considerando a importância do endotélio na etiopatogenia das DCV e das doenças endócrino-metabólicas, essa revisão terá como enfoque descrever os mecanismos moleculares de produção de NO e suas vias de sinalização no controle da função vascular. Abordar-se-á também os principais resultados obtidos em ensaios clínicos que utilizaram a suplementação oral de L-arginina, aliada ou não ao exercício físico, na tentativa de promover efeitos benéficos sobre os sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico em pacientes e em indivíduos saudáveis.

L-ARGININA

A L-arginina (ácido 2-amino-5-guanidino-pentanoico) é um aminoácido semi-essencial que tem várias funções metabólicas no organismo de mamíferos, participando dos processos de transporte e excreção do nitrogênio, síntese de uréia, síntese de proteínas e é o substrato para a síntese de creatina e NO¹³. As principais fontes de arginina livre são provenientes da dieta proteica, *turnover* de proteínas corporais e também pode ser sintetizada pelo organismo. Cerca de 40% da arginina consumida é metabolizada no intestino antes de atingir a circulação e aproximadamente 85% da arginina circulante é proveniente do *turnover* proteico¹⁴. A Tabela 1 apresenta a concentração de arginina em alguns alimentos consumidos pela população mundial¹⁵.

Nos mamíferos, a síntese endógena da arginina ocorre via pirrolina-5-carboxilase e a oxidase prolina, sendo a maioria envolvendo o eixo intestino-rins. Os rins são as maiores fontes de produção de L-arginina, extraindo a citrulina da corrente sanguínea. Uma vez formada, a L-arginina também pode ser metabolizada pelas enzimas arginases para formar ureia. A L-ornitina produzida pela arginase a partir da L-arginina desempenha um papel importante no ciclo da ureia. Além disso, a L-arginina pode ser precursora da síntese de creatina, atuando no metabolismo energético muscular esquelético e outros sistemas¹⁶.

A síntese endógena de arginina depende do estado nutricional e do estado de desenvolvimento do indivíduo, mesmo que o *turnover* proteico seja o maior contribuinte do fluxo de arginina em animais adultos e humanos¹⁷. Veja Figura 1 para maiores detalhes.

TABELA 1 - Concentração média de arginina por grama de alimento (adaptado de Wells et al¹⁵).

Alimento	Concentração média de arginina (mg/g de alimento)	Alimento	Concentração média de arginina (mg/g de alimento)
Carnes		Outros alimentos	
Filé mignon	19	Pistaches	17
Camarão	16	Semente de abóbora	49
Peixe branco	12	Semente girassol	24
Peito de frango	17	Castanha de caju	18

FIGURA 1 - Principais vias de síntese e utilização de L-arginina no organismo humano.

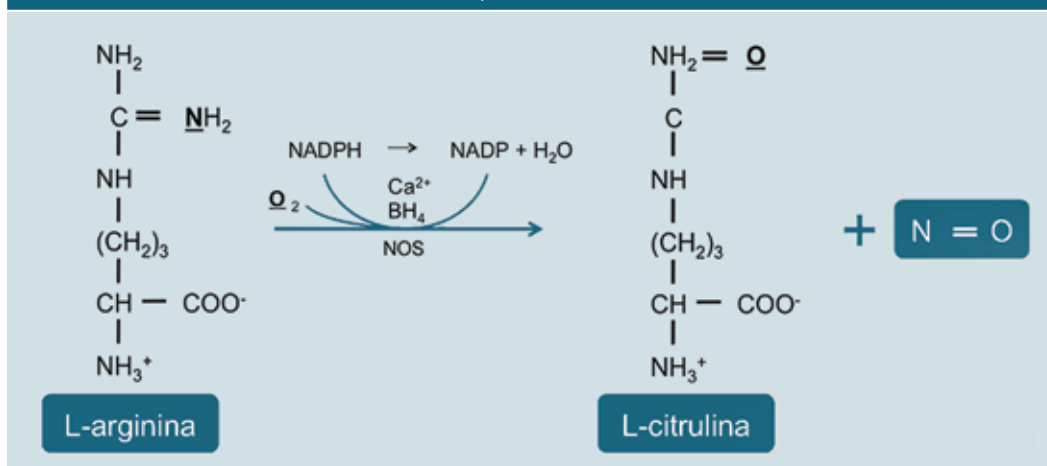


PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO A PARTIR DA L-ARGININA

A principal via de importância biológica da L-arginina é aquela em que atua como substrato da produção de NO, através de uma família de enzimas chamadas óxido nítrico sintase (NOS). Existem três tipos diferentes de isoformas da NOS, que são nomeadas de acordo com o tipo celular e onde a enzima foi primeiramente isolada: óxido nítrico sintase neuronal (nNOS ou NOS I), óxido nítrico sintase endotelial (eNOS ou NOS III) e óxido nítrico sintase indutível (iNOS ou NOS II). A nNOS e a eNOS são expressas constitutivamente, produzindo NO em baixas dosagens, enquanto que a iNOS é induzida por citocinas liberadas das células inflamatórias em estado patológico¹⁸.

As três isoformas da NOS possuem mecanismos en-

zimáticos similares que envolvem a transferência de elétrons para oxidação do nitrogênio guanidina terminal da L-arginina. Todas essas enzimas requerem vários cofatores para exercer suas funções, incluindo a tetrahydrobiopterina (BH₄), a nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato (NADPH), a flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e a flavina mononucleotídeo¹⁹. Quando a NOS é inibida em modelos experimentais, usando antagonistas da L-arginina, há uma redução drástica na formação de NO, levando ao quadro hipertensivo, aumento da adesão e agregação plaquetária e maior oxidação de moléculas de LDL-colesterol, mostrando que o NO possui papel fundamental nos sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico⁵. A **Figura 2** ilustra a síntese do NO a partir da L-arginina.

FIGURA 2 - Síntese de óxido nítrico a partir do aminoácido L-arginina. BH₄ – Tetrahydrobiopterina, NOS – Síntese do óxido nítrico, NADPH - Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato.

CONTROLO DA FUNÇÃO VASCULAR E ÓXIDO NÍTRICO

A descoberta que o endotélio vascular era capaz de liberar fatores relaxantes na musculatura lisa dos vasos ocorreu nos anos 80 e esses fatores foram denominados pelos autores como EDRF (fatores relaxantes derivados do endotélio). Posteriormente, este fator foi caracterizado como NO e é considerado hoje como o principal agente vasodilatador derivado do endotélio²⁰. O NO desempenha importante papel na homeostase do sistema cardiovascular, regulando o tônus vascular, a agregação plaquetária e modulando a proliferação das células musculares lisas vasculares¹⁸. Estímulos químicos e físicos ativam as NOS para que ocorra a síntese e liberação de NO pelas células endoteliais. O *shear stress*, caracterizado pela força exercida pelo sangue na parede dos vasos, é o estímulo físico mais poderoso para ativar a produção de NO^{21,22}. Os estímulos químicos são substâncias agonistas endógenas ou exógenas que interagem com receptores específicos presentes nas células do endotélio e levam a formação de inositol trifosfato (IP3), liberando Ca^{2+} do retículo endoplasmático e formando o complexo cálcio-calmodulina, que irá ativar a NOS para gerar NO pelo endotélio²¹. Uma vez liberado, o NO atua sobre a enzima guanilato ciclase solúvel, ligando-se à parte heme (Fe^{++}), o que resulta no aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Na musculatura lisa vascular, o GMPc medeia o relaxamento dependente do NO, reduzindo os níveis de Ca^{2+} intracelular, resultando em vasodilatação¹⁹. A elevação de GMPc ativa a proteína quinase dependente do GMPc (PKG), que é a enzima responsável pela diminuição da concentração de cálcio intracelular na musculatura lisa dos vasos, reduzindo o tônus vascular. Além disso, a PKG fosforila os canais de K^+ para induzir a hiperpolarização, inibindo a vasoconstrição²³. Em plaquetas, o NO promove a formação de GMPc, que de maneira similar aos mecanismos desencadeados na musculatura lisa vascular, reduzirá as concentrações de Ca^{2+} dentro das plaquetas, inibindo a adesão e agregação plaquetária. O NO tem, portanto, importante ação anti-trombótica²¹.

Vários estudos demonstraram que a disfunção endotelial está presente em diversas doenças, como a hipertensão arterial, a aterosclerose, a doença arterial coronariana e o diabetes mellitus, entre outros distúrbios metabólicos e cardiovasculares. A disfunção endotelial pode ocorrer por redução da expressão de eNOS, acarretando menor produção de NO, ou por sua maior inativação, através da ligação do NO com as espécies reativas de oxigênio, reduzindo sua biodisponibilidade para as células alvo^{24,25}. Quando a produção/biodisponibilidade de NO está comprometida, diversas alterações hemodinâmicas e endócrino-metabólicas ocorrem. A importância morfo-funcional do NO

produzido pelo endotélio é demonstrada quando a concentração de N-monometil-L-arginina (L-NMMA), um antagonista da L-arginina, é aumentada, inibindo a síntese de NO pela competição com a L-arginina. O composto L-NMMA promove elevação da pressão sanguínea, aumento da parede do vaso (hipertrofia/hiperplasia), formação de trombos e placas de ateroma, mostrando a importância dessa simples molécula no controlo dos sistemas orgânicos²⁶.

A regulação da enzima eNOS envolve tanto diferentes mecanismos genômicos como não genômicos. A maior ativação da eNOS é feita pelo *shear stress* (fluxo sanguíneo) e sua redução é dada por ação de lipoproteínas, angiotensina II e fatores de necrose tumoral, diminuindo a estabilidade de seu RNA mensageiro. A eNOS é facilmente desregulada pela alteração na disponibilidade de substratos e co-fatores, assim como de inibidores competitivos como a Dimetilarginina Assimétrica (ADMA)²⁷.

PRINCIPAIS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE L-ARGININA

Apesar dos níveis intracelulares de L-Arginina serem maiores do que nos fluidos extracelulares ou plasma, a L-arginina extracelular pode ser captada rapidamente pelas células endoteliais através de transportadores específicos. Assim, a captação de L-arginina bem como sua disponibilidade são fatores limitantes para a produção de NO, consequentemente regulando seus efeitos no sistema cardiovascular. Baseado nessa relação entre a L-arginina e a produção de NO, diversos estudos verificaram os efeitos da suplementação ou infusão exógena de L-arginina no sistema cardiovascular e endócrino-metabólico em pacientes com doenças crônico-degenerativas e indivíduos saudáveis, visando principalmente uma melhora na disfunção endotelial²⁷.

Os resultados dos estudos existentes na literatura ainda não são unânimes e nem conclusivos sobre os efeitos benéficos da suplementação de L-arginina para todas as populações. Os efeitos benéficos são mais encontrados em indivíduos com algum comprometimento no sistema cardiovascular e/ou algumas doenças endócrino-metabólicas crônicas, como a disfunção endotelial²⁸. Além disso, a diversidade das populações estudadas, assim como a diferença entre as intervenções tanto nas dosagens e tempo de intervenção, quanto na qualidade do controle dos testes clínicos, comprometem conclusões mais precisas.

Com relação às DCV, a suplementação com L-arginina promove efeitos benéficos tanto na reatividade vascular quanto nos valores de pressão arterial. No estudo de Adams e colaboradores²⁶, dez homens com 41 ± 2 anos de idade, com histórico de doença arterial coronariana, foram submetidos a 3 dias de

suplementação de L-arginina (7g, três vezes ao dia) e obtiveram melhora significativa na dilatação dependente do endotélio e redução das células de monócitos endoteliais, comparado com o grupo placebo, promovendo significativa redução no processo de aterosclerose nesses pacientes. Um estudo que avaliou pacientes hipertensos de ambos os sexos, mostrou que a suplementação aguda com 6g L-arginina melhorou a dilatação dependente do endotélio da artéria braquial²⁹. Em outro estudo, a suplementação oral de L-arginina, com 6g diárias por quatro semanas, melhorou a classe da angina, diminuiu a pressão arterial sistólica e aumentou o fluxo sanguíneo local no antebraço em pacientes hipertensos de meia idade³⁰. Recentemente, em pacientes com doença arterial coronariana que foram submetidos à suplementação de L-arginina, 12,8g diários por 6 meses, observou-se melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose, bem como melhora na função endotelial nesses pacientes¹². Resultados semelhantes foram encontrados em indivíduos idosos saudáveis acima de 70 anos que avaliaram a resposta dilatadora dependente do endotélio. Neste estudo, os autores mostraram que a suplementação de 8g diários de L-arginina por 14 dias, além de melhorar a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, normalizou a razão entre L-arginina/ADMA, que estava anormal nesses indivíduos³¹. Por outro lado, alguns estudos falharam em mostrar qualquer alteração nos parâmetros cardiovasculares em resposta à suplementação com L-arginina. Um estudo que avaliou homens com angina estável mostrou que a suplementação com L-arginina, 15g diários durante duas semanas, não foi capaz de promover melhora na resposta vasodilatadora dependente do endotélio, no stress oxidativo ou desempenho ao exercício³². A falta de benefícios da suplementação com L-arginina também foi observada em pacientes com doença arterial coronariana, que tomaram 6g de L-arginina por dia, durante três dias. Este estudo mostrou que a suplementação não promoveu qualquer alteração nas ondas eletrocardiográficas durante um teste de esforço³³. Um estudo recente mostrou que a suplementação de L-arginina, 9g diários por 4 dias, não promoveu alteração na dilatação derivada do endotélio em pacientes com doença arterial coronariana comparado com o grupo placebo³⁴. Além disso, um estudo de meta-análise envolvendo ensaios clínicos mostrou que a suplementação com L-arginina não melhorava o prognóstico de pacientes com enfarte agudo do miocárdio³⁵.

Com relação às doenças endócrino-metabólicas, a maioria dos estudos mostra que os efeitos benéficos estão diretamente relacionados com a melhora na resistência à insulina e redução dos níveis circulantes de moléculas de colesterol tanto em pacientes, como

em indivíduos saudáveis. Um estudo que avaliou a suplementação de 9g de L-arginina durante três meses em pacientes diabéticos tipo 2 mostrou aumento na concentração plasmática de L-arginina e GMPc, com melhora da resistência à insulina, resultando em aumento significativo da sensibilidade à insulina periférica e hepática³⁶. Um estudo que avaliou a suplementação de L-arginina, 8,4g diários por 2 semanas, em pacientes adultos com hipercolesterolemia mostrou redução da agregação plaquetária³⁷. De maneira similar, em indivíduos jovens com hipercolesterolemia e submetidos a suplementação com L-arginina, 28g diários durante quatro semanas, melhorou a resposta vasodilatadora derivada do endotélio em indivíduos hipercolesterolêmicos, demonstrando que mesmo em indivíduos jovens, essa suplementação parece aumentar a biodisponibilidade do NO e produzir efeitos benéficos³⁸.

Num estudo envolvendo sujeitos saudáveis, a administração de L-arginina pelo período de um mês aumentou a produção de NO e diminuiu a adesão de monócitos nas células endoteliais em mulheres após a menopausa³⁹. Avaliando a adição de L-arginina a uma refeição rica em gordura, observou-se diminuição da lipídemia pós-prandial, demonstrando o efeito protetor contra o desenvolvimento de aterosclerose, e consequentemente, menor risco cardiovascular com a suplementação deste aminoácido^{40,41}. Um estudo que avaliou idosos saudáveis mostrou que a suplementação de L-arginina, 17g diários por 2 semanas, diminuiu o colesterol total e proporcionou redução do colesterol LDL, sugerindo que a suplementação deste aminoácido pode ser usada para a diminuição ou proteção contra a aterosclerose⁴².

Por outro lado, resultados contrários foram encontrados em alguns estudos, em que a suplementação de L-arginina, 20g diários durante 28 dias, não promoveu qualquer alteração na resposta dilatadora endotelial em indivíduos jovens⁴³. Recentemente, foi observado que a suplementação de L-arginina, 3g diários por seis semanas, não promoveu qualquer alteração nas concentrações de triglicédeos séricos em indivíduos com hipertrigliceridemia. Resultados benéficos para esses indivíduos foram encontrados apenas quando 20mg diários de sinvastatina, um redutor do colesterol, foram adicionados a essa suplementação, reduzindo significativamente os níveis de triglicédeos séricos comparados com o placebo⁴⁴.

Apesar desses resultados controversos parece que a suplementação de L-arginina pode proporcionar efeitos benéficos principalmente na redução da dislipídemia, na proteção contra o processo de aterosclerose, aumento de fluxo sanguíneo, melhora na função endotelial e até mesmo melhora na resistência à insulina e stress oxidativo. Esses resultados são encontrados

principalmente quando os pacientes já apresentam doenças cardiovasculares ou endócrino-metabólica⁶, e servem como terapia complementar ou adicional aos tratamentos específicos que dão enfoque na melhora da função vascular relacionada à produção e ação do NO e diminuição do processo de aterosclerose.

PRINCIPAIS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico é uma atividade realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com consequente aumento no consumo de oxigênio devido à solicitação muscular. O exercício físico provoca uma série de respostas fisiológicas principalmente nos sistemas cardiovascular e endócrino-metabólico, com o objetivo de manter o equilíbrio celular em face ao aumento das necessidades metabólicas e do consumo de energia⁴⁵. Sabe-se que o exercício físico aeróbico de moderada intensidade, realizado continuamente, promove efeitos benéficos tanto na prevenção quanto no tratamento das doenças crônico-degenerativas, e sua prática regular tem sido recomendada na área de saúde. Seus benefícios também têm sido demonstrados na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, e obesidade⁵. Sendo assim, o baixo nível de atividade física ou de condicionamento físico é considerado fator de risco para o desenvolvimento dessas doenças. Os efeitos benéficos do exercício físico tem sido relacionados ao aumento na produção de substâncias vasoativas, como o NO, e/ou ao aumento de sua disponibilidade para as células-alvo^{24,25}. Sabe-se que o exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo pulsátil e a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular, e a força de cisalhamento sob as células endoteliais são estímulos poderosos para a geração de NO nos diferentes sistemas do organismo. Assim, os efeitos benéficos do exercício físico regular estão estreitamente relacionados com a sua capacidade de estimular a síntese de NO pelas células endoteliais, aumentar a expressão e atividade das enzimas antioxidantes e reduzir o stress oxidativo⁴⁶. Estas alterações estão diretamente relacionadas aos mecanismos etiopatogênicos das DCV e doenças endócrino-metabólicas.

Poucos estudos avaliaram os efeitos da intervenção conjunta entre o exercício físico e a suplementação de L-arginina nas DCV e doenças endócrino-metabólicas. A maioria dos trabalhos existentes mostra que a combinação entre o treinamento de exercícios físicos e a suplementação de L-arginina não promovem maiores benefícios do que a suplementação ou o treinamento sozinho tanto em pacientes com DCV¹⁰, como com doenças endócrino-metabólicas⁴⁷.

Por outro lado, estudos avaliando pacientes com insuficiência cardíaca crônica mostram que a suplementação com L-arginina melhora a tolerância ao

exercício^{48,49}. Assim, os autores sugerem que a suplementação crônica de L-arginina em pacientes com insuficiência cardíaca pode ser utilizada para melhorar o desempenho nas atividades de vida diária desses indivíduos. Esta relação entre a suplementação de L-arginina e maior tolerância ao exercício já havia sido demonstrada por outros estudos também em indivíduos saudáveis e atletas⁵⁰. Além disso, em outro estudo realizado com mulheres saudáveis após a menopausa, foi observado que a suplementação de 14,2g de L-arginina diários por um período de 6 meses promoveu um aumento da força muscular máxima e potência, sugerindo que a suplementação pode potencializar os efeitos benéficos causados pelo exercício físico em mulheres após a menopausa⁵¹.

EFEITOS ADVERSOS DA SUPLEMENTAÇÃO

Poucos estudos focaram os efeitos adversos da suplementação da L-Arginina, principalmente estudos longitudinais. As maiores dosagens estudadas foram por volta de 42g/dia e a maior duração da intervenção foi de cerca de 6 meses, com um estudo acompanhando essa intervenção por até 3 anos em pacientes transplantados de rins⁵². Porém, não há um padrão determinando dose-resposta que possibilite menor ou maior efeitos adversos.

O excesso de L-arginina está ligado a riscos principalmente quando há uma infusão deste aminoácido, levando a uma superprodução de NO e consequente vasodilatação e hipotensão arterial, além do potencial destrutivo nas células em altas concentrações. Por isso a infusão de altas doses parece necessitar de mais cuidados do que a suplementação^{53,54}.

Dentre os principais efeitos adversos da suplementação oral de L-arginina citados por alguns trabalhos, há a ocorrência de desconforto gastro-intestinal, náuseas e diarreia⁵⁴. Porém a maioria dos ensaios clínicos controlados não reportam efeitos adversos e que comprometam a saúde dos indivíduos estudados.

Apesar da escassez de estudos que foquem especificamente as doses de suplementação e sua relação com efeitos adversos, a suplementação de L-arginina aguda, e crônica, parece ser segura e parece não provocar efeitos colaterais relevantes, que possam comprometer a saúde tanto de indivíduos saudáveis como de indivíduos com doenças cardiovasculares. No entanto são necessários mais estudos para verificar os efeitos adversos desta terapia a longo prazo em diferentes populações.

CONCLUSÕES

Diversas abordagens têm sido empregadas na prevenção e/ou tratamento das DCV e endócrino-metabó-

licas, entre elas, a mudança de estilo de vida e a educação alimentar figuram entre as mais importantes na promoção da saúde. A suplementação alimentar com L-arginina e o exercício físico têm sido grandemente estudados na abordagem não farmacológica dessas doenças. Os estudos mostram que os benefícios obtidos pela suplementação com L-arginina e/ou exercício físico estão diretamente relacionados como aumento da produção/liberação do NO, bem como sua maior biodisponibilidade, prevenindo e/ou reduzindo o desenvolvimento das DCV e das doenças endócrino-metabólicas. A maior biodisponibilidade do NO promove redução do tônus vascular, inibição da agregação plaquetária e regulação das espécies reativas de oxigênio, impedindo os efeitos deletérios destes nas

diferentes células do organismo. A L-arginina promove ainda estimulação da secreção de insulina, hormona do crescimento e redução da atividade da enzima conversora de angiotensina. Por outro lado, os poucos estudos existentes associando a suplementação oral de L-arginina com o exercício físico mostram que não há efeito sinérgico. Assim, pode-se concluir que apesar da maioria dos estudos apresentarem resultados favoráveis ao uso da suplementação deste aminoácido como forma terapêutica, os resultados encontrados na literatura ainda não possibilitam conclusões mais precisas sobre a dosagem ou tempo de intervenção terapêutica. Isso se deve principalmente devido à falta de padronização e grande diversidade nas intervenções com a suplementação oral de L-arginina para cada população.

REFERÊNCIAS

1. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds.). Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey – 2006. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology; 2006.
2. Partasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Rev Med* 1992; 43: 219-25.
3. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(5): 514-9.
4. Ruiz T, Sanchis MD, Fioravante AM, Piqué XC. Some predictors of cardiovascular mortality among the elderly population of Botucatu (SP). *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(4):349-54.
5. Foody J, Franklin B, Sanderson B, et al. Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs. *Circulation* 2007;115: 2675-2682.
6. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 591-7.
7. Zago AS, Zaneco A. Oxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): e264-70.
8. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93(2): 788-96.
9. Börger RH, Ron ES. L-arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10(1): 14-23.
10. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 706-13.
11. Siasos G, Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadi E, Stefanadis C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol* 2007; 116(3): 300-8.
12. Lucotti P, Monti L, Setola E, et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. *Metab Clin Exp* 2009; 58: 1270-6.
13. McConnell GK, Kingwell BA. Doses nitric oxide regulate skeletal muscle glucose uptake during exercise? *Exerc Sport Sci Rev* 2006; 34: 36-41.
14. Coman D, Yapflio-Lee J, Bonch A. New indications and controversies in arginine therapy. *Clin Nutr* 2008; 27: 489-496.
15. Wells BJ, Mainous AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*, 2005; 21: 125-30.
16. Wu, G., & Morris, S. M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336(Pt 1): 1-17.
17. Forstermann U, Closs EL, Pollock JS, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121-31.
18. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 299: 373-6.
20. Monboulit JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.
21. Moncada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 15(811): 60-7.
22. Boo YC. Shear stress stimulates phosphorylation of protein kinase A substrate proteins including endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Exp Mol Med* 2006;38(4):423.
23. Schmidt HH, Nau H, Wittfoht W, et al. Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1988; 154 (2): 213-6.
24. Claudino MA, Delbin MA, Franco-Penteado CF, et al. Exercise training ameliorates the impairment of endothelial and nitregeric corpus cavernosum responses in diabetic rats. *Life Sci* 2011; 88(5-6):272-7.
25. Toque HA, Da Silva FH, Calixto MC, et al. High-fat diet associated with obesity induces impairment of mouse corpus cavernosum responses. *BJU Int* 2010; 107: 1628-34.
26. Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer D. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 261-9.
27. Börger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr* 2007; 137 (6 suppl 2): 1650S-5.
28. Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2009;89: 77-84.
29. Lekakis JP, Papanathanasiou S, Papaioannou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002; 86: 317-23.
30. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93: 933-5.
31. Bode-Börger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Börger RH, Frölich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vase Med* 2003; 8(2): 77-81.
32. Walker HA, McGing E, Fisher I, et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 499-505.
33. Bednarz B, Wolk R, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K, Winek D, Czeremuzynski L. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2000; 75: 205-10.
34. Jahangir E, Vita JA, Handy D, et al. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vasc Med* 2009; 14(3): 239-48.
35. Sun T, Zhou WB, Luo XP, Tang YL, Shi HM. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 649-52.
36. Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G, et al. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 875-80.
37. Wolf A, Zalpour C, Theilmeyer G, et al. Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3): 479-85.
38. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989-94.
39. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, et al. Effects of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Card* 2000; 35(2): 271-6.
40. Marchesi S, Lupatelli G, Siepi D, Rossini AR, Vaudo G, Sinzinger H. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 343-9.
41. Lin CC, Tsai WC, Chen JY, Li YH, Lin LJ, Chen JH. Supplements of L-arginine attenuate the effects on high-fat meal on endothelial function and oxidative stress. *Int J Cardiol* 2008; 127: 337-41.
42. Hurson M, Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug H, Barbul A. Metabolic effects of arginine in healthy elderly population. *JPEN J Parameter Enteral Nutr* 1995; 19(3): 227-3.
43. Chin-Dusting JPF, Willems L, Kaye DM. L-arginine transports in cardiovascular disease: A novel therapeutic target. *Pharmacol and Ther* 2007; 116: 428-36.
44. Schulze F, Glos S, Petruschka D, et al. L-arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. *Nutri Res* 2009; 29(5): 291-7.
45. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(8): 1423-34.
46. Woodman CR, Thompson MA, Turk JR, Laughlin MH. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs. *J Appl Physiol* 2005; 99(4): 1412-21.
47. Lucotti P, Setola E, Monti LD, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: e906-12.

48. Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, et al. Chronic but not acute oral L-arginine supplementation delays the ventilatory threshold during exercise in heart failure patients. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(4): 419-32.
 49. Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, et al. Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Sports Med* 2006; 27(7): 567-72.
 50. Schaefer A, Piquard F, Geny B, et al. L-arginine reduces exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. *Int J Sports Med* 2002; 23: 403-7.
 51. Fricke O, Baecker N, Heer M, Tuttlewski B, Schoenau E. The effect of L-arginine administration on muscle force and power in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28: 307-11.
 52. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul toxicol pharmacol.* 2008; 50(3): 376-99.
 53. Wu G, Bazer FW, Davis TA, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009; 37: 153-68.
 54. Coman D, Yapfite-Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. *Clin Nutr.* 2008; 27: 489-96.
-

Correspondência:

Angelina Zanesco
Departamento de Educação Física
Instituto de Biociências
Rio Claro - SP, Brasil
CEP: 13506-900

Email:

azanesco@rc.unesp.br