



Alterações Bioquímicas Produzidas pela Suplementação com L-Arginina em Ratos Induzidos à Obesidade e Submetidos a Treinamento Físico

Biochemical Changes Produced by Supplementation with L-Arginine in Induced Obesity Mice and Subjected to Physical Training

Alexandre Veraldi Rossetini¹,
Alini Nadielli Luz¹,
Nilo Cesar do Vale Baracho².

¹ Acadêmicos do 6º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Itajubá/MG.

² Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Fisiologia e Farmacologia e doutorando em Ciências da Saúde, Professor Adjunto de Farmacologia e Bioquímica da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) - Itajubá/MG.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Itajubá – MG

Fonte de Auxílio: Este trabalho está vinculado ao Programa de Desenvolvimento de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina de Itajubá (PDIC-FMIIt) e recebeu bolsa de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Correspondência:

Nilo César do Vale Baracho.
Faculdade de Medicina de Itajubá
Av. Renó Júnior, 368. São Vicente
Itajubá/MG. CEP: 37502-138.
Tel: (35) 3629-8700.
E- mail: nilocvbaracho@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: analisar as alterações bioquímicas produzidas pela suplementação com L-Arginina (L-arg) em ratos induzidos à obesidade e submetidos a treinamento físico. **Materiais e Métodos:** foram utilizados 35 ratos *Wistar* adultos machos induzidos à obesidade e divididos em 03 grupos: Controle: água destilada, L-arginina T1: 100mg/kg, L-arginina T2: 500mg/Kg, testados individualmente, submetidos à natação forçada. Após 60 dias, foram eutanasiados e amostras de tecidos foram coletadas para análise bioquímica. **Resultados:** não se encontrou alterações bioquímicas para ureia, creatinina, colesterol total, HDLc e proteínas totais, mas houve alterações significativas ($p < 0,05$) em todas as comparações no teste *t* de Student e ANOVA para triglicérides, albumina e glicemia. **Conclusão:** a L-arg não é nefrotóxica, nem hepatotóxica, mas causou hiperglicemia e hipertrigliceridemia em ratos. No entanto, as dosagens foram realizadas num momento fixo do experimento, quando o GH (hormônio do crescimento) poderia estar agindo, interferindo nos resultados, uma vez que os processos metabólicos e fisiológicos são dinâmicos. Além disso, a L-arg pode ser benéfica na cicatrização de feridas de pele e músculo, uma vez que aumenta a albumina circulante.

Palavras chave: L-arginina, obesidade, exercício, alterações bioquímicas e óxido nítrico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the biochemical changes produced by L-arginine supplementation in rats induced to obesity and subjected to physical training. **Materials and Methods:** A total of 35 adult male *Wistar* rats induced to obesity and divided into 03 groups: Control - distilled water, L-arginine - 100mg/kg (T1), L-arginine - 500mg/Kg (T2), were tested individually and submitted to forced swimming. After 60 days they were euthanized and the tissue samples were collected for biochemical analysis. **Results:** biochemical changes were not found for urea, creatinine, total cholesterol, HDL cholesterol and total protein, but significant changes ($p < 0.05$) were found in all comparisons of the Student *t* test and ANOVA for triglycerides, albumin and glucose. **Conclusion:** L-arg is not nephrotoxic nor hepatotoxic, but caused hyperglycemia and hypertriglyceridemia. However the dosage was made at a certain moment of the experiment when the GH (the growing hormone) was acting, interfering in the results once the metabolic and physiological processes are dynamic. Besides that, the L-arginine might be beneficial in wound healing of skin and muscle, for it increases the circulating albumin.

Key words: L-arginine, obesity, exercise, biochemical and nitric oxide.

INTRODUÇÃO

A obesidade é hoje considerada uma epidemia, sendo caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, com potencial prejuízo à saúde, decorrente de vários fatores, sejam esses genéticos ou ambientais, como padrões dietéticos e de atividade física, ou ainda fatores individuais de susceptibilidade biológica, entre muitos outros, que interagem na etiologia da patologia. Mais recentemente, a Organização Mundial de Saúde (2002) definiu obesidade como um excesso de gordura corporal acumulada no tecido adiposo, com implicações para a saúde.¹

Sabe-se que o exercício físico age com muita eficiência na luta contra a obesidade, entretanto é notado que a maioria das pessoas obesas é sedentária.² Estudos epidemiológicos têm demonstrado relação positiva entre sedentarismo e a presença de fatores de risco para a obesidade. O exercício físico aeróbico é conhecido por utilizar ácidos graxos para gerar energia, causando redução do peso corporal, melhorando o perfil lipídico, através do aumento do gasto energético e maior utilização dos substratos energéticos pelas mitocôndrias, levando assim à melhoria na tolerância ao esforço físico.³

A partir disso, a busca pelo melhor condicionamento físico e pela manutenção da saúde tem levado muitos indivíduos à prática de várias modalidades de exercícios físicos em academias e, algumas vezes, à procura de meios rápidos para alcançar seus objetivos,⁴ dentre os quais, se destacam o uso de suplementos alimentares, que são constituídos por pelo menos um desses ingredientes: vitaminas, minerais, ervas e botânicos, proteínas e aminoácidos, metabólitos, extratos de tecidos ou combinações desses ingredientes^{5,6,7} e anabolizantes. Desta forma, atualmente, um número crescente de pesquisas envolvendo a suplementação de aminoácidos isolados sobre o desempenho físico vem sendo realizado, mas os efeitos e os possíveis mecanismos de ação de muitos deles ainda necessitam ser mais bem elucidados.⁸

Um aminoácido que vem sendo amplamente estudado, é a L-arginina, presente na maioria dos suplementos utilizados em academias e que são comumente vendidos em

lojas especializadas ou em farmácias de manipulação.⁹ A L-arginina, um aminoácido condicionalmente essencial, apresenta funções relevantes no metabolismo proteico, relacionadas à síntese proteica, no metabolismo do ciclo da ureia, na síntese de óxido nítrico, de creatinina e de poliaminas e na estimulação da secreção do GH.⁸

Além disso, constitui um substrato fisiológico da síntese de NO (óxido nítrico), que melhora a vasodilatação, dependente de NO e atua como agente anti-aterogênico, quando associada ao exercício físico, reduzindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDLc) e o estresse oxidativo.¹⁰ O NO - molécula sinalizadora produzida a partir da L-arginina - têm várias funções no metabolismo energético, potencializando o transporte e a oxidação de ácidos graxos e glicose pelas mitocôndrias para produção de ATP no músculo esquelético.³

Nas adaptações fisiológicas ao exercício, o NO desempenha um importante papel regulador, aumentando o fluxo sanguíneo para os músculos e modulando a contração muscular e a captação de glicose, como também, aumenta a vasodilatação após treinamento físico, especialmente em indivíduos hipertensos, obesos, diabéticos e cardiopatas, quando comparados com indivíduos normais.^{11,12}

Aparentemente, a administração oral de arginina proporcionou melhor qualidade do treino através de três mecanismos inter-relacionados e interdependentes desencadeados simultaneamente pela vasodilatação: o aumento da perfusão sanguínea, facilitando o aporte de oxigênio e nutrientes aos tecidos; a maior oferta de glicose para o músculo em atividade, proporcionando mais substrato energético para a contração muscular; e a redução da concentração plasmática de amônia e lactato, retardando a fadiga e diminuindo o desconforto provocado pelo acúmulo desses catabólitos na musculatura.

Pesquisadores afirmam que a suplementação de arginina reduz a oxidação de carboidrato pós-exercício, podendo aumentar, portanto, a disponibilização de glicose para o restabelecimento dos estoques de glicogênio muscular, durante a recuperação.¹³

Ainda nesta linha de pesquisa, estudos recentes demonstraram que a suplementação

dietética com L-arginina reduz o ganho de gordura branca, aumenta a massa de músculo esquelético, diminui a concentração sérica de glicose e triglicérides e melhora a sensibilidade à insulina em ratos induzidos à obesidade.¹⁴

Estudos mostram ainda, que a suplementação com L-arginina é capaz de aumentar os níveis plasmáticos de HDLc, bem como diminuir os níveis de triglicérides e reduzir o peso corporal. Além disso, parece melhorar a tolerância ao esforço, sendo benéfica para manutenção da saúde e prevenção de doenças cardiovasculares. O treinamento físico possui efeitos benéficos na redução dos triglicérides plasmáticos, sendo este efeito mais pronunciado quando há a suplementação com L-Arginina.³

Portanto, estudos controlados, que visam comparar o efeito do tratamento crônico com esses suplementos e parâmetros de perfil lipídico, glicemia, função renal, hepática e cardiovascular, são de grande importância para fornecer informações sobre possíveis efeitos benéficos desse uso e para identificar o potencial tóxico desses suplementos. Para isso, pode-se utilizar modelos em que os animais sejam induzidos ao treinamento físico através da natação,¹⁵ e também induzi-los à obesidade pela injeção de Glutamato Monossódico nos primeiros 14 dias de vida.^{16,17}

Desta maneira, o objetivo deste estudo foi analisar as alterações bioquímicas produzidas pela suplementação com L-Arginina em ratos induzidos a obesidade e submetidos a treinamento físico (natação).

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do experimento, foram utilizados 35 ratos *Wistar*. Os animais tinham peso entre 200 e 250g e idade de 60 dias, todos provenientes do biotério da FMIIt. O estudo foi realizado na sala de experimentação animal do Biotério e nos Laboratórios de Fisiologia e Bioquímica da FMIIt, obedecendo a Lei Federal 11.794 e às orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Indução da obesidade

Os animais receberam glutamato monossódico via subcutânea (4,0mg/g de peso corporal), a cada dois dias, nos primeiros 14 dias de vida, para indução da obesidade.^{16,17} Foram considerados obesos aqueles ratos de peso corporal, com no mínimo, 20% maior, em comparação aqueles de mesma idade que não receberam tratamento neonatal com glutamato.¹⁷

Tratamento e dosagens

Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas com água e ração “*ad libitum*”, submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas e divididos, aleatoriamente, em 03 grupos de 10 ratos (n = 10).^{18,19}

Os ratos, com 60 dias de vida, receberam os tratamentos descritos abaixo, em dose única diária por via oral (Gavagem), no período da tarde. Esse procedimento foi repetido durante 60 (sessenta) dias:

- Grupo 01 (Controle - n = 12): água destilada VO (gavagem);
- Grupo 02 (n = 12): L-arginina - 100mg/kg - VO (gavagem);²⁰
- Grupo 03 (n=11): L-arginina - 500mg/Kg - VO (gavagem);²¹

A L-Arginina foi administrada na forma de pó dissolvido em água.

Treinamento físico

Os animais foram submetidos, individualmente, à natação forçada em tanques cilíndricos de PVC, com diâmetro de 22 cm e altura da coluna de água de 35-38 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem as patas ou a cauda no fundo do tanque. As sessões de natação foram aplicadas, entre 11 e 13h, em dias consecutivos, com duração de 05 minutos na primeira semana e 10 minutos, na segunda semana em diante, até a oitava semana (60 dias). Após as sessões de natação, os animais foram mantidos próximos a um aquecedor de ambiente, retornando ao biotério após estarem completamente secos.¹⁵

Ao término do experimento, respeitando-se um período de jejum de 12 horas, os animais foram anestesiados com Ketamina (50mg/Kg) / Xylazina (25mg/Kg), por via intramuscular (IM), e submetidos à punção

intracardíaca aspirativa para eutanásia e coleta de amostras. O sangue colhido foi centrifugado em centrífuga clínica (Excelsa, Fanen) a 2000rpm durante 10 minutos e o soro obtido (+/- 2mL/rato) foi guardado em tubos fechados em congelador (-4°C), para análises laboratoriais.

As amostras de soro armazenadas foram utilizadas para determinação dos seguintes parâmetros bioquímicos, utilizando espectrofotômetro (Quimis Q-108DRD): glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total, HDLc, proteínas totais, albumina ureia e creatinina.

Para a determinação das concentrações foram utilizados os Kits da marca Labtest. Para dosagem sérica de glicose, utilizou-se o método enzimático, através da reação da glicose oxidase; para os triglicérides, utilizou-se a metodologia enzimático-Trinder (Liquiform-cat.87); para o colesterol total, utilizou-se a metodologia enzimático-Trinder (Liquiform-cat.76); para o HDLc, utilizou-se a metodologia da reações de precipitação (Liquiform-cat.13), seguido da dosagem com reativo de colesterol; para proteínas totais, utilizou-se a metodologia

colorimétrico-biureto; para albumina, utilizou-se a metodologia colorimétrico-verde de bromocresol; a dosagem da ureia foi realizada através do método uréase e da creatinina foi realizada pelo método fotocolorimétrico, baseado na reação da creatinina com a solução de picrato em meio alcalino.

Para análise estatística, utilizou-se o programa BioEstat, versão 5.0 e Statistica 7.0. O teste *t* de Student foi utilizado entre duas populações independentes, para a comparação dos grupos em cada momento, com o cálculo da estatística *p*. Os dados obtidos também foram submetidos ao teste ANOVA, para verificação de discordância entre os três grupos. Nos casos de *p* menor que 0,05, a estatística foi considerada significativa.²²

RESULTADOS

A administração contínua de L-Arginina não produziu alterações metabólicas nas amostras de ureia, colesterol total e HDLc nos testes *t* de Student e ANOVA (Gráficos 1 a 3).

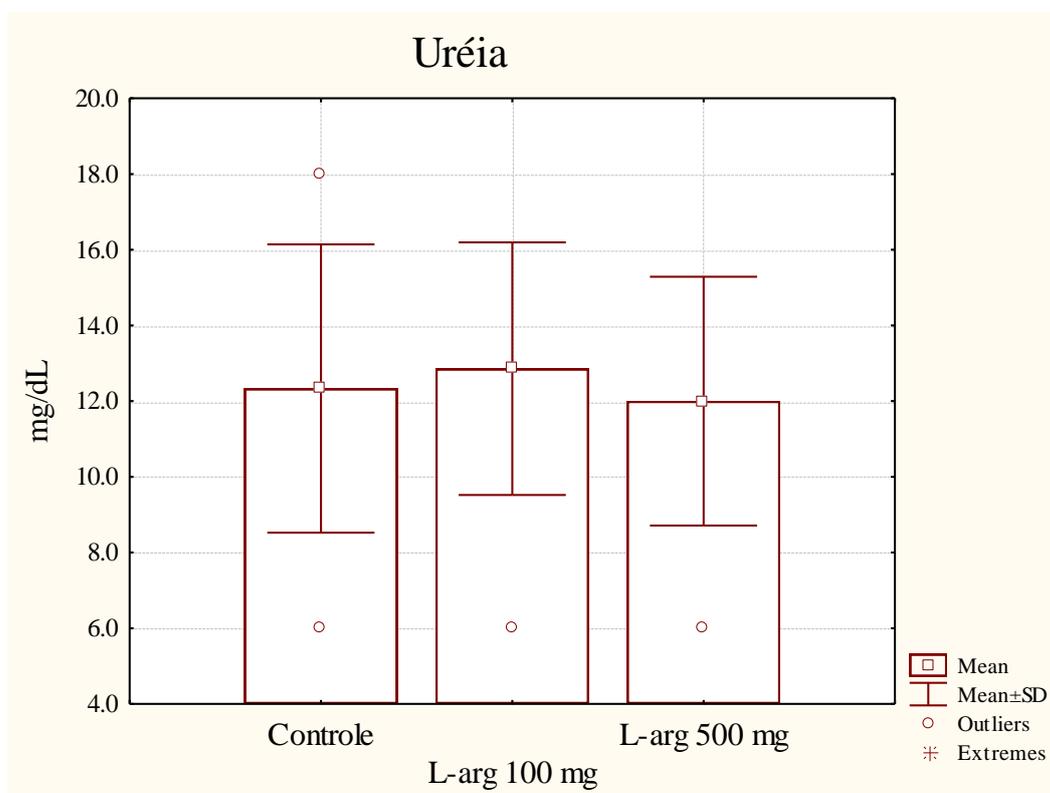


Gráfico 1 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica de ureia.

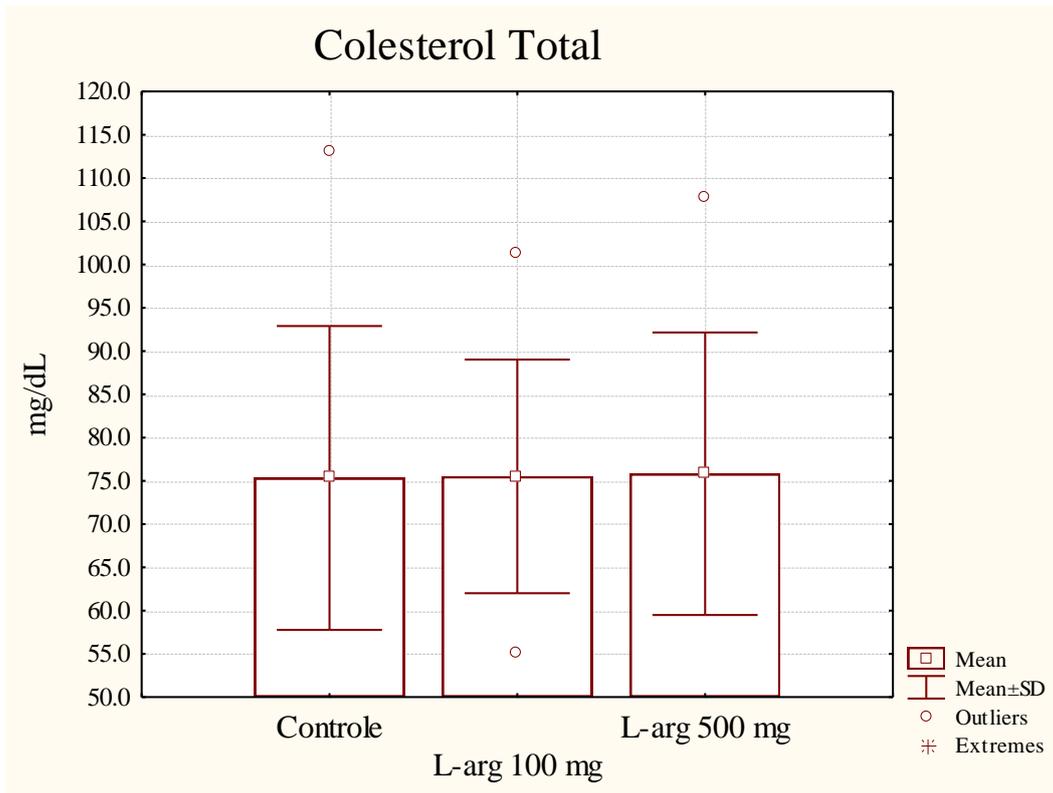


Gráfico 2 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica de colesterol total.

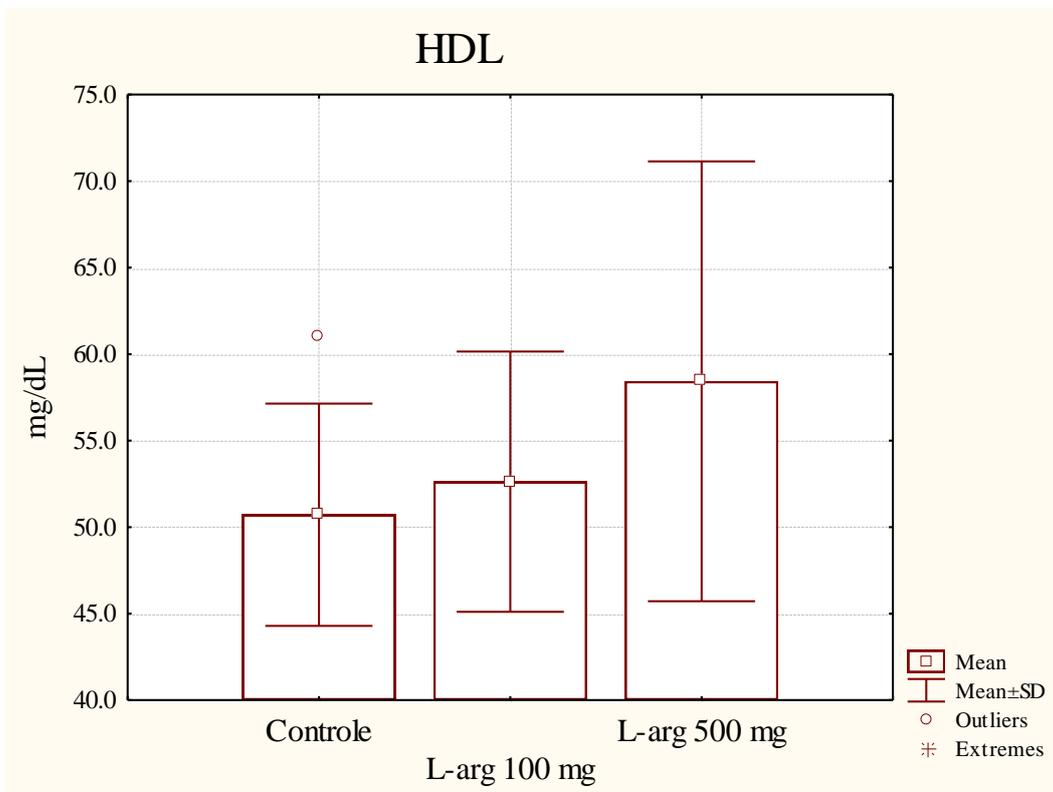


Gráfico 3 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica do HDLc.

Nas dosagens de creatinina e proteínas totais houve pequenas alterações. Na

comparação da creatinina, encontrou-se níveis séricos menores no grupo que recebeu L-arg

500 mg, com tendência à significância ($0,05 \leq p < 0,1$) no teste *t* de Student com relação aos tratamentos L-arg 100 mg (T1) X L-arg 500 mg (T2) (Gráfico 4). Na comparação das proteínas

totais, houve tendência a significância, apenas quando os dados foram submetidos ao teste ANOVA (Gráfico 5).

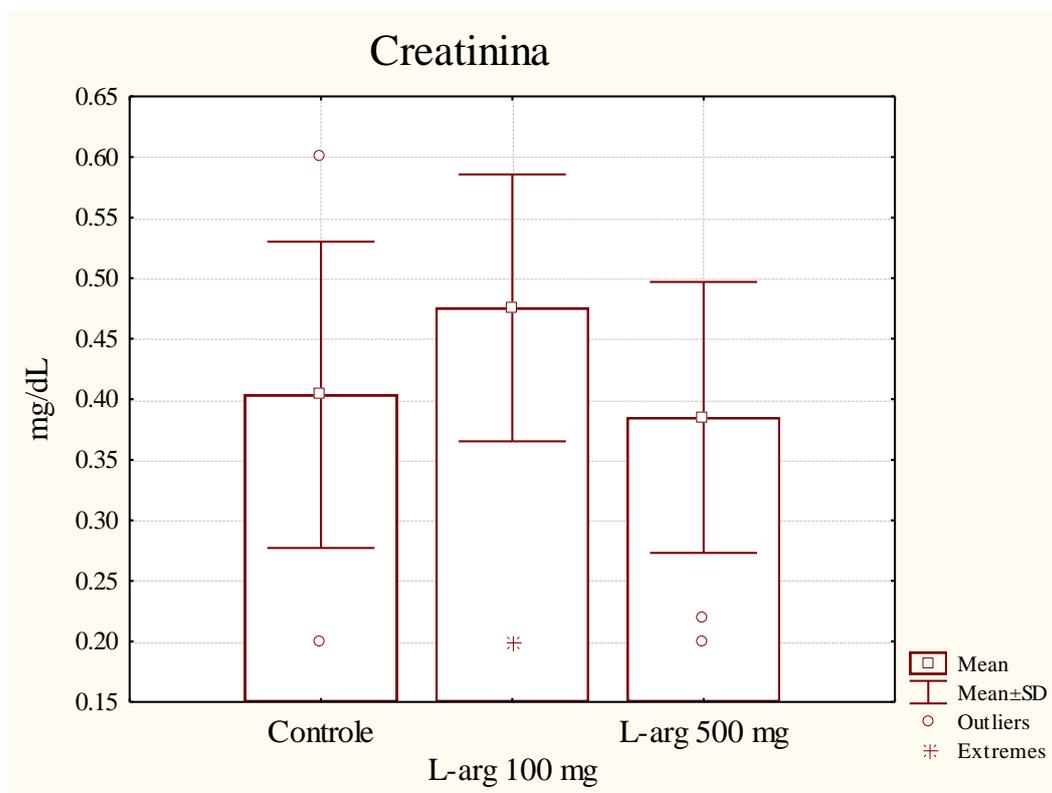


Gráfico 4 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica da creatinina.

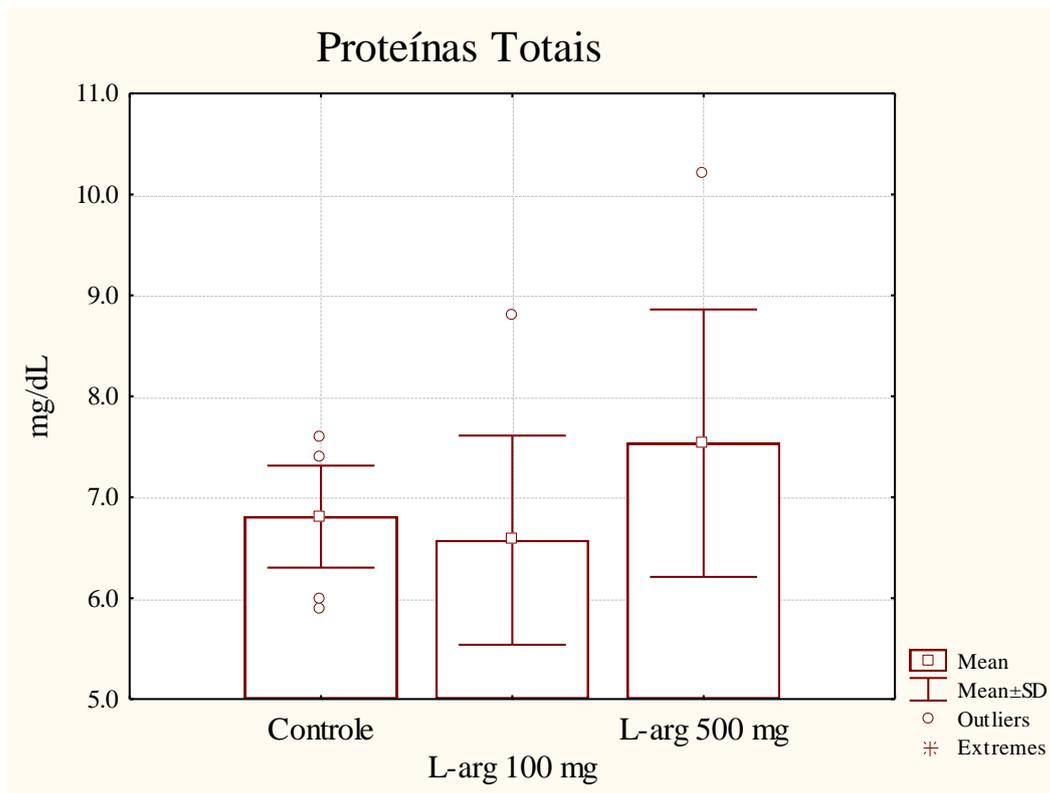


Gráfico 5 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica das proteínas totais.

Os dados que sofreram maiores alterações foram as dosagens de glicemia, triglicérides e albumina, sendo evidenciados níveis séricos crescentes nos grupos tratados com L-arg, em comparação ao grupo Controle (C). Na análise da glicemia, encontrou-se resultado com tendência a significância no teste *t de Student*, na comparação C X T1 e

significativos ($p < 0,05$) no teste *t de Student*, nas relações C X T2 e T1 X T2 e ANOVA (Gráfico 6). Observaram-se resultados significativos nos testes *t de Student* e ANOVA, em todas as comparações (C X T1 X T2) das concentrações séricas de triglicérides e albumina (Gráficos 7 e 8).

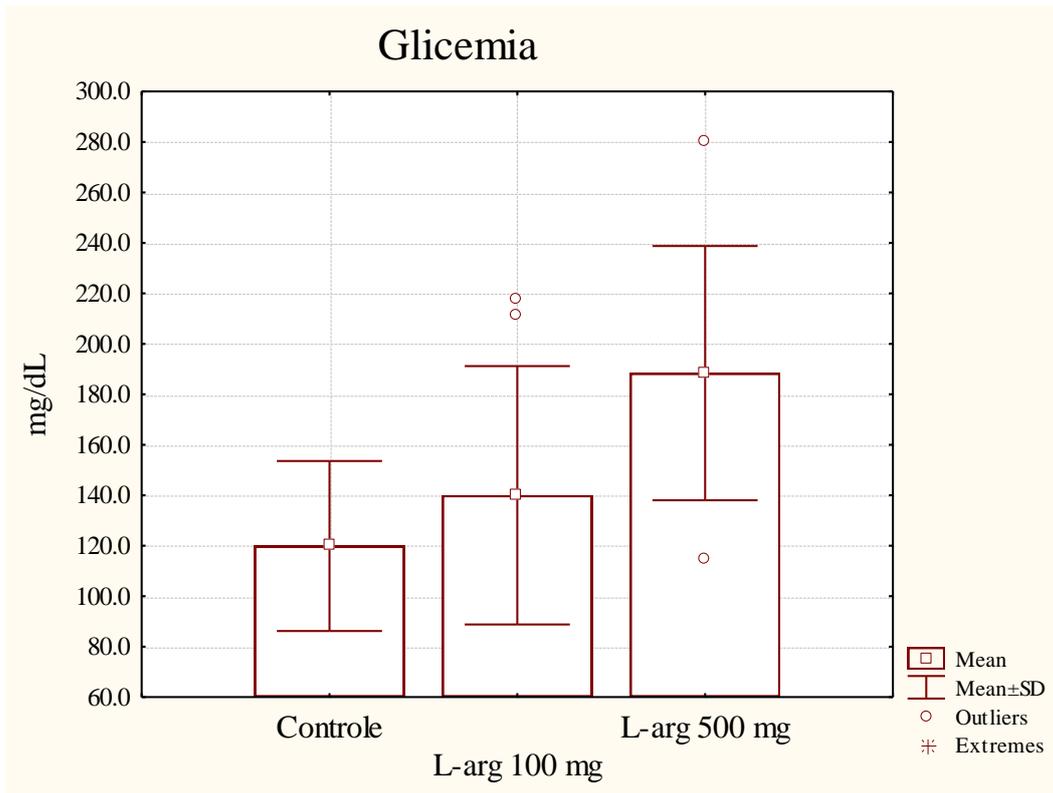


Gráfico 6 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica da glicemia.

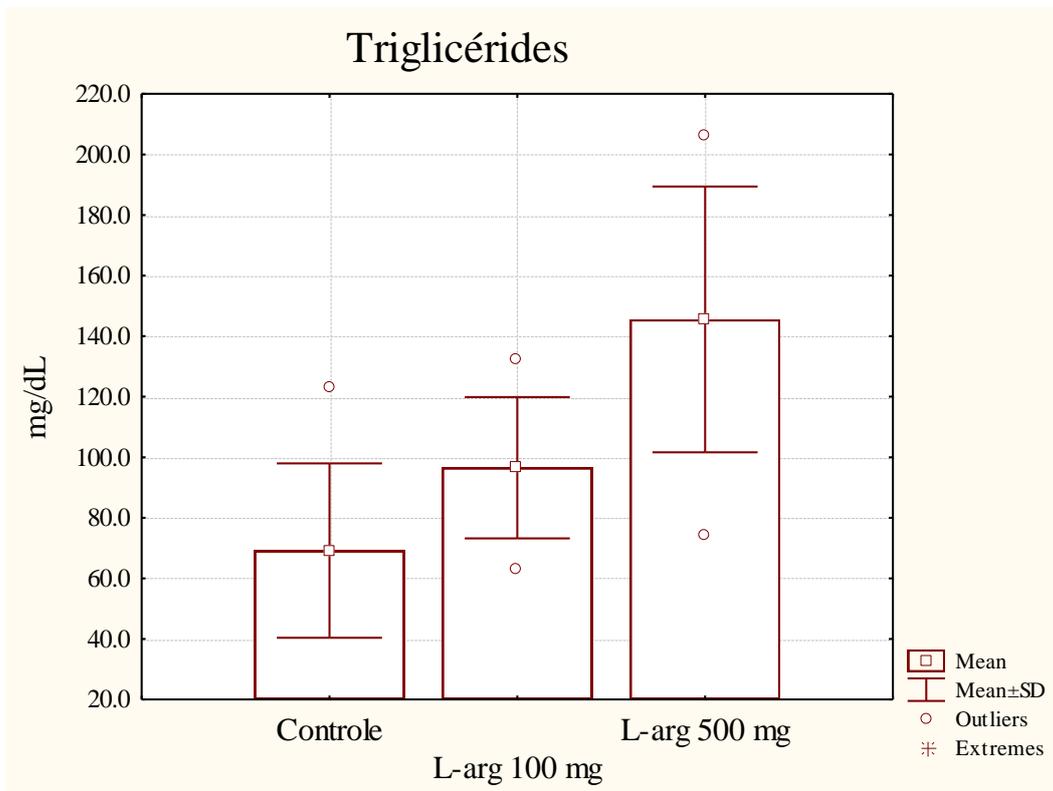


Gráfico 7 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica dos triglicérides.

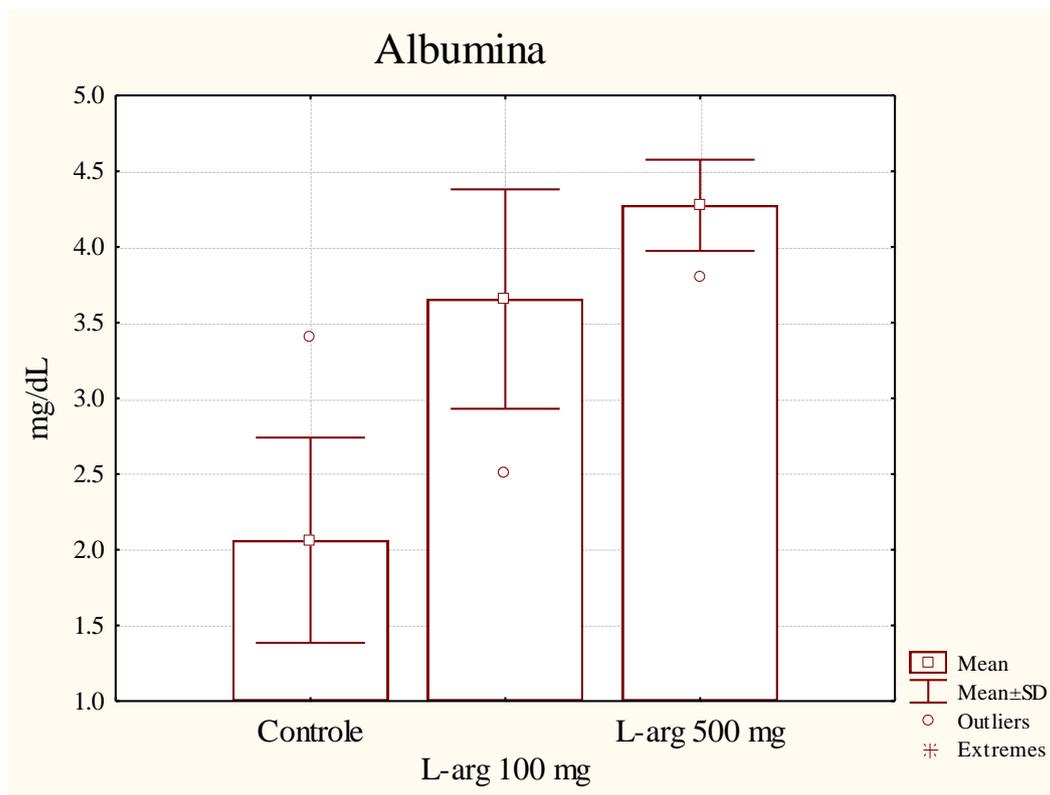


Gráfico 8 - Cálculo da média e desvio padrão da concentração sérica da albumina.

DISCUSSÃO

A L-Arginina, presente numa ampla variedade de suplementos, é conhecida por seus efeitos benéficos, tais como, aumento da massa do músculo esquelético,¹⁴ redução do ganho de gordura,²³ aumento da vasodilatação pós-treino e aumento do fluxo sanguíneo para o músculo exercitado e consequentemente, aumento da captação de glicose e diminuição da fadiga e catabolismo muscular,²⁴ mas não havendo relatos sobre sua possível toxicidade e/ou alterações metabólicas prejudiciais.

O presente estudo demonstrou que a suplementação com L-Arginina não alterou as concentrações séricas do colesterol total, HDLc, proteínas totais, ureia e creatinina, mas aumentou (C < T1 < T2) os níveis séricos de triglicérides, glicemia e albumina nos animais.

Esses resultados obtidos contrapõem à escassa literatura e os dados experimentais sobre o assunto. Segundo a literatura, a suplementação com L-arginina, tem a capacidade de aumentar o HDLc;³ de reduzir o LDLc e o estresse oxidativo;¹⁰ de diminuir os níveis séricos da glicose,^{3,14} devido ao aumento

na captação de glicose^{11,12,24} e, consequente, aumento de sua disponibilidade para as células¹³ e mitocôndrias³ e de diminuir a concentração sérica de triglicérides.^{3,14}

Isto ocorre porque níveis fisiológicos de L-arginina promovem a oxidação de glicose, diminuindo sua síntese e aumentando o aporte de glicose para o músculo em atividade, proporcionando mais substrato energético para a contração muscular,¹³ além de promover a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, diminuindo a síntese de triglicerídeos.

Além das funções já descritas, a suplementação de L-arginina tem sido relatada, em alguns estudos, como um aminoácido secretagogo de GH (hormônio de crescimento), por meio da inibição da secreção endógena de somatostatina. A administração exógena de arginina promove um aumento significativo da secreção de GH.⁸

Sabe-se que o hormônio do crescimento é um agente anabólico que promove o crescimento e a hipertrofia muscular pela facilitação do transporte de aminoácidos para o interior das células. Além disso, estimula diretamente o metabolismo de gorduras

(lipólise). É responsável também pelo aumento na síntese proteica, aumento da entrada de aminoácidos nas células, diminuição do uso da glicose e aumento do uso da gordura como energia. Assim, o GH pode auxiliar na melhora da composição corporal, pelo aumento da massa magra e diminuição do tecido adiposo.²⁵

Fisiologicamente o hormônio do crescimento possui o efeito específico de induzir a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo, com consequente aumento da concentração de ácidos graxos nos líquidos corporais. Além disso, nos tecidos de todo o organismo, ele aumenta a conversão de ácidos graxos em acetil coenzima A, que é posteriormente utilizada para a produção de energia. Por conseguinte, sob a influência do hormônio do crescimento, a gordura é utilizada em lugar dos carboidratos e das proteínas para o suprimento de energia.²⁶

Além disso, altera também o metabolismo da glicose, promovendo a redução da utilização de glicose para energia, aumento da deposição de glicogênio (isso se dá principalmente pela redução da utilização da glicose), captação diminuída de glicose pelas células e aumento de glicemia, e por fim, aumento da secreção de insulina.²⁶

Dessa forma, os resultados obtidos nesse estudo reforçam a teoria de que a L-arginina estimula a secreção do hormônio do crescimento^{8,27} (GH), o qual tem ação anabólica e termogênica. Anabólica, pois provavelmente aumenta a liberação de glicerol a partir do tecido adiposo,²⁸ com consequente aumento da lipólise²⁹ e termogênica, porque estimula a liberação de insulina e aumenta a utilização de aminoácidos (BCAA) para síntese de proteínas e deposição no músculo esquelético ou aumento na função mitocondrial e capacidade oxidativa no músculo esquelético para promover a degradação dos BCAA.^{14,24}

Ainda neste estudo, o aumento da albumina pode ser de grande valia, reforçando que a L-arg pode apresentar efeito anabólico sobre as proteínas nas feridas de pele e músculo, sendo dessa forma, benéfica na cicatrização e na preservação muscular no estado catabólico.³⁰

Sendo assim, talvez o tempo (60 dias de suplementação e treinamento contínuo), as doses utilizadas (100 mg/Kg e 500 mg/Kg, equivalentes às doses de 1 a 3 gramas utilizadas

para humanos) e os mecanismos citados acima corroborem com os principais achados desse estudo: aumento dos triglicerídeos, devido a intensa lipólise e formação de ácido graxos; aumento da glicemia, devido a maior disponibilidade da glicose e glicerol a partir do tecido adiposo; e aumento da albumina, devido maior captação e degradação de BCAA para ser utilizado na construção muscular.

CONCLUSÃO

Em suma, verificou-se que a suplementação de L-arginina oral, durante o período de 60 dias em ratos submetidos a treinamento físico, não alterou os níveis séricos do colesterol total, HDLc, proteínas totais, ureia e creatinina – não sendo nefro e hepatotóxica. Mas, aumentou as concentrações séricas de triglicérides, glicemia e albumina.

Contudo, não podemos afirmar que a suplementação com L-arg seja prejudicial, por encontrarmos hiperglicemia e hipertrigliceridemia, os quais fazem parte da síndrome metabólica. Deve-se lembrar que os processos metabólicos e fisiológicos são dinâmicos, e estes dados, representam apenas 1 (um) momento fixo do experimento, momento este, em que o GH poderia estar agindo.

Por outro lado, o aumento da albumina pode ser de grande valia, reforçando que a L-arg pode apresentar efeito anabólico sobre as proteínas nas feridas de pele e músculo, sendo dessa forma, benéfica na cicatrização e na preservação muscular no estado catabólico.

No entanto, novos estudos, de longo prazo e coleta de sangue em diferentes momentos do experimento se fazem necessários para a confirmação destas hipóteses.

REFERÊNCIAS

1. Obesidade.info. Definição de obesidade [Internet]. 2007 [acesso em 2012 jul 17]. Disponível em: <http://obesidade.info/obesidade.htm>
2. Faria CF. Obesidade e exercício físico. Saúde e Beleza, WebArtigos [Internet]. 2010 jun [acesso em 2012 jul 17]. Disponível em: <http://www.webartigos.com/artigos/obesidade-e-exercicio-fisico/40636/#ixzz20oL2mnbz>

3. Silva CPV, Priviero F, Davel AP, Delbin MA, Zanesco A. Avaliação da tolerância ao esforço físico, perfil lipídico e ganho de peso corporal em ratos treinados e suplementados com L-arginina [Internet]. UNICAMP [acesso em: 2012 jul 17]. Disponível em: <http://www.prp.unicamp.br/pibic/congressos/xixcongresso/paineis/080933.pdf>
4. Rocha LM, Pereira MVL. Use of nutritional supplements by subjects enrolled in physical fitness programs. *Rev Nutr.* 1998 Jun.;11(1):76-8.
5. Pereira RF, Lajolo FM, Hirschbruch MD. Supplement consumption among fitness center users in São Paulo, Brazil. *Rev Nutr.* 2003 Sep.;16(3):265-72.
6. Araújo LR, Andreolo J, Silva MS. Use of alimentary supplement and anabolizante for apprentices of muscular activity in the academies of Goiânia-GO. *Rev Bras Cienc Mov.* 2002 Jul.;10(3):13-8.
7. Morrison LJ, Gizis F, Shorter B. Prevalent use of dietary supplements among people who exercise at a commercial gym. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004 Aug.;14(4):481-92.
8. Nicastro H, Dattilo M, Rogero MM. A suplementação de L-arginina promove implicações ergogênicas no exercício físico? Evidências e considerações metabólicas. *Rev Bras Cienc Mov.* 2008.;16(1):115-22.
9. Novaes MRCG, Lima LAM. Effects of dietetic supplementation with L-arginine in cancer patients. A review of the literature. *Arch Latinoam Nutr.* 1999 Dec.;49(4):301-8.
10. Fayh APT. Efeitos da suplementação de L-arginina e do exercício em cicloergômetro sobre a função endotelial e estresse oxidativo em indivíduos com diabetes tipo I [dissertação]. Porto alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano; 2005.
11. Bescós R, Gonzalez-Haro C, Pujol P, Drobnic F, Alonso E, Santolaria ML, et al. Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009 Aug.;19(4):355-65.
12. Brandão AF, Pinge MCM. Nitric oxide alteration in the cardiovascular function by exercise training. *Semina Cienc Biol Saude.* 2007 Jun.;28(1):53-67.
13. Hipertrofia.org. Efeitos Da L-arginina [internet]. 2008 [acesso em: 2012 jul 17]. Disponível em: <http://www.hipertrofia.org/forum/topic/4066-efeitos-da-l-arginina/>
14. Jobgen W, Meininger CJ, Jobgen SC, Smith SB, Spencer TE, Fried SK, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces white fat gain and enhances skeletal muscle and brown fat masses in diet-induced obese rats. *J Nutr.* 2009 Feb.;139(2):230-7.
15. Moura MJ, Quintal M, Marcondes FK. Forced-swim induces subsensitivity to phenylephrine in the rat thoracic aorta. *Rev Bras Cienc Farm.* 2003 Dec.;39(4):433-9.
16. Marmo MR, Dolnikoff MS, Kettelhut IC, Matsushita DM, Hell NS, Lima FB, et al. Neonatal monosodium glutamate treatment increases epididymal adipose tissue sensitivity to insulin three-month old rats. *Braz J Med Biol Res.* 1994.;27(5):1249-53.
17. De Mello MA, Souza CT, Braga LR, Santos JW, Gobatto CA. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2001.;33(1):63-71.
18. Santos-Zago LF, Botelho AP, Oliveira AC. Conjugated linoleic acid supplementation: oxidative stability of supplements and correlations with total hepatic lipid contents and biological lipid oxidation indicators in Wistar rats. *Rev Nutr.* 2009 Fev.;22(1):39-49.
19. Moura JRSA, Sass N, Guimarães SB, Vasconcelos PRL, Mattar R, Kulay L. Effects of L-arginine oral supplements in pregnant spontaneously hypertensive rats. *Acta Cir Bras.* 2006 Jul-Aug.;21(4):192-6.
20. Ramos L, Labat R, Carvalho FAZ, Martin AB, Lopes-Martins RAB. Effect of oral arginine administration over blood pressure and cardiac parameters in rats submitted to chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Rev Bras Med Esporte.* 2006 Aug.;12(4):169-74.
21. Silva GF, Baracho NCV, Bernardes DSV, Oliveira RCS. Effect of chronic L-arginine administration and L-arginine associated with enalapril maleate on blood pressure of hypertensive rats. In: XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2009 Aug5-8; Belo Horizonte, Minas Gerais. Poster n545.
22. Arango HG. Bioestatística: teórica e computacional: testes paramétricos. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.253-72.
23. Nall JL, Wu G, Kim KH, Choi CW, Smith SB. Dietary supplementation of L-arginine and conjugated linoleic acid reduces retroperitoneal fat mass and increases lean

- body mass in rats. *J Nutr.* 2009 Jul.;139(7):1279-85.
24. Zhang XJ, Chinkes DL, Wolfe RR. The anabolic effect of arginine on proteins in skin wound and muscle is independent of nitric oxide production. *Clin Nutr.* 2008 Aug.;27(4):649-56.
25. CorpoPerfeito. HGH. [Internet]. [acesso em: 2012 jul 17]. Disponível em: <http://www.corpo perfeito.com.br/ce/hgh>
26. drcunha.com.br. Hormônio do crescimento. [acesso em: 2012 jul 17]. Disponível em: <http://drcunha.com.br/blog/?p=32>
27. Fayh APT, Friedman R, Sapata KB, Oliveira AR. Effect of L-arginine supplementation on secretion of human growth hormone and insuline-like growth factor in adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Jun.;51(4):587-92.
28. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, Shi W, Spencer TE, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr.* 2005 Apr.;135(4):714-21.
29. McConell GK. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Jan.;10(1):46-51.
30. Lage DG, Brito GAP. O papel da suplementação de l-arginina sobre parâmetros bioquímicos e funcionais em indivíduos saudáveis e portadores de doenças crônicas não transmissíveis. *Rev Bras de Obesid, Nutrição e Emagrecim.* 2012 Jan/Fev 31(6):35-45.

Correspondência: Nilo César do Vale Baracho. - Faculdade de Medicina de Itajubá -Av. Renó Júnior, 368. São Vicente -Itajubá/MG. CEP: 37502-138. -Tel: (35) 3629-8700. -E- mail: nilocvbaracho@yahoo.com.br