

A suplementação de L-arginina promove implicações ergogênicas no exercício físico?

Evidências e considerações metabólicas

Does L-arginine supplementation promote ergogenic implications on exercise? Evidences and metabolic considerations

NICASTRO, H.; DATTILO, M.; ROGERO, M. M. A suplementação de L-arginina promove implicações ergogênicas no exercício físico? Evidências e considerações metabólicas. *R. bras. Ci e Mov.* 2008; 16(1): 115-122.

RESUMO: 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 permanecem inconclusivos. Destes, um aminoácido que vem sendo amplamente estudado, e que já faz parte da composição de inúmeros suplementos nutricionais, é a L-arginina pelo seu possível papel na estimulação da secreção do hormônio do crescimento (GH) e da insulina, além de ser um indutor da vasodilatação dependente de óxido nítrico (NO). Diversos estudos indicam que a suplementação de L-arginina pode estimular significativa secreção do GH no repouso e, quando associada ao exercício, pode promover um feedback hipotalâmico negativo com consequente diminuição da secreção deste hormônio. A síntese proteica muscular tem sido associado à vasodilatação promovida pela L-arginina o que, em parte, pode ser considerado errôneo pelo fato desta isoladamente não aumentar a disponibilidade de substratos para recuperação muscular. Contudo, estudos que envolvem L-arginina e desempenho esportivo, bem como aqueles investigam dose e tempo de consumo desse aminoácido, são conflitantes e refletem a escassez de trabalhos nesse contexto. A presente revisão descreve os aspectos metabólicos e possíveis efeitos ergogênicos da suplementação de L-arginina sobre o exercício físico.

Palavras chaves: L-arginina, Óxido nítrico (NO), Hormônio do crescimento (GH), Síntese proteica muscular esquelética, Desempenho físico.

NICASTRO, H.; DATTILO, M.; ROGERO, M. M. Does L-arginine supplementation promote ergogenic implications on exercise? Evidences and metabolic considerations. *R. bras. Ci e Mov.* 2008; 16(1): 115-122.

ABSTRACT: A growing number of studies involving isolated aminoacids supplementation on physical performance have been achieved, but the effects and possible mechanisms of action of many of them still remain unclear. Of these, an amino acid that has been widely studied, and that is already part of the composition of many nutritional supplements, is L-arginine for its possible role in stimulating growth hormone (GH) and insulin release, beyond to be a nitric oxide dependent vasodilation inducer (NO). Several studies indicate that L-arginine supplementation can significantly stimulate basal GH release and, when associated with exercise, can promote a negative hypothalamic feedback with consequent attenuation of release. Skeletal muscle protein synthesis has been associated with L-arginine-induced vasodilation which, in part, can be considered erroneous because alone it does not increase substrates availability for muscle recovery. However, studies involving L-arginine and exercise performance, as well as those investigating dose and time of consumption of this aminoacid are conflicting and reflect the shortage of works in this context. This review describes the metabolic aspects and possible ergogenic effects of L-arginine supplementation on exercise.

Key words: L-arginine, Nitric oxide (NO), Growth hormone (GH), Skeletal muscle protein synthesis, Physical performance.

Humberto Nicastro¹

Murilo Dattilo¹

Marcelo Macedo Rogero²

¹ Centro Universitário São Camilo – São Paulo, SP.

² Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Recebimento: 15/11/2007

Aceite: 28/01/2008

Introdução

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 melhor elucidados^(3,22,23,26,27). Um aminoácido que vem sendo amplamente estudado, e que já faz parte da composição de inúmeros suplementos nutricionais, é a L-arginina, inicialmente descrita pelo seu possível papel na estimulação da secreção do hormônio do crescimento (GH) e da insulina, além de ser um indutor da vasodilatação dependente de óxido nítrico (NO)⁽²³⁾. Atualmente, sua utilização em produtos alimentares tem sido relacionada a uma série de propósitos ergogênicos, muitos dos quais ainda não possuem amplo reconhecimento científico, como: vasodilatação e conseqüente amplificação do fluxo sanguíneo⁽³⁰⁾ e da síntese protéica muscular⁽²⁷⁾; e aumento da resistência por adiamento na ocorrência de fadiga periférica⁽²⁸⁾. Aliado a estes fatores, o NO oriundo do metabolismo da L-arginina tem sido sugerido como um possível substituto da creatina, fato este já comprovado como errôneo visto que os compostos atuam de maneira distinta no metabolismo energético⁽²⁷⁾.

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo descrever os aspectos metabólicos e possíveis efeitos ergogênicos da suplementação de L-arginina sobre o exercício físico. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica das bases de dados do Scielo, LILACS e Medline, com os descritores Arginine, Nitric Oxide, Growth Hormone, Exercise, Performance, Metabolism, Protein Synthesis e Endurance.

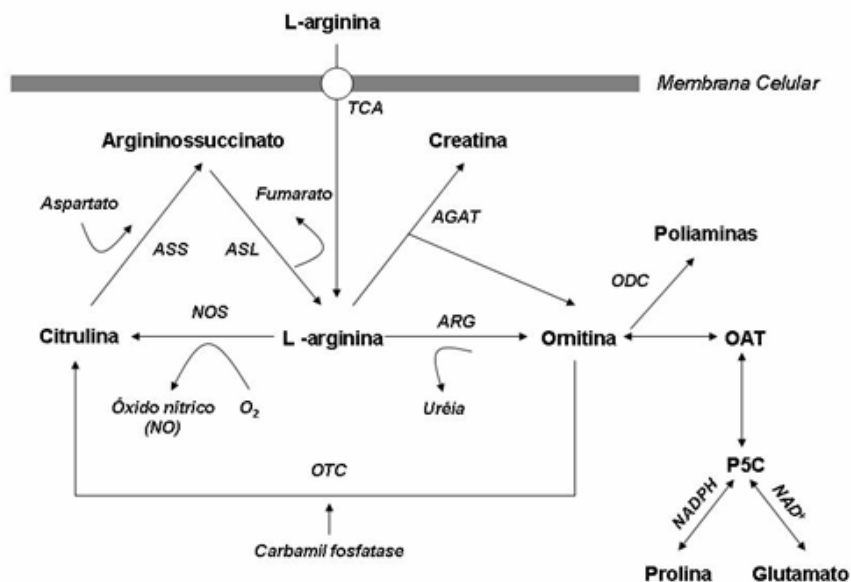
Metabolismo da L-arginina

A L-arginina, um aminoácido básico e hidrofílico, o qual é classificado nutricionalmente como aminoácido condicionalmente essencial ou condicionalmente indispensável. A L-arginina apresenta funções relevantes no metabolismo protéico relacionadas à síntese protéica, no metabolismo do ciclo da uréia, na síntese de óxido nítrico, de creatina e de poliaminas e na estimulação da secreção do GH. A L-arginina também apresenta capacidade imunoestimulatória e timotrófica e atua como precursora de prolina e hidroxiprolina, substâncias necessárias para a síntese de tecido conectivo^(10,11,17,23,27).

A ingestão diária média de L-arginina é de 5 g e sua concentração plasmática é de aproximadamente 75 μ M/L, sendo que esse valor é influenciado pelo estado alimentado e de jejum. Cabe ressaltar que o rim é o órgão primário responsável pela manutenção da concentração plasmática de L-arginina⁽²⁾. Em indivíduos saudáveis, este aminoácido pode ser sintetizado em quantidades suficientes para atender a demanda fisiológica, com sua taxa de ressíntese endógena inalterada por diversos dias de deficiência de consumo⁽²⁷⁾. Entretanto, em períodos de rápido crescimento, ou em resposta ao estresse traumático ou patológico, sua demanda fisiológica pode não ser atendida de maneira suficiente por meio da ingestão dietética e ressíntese endógena^(9,10), necessitando de fontes alimentares a fim de suprir suas necessidades.

Dentre as enzimas envolvidas no catabolismo da L-arginina, e seus respectivos produtos, destacam-se: óxido nítrico sintetase (NOS) – NO e citrulina; arginase – uréia e ornitina; glicina amidinotransferase – creatina; e arginina descarboxilase – agmatina. Ainda, como subprodutos da ornitina há o glutamato e a prolina, pela enzima ornitina aminotransferase (OAT), e as poliaminas, pela enzima ornitina descarboxilase (ODC)⁽²⁴⁾. Em função de existir uma demanda metabólica contínua de L-arginina, sua ressíntese pode ocorrer a partir do glutamato ou prolina, sendo a expressão de todas as enzimas necessárias para sua síntese restrita ao fígado e à mucosa intestinal. Outra via de ressíntese endógena ocorre a partir da citrulina que, quando captada pelo rim, se transforma indiretamente em L-arginina no ciclo renal e/ou diretamente no citoplasma das células endoteliais e dos macrófagos⁽³¹⁾, sendo que nestes a produção de NO ocorre por meio da subunidade iNOS (descrita posteriormente) da enzima NOS, a qual pode ser induzida por inflamação, infecção e estresse oxidativo⁽²⁵⁾. A síntese enzimática de citrulina pode ser inibida por análogos da L-arginina, como N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), N^G-nitro-L-arginina (L-NNA) e N^G-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME)⁽¹⁵⁾. Um resumo ilustrativo do metabolismo da L-arginina é apresentado na figura 1.

Figura 1 - Metabolismo da L-arginina (Adaptado de Morris Jr⁽²³⁾). AGAT – arginina glicina amidinotransferase; ARG – arginase; ASL – argininosuccinato liase; ASS – argininosuccinato sintetase; OTC – ornitina transcarbamilase; ODC – ornitina descarboxilase; OAT – ornitina aminotransferase; P5C – pirrolina-5-carboxilato sintetase; TCA – transportador catiônico de aminoácidos.



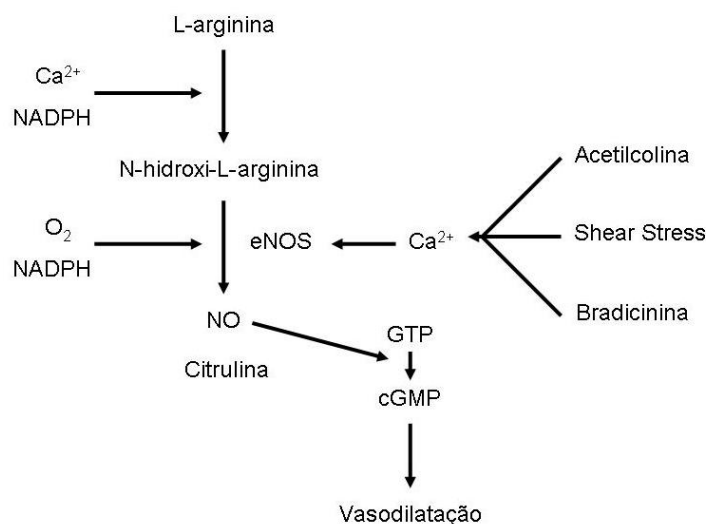
A L-arginina é um constituinte do ciclo da uréia, no qual a adição de amônia para ornitina sintetiza citrulina; a adição de amônia para citrulina sintetiza L-arginina; e a perda desses dois grupos NH na forma de uréia, a partir da L-arginina, é utilizada para sintetizar a ornitina. No tecido hepático a atividade da enzima arginase é elevada, ao mesmo tempo em que se verifica que a concentração hepática de L-arginina é relativamente baixa aliada à reduzida liberação de L-arginina dentro do pool de aminoácidos circulantes⁽²⁴⁾. Desse modo, conclui-se que a concentração tecidual de L-arginina e a atividade da enzima arginase nos tecidos são inversamente relacionadas. Rim e músculo têm 1% do conteúdo de arginase e 10 vezes o conteúdo de L-arginina quando comparados ao tecido hepático.

NO

O NO é uma molécula gasosa simples, encontrada em pequenas quantidades no ar atmosférico, e considerada uma espécie re-

ativa de nitrogênio. Nos seres vivos, a síntese de NO ocorre a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, por meio da ativação da enzima NOS, produzindo também a citrulina. A figura 2 ilustra detalhadamente a síntese do NO a partir da L-arginina. Até o momento foram identificadas duas isoformas desta enzima: induzível (iNOS) e constitutiva (cNOS). A primeira é estimulada a partir de sinais patológicos e em resposta ao estresse, é independente de íons de cálcio e induzida por macrófagos, células bacterianas e citocinas. Pode estar presente em tecidos como o músculo liso e o hepatócito. Já as cNOS, por estarem originalmente presentes no endotélio vascular e nos neurônios, especialmente no cérebro, também são denominadas como NOS endotelial (eNOS) e NOS neuronal (nNOS), respectivamente, com ambas podendo ou não ser dependentes de íons de cálcio. Esta se encontra envolvida em processos homeostáticos (neurotransmissão, peristaltismo, pressão arterial)^(4,32).

Figura 2 – Síntese do óxido nítrico (NO) a partir da L-arginina. Ca^{2+} – cálcio; GTP – guanosina trifosfato; cGMP – guanosina monofosfato cíclica; eNOS – óxido nítrico sintetase endotelial; NADPH – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; O_2 – oxigênio.



A isoforma eNOS está ligada à membrana das células endoteliais e possui importante participação na regulação do tônus da célula muscular lisa vascular, além de atuar no controle da adesão e agregação plaquetária^(23,32). Já a isoforma nNOS é encontrada em estruturas como cérebro, medula espinhal, gânglios simpáticos, glândulas adrenais, neurônios nitrérgicos, células epiteliais de pulmões, útero, estômago e células da mácula densa do rim, da ilhota pancreática e do músculo esquelético⁽³²⁾ atuando principalmente no sistema nervoso⁽¹⁵⁾.

Embora as funções do NO sejam amplamente complexas e antagônicas⁽¹⁵⁾, o que mais se tem discutido atualmente é sua atuação no processo de vasodilatação, por meio da ativação da enzima guanilato ciclase que, por sua vez, irá formar o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Assim, quando ocorre um aumento nas concentrações intracelulares de GMPc nos vasos sanguíneos, se inicia a sinalização para redução do tônus vascular por meio do relaxamento da musculatura lisa, resultando em vasodilatação⁽³²⁾. Vale ressaltar um importante questionamento que gira em torno da suplementação de L-arginina na produção de NO, o “paradoxo da L-arginina”: as quantidades sintetizadas endogenamente (síntese de novo) são suficientes para saturar a enzima NOS; contudo, quando se suplementa L-arginina a produ-

ção de NO observada é superior. Tal mecanismo ainda não está elucidado⁽²⁴⁾.

NO & Exercício

Alguns trabalhos foram realizados avaliando o efeito do exercício físico sobre a produção de fatores relaxantes e sua correlação com os efeitos benéficos da atividade física. Evidências indicam que, quando praticado em intensidades moderadas, o mesmo é capaz de induzir ao aumento do relaxamento da musculatura lisa vascular e não vascular, ação esta atribuída principalmente ao NO produzido pelas células endoteliais em resposta ao exercício^(16,19) e ao aumento da expressão de eNOS e nNOS⁽³²⁾. Com isso, o NO relaciona-se positivamente com os efeitos benéficos da prática regular de exercícios físicos sobre o controle cardiovascular — pela menor incidência de hipertensão arterial — e do metabolismo lipídico, — por meio da redução da concentração plasmática de LDL-colesterol e inibição da agregação plaquetária — pois a baixa capacidade de realização de exercícios pelo quadro de hipercolesterolemia possivelmente se deve a capacidade prejudicada de vasodilatação NO dependente⁽²¹⁾. Além disso, o exercício físico parece exercer um papel protetor na função endotelial, tanto pelo aumento da produção de NO em vasos íntegros, como na reparação da função endotelial⁽¹⁹⁾.

Quadro 1 – Principais efeitos fisiológicos do NO em condições basais e em resposta ao exercício físico.

Condições Basais	Exercício Físico
Homeostase sanguínea	Vasodilatação
Neurotransmissor	Maior aporte de oxigênio à musculatura esquelética
Antibactericida	Aumento da secreção de GH
Antiparasitário	Maior tolerância ao esforço
Antiviral	Estímulo para síntese protéica muscular esquelética
Antitrombótico	Sinalização intracelular
Antiaterosclerótico	

Efeitos ergogênicos da suplementação de L-arginina no exercício

A tabela 2 resume os principais achados em humanos verificando o efeito da suplementação com L-arginina sobre parâmetros hormonais, bioquímicos e de rendimento esportivo de modo agudo e crônico.

Tabela 2 – Estudos em humanos avaliando o efeito da suplementação com L-arginina e seus precursores sob diversos parâmetros metabólicos crônica e agudamente.

Referência	População	Exercício	Dose / Administração	Duração do Estudo	Parâmetro de Avaliação	Resultados
Bessey et al ⁽⁶⁾	Indivíduos saudáveis (n=05)	-	250 mg/kg/dia de aspartato de arginina	7 dias	Secreção de GH	Aumento de 60% na secreção noturna de GH.
Suminski et al ⁽²⁹⁾	Indivíduos saudáveis (n=08)	Força	1,5 g/dia de L-arginina e 1,5 g/dia de lisina antes da sessão de exercício	14 dias	Secreção de GH	Aumento significativo na secreção de GH 30, 60 e 90 minutos durante o exercício no grupo suplementado + exercício em relação ao controle. Sem diferença significativa em relação ao grupo que treinou somente.
Collier et al ⁽¹²⁾	Indivíduos saudáveis (n=08)	Força	7 g/dia de L-arginina	-	Secreção de GH	Aumento significativo na secreção de GH no grupo suplementado em relação ao controle e superior no grupo exercício em relação ao controle e ao suplementado. O grupo suplementado + exercício apresentou atenuação na secreção de GH.
Hickner et al ⁽¹⁸⁾	Indivíduos saudáveis (n=17)	Aeróbio	3 ou 9 g/dia de citrulina 3 ou 24 horas antes da sessão de exercício	-	Desempenho	O tempo de exaustão foi menor no grupo suplementado com citrulina em relação ao placebo acompanhado de uma alta taxa de percepção ao esforço. Houve aumento na concentração plasmática em reposta ao exercício de alta intensidade no grupo placebo, mas não no grupo suplementado.
Doutreleau et al ⁽¹⁴⁾	Pacientes com insuficiência cardíaca (n=10)	Aeróbio	6 g/dia de L-arginina	6 semanas	Desempenho	Aumento significativo na tolerância ao esforço e redução do batimento cardíaco e lactato plasmático.
Abel et al ⁽¹⁾	Atletas endurance (n=13)	Aeróbio	14,4 e 5,0 g de aspartato de arginina	4 semanas	Desempenho / Hormônio / Bioquímica	Sem diferença significativa no desempenho, nos parâmetros endócrinos e bioquímicos.
Colombani et al ⁽¹³⁾	Corredores de elite (n=14)	Aeróbio (Maratona)	15 g/dia de aspartato de arginina	14 dias	Marcadores bioquímicos	Não foram observadas alterações plasmáticas de amônia, glicose, lactato, piruvato, ácidos graxos, glicerol, cortisol e insulina durante e após o exercício. Houve aumento na secreção de GH, glucagon e uréia
Matsumoto et al ⁽²²⁾	Indivíduos saudáveis (n=08)	Aeróbio	2 g de BCAA + 0,5 g de L-arginina por dia	14 dias	Metabolismo protéico-muscular	Supressão efetiva do catabolismo protéico induzido pelo exercício.

Os estudos que apresentam o campo "duração do estudo" em branco avaliaram de modo momentâneo e imediato o efeito da suplementação. GH = hormônio do crescimento.

L-arginina e hormônio do crescimento (GH)

Além das funções de precursor do NO e síntese protéica muscular, a suplementação de L-arginina tem sido relatada, em alguns estudos, como um aminoácido secretagogo de GH, por meio da inibição da secreção endógena de somatostatina^(7,12). O exercício de intensidade moderada pode realçar o sistema colinérgico, que por sua vez pode potencializar a secreção do GH pela supressão da secreção de somatostatina pelo hipotálamo, estimulando então o hormônio liberador de GH (GHRH). Já em exercícios de alta intensidade, o aumento da secreção de GHRH pode ocorrer em adição à supressão da atividade hipotalâmica de somatostatina. Se a secreção do GH induzida pelo exercício é mediada pela supressão de somatostatina e a L-arginina possui mecanismo de ação similar, teoricamente, a combinação de ambos poderia ser capaz de potencializar a secreção do GH⁽¹²⁾.

Uma recente revisão publicada⁽²⁰⁾ enfatiza que: a suplementação de L-arginina isolada ou em combinação com o exercício promove aumento significativo na secreção de GH em relação ao período de repouso; contudo, o exercício isolado ainda é o agente potencial para tal resposta endócrina, ou seja, indivíduos submetidos a um programa de treinamento apresentam aumento significativo na secreção de GH em relação ao repouso, suplementação isolada e combinada com exercício de L-arginina.

L-arginina e rendimento físico

Algumas evidências indicam que a suplementação de L-arginina é capaz de prorrogar o tempo de exaustão em indivíduos submetidos à realização de exercícios intensos⁽²⁶⁾. Porém, estes resultados não são considerados como um consenso pela literatura. Alguns estudos também indicam uma relação entre a suplementação de L-arginina e a capacidade aeróbica durante o exercício, atribuindo tal efeito ao aumento do nNOS.

L-arginina e síntese protéica muscular

Como dito anteriormente, tanto a suplementação de L-arginina como o exercício possuem importante impacto no estímulo da produção de NO pelo músculo esque-

lético. Estudos em roedores indicam que a atividade da enzima NOS e do GMPc presentes no músculo esquelético são aumentadas pela contração muscular⁽²³⁾, enquanto a administração de L-arginina isolada aumenta a produção de NO muscular⁽⁴⁾. Já em humanos, o exercício parece também aumentar a produção de NO no músculo esquelético, evidenciado pelo aumento da concentração urinária de nitrito/nitrato e de cGMP⁽⁷⁾. Entretanto, os dados relacionando a suplementação de L-arginina isolada e produção de NO muscular ainda são extremamente limitados na literatura atual, pois ainda não existem estudos que mensuraram a concentrações de NO diretamente no tecido muscular⁽²³⁾.

Portanto, é provável que a relação entre suplementação de L-arginina e aumento do fluxo sanguíneo muscular induzido pela produção de NO sejam os principais responsáveis para o aumento na síntese protéica muscular. Porém, a relação entre o fluxo sanguíneo e síntese protéica muscular é extremamente complexa, pois a concentração de aminoácidos essenciais no repouso é mais elevada no espaço intracelular do músculo em comparação ao plasma. Assim, é mais provável que toda a relação entre o fluxo sanguíneo e a síntese protéica muscular esteja na disponibilidade de aminoácidos.

Os diferentes resultados encontrados nos estudos descritos podem ser justificados pelas diferenças nas metodologias, protocolos de suplementação, tipo de exercício e frequência de dosagem plasmática. Assim, os dados disponíveis na literatura quanto ao efeito da suplementação de L-arginina na secreção de GH ainda são inconsistentes e necessitam de maiores esclarecimentos⁽¹²⁾.

Efeitos adversos da suplementação

A suplementação de altas doses de L-arginina, tanto aguda como crônica, como de qualquer outro aminoácido, está associada à ocorrência de desconforto gastrointestinal e diarreia⁽³⁾. Parâmetros metabólicos (amônia, glicose plasmática, lactato, etc.) e demais respostas endócrinas (cortisol e insulina) apresentam resultados controversos na literatura. Em relação ao NO, até o momento nenhum efeito colateral foi descrito e/ou atribuído ao uso de L-arginina. Adicionalmente,

a suplementação deste aminoácido aparenta ser segura e bem tolerada não exercendo influências na composição corporal⁽⁸⁾.

Considerações finais

Apesar dos conceitos teóricos da suplementação de L-arginina demonstrarem que esta possa ser uma alternativa eficaz na promoção de benefícios ergogênicos associados ao exercício, principalmente no tocante à recuperação muscular, os resultados dos estudos apresentados são conflitantes. A falta de consistência em relação às respostas fisiológicas e metabólicas, diferentes dosagens e metodologias utilizadas geram inconsistência em relação ao uso deste aminoácido. Até o momento, a dosagem de L-arginina utilizada nos estudos realizados com atle-

tas é variável, mas, da mesma forma que há evidências que sustentam sua eficiência, seu uso ainda necessita ser mais bem elucidado. Portanto, a ingestão aguda ou crônica de L-arginina com o propósito de promoção de efeitos ergogênicos associados ao metabolismo endócrino, especificamente o estímulo da liberação do GH e/ou o ganho de massa muscular não é recomendado. Ainda, é possível concluir que a suplementação de L-arginina não promove efeitos ergogênicos relacionados ao metabolismo aeróbio. Novos estudos são necessários para confirmação dos possíveis benefícios da ingestão deste aminoácido, bem como para determinar a quantidade correta de consumo para construção de valores referenciais.

Referências

1. Abel T, et al. Influence of chronic supplementation of arginine aspartate in endurance athletes on performance and substrate metabolism - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Sports Med.* 2005; 26: 344-9.
2. Aoki TT, et al. Amino acid levels across normal forearm muscle and splanchnic bed after a protein meal. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29: 340-350.
3. Armsey TD, GRIME TE. Protein and amino acid supplementation in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2002; 1: 253-256.
4. Balon TW, Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol.* 1994; 77: 2519-2521.
5. de Castro Barbosa T, Lourenço Poyares L, Fabres Machado U, Nunes MT. Chronic oral administration of arginine induces GH gene expression and insulin resistance. *Life Sci.* 2006; 79: 1444-1449.
6. Besset A, Bonardet A, Rondouin G, Descomps B, Passouant P. Increase in sleep related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man. *Acta Endocrinol.* 1982; 99: 18-23.
7. Bode-Böger SM, Böger RH, Schröder EP, Frölich JC. Exercise increases systemic nitric oxide production in men. *J Cardiovasc Risk.* 1994; 1: 173-178.
8. Campbell, et al. Pharmacokinetics, safety, and effects on exercise performance of L-arginine <-ketoglutarate in trained adult men. *Nutrition.* 2006; 22: 872-881.
9. Castillo L, et al. Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90: 193-197.
10. Castillo L, et al. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet. *Metabolism.* 1994; 43: 114-122.
11. Chromiak J, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone releasing agents by athletes. *Nutrition* 2002; 18: 657-661.
12. Collier SR, Collins E, Kanaley JA. Oral arginine attenuates the growth hormone response to resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2006; 101: 848-52.
13. Colombani PC, et al. Chronic arginine aspartate supplementation in runners reduces total plasma amino acid level at rest and during a marathon run. *Eur J Nutr.* 1999; 38: 263-270.
14. Doutreleau S, et al. Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Sports Med.* 2006; 27: 567-572.
15. Filho RF, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções. Rev Assoc Med Bras.* 2000; 46: 265-271.
16. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1948-1956.

17. Grillo MA, Colombatto S. Arginine revisited: minireview article. *Amino Acids*. 2004; 26: 345-351.
18. Hickner RC, et al. L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38: 660-666.
19. Higashi Y, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33: 591-597.
20. Kanaley J. Growth hormone, arginine and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 50-54.
21. Kingweel BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. 2000; 14: 1685-1696.
22. Matsumoto K, et al. Branched-chain amino acids and arginine supplementation attenuates skeletal muscle proteolysis induced by moderate exercise in young individuals. *Int J Sports Med*. 2007; 28: 531-538.
23. McConnell GK. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 46-51.
24. Morris Jr SM. Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr*. 2004; 134: 2743S-2747S.
25. Morris Jr SM. Arginine: beyond protein. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 508S-512S.
26. Ohtani M, Sugita M, Maruyama K. Amino acid mixture improves training efficiency in athletes. *J Nutr*. 2006; 136: 538S-543S.
27. Paddon-Jones D, Borsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J Nutr*. 2004; 134: 2888S-2894S.
28. Schaefer A, et al. L-Arginine reduces exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. *Int J Sports Med*. 2002; 23: 403-407.
29. Suminski R, et al. Acute effects of amino acid ingestion and resistance exercise on plasma growth hormone concentration in young men. *Int J Sports Nutr*. 1997; 7: 48-60.
30. West SG, Likos-Krick A, Brown P, Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. *J Nutr*. 2005; 135: 212-217.
31. Wu G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. *Am J Physiol*. 1997; 272: 1382G-1390G.
32. Zago AS, Zanesco A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: e264-e270.