

O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E FUNCIONAIS EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E PORTADORES DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Danielle Giovanini Lage¹, Gleisson Alisson Pereira de Brito¹

RESUMO

A obesidade e a resistência à insulina representam importantes fatores de risco para tais doenças, notadamente para a síndrome metabólica (SM). A SM é acompanhada de inflamação e disfunção endotelial, a qual caracteriza-se por alteração na capacidade de relaxamento vascular, devido a reduzida biodisponibilidade de fatores de relaxamento, como o óxido nítrico (NO). O aminoácido L-arginina é um precursor de NO e sua suplementação pode modular a capacidade de dilatação vascular e diminuir síntese de glicose. Objetivo: Analisar os efeitos da suplementação de L-arginina sobre o perfil lipídico, resistência à insulina, ADMA, adiponectina, PCR, PA, IMC, CA e função endotelial em indivíduos saudáveis e portadores de doenças crônicas não transmissíveis. Materiais e métodos: Revisão a partir de artigos das bases de dados e sites específicos da área da saúde, publicados a partir de 1998. Revisão de literatura: Foram avaliados os efeitos da suplementação de L-arginina sobre as variáveis mencionadas anteriormente em indivíduos saudáveis e portadores de doenças crônicas não transmissíveis. Conclusão: O uso de L-arginina em dosagens superiores a 9g/dia ou abaixo de 6,5g/dia parece não proporcionar resultados significativos nas variáveis investigadas. Pesquisas que obtiveram resultados positivos com o uso de L-arginina em dosagens abaixo de 6,5g/dia estavam associadas a outros suplementos, impossibilitando correlacionar tais resultados a um efeito independente de L-arginina. O uso de dosagens superiores a 9g/dia, mesmo quando associadas a outros suplementos, não proporciona resultados significativos sobre as variáveis investigadas.

Palavras-chave: L-arginina, Função endotelial, Resistência a insulina, Obesidade.

1-Programa de Pós-Graduação Lato Sensu da Universidade Gama Filho - Obesidade e Emagrecimento

ABSTRACT

The role of L-Arginine supplementation on biochemical and functional parameters in healthy subjects and patients with chronic non-communicable diseases

Obesity and insulin resistance are major risk factors for these diseases, noted for the metabolic syndrome (MS). The MS is accompanied by inflammation and endothelial dysfunction, which is characterized by alteration of the vascular relaxation due to reduced bioavailability of relaxing factors, like as nitric oxide (NO). The amino acid L-arginine is a precursor of NO and its supplementation can modulate the ability of vascular dilation and decrease glucose synthesis. Objective: Analyze the effects of L-arginine supplementation on lipid profile, insulin resistance, ADMA, adiponectin, CRP, BP, BMI, and endothelial function in healthy subjects and patients with chronic diseases. Materials and methods: review of articles from databases and Web sites specific to the area of health, published since 1998. Literature review: We evaluated the effects of L-arginine supplementation on the variables previously mentioned in healthy subjects and patients with chronic diseases. Conclusion: The use of L-arginine at doses above 9g/day or below 6.5g/day appears to not provide significant results in the investigated variables. Research that showed positive results with the use of L-arginine at doses below 6.5g/day were associated with other supplements, making it impossible to correlate these results to an independent effect of L-arginine. The use of doses higher than 9g/day, even when combined with other supplements, does not provide significant results on the investigated variables.

Key words: L-arginine, Endothelial function, Insulin resistance, Obesity.

E-mail:
 giovanininutricao@gmail.com
 gapbrito@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são caracterizadas por longo período de latência, tempo de evolução prolongado, lesões irreversíveis e complicações que levam a vários graus de incapacitação ou até mesmo óbito (Mariath e colaboradores, 2007).

Segundo Mariath e colaboradores (2007), o diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares e a hipertensão compõem um grupo de doenças crônicas não transmissíveis para o qual a obesidade é um importante fator de risco.

Todavia, a obesidade é reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública que ocorre em todas as idades, raças e sexos. A prevalência estimada de obesidade nos Estados Unidos é de 30% (Boza e colaboradores, 2010). Paralelamente, pesquisa realizada pela Organização Mundial de Saúde mostrou que a obesidade aumentou entre os brasileiros. Atualmente, 11,1% dos adultos são obesos, sendo o índice maior entre as mulheres (16,0%) que entre homens (8,9%).

Em relação ao sobrepeso, 40,6% dos adultos encontram-se nesta faixa e, dentre este percentual, 43% são mulheres e 41,1% são homens (WHO, 2011).

A obesidade é caracterizada por uma quantidade excessiva de gordura corporal causada por um desequilíbrio crônico entre energia ingerida e energia gasta (Marques-Lopes e colaboradores, 2004). É reconhecida como um fator de risco principal para a resistência à insulina (Mcknight e colaboradores, 2010).

A resistência à insulina tem sido sempre apontada como fator-chave na fisiopatologia da síndrome metabólica (SM). A insulina é um hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular (Carvalho, Zecchin, Saad, 2002).

A SM é um estado normalmente acompanhado de inflamação crônica e de disfunção endotelial, o que ocasiona aumento na incidência de eventos isquêmicos cardiovasculares e elevada mortalidade. A disfunção endotelial é uma alteração do relaxamento vascular que ocorre por diminuição da biodisponibilidade de fatores de relaxamento derivados do endotélio,

principalmente o óxido nítrico (NO) (Bahia e colaboradores, 2006).

O aminoácido L-arginina é um precursor do NO e estudos demonstram que a suplementação pode aumentar a dilatação vascular sob certas condições. Adicionalmente, foi mostrado que a síntese de NO e sensibilidade à insulina estão positivamente correlacionados em indivíduos saudáveis (Piatti e colaboradores, 2001).

Além disso, alguns estudos em animais indicam que os níveis fisiológicos de L-arginina promovem a oxidação de glicose e ácidos graxos de cadeia longa, diminuindo a síntese de glicose e triacilgliceróis (Mcknight e colaboradores, 2010).

Tendo em vista os importantes progressos na investigação das funções fisiológicas da L-arginina, bem como da importância da manipulação dietética de sua disponibilidade, o objetivo desta revisão é analisar os efeitos de seu uso como suplementação sobre o perfil lipídico, a síntese de Dimetil arginina assimétrica (ADMA), adiponectina, proteína C reativa (PCR), pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), glicemia, sensibilidade a insulina e a função endotelial em indivíduos saudáveis e portadores de doenças crônicas não transmissíveis.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica da literatura a partir da seleção de artigos das bases de dados PubMed (www.pubmed.gov), Scielo (www.scielo.gov.br), American Heart Association (www.ahajournals.org), Bireme (www.bireme.br), American Academy of Neurology (www.neurology.org), Science Direct (www.sciencedirect.com), American Diabetes Association Journals (care.diabetesjournals.org), International Journal of Cardiology (www.elsevier.com), Journal of the American College of Cardiology (content.onlinejacc.org), Vascular Medicine (vmj.sagepub.com).

A pesquisa foi realizada a partir de 1998 utilizando os unitermos L-arginine, L-arginina, supplementation, suplementação, insulin resistance, resistência à insulina, endothelial function, função endotelial, obesidade, obesity.

Efeitos da suplementação com L-arginina sobre o perfil bioquímico

Perfil lipídico

A disfunção endotelial está diretamente relacionada com níveis plasmáticos de colesterol LDL. Pacientes que apresentam níveis de LDL aumentado possuem progressões ateroscleróticas (Mansur, 1999).

Esta progressão se dá também por elevados níveis de triglicédeos que estão associados com algumas condições patogênicas responsáveis pela aceleração da aterosclerose. Existem evidências que a hipertrigliceridemia é um fator de risco independente para doenças arteriais coronarianas (DAC) (Schiavo, Lunardelli, Oliveira, 2003).

A aterosclerose é uma doença multifatorial que está associada a anormalidades lipídicas, e estas alterações estão relacionadas de forma negativa com a função endotelial (Signori e colaboradores, 2007).

Lucotti e colaboradores (2006) investigaram a influência da suplementação de L-arginina (8,3g/dia) sobre o perfil lipídico de 33 pacientes, homens e mulheres, com idade de 56.4 ±1.4. Combinou-se uma dieta hipocalórica e atividade física no período de 21 dias em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Estes pacientes apresentavam diabetes mellitus tipo II, hipertensão e obesidade. Neste trabalho, demonstrou-se que os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides diminuíram significativamente entre o grupo L-arginina e grupo controle, enquanto colesterol HDL permaneceu inalterado em ambos os grupos.

Resultado semelhante foi encontrado em 24 pacientes, sexo masculino, portadores de diabetes tipo II e hipertensos. Estes pacientes estavam em uso de hipoglicemiantes orais e anti-hipertensivos, submetidos à dieta para diabéticos, não alterando os seus hábitos alimentares no decorrer do estudo. Foi feita uma pesquisa randomizada e duplo-cego, com duração de 6 meses, utilizando 1,2g/dia de L-arginina acrescida de 0,6g, duas vezes ao dia de N-acetilcisteína, totalizando 1,2g diárias desta suplementação (Martina e colaboradores, 2008).

Neste estudo, houve uma redução do colesterol total e colesterol LDL nos dois

grupos comparados aos valores basais. No grupo L-arginina mais N-acetilcisteína ocorreu um aumento do colesterol HDL, mas não houve nenhuma mudança nos triglicérides. No grupo placebo este resultado não foi informado (Martina e colaboradores, 2008).

Em contrapartida, Mullen e colaboradores (2000), não encontraram modificações no perfil lipídico. Em seu estudo randomizado, duplo-cego, foi utilizado 7g/dia de suplementação de L-arginina mais 0,04g/dia de atorvastatina, com duração de 6 semanas. Participaram deste estudo, 84 pacientes, 18 a 45 anos, sexo masculino e feminino, normocolesterolêmicos, portadores de diabetes Mellitus tipo I, com uso de dieta para diabéticos e insulina ao longo do estudo.

O grupo da suplementação com L-arginina mais atorvastatina, assim como o grupo de L-arginina não tiveram efeito nenhum sobre os níveis de colesterol LDL, colesterol total e triglicérides. No entanto, o uso de suplementação de atorvastatina diminuiu estes níveis lipídicos (Mullen e colaboradores, 2000).

Embora o uso de atorvastatina tenha sido eficaz, observou-se que houve uma tendência a redução do efeito da Atorvastatina em indivíduos que também receberam L-arginina.

Em consonância com os resultados de Mullen e colaboradores (2000), outros dois estudos randomizados também não encontraram modificações no perfil lipídico com o uso da suplementação de L-arginina. A arginina pode não atuar nestes marcadores em pacientes portadores de DAC (Lucotti e colaboradores, 2009; Yin e colaboradores, 2005).

Perfil glicêmico e sensibilidade à insulina

A manutenção da glicemia dentro da normalidade depende da capacidade funcional das células Beta-pancreáticas em secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação da insulina (Vasques e colaboradores, 2008).

Segundo Vasques e colaboradores (2008), a resistência à insulina é caracterizada por falhas das células alvo como músculo, tecido adiposo e fígado, que não respondem aos níveis normais de insulina circulante, resultando em hiperinsulinemia compensatória, na tentativa de obter uma resposta fisiológica apropriada.

A resistência à insulina está ligada a doenças como o diabetes mellitus, Wild e colaboradores (2004), afirmam que a incidência e prevalência do diabetes no Brasil, no ano de 2000, era de 4,6 pessoas em cada milhão de indivíduos e acreditam que até 2030 chegará a 11,3 diabéticos para cada um milhão de habitantes.

Auren (2007), analisando o uso da suplementação de 5g/dia de L-arginina em 148 mulheres saudáveis, com idade entre 53 – 57 anos encontrou uma diferença significativa nos níveis glicêmicos e aumento da sensibilidade à insulina quando comparados ao grupo controle.

No entanto, em outro estudo, pode-se analisar que a suplementação de 9g/dia de L-arginina, em um período de 3 meses, em ensaio clínico randomizado, duplo cego, com 65 pacientes, diabéticos e saudáveis controle, seguindo sua dieta habitual, fez com que ocorresse uma melhora significativa da sensibilidade à insulina e reduziu a glicemia, mas não normalizou completamente em pacientes com diabetes mellitus tipo II em comparação com o grupo controle (Piatti, 2001).

Foram encontrados em outros dois estudos randomizados, uma melhora da glicemia e aumento da sensibilidade à insulina comparados com o grupo controle (Lucotti, 2006; Lucotti, 2009).

Por outro lado, Yin e colaboradores (2005) constataram que utilizando 10g/dia de L-arginina em 33 pacientes, sexo masculino e feminino, durante 30 dias. Não ocorreu nenhuma alteração nos níveis de glicose e sensibilidade à insulina em portadores de DAC comparados ao grupo controle.

Dimetil arginina assimétrica (ADMA)

A ADMA é caracterizada por um aminoácido de origem intracelular que circula através do plasma, urina, tecido e células, sintetizado quando resíduos de arginina nas proteínas nucleares são metilados por meio da ação da proteína arginina metiltransferases (PRMTs). É conhecida como uma molécula mediadora dos efeitos vasculares adversos e marcadora de risco de doença cardiovascular (Landim, Casella Filho, Chagas, 2009).

Recentemente, a ADMA foi caracterizada como um inibidor endógeno que compete com a síntese de NO, o qual é produzido pela conversão do aminoácido L-

arginina em L-citrulina e NO. Este bloqueio ocorre devido á semelhança entre a composição química da molécula de ADMA e L-arginina, promovendo a sua função de regular o endotélio vascular (Galán, Formiguera e Rey-Joly, 2008).

Neste sentido, no estudo de Lucotti e colaboradores (2009), foram administrados 6,4g/dia da suplementação de L-arginina em 32 pacientes com doença arterial coronariana, sexo masculino e feminino, durante 6 meses em um ensaio clínico randomizado, duplo cego. Todos pacientes foram tratados com medicamento padrão para doença isquêmica do coração, hipertensão e hipercolesterolemia. Os pacientes seguiam uma dieta isocalórica e um programa de atividade física. No presente estudo, quando comparado com o grupo placebo, a L-arginina diminuiu os níveis de ADMA.

Resultado semelhante pode ser visto em um estudo randomizado, duplo cego feito por Boger e colaboradores (1998). Foram estudados 8 indivíduos, sexo masculino e feminino, hipercolesterolêmicos, com 14g/dia de L-arginina, durante 2 dias. Houve uma diminuição de ADMA.

Em contrapartida, Martina e colaboradores (2008) não apresentaram em seu estudo, nenhuma alteração dos níveis de ADMA. Apesar do tempo prolongado da pesquisa (6 meses), acredita-se que dosagens baixas de L-arginina (1,2g/dia), mesmo em associação com N-acetilcisteína (1,2g/dia) não atuam na diminuição de ADMA.

Por outro lado, Lucotti e colaboradores (2006) obtiveram em seu ensaio randomizado, uma melhora nos níveis de ADMA após utilizarem a suplementação de L-arginina.

Função endotelial

O endotélio exerce funções anticoagulante, vasodilatadora e antiinflamatória que são essenciais para a homeostasia. Estas ações são exercidas principalmente pelo NO, considerado o mais importante fator endotelial. Em várias doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial, ocorre disfunção endotelial (Carvalho e colaboradores, 2001).

A disfunção endotelial representa um dos principais mecanismos que desencadeiam doenças do sistema circulatório. Como forma de amenizar e reverter este quadro, algumas medidas terapêuticas vêm sendo empregadas

como o uso da suplementação de L-arginina (Krinski e colaboradores, 2007).

Em ensaio randomizado, duplo cego administraram-se suplementação de 6g/dia de L-arginina ou placebo em 35 pacientes hipertensos, fazendo uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio e beta-bloqueadores. Os Resultados mostraram uma melhora da função endotelial (Lekakis e colaboradores, 2002).

Em consonância com o estudo de Lekakis e colaboradores (2002), foi realizado um estudo randomizado cruzado em pacientes transplantados cardíacos, em terapia com anti-hipertensivos e imunossuppressores, durante 4 semanas. Utilizou-se 6g/dia da suplementação de L-arginina. Nos pacientes transplantados, a terapia com L-arginina reverteu a disfunção endotelial comparado ao grupo controle (Lim e colaboradores, 2004).

Resultado similar foi observado em um estudo com 20 mulheres das quais 10 eram saudáveis e as demais, portadoras de diabetes mellitus tipo II em uso de agentes orais para diabetes ou dieta e exercício. Na administração de 9g/dia da suplementação de L-arginina durante 7 dias, mostrou-se melhora na disfunção endotelial (Regenstein e colaboradores, 2003).

Outros trabalhos obtiveram resultados satisfatórios na melhora da função endotelial (Lucotti e colaboradores, 2009; Settergren e colaboradores, 2009; Martina e colaboradores, 2008; Lucotti e colaboradores, 2006; Koifman e colaboradores, 2006; Yin e colaboradores, 2005; Boger e colaboradores, 1998).

Embora muitos trabalhos evidenciem efeitos benéficos da L-arginina sobre a função endotelial, Mullen e colaboradores (2000), demonstraram que em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo I, 14g/dia de L-arginina associado a 0,04g/dia de Atorvastatina não obteve efeito na disfunção endotelial.

Acredita-se que este resultado esteja associado com a terapia combinada de L-arginina com Atorvastatina já mencionada anteriormente.

Pressão arterial

As mudanças da pressão arterial sofrem influências genéticas individuais devido a diversos fatores. Níveis elevados da pressão

arterial estão envolvidos com doenças cardíacas (Rocha e colaboradores, 2002).

A maior prevalência da hipertensão na obesidade está atribuída a hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina presente em indivíduos obesos (Carneiro e colaboradores, 2003).

Em vista disso, Koifman e colaboradores (2006) realizaram um estudo de terapia combinada em 9 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) em uso de digitálicos, anti-hipertensivos e inibidores da ECA. Foi administrado 0,05g de Losartan por via oral durante 2 dias consecutivos. No segundo dia, uma hora após a utilização de Losartan, foi administrada 20g de L-arginina por infusão intravenosa. A terapia combinada melhorou significativamente a pressão arterial nestes pacientes em comparação com o grupo controle.

Ademais, este estudo mostrou que o resultado positivo da hipertensão arterial, mesmo administrando dosagem baixa de L-arginina por curto período (3 dias) pode estar associado ao uso concomitante de Losartan.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Settergren e colaboradores (2009). Em estudo randomizado, foram avaliados 12 pacientes, sexo masculino e feminino, portadores de diabetes mellitus tipo II ou intolerância a glicose (IGT) e DAC. Foi utilizado 0,3g/dia da suplementação de L-arginina mais 0,0075g/dia de Tetrahydrobiopterina (BH4). Durante o estudo, ocorreu diminuição da pressão arterial.

Settergren e colaboradores (2009) utilizaram uma dosagem relativamente baixa de L-arginina. Acredita-se que o uso de BH4 foi um agente chave nos resultados de melhora no controle da hipertensão. O BH4 pode aumentar a biodisponibilidade de substrato de óxido nítrico endotelial (eNO), e como o uso foi combinado com L-arginina, não se pode estabelecer qual elemento foi responsável pelos efeitos observados ou se a combinação de ambos foi necessária para a obtenção de resultados.

Por outro lado, Lekakis e colaboradores (2002) não obtiveram, através do uso de suplementação de L-arginina, nenhum resultado significativo da pressão arterial em pacientes portadores de diabetes mellitus, hipercolesterolêmicos e DAC.

Em concordância com o artigo acima, Yin e colaboradores (2005) também não

obtiveram nenhum resultado na pressão arterial em pacientes portadores de DAC, requerendo maiores investigações em efeitos a longo prazo de L-arginina.

Outros estudos analisados mostraram resultados benéficos na hipertensão (Lucotti e colaboradores, 2009; Lucotti e colaboradores, 2006; Martina e colaboradores, 2006; Lim e colaboradores, 2004).

Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é produzida no fígado em resposta ao estímulo das citocinas inflamatórias (Brasil e colaboradores, 2007). Embora não se conheça o real papel biológico da PCR, estudos imuno-histoquímicos demonstraram a sua presença nos tecidos inflamados, nos vasos ateroscleróticos e no miocárdio infartado. Demonstrando ainda que a PCR aumenta a expressão do fator tecidual, de moléculas de adesão e que liga-se à lipoproteínas plasmáticas e ativa o sistema complemento, presente na maioria das células esponjosas das placas ateroscleróticas (Santos e colaboradores, 2003).

Santos e colaboradores (2003) informaram em seu estudo que recentemente foram publicados relatos de associação entre elevação da PCR-t e marcadores indiretos de ativação endotelial. Demonstraram que níveis mais altos de PCR-t apresentam relação inversa com a síntese de óxido nítrico endotelial basal sugerindo uma relação entre inflamação, disfunção endotelial e risco cardiovascular.

Conforme o trabalho citado anteriormente de Martina e colaboradores (2008), encontrou-se uma resposta positiva em relação a PCR.

Em contrapartida, na pesquisa de Yin e colaboradores (2005) mostrou-se que mesmo doses elevadas de L-arginina (10g/dia) não levaram a alterações nos níveis de PCR.

Índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA)

O IMC é a referência para classificar o peso, como normal, sobrepeso e obesidade, enquanto a CA é o principal indicador de concentração abdominal de gordura e fatores

de risco associados a obesidade (Guimarães e colaboradores, 2008).

Indivíduos obesos tem mais predisposição à problemas cardiovasculares, diabetes Mellitus, dislipidemias e hipertensão que indivíduos com peso normal (Carneiro e colaboradores, 2003). O aumento do IMC e da CA têm sido associado com o aumento da pressão arterial (Guimarães e colaboradores, 2008).

Baseado nestas informações, Lucotti e colaboradores (2006), após uma análise do seu estudo, constataram-se que houve uma redução do IMC e CA.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Piatti e colaboradores (2001) que obtiveram bons resultados com o índice de massa corporal (IMC) através do uso de 9g/dia da suplementação de L-arginina.

Por outro lado, Lucotti e colaboradores (2006) não obtiveram alteração significativa no IMC e CA.

Adiponectina

A leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, possui um efeito sobre o sistema nervoso simpático e função endócrina, participando também no controle do dispêndio energético, bem como do apetite. O tecido adiposo produz e secreta inúmeros peptídeos e proteínas bioativas denominadas adipocinas. A obesidade altera a produção desses peptídeos e proteínas (Guimarães e colaboradores, 2007).

Segundo Guimarães e colaboradores (2007), as concentrações de adipocitocinas elevam-se na obesidade, e tem sido relacionadas à hipertensão e a resistência à insulina. Esta resistência está relacionada com a resistência à leptina e aos teores plasmáticos reduzidos de adiponectina. Algumas drogas utilizadas no controle de diabetes elevam a produção endógena de adiponectina.

Alguns trabalhos constataram que o uso de suplementação de L-arginina, aumentou os níveis plasmáticos de adiponectina (Lucotti e colaboradores, 2006; Lucotti e colaboradores, 2009).

Tabela 1 - Características metabólicas em pacientes saudáveis e portadores de doenças crônicas não transmissíveis

Autor/ano	Sexo	Idade	Diagnóstico	Dose	Suplemento	Intervenções adicionais	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
Auren e colaboradores (2002)	F	53-70	saudáveis	5,0 g/dia	L-arginina				↓		↑							
Boger e colaboradores (1998)	F/M	48.4 ±2.1 45.4 ±2.6	Hipercolesterolemia	14,0 g/dia	L-arginina								↓					↑
Koifman e colaboradores (2006)	F/M	69,0 ±5.1	IC	0,05 g/dia 0,02 g/dia	Losartan + L-arginina	Uso de digitálicos, anti-hipertensivo e inibidores da ECA								↓				↑
Lekakis e colaboradores (2002)	F/M	57,7 ±7,4	HAS DM Hipercolesterolemia	6,0 g/dia	L-arginina	Uso de diurético, inibidores da ECA, antagonistas do Cálcio, beta-bloqueadores								-				↑
Lim e colaboradores (2004)	F/M	9-29 7-26	Transplante cardíaco; HAS	6,0 g/dia	L-arginina	Anti-Hipertensivo** imunossupressor**								↓				↑
Lucotti e colaboradores (2009)	F/M	65.0 ±10,0 64,0 ±11,0	DAC	6,4 g/dia	L-arginina	Uso de hipolipemiante anti-hipertensivo,p/ doença isquêmica, inibidores da agregação plaquetária,beta-bloqueadores, inibidor da ECA, dieta isocalórica, exercício físico.	-	-	↓	↑	↑	-	↓	↓	-			↑
Lucotti e colaboradores (2006)	F/M	56.4 ±1.4	Obesidade; DM-II HAS	8,3 g/dia	L-arginina	Dieta hipocalórica (1.000Kcal) Exercício Corrida 3x semana (60%Vo2máx), uso de inibidores da ECA, beta-bloqueadores	↓	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓			↑
Martina e colaboradores (2008)	M	59.3-74.5 23.6-38.9	DM-II HAS	1,2 g/dia 1,2 g/dia	L-arginina + N-acetilcisteína	Hipoglicemiante; Anti-hipertensivo Dieta para diabéticos*							-	↓	↓	↓	↓	↑
Mullen e colaboradores (2000)	F/M	18-45	DM-I	14,0 g/dia 0,04 g/dia	L-arginina Atorvastatina	Dieta p/ diabéticos* insulina** medicamento p/ retinopatia proliferativa						-			-			-
Piatti e colaboradores (2001)	F/M	58,6 ±3,0	DM-II	9,0 g/dia	L-arginina	Dieta, Hipoglicemiante acompanhamento nutricional p/ manter peso		↓		↓	↑							
Regensteiner e colaboradores (2003)	F	43.0 ±7.0 40.0 ±6.0	DM-II	9,0 g/dia	L-arginina	Agente oral p/ diabetes Dieta e exercício***												↑
Settergren e colaboradores (2009)	F/M	71,0 ±1,5	DM-II IGT DAC	0,3 g/dia 0,0075 g/dia	L-arginina Tetrahydrobiopterina									↓				↑
Yin e colaboradores (2005)	F/M	58-77 51-65	DAC	10,0 g/dia	L-arginina	Dieta restritiva **** uso de aspirina, beta-bloqueadores, diuréticos, NTG sublingual			-		-	-		-	-	-		↑

*os pacientes foram mantidos com a dieta prescrita previamente ao início do estudo. **os pacientes foram mantidos com o uso do medicamento previamente ao início do estudo. ***Apenas 1 paciente foi tratado com

dieta e exercício (N=20). ****Durante o estudo, foi proibido o consumo de suco de uva, chá ou bebidas alcoólicas.

M = masculino; F = feminino; DM-II = Diabetes Mellitus tipo II; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DAC = doença arterial coronariana; ECA = enzima conversora de angiotensina; GH = hormônio do crescimento; IC = Insuficiência Cardíaca; IGT = intolerância a glicose; A = índice de massa corporal; B = circunferência abdominal; C = Glicemia; D = Adiponectina; E = sensibilidade a insulina; F = colesterol; G = dimetilarginina assimétrica; H = pressão arterial; I = Triglicerídeos; J = proteína C reativa; K = Função endotelial. () : Sem alteração () Aumento () Redução

CONCLUSÃO

O uso de L-arginina em dosagens superiores a 9g/dia parece não proporcionar resultados significativos em variáveis como perfil lipídico, pressão arterial, PCR, sensibilidade à insulina e glicemia.

O perfil lipídico e a hipertensão parecem também não ser afetados em dosagens abaixo de 6,5g/dia, assim como circunferência abdominal (CA) e índice de massa corporal (IMC) em pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis ao contrário do observado em pacientes saudáveis.

Pesquisas que encontram resultados positivos com o uso da L-arginina em dosagens abaixo de 6,5g/dia estavam associados a outros suplementos, não sendo possível associar tais resultados a um efeito independente da L-arginina.

O mesmo não ocorreu em dosagens superiores a 9g/dia de L-arginina que, mesmo quando associadas a alguma outra suplementação não apresentaram resultados significativos em pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis.

A terapia em doses mínimas de aproximadamente 6,0g/dia parece proporcionar melhora nos níveis de glicose, insulina, disfunção endotelial e hipertensão.

Em outros aspectos característicos da síndrome metabólica, como dislipidemias, pode-se obter um bom resultado com doses mínimas de 8,3g/dia de L-arginina. Adicionalmente, a suplementação aumenta os níveis de adiponectina e diminui os níveis de ADMA.

REFERÊNCIAS

1-Auren, B. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to fasting glucose in healthy subjects. *Journal Diabetes Care*. Washington, DC. Vol. 30. Num. 3. 2007. p. 644-648.

2-Bahia, L.; Aguiar, L.G.K.; Villela, N.R.; Bottino, D.; Bouskela, E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* São Paulo. Vol. 50. Num. 2. 2006. p. 291-292.

3-Boger, R.H.; Bode-Boger, S.M.; Szuba, A.; Tsao, P.S.; Chan, J.R.; Tangphao, O.; Blaschke, T.F.; Cooke, J.P. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *American Heart Association*. U.S.A. 1998. p. 1842-1847.

4-Boza, J.C.; Rech, L.; Sachett, L.; Menegon, D.B.; Cestari, T.F. Manifestações dermatológicas da obesidade. *Revista HCPA*. Porto Alegre. Vol. 30. Num. 1. 2010. p. 55.

5-Brasil, A.R.; Norton, R.C.; Rossetti, M.B.; Leão, E.; Mendes, R.P. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. Vol. 83. Num. 5. 2007. p. 477.

6-Carneiro, G.; Faria, A.N.; Ribeiro Filho, F.F.; Guimarães, A.; Lerário, D.; Ferreira, S.R.G.; Zanella, M.T. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Revista Associação Médica Brasileira*. São Paulo. Vol. 49. Num. 3. 2003. p. 306.

7-Carvalho, J.B.C.; Zecchin, H.G.; Saad, M.J.A. Vias de sinalização da insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* São Paulo. Vol. 46. Num. 4. 2002. p. 420.

8-Carvalho, M.H.C.; Nigro, D.; Lemos, V.S.; Tostes, R.C.A.; Fortes, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. *Revista Brasileira de Hipertensão*. São Paulo. Vol. 8. Num. 1. 2001. p. 76.

9-Galán, A.; Formiguera, X.; Rey-Joly, C. Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular. *Med. Clin. Barcelona*. Vol. 131. Num. 7. 2008. p. 271.

10-Guimarães, D.E.D.; Sardinha, F.L.C.; Mizurini, D.M.; Tavares do Carmo, M.G. Adipocitocinas: Uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*. Campinas. Vol. 20. Num. 5. 2007. p. 549.

11-Guimarães, I.C.B.; Almeida, A.M.; Santos, A.S.; Barbosa, D.B.V.; Guimarães, A.C. Pressão arterial: Efeito do índice de massa corporal e da circunferência abdominal em adolescentes. *Arq. Bras. Cardiol. São Paulo*. Vol. 90. Num. 6. 2008. p. 426-427.

12-Koifman, B.; Topilski, I.; Megidish, R.; Zelmanovich, L.; Chernihovsky, T.; Bykhovsy, E.; Keren, G. Effects of Losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients with heart failure secondary to coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. Ireland. 2006. p. 172-177.

13-Krinski, K.C.; Baumgartne, M.S.T.; Elsangedy, H.M.; Buzzachera, C.M.; Colombo, H.; Krinski, K.; Coelho, R.W. Tratamento da disfunção endotelial. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar. Umuarama*. Vol. 11. Num. 1. 2007. p. 58.

14-Landim, M.B.P.; Casella Filho, A.; Chagas, A.C.P. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: Implications for atherogenesis. *Clinics. São Paulo*. Vol. 64. Num. 5. 2009. p. 471.

15-Lekakis, J.P.; Papathanassiou, S.; Papaioannou, G.; Papamichael, M.; Zakopoulos, N.; Kotsis, V.; Dage, A.G.; Stamatelopoulos, K.; Protogerou, A.; Stamatelopoulos, S.F. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *International Journal of Cardiology*. Ireland. Vol. 86. 2002. 317-323.

16-Lim, D.S.; Mooradian, S.J.; Goldberg, C.S.; Gomez, C.; Crowley, D.C.; Rocchini, A.P.; Charpie, J.R. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac

transplant recipients. *The American Journal of Cardiology*. Ireland. Vol. 94. 2004. 828-831.

17-Lucotti, P.; Monti, L.; Setola, E.; La Canna, G.; Castiglioni, A.; Rossodivita, A.; Pala, M.G.; Formica, F.; Paolini, G.; Catapano, A.L.; Bosi, E.; Alfieri, O.; Piatti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after na aortocoronary bypass. *Journal Metabolism Clinical and Experimental*. Ireland. Vol. 58. 2009. p. 1270-1276.

18-Lucotti, P.; Setola, E.; Monti, L.D.; Galluccio, E.; Costa, S.; Sandoli, E.P.; Fermo, I.; Rabaiotti, G.; Gatti, R.; Piatti, P. 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. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. U.S.A. Vol. 291. 2006. p. E906-E912.

10-Mansur, A.P. Comportamento da função endotelial em hipertensos coronariopatas. *HiperAtivo. São Paulo*. Vol. 6. Num. 1. 1999. p. 23.

20-Mariath, A.B.; Grillo, L.P.; Silva, R.O.; Schmitz, P.; Campos, I.C.; Medina, J.R.P.; Kruger, R.M. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. *Caderno de Saúde Pública*. Rio de Janeiro. Vol. 23. Num. 4. 2007. p. 897-898.

21-Marques-Lopes, I.; Marti, A.; Moreno-Aliaga, M.J.; Martinez, A. Aspectos genéticos da obesidade. *Revista de Nutrição*. Campinas. Vol. 17. Num. 3. 2004. p. 327.

22-Martina, V.; Masha, A.; Gigliardi, V.R.; Brocato, L.; Manzato, E.; Berchio, A.; Massarenti, P.; Settanni, F.; Della Casa, L.; Bergamini, S.; Iannone, A. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Journal Diabetes Care*. Washington, DC. Vol. 31. Num. 5. 2008. p. 940-944.

23-McKnight, J.R.; Satterfield, M.C.; Jobgen, W.S.; Smith, S.B.; Spencer, T.E.; Meininger, C.J.; McNeal, C.J.; Wu, G. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: Potential mechanisms and important implications for human health. U.S.A. 2010.

24-Mullen, M.J.; Wright, D.; Donald, A.E.; Thorne, S.; Thomson, H.; Deanfield, J. E. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: A double-blind study. Journal of the American College of Cardiology. London. Vol. 36. Num. 2. 2000. p. 410-416.

25-Piatti, P.; Monti, L.D.; Valsecchi, G.; Magni, F.; Setola, E.; Marchesi, F.; Galli-Kienle, M.; Pozza, G.; Alberti, K.G.M.M. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Journal Diabetes Care. Washington, DC. Vol. 24. Num. 5. 2001. p. 875-880.

26-Regensteiner, J.G.; Popylisen, S.; Bauer, T.A.; Lindenfeld, J.; Gill, E.; Smith, S.; Oliver-Pickett, C.K.; Reusch, J.E.B.; Weil, J.V. Oral L-arginine and vitamins E and C improve endothelial function in women with type 2 diabetes. Society for Vascular Medicine. Paraná. Vol. 8. 2003. p. 169-175.

27-Rocha, R.; Porto, M.; Morelli, M.Y.G.; Maestá, N.; Waib, P.H.; Burini, R.C. Efeito de estresse ambiental sobre a pressão arterial de trabalhadores. Revista Saúde Pública. São Paulo. Vol. 36. Num. 5. 2002. p. 569.

28-Santos, W.B.; Mesquita, E.T.; Vieira, R.M.R.; Olej, B.; Coutinho, M.; Avezum, A. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo. Vol. 80. Num. 4. 2003. p. 453.

29-Schiavo, M.; Lunardelli, A.; Oliveira, J.R. Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro. Vol. 39. Num. 4. 2003. p. 283.

30-Settergren, M.; Bohm, F.; Malmstrom, R.E.; Channon, K.M.; Pernow, J. L-Arginine and tetrahydrobiopterin protects against ischemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes

mellitus and coronary artery disease. International Journal of Cardiology. Ireland. Vol. 204. 2009. p. 73-78.

31-Signori, L.U.; Plentz, R.D.M.; Irigoyen, M.C.; Schaan, B.D. O papel da lipemia pós-prandial na gênese da aterosclerose: Particularidades do diabetes mellitus. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo. Vol. 51. Num. 2. 2007. p. 222.

32-Vasques, A.C.; Rosado, L.E.F.P.L.; Alfenas, R.C.G.; Geloneze, B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, Vol. 52. Num. 1. 2008. p. 32.

33-Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Journal Diabetes Care. Washington, DC. Vol. 27. Num. 5. 2004. p. 1047.

34-Yin, W.; Chen, J.; Tsai, C.; Chiang, M.; Young, M.S.; Lin, S. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. International Journal of Cardiology. Ireland. Vol. 24. 2005. p.988-997.

35-WHO. <http://www.who.int/en/> acessado em 27/08/2011.

Endereço para correspondência:
 Rua Joaquim Felício, 200 - apto 106
 Sagrada Família - Belo Horizonte - Minas Gerais
 CEP 31030-200

Recebido para publicação em 03/09/2011
 Aceito em 24/09/2011