

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM  
EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ARGININA NA  
VASODILATAÇÃO, PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO E  
DESEMPENHO MUSCULAR NO EXERCÍCIO  
RESISTIDO EM JOVENS SAUDÁVEIS

Cezimar Correia Borges

Brasília  
2009

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ARGININA NA  
VASODILATAÇÃO, PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO E  
DESEMPENHO MUSCULAR NO EXERCÍCIO  
RESISTIDO EM JOVENS SAUDÁVEIS

CEZIMAR CORREIA BORGES

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Educação Física da Universidade de Brasília,  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Mestre em Educação Física.

ORIENTADORA: Dra. Keila Elizabeth Fontana

### Dados Internacionais de Catalogação-na-Fonte

B732e Borges, Cezimar Correia.

Efeitos da suplementação com arginina na vasodilatação, produção de óxido nítrico e desempenho muscular no exercício resistido em jovens saudáveis / Cezimar Correia Borges. - 2009.

110 f. : il. ; 30 cm.

Inclui bibliografia.

Orientação: Keila Elizabeth Fontana.

Dissertação (mestrado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Educação Física, 2009.

1. Arginina. 2. Vasodilatação. 3. Óxido nítrico. 4. Desempenho muscular. I. Fontana, Keila Elizabeth. II. Título.

CDU 611.73:796(043)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, que em sua simplicidade nunca faltaram com apoio à boa formação e educação dos filhos. À minha esposa Renata pela força e companheirismo em todos os momentos: ... minhas angústias foram suas preocupações, minhas alegrias suas satisfações, minhas conquistas nossas realizações... Dedico aos meus irmãos com respectivos cônjuges, aos meus sobrinhos, em especial ao Fabrício, que também abriu mão do aconchego familiar em busca de conhecimento e se encontra atualmente na França, aprimorando sua formação em engenharia. Enfim, a todos os familiares e amigos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me assistir em cada passo desta jornada, sua bênção foi sentida a todo instante, várias foram as provas de sua presença: ... na proteção pelas viagens percorrendo centenas de quilômetros semanalmente, pela força nos momentos mais difíceis, pela saúde plena, por me conceder o privilégio de cursar esse nível de instrução educacional, por colocar pessoas iluminadas em meu caminho as quais muito contribuíram para concretização deste trabalho:

- À professora Dra Keila Elizabeth Fontana, pela competente orientação, por ter apostado no “desconhecido” e firmado parceria de profissionalismo e amizade que desejo perdurar ao longo da vida.
- Ao professor e médico Dr. Daniel Vasconcelos França, pela viabilização dos testes com o equipamento de ultrassonografia no HUB, meus agradecimentos e admiração pelo profissional atuante e amigo.
- Às companheiras Lúcia Kobayashi e Olívia Prazeres pela ajuda com as coletas sanguíneas, e aos demais servidores de apoio técnico administrativo do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Cineantropometria da FEF / UnB pela amizade e disponibilidade em servir: Denise, Eduardo, Biro, Warley.
- À competente secretária da pós-graduação Alba Célia, por sua imensa dedicação e serviços prestados sempre com muito carinho aos alunos do programa. Sua atenção e amizade também serão marcadas eternamente.
- À professora Dra Júlia A. Devidé Nogueira, que também contribuiu de maneira significativa em minha formação ao longo do curso.
- À professora Anamélia Bocca e Alice Ribeiro, pesquisadores do laboratório de imunopatologia da FS / UnB, pela ajuda com a dosagem do nitrito.
- Um agradecimento especial a todos os jovens voluntários nesse estudo, suas participações espontâneas foram determinantes na concretização dessa pesquisa.

## SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 - INTRODUÇÃO.....	13
1.1 - Fundamentação Teórica.....	16
1.1.2 - A arginina.....	16
1.1.2.1 - Fontes, necessidades, tolerância, farmacocinética.....	17
1.1.2.2 - Metabolismo e importância fisiológica.....	18
1.1.2.3 - Bases teóricas para suplementação.....	20
1.1.2.3.1 - Efeitos no desempenho com homens saudáveis.....	23
1.1.2.3.1.1 - Efeitos imediatos (agudos).....	23
1.1.2.3.1.2 - Efeitos em longo prazo (crônicos).....	24
1.1.3 - O óxido nítrico (NO).....	26
1.1.3.1 - Via L-arginina - NO.....	28
1.1.3.2 - O endotélio e produção de NO.....	29
1.1.3.2.1 - NO e disfunção endotelial.....	30
1.1.3.3 - Relaxamento vascular e inativação do NO.....	31
1.1.3.4 - Avaliação da produção de NO.....	34
1.1.3.5 - Controle do fluxo sanguíneo no exercício.....	35
1.1.3.5.1 - Mecanismos extrínsecos e ativação dos receptores.....	35
1.1.3.5.2 - Mecanismos intrínsecos e locais.....	37
1.1.3.5.3 - Ação do NO sob exercício agudo.....	38
1.1.3.5.4 - Adaptações crônicas do NO com treinamento.....	39
1.1.4 - Avaliação do fluxo sanguíneo e dilatação vascular.....	41
1.1.4.1 - Ultrassonografia com Doppler.....	42
1.1.5 - Exercício Resistido (ER) - Treinamento resistido (TR).....	44
1.1.5.1 - Tipo de contração muscular.....	44
1.1.5.2 - Variáveis do TR.....	45
1.1.5.2.1 - Volume.....	46
1.1.5.2.2 - Intensidade.....	47
1.1.5.3 - O teste de força (1RM).....	48
1.1.5.4 - Desempenho muscular.....	49
1.1.5.5 - Respostas cardiovasculares do ER.....	51
1.2 - Hipóteses.....	52
1.3 - Objetivos.....	52
1.3.1 - Objetivo geral.....	52
1.3.2 - Objetivos específicos.....	53
2 - METODOLOGIA.....	53
2.1 - Delineamento experimental.....	53
2.1.1 - Composição da amostra e distribuição experimental.....	54
2.2 - Sujeitos.....	54
2.2.1 - Critérios de inclusão.....	55

2.3 - Curso do estudo.....	55
2.4 - Avaliações prévias.....	55
2.4.1 - Questionários.....	56
2.4.2 - Aptidão para atividade física.....	56
2.4.3 - Avaliação antropométrica.....	57
2.4.4 - Nível de atividade com TR.....	58
2.4.5 - Teste de força 1RM.....	58
2.5 - Suplementação.....	59
2.6 - Procedimentos experimentais.....	60
2.7 - Protocolo experimental.....	61
2.7.1 - Técnicas de medida.....	62
2.7.2 - Cálculos para o fluxo sanguíneo.....	64
2.7.3 - Medidas em repouso.....	64
2.7.4 - Medidas pós-oclusão.....	64
2.7.5 - Medidas pós-exercício.....	65
2.7.6 - Coletas sanguíneas.....	66
2.7.6.1 - Lactato .....	66
2.7.6.2 - Nitrito.....	67
2.7.7 - Desempenho muscular.....	67
2.7.8 - Tratamento estatístico.....	68
2.7.9 - Variáveis dependentes e independentes.....	69
3 - RESULTADOS.....	70
3.1 - Vasodilatação.....	70
3.2 - Fluxo sanguíneo.....	73
3.3 - Pressão arterial e frequência cardíaca.....	76
3.4 - Desempenho muscular.....	78
3.5 - Marcadores sanguíneos.....	79
3.5.1 - Lactato.....	79
3.5.2 - Produção de NO.....	80
4 - DISCUSSÃO.....	82
4.1 - Vasodilatação e fluxo sanguíneo.....	82
4.2 - Pressão arterial e frequência cardíaca.....	86
4.3 - Desempenho muscular.....	87
4.4 - Produção de NO.....	90
5 - CONCLUSÕES.....	92
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
LISTA DE ANEXOS.....	107
LISTA DE APÊNDICES.....	110

## LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - Características antropométricas dos sujeitos.....	57
TABELA 2 - Dados do treinamento resistido habitual.....	58
TABELA 3 - Diâmetros da artéria braquial .....	71
TABELA 4 - Integral da velocidade (VTI).....	74
TABELA 5 - Índice de fluxo sistólico (IFS).....	74
TABELA 6 - Número de repetições e volume no exercício.....	78
TABELA 7 - Valores de lactato sanguíneo.....	80
TABELA 8 - Concentração de nitrito (NO <sub>2</sub> ) plasmático.....	80

## LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 - Quantidade e concentração de L- Arg por alimento.....	17
QUADRO 2 - Classificação das enzimas (NOS).....	27
QUADRO 3 - Tipos de neurotransmissores e efeitos produzidos com determinados receptores.....	36

## LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 01 - Forma estrutural química da arginina.....	16
FIGURA 02 - Possíveis caminhos da arginina a partir do intestino.....	19
FIGURA 03 - Substratos para a síntese endógena de arginina.....	19
FIGURA 04 - As duas categorias e isoformas de enzimas NOS.....	28
FIGURA 05 - Síntese do NO a partir da L-arg.....	28
FIGURA 06 - Divisão dos tecidos nos vasos sanguíneos.....	30
FIGURA 07 - Hidroxilação de L-arg e síntese de NO .....	32
FIGURA 08 - Ativação da e-NOS e relaxamento do músculo liso.....	33
FIGURA 09 - Eliminação do NO pela hemoglobina (Hb-O <sub>2</sub> ).....	33
FIGURA 10 - Eliminação do NO pela reação com o superóxido (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )...	34
FIGURA 11 - Distribuição dos voluntários nas fases experimentais.....	54
FIGURA 12 - Curso do estudo e fases de testes.....	56
FIGURA 13 - Distribuição da suplementação.....	60
FIGURA 14 - foto equipamento de ultrassonografia .....	62
FIGURA 15 - Medida do diâmetro da artéria.....	62
FIGURA 16 - Imagens transversal e longitudinal da artéria braquial.....	63
FIGURA 17 - Medida da velocidade de fluxo sanguíneo.....	63
FIGURA 18 - Avaliação da PA e oclusão induzida .....	65
FIGURA 19 - Coleta sanguínea no lóbulo da orelha e execução do exercício rosca direta.....	65

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS

- ®: marca registrada
- AAKG: alfa ceto (keto) glutarato de arginina
- ACC: colégio americano de cardiologia
- Ach: acetilcolina
- ACSM: colégio americano de medicina do esporte
- ADMA: Di-metil-L-arginina assimétrica
- ADP: adenosina difosfato
- Arg: Arginina
- ATP: adenosina trifosfato
- BH4: tetrahidrobiopterina
- Ca<sup>++</sup> : íon cálcio
- CP: creatina fosfato
- DEXA: radioabsorciometria de feixes duplos
- DILA: dilatação fluxo-mediada da artéria braquial
- EDRF: fator de relaxamento derivado do endotélio
- ER: exercício resistido
- EROs: espécies reativas de oxigênio
- FAD: flavina adenina dinucleotídeo
- FDA: federação americana de controle de drogas e alimentos
- FMN: flavina mononucleotídeo
- GA: grupo arginina
- GC: enzima guanilato ciclase
- GH: hormônio do crescimento
- GP: grupo placebo
- GTP: guanosina trifosfato
- cGMP: guanosina monofosfato cíclico
- H<sup>+</sup> : íons de hidrogênio
- hGH: pró-hormônio do crescimento
- Hb-O<sub>2</sub>: hemoglobina
- kHz: medida de frequência kilo Hertz
- K<sup>+</sup>: íon potássio

$K_m$ : medida da afinidade de uma enzima pelo seu substrato  
L-arg: L-arginina  
L-NMMA: Nmonometil-L-arginina  
MCT: massa corporal total  
MLV: músculo liso vascular  
 $Na^+$  : íon sódio  
NADPH: nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato-hidrogênio  
NO: óxido nítrico  
 $NO_2^-$ : nitrito  
 $NO_3^-$ : nitrato  
NOS: enzima óxido nítrico sintase  
eNOS: óxido nítrico sintase endotelial  
nNOS: óxido nítrico sintase neuronal  
 $NO_x$ : resultantes nitrogenados ( $NO_3$  e  $NO_2$ ) da oxidação do NO  
 $O_2^-$ : ânion superóxido  
PA: pressão arterial  
PAS: pressão arterial sistólica  
PAD: pressão arterial diastólica  
Pla: placebo  
PSE: percepção subjetiva de esforço  
PSV: pico sistólico ventricular  
RM: repetição máxima  
RVP: resistência vascular periférica  
TR: treinamento resistido  
 $VO_{2máx}$ : consumo máximo de oxigênio  
 $VO_2$ : consumo de oxigênio  
 $VCO_2$ : produção de dióxido de carbono  
VTI: velocidade em tempo integral

## RESUMO

Os suplementos nutricionais à base de arginina (Arg) têm sido muito utilizados por praticantes de exercícios com pesos, na expectativa de que ocorram melhorias no desempenho muscular devido ao possível incremento na produção de óxido nítrico (NO) e de fluxo sanguíneo aos músculos exercitados. Entretanto os estudos sobre o papel desta suplementação apresentam resultados controversos na literatura. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação com Arg na vasodilatação, produção de NO, e desempenho muscular no exercício resistido (ER), em indivíduos jovens praticantes de musculação. Foram avaliados 16 homens saudáveis experientes no ER, com idade entre 18 e 29 anos, submetidos aleatoriamente a 4 dias de suplementação (3,2 a 9,6 g/dia) com Arg ou placebo (Pla) de forma duplo cego cruzado (*cross over design*), com intervalo de 2 semanas entre as fases. A ANOVA não revelou diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre Arg e Pla quando comparadas as médias dos parâmetros vasculares medidos por ecoDoppler em 4 dos 5 períodos observados: repouso, pós-oclusão, pós-exercício rosca bíceps (1, 5 e 10 min). Não houve efeito da Arg na *endurance* muscular verificada pelo número de repetições máximas conseguidas em 3 séries do exercício rosca direta, ou pelos níveis de lactato sanguíneo dosados. O mesmo ocorreu para a produção de NO, estimado pelos valores sanguíneos de nitrito (NO<sub>2</sub>). Estes resultados mostram que um curto período de suplementação com Arg não resultou em modificações vasculares, melhora no desempenho muscular durante ER, ou maior produção de NO, em homens jovens saudáveis. Embora sejam necessários estudos em longo prazo para melhor elucidação destes mecanismos, nossos achados sugerem ausência de efeitos ergogênicos da suplementação com Arg nesse tipo de população.

PALAVRAS-CHAVE: Arginina, óxido nítrico, vasodilatação, desempenho muscular.

## ABSTRACT

Nutritional supplements based on the amino acid arginine (Arg) have been most used by practitioners of weight lifting, under the claim that improvements will occur in muscle performance due to possible increased on nitric oxide (NO) and increase in blood flow to exercised muscles. However studies on the role of supplementation have controversial results in literature. The aim this work was to evaluate the effects of supplementation with Arg in vasodilation, NO production, and muscle performance in resistance exercise (RE) in young trained in weight lifting. Was evaluated 16 men aged 18 - 29 years, randomly assign to 4 days of supplementation (3,2 – 9,6 g / day) of Arg or placebo (Pla) in a double blind crossover design, with washout of 2 weeks between phases. The ANOVA show no significant differences ( $p \leq 0.05$ ) between Arg and Pla compared the mean vascular parameters measured by EcoDoppler in 4 of the 5 observed periods: rest, after occlusion, post-exercise biceps curl (1, 5 and 10 min ). No effect of Arg found in muscle endurance from maximum number of repetitions achieved in 3 sets of exercise, or on blood lactate levels determined. The same occurred for NO production, evaluated from nitrite sorum ( $\text{NO}_2$ ). These results show that a short period of supplementation with Arg does not result in vascular changes, improvement in muscle performance during ER, or increased production of NO in healthy young men. Although long-term studies needed to better elucidate these mechanisms, our findings suggest no ergogenic effects of supplementation with Arg in this population.

KEY WORDS: arginine, nitric oxide, vasodilation, muscle performance.

## 1- INTRODUÇÃO

O uso de estratégias que visam aumentar o desempenho físico (recursos ergogênicos) utilizando principalmente ajuda nutricional tem sido uma constante entre praticantes assíduos de atividades físicas, tanto para os propósitos de rendimento esportivo, competitivo ou recreacional, como também para os fins estéticos (Beedie & Foad, 2007).

Nos últimos anos tem sido relatado na literatura o uso frequente e um tanto abusivo de suplementos alimentares por parte de indivíduos que frequentam academias de ginástica e musculação, com uma prevalência muito mais significativa entre homens (17 - 37 anos de idade) adeptos dos treinamentos com pesos e que visam, principalmente a uma modificação e/ou manutenção em sua composição corporal pelo aumento de massa magra (hipertrofia muscular) e diminuição de massa gorda (Hirschbruch *et al.*, 2008; Carvalho, 2003; Santos & Santos, 2002; Rocha & Pereira, 1998).

Os tipos de nutrientes comumente suplementados são os carboidratos, as vitaminas/minerais e os elementos proteicos à base de aminoácidos, sendo todos estes, fornecidos em diferentes formas de administração oral como bebidas esportivas, cápsulas, comprimidos, gel, ou em pó. São industrializados e dispostos para o consumo de forma composta, em suplementos que contêm vários destes nutrientes em único produto ou ainda isolando-se elemento específico (ex: determinado aminoácido) conforme o efeito esperado (Inácio *et al.*, 2008; Hirschbruch *et al.*, 2008; Maughan *et al.*, 2007).

Dentre os nutrientes suplementados, os aminoácidos são vastamente os mais utilizados pelos homens jovens e adultos que praticam musculação, sendo que essa preferência normalmente está relacionada àquela perspectiva principal de busca pela hipertrofia muscular e diminuição de gordura corporal (Inácio *et al.*, 2008; Pereira *et al.*, 2003; Araújo & Soares, 1999).

Tem chamado atenção da comunidade científica o fato de que essa prevalência de suplementação expõe os indivíduos que adotam os suplementos como parte imprescindível de sua rotina de treinos, a riscos consideráveis de saúde uma vez que há poucos estudos indicadores do uso seguro ou mesmo que justifique

a necessidade de suplementação (Soc. Bras. Med. Esporte, 2003; Petróczi & Naughton, 2007; Maughan *et al.*, 2007; Krumbach *et al.*, 1999).

A maioria dos estudos experimentais envolvendo aminoácidos tem verificado os efeitos agudos ou crônicos da suplementação no retardo dos mecanismos de fadiga, na manifestação de solicitações motoras específicas como a força e resistência, ou nas alterações da composição corporal (massa magra e gorda) sendo mais evidenciados nas investigações os aminoácidos de cadeia ramificada denominados BCAAs: alanina, isoleucina e valina (Portier *et al.*, 2008), a glutamina (Rocco, 2008), a l-carnitina (Kraemer *et al.*, 2005), além de um grande número de pesquisas realizadas com a creatina (Rawson & Persky, 2007; Fontana *et al.*, 2003).

Além da premissa básica que relaciona os aminoácidos como os principais substratos para construção dos músculos, outros propósitos teórico-empíricos têm sido direcionados para a suplementação de aminoácidos isolados como, por exemplo, destinados à maior mobilização de gordura corporal durante exercício, aumento na secreção de hormônios, recuperação das reservas energéticas de glicogênio, aumento permanente de fluxo sanguíneo aos músculos exercitados (Nemet & Eliakim, 2007; Paddon-Jones, 2004).

Depois da creatina, atualmente com venda controlada pela ANVISA, a arginina (Arg) tem sido um dos aminoácidos mais comercializados e preferido por levantadores de peso tanto no Brasil como nos EUA onde são vendidos sob os nomes comerciais de NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, Nitro ou termos similares (Inácio *et al.*, 2008; Cynober, 2007; Hirschbruch *et al.*, 2008).

A suplementação de Arg tem sido indicada por sua suposta ação ergogênica capaz de aumentar permanentemente a vasodilatação e fluxo sanguíneo para o tecido muscular durante e após esforço físico. Tal efeito estaria associado à maior produção de óxido nítrico, substância vasodilatadora sintetizada a partir da l-arginina que proporcionaria maior concentração de nutrientes e oxigênio aos músculos exercitados, resultando em melhora no desempenho físico (Paddon-Jones, 2004). Em verdade, há indícios consistentes de efeitos benéficos da suplementação com arginina nas condições hemodinâmicas e na melhor resposta ao exercício físico em intervenções realizadas em pacientes crônicos com distúrbios metabólicos como diabetes e hipercolesterolemia (McConnell, 2007; Creager, 1992), cardiovasculares tais como insuficiência cardíaca e aterosclerose (Doutreleau *et al.*, 2006; Preli, 2002).

ou ainda em sujeitos saudáveis com idade avançada (Bode-Boger, 2003). No entanto, há poucas evidências científicas que reforcem a ocorrência efetiva de aumento na vasodilatação e fluxo sanguíneo no tecido muscular, nem mesmo melhoria de desempenho físico proveniente da ingestão oral com suplementos à base de arginina em sujeitos jovens saudáveis (Abel *et al.*, 2005; Burtsher *et al.*, 2005; Preli, 2002; Adams *et al.*, 1995).

Curiosamente, embora tenha sido destacado anteriormente a ocorrência de grande número de homens jovens saudáveis, assíduos em exercícios resistidos, fazendo uso de Arg, até o presente observou-se apenas dois estudos consistentes (Fahs *et al.*, 2009 ; Campbell *et al.*, 2006), submetendo este tipo de população a um protocolo duplo-cego de suplementação com Arg. Apenas em Campbell *et al.* (2006) foi relatado algum efeito, neste caso, melhora discreta na força dinâmica máxima em exercício supino. Tanto nesse estudo de Campbell *et al.* (2006), como em outros experimentos (Burtsher *et al.*, 2005, Bufford & Koch 2004, Santos *et al.*, 2002) em que foram encontrados efeitos positivos dessa suplementação com humanos saudáveis, a hipótese de melhoria no rendimento atrelada ao provável aumento de fluxo sanguíneo muscular, via produção de óxido nítrico, foi sempre levantada, porém, nenhum dos parâmetros fisiológicos tais como vasodilatação, fluxo sanguíneo ou produção de óxido nítrico foram, de fato, analisados.

Nenhum estudo até o presente momento investigou os efeitos da suplementação de arginina nos mecanismos de vasodilatação ou fluxo sanguíneo na produção de óxido nítrico e no desempenho muscular frente exercício resistido em homens jovens saudáveis.

## 1.1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1.1.2 - A arginina

Os aminoácidos como constituintes chaves na síntese de proteínas apresentam-se sempre em sua forma óptica à esquerda (Levrógena) a fim de permitir atividades enzimáticas, assim, os aminoácidos podem ser referidos com o prefixo “L” antes da nomenclatura específica de cada um dos 20 aminoácidos conhecidos no organismo humano, os quais podem ser classificados de acordo com suas propriedades funcionais (apolares ou polares), destinos metabólicos (glicogênicos ou cetogênicos) ou segundo as necessidades nutricionais em aminoácidos essenciais e não-essenciais (Dwayne & Jim, 2007).

A Arg (ou L-arginina) apresenta um grupo R carregado positivamente (básico) na maioria das condições fisiológicas devido ao guanidino e possui em sua estrutura cinco átomos de carbono e um sexto carbono ligado a um átomo de nitrogênio (Figura 01). A L-arginina (L-arg), ácido (L) 2-amino-5-guanidinovalérico é um sólido (branco e cristalino), praticamente inodoro, de alto ponto de fusão, devido aos 2 grupos polares, solúvel em água e sensível à luz (Wu *et al.* 2000).

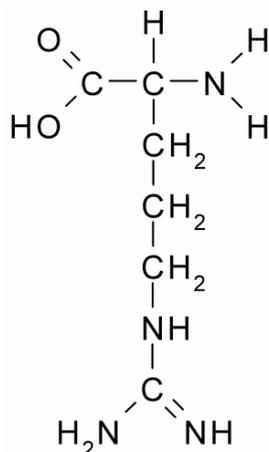


Figura 1 – forma estrutural química da arginina [Fonte: Lehninger (1986) apud Braghetto (2007) pg.25]

A Arg é um aminoácido nutricionalmente classificado como semiessencial já que pode ser sintetizado a partir da alimentação ou é produzido endogenamente no organismo adulto saudável. É também denominado condicionalmente essencial, pois, dependendo do estado de saúde do indivíduo como nos casos traumáticos e

em fase de desenvolvimento (primeiros anos de vida) a dieta constitui principal fonte de arg necessária às demandas metabólicas internas (Wiesinger, 2001).

### 1.1.2.1 - Fontes, necessidade, tolerância e farmacocinética

Dentre as várias fontes alimentares onde a Arg é encontrada destacam-se as sementes (girassol, abóbora) e castanhas (amêndoas, nozes, amendoim, coco), a granola, o germe de trigo, os derivados do leite (queijo, ricota, iogurte), as carnes (boi, aves, peixe, porco), frutos do mar e a soja. Uma dieta ocidental típica contém entre 3 a 6 gramas de L-Arg por dia a partir do consumo misto dessas proteínas de origem animal e vegetal (Wells & Everett, 2005; Paddon-Jones, 2004) faixa de proporção confirmada no consumo médio habitual da dieta americana que é em torno de 5,4 gramas diárias de L-arg segundo Preli *et al.* (2002).

O Quadro 1 apresenta exemplos de alimentos ricos em Arg com a respectiva média em gramas (g) da porção normalmente servida, bem como os valores totais em miligramas (mg) e de concentração mg por grama (mg/g) de L- Arg encontrado nesses alimentos.

**Quadro 1** – Quantidade (mg) e concentração (mg/g) de L-arginina por alimento

Alimento	Porção média servida (g)	Quantidade de L-arginina por porção média servida (mg)	Concentração média do alimento (mg/g)
Semente de Abóbora	66,21	3220	48,6
Amendoim	69,93	2140	31,3
Filé Mignon	110,10	2140	19,4
Peito de Frango	92,42	1610	17,4
Camarão	66,5	1060	15,9
Peixe branco	182,55	2150	11,8

Adaptado de Wells & Everett, 2005.

Ainda não foi estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA) a recomendação diária (RDA – *Recommended Dietary Allowance* - Requerimento Mínimo Diário) de Arg, sendo que as necessidades de cada indivíduo variam segundo fatores como tamanho corporal, sexo, idade, estado de saúde e, sobretudo, nível de atividade física, tendo como base sugestões conhecidas para aumento na ingestão das proteínas e aminoácidos em pessoas submetidas a alto nível de treinamento físico como atletas de resistência e de força (Baena & Baena, 2008).

Tendo em vista que alimentação convencional provem uma ingestão média na ordem próxima de 5 g/dia, os estudos de suplementação com Arg envolvendo humanos tanto saudáveis quanto sob complicações clínicas, elevaram

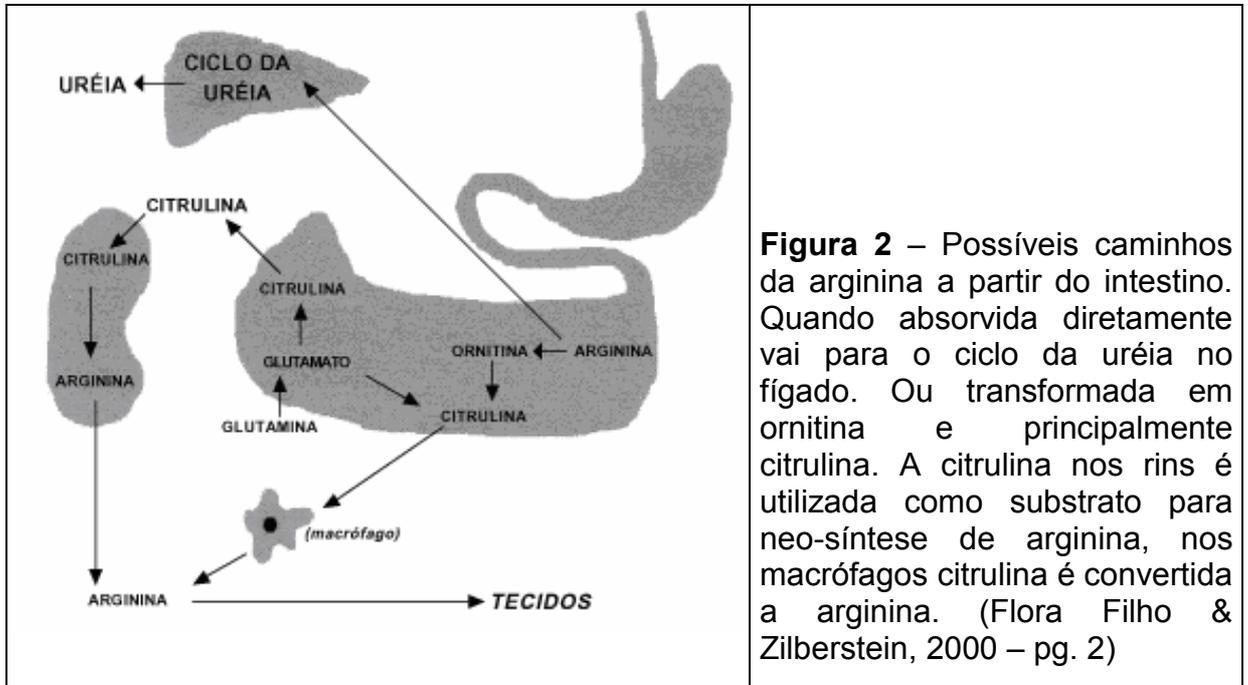
de 2 a 6 vezes esta quantidade, com protocolos de administração exógena chegando a 30 g/dia de Arg (Knechtle & Bosch, 2008; Bode-Boger, 2006; Preli *et al.*, 2002). Níveis de toxicidade advindos da suplementação foram mais observados com administração oral ou intravenosa em concentrações acima de 30 g/dia, tendo como efeitos colaterais mais comuns diarreia, náuseas, vômito e dores de cabeça. Outros menos frequentes foram ocorrências de acidose metabólica, o qual se associou a arritmias e ainda efeitos de queda na pressão arterial sistêmica possivelmente advinda de maior vasodilatação. Em doses bem abaixo de 30 g/dia a suplementação com Arg mostrou-se segura e bem tolerada por voluntários saudáveis e doentes que não apresentaram efeitos colaterais significativos (Cynober, 2007; Bode-Boger, 2006).

Com objetivo de avaliar a farmacocinética da Arg, Campbell *et al.* (2006) administraram via oral 4 g de  $\alpha$ -cetogluturato de Arg manipuladas em dois tipos diferentes de cápsulas, um tipo que permitia absorção intestinal rápida e outro de forma lenta em 10 homens saudáveis (30 – 50 anos). Os voluntários participaram nas duas fases do estudo separadas por uma semana, ingerindo um tipo de cápsula em cada experimento. Embora a arg tenha alcançado níveis sanguíneos bem superiores nos primeiros 60 minutos quando utilizado cápsulas de absorção rápida, passadas 2 horas os valores sanguíneos médios de Arg eram praticamente os mesmos independente do tipo de cápsula ingerida. Os níveis de Arg plasmática aproximavam-se dos valores de repouso entre 5 e 8 horas após ingestão de qualquer um dos tipos de cápsulas (absorção controlada ou rápida). Evans *et al.* (2004) buscaram comparar o comportamento de inúmeros marcadores sanguíneos e efeitos colaterais em 12 sujeitos saudáveis submetidos a uma semana de suplementação com Arg em quatro dosagens diárias diferentes (3, 9, 21 e 30 g). Amostras de sangue e urina eram doadas a cada 24 horas. Efeitos colaterais adversos só foram reportados sob as dosagens de 21 ou 30 g/dia, sendo que a concentração média de L-Arg no sangue alcançou picos a partir de 9 g/dia.

#### **1.1.2.2 - Metabolismo e importância fisiológica**

O metabolismo da Arg ocorre de maneira mais eficiente em sua forma hidrolisada porque não necessita ser digerida e é absorvida diretamente por via sistêmica. Proteínas ingeridas são degradadas até Arg que pode ser diretamente

absorvida e utilizada no ciclo da uréia no tecido hepático, ou transformada no epitélio intestinal em ornitina que juntamente com a glutamina secretada como glutamato, é convertida em citrulina, conforme esquematizado na Figura 2.



Os mecanismos endógenos mais importantes para a síntese de L-Arg ocorrem pela transferência de grupo amino do ácido L-aspartico (aspartato) ou do ácido L-glutâmico (glutamato) para a citrulina que constitui o principal substrato à formação de L-Arg. As reações finais de síntese ou fração de L-Arg são mediadas pelas enzimas argininosuccinato (sintetase e liase respectivamente). Outros elementos fornecem citrulina para a síntese de L-Arg como os intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs)  $\alpha$ -cetoglutarato e aspartato e o próprio aminoácido ornitina. A Arg também pode gerar ornitina ou seguir para o ciclo da uréia, sendo que estas duas vias de destinos alternativos são mediadas pela enzima arginase (Hallemeesch *et al.* 2002). Um resumo esquemático destes caminhos metabólicos e substratos que sintetizam a Arg é observado na Figura 3.

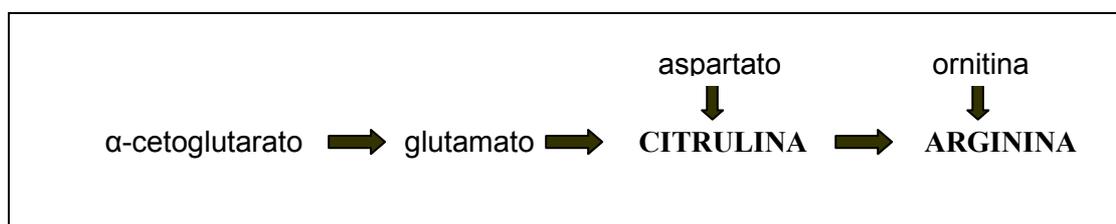


Figura 3 – Substratos para a síntese endógena de arginina

Estes processos metabólicos envolvendo a síntese de Arg ocorrem de forma bastante ativa no tecido hepático, no epitélio intestinal, em células imunológicas (macrófagos) e mais expressivamente ao nível dos túbulos renais proximais. Como há uma solicitação metabólica continuada da L-Arg, existe uma neo-síntese endógena permanente nesses tecidos, assegurando o fornecimento de Arg até mesmo nos casos restrição exógena do aminoácido. Castillo *et al.* (1994) demonstraram que em indivíduos adultos saudáveis, vários dias de dieta livre de L-Arg não comprometeram sua taxa de neo-síntese em torno das demandas fisiológicas. Desta forma, a manutenção do nível plasmático normal de L-Arg depende da síntese renal, por um mecanismo que parece ser independente da ingestão de Arg ou de proteína.

A L-Arg é um aminoácido chave quando se consideram as interrelações metabólicas entre diferentes tipos de células. No fígado, quando reconvertida em ornitina pela ação da arginase, desempenha um papel importante no ciclo da uréia removendo excesso de amônia do organismo ou serve ainda como precursor na formação de poliaminas. No interior dos macrófagos e outras células imunológicas a L-Arg é utilizada na formação de elementos como interleucinas, interferon e outros que, atuam no sistema de defesa contra inúmeras doenças, incluindo as de origem cancerígenas (Novaes & Beal, 2004). A L-Arg também é um dos aminoácidos importantes na síntese de creatina, substrato essencial no metabolismo energético do músculo, dos nervos e testículos (Durante *et al.*, 2007; Wiesinger, 2001). Outra função importante e recentemente atribuída a L-Arg tem sido relacionada com a síntese do óxido nítrico (NO), molécula gasosa que, entre outras atividades desempenha efeito direto no músculo liso vascular promovendo a vasodilatação, sendo que a L-Arg constitui o substrato para a formação deste composto nitrogenado mais abundante em células endoteliais, neuronais e imunológicas (Wiesinger, 2001; Marletta, 1993).

### **1.1.2.3 - Bases teóricas para suplementação**

Tendo em vista esta versatilidade da Arg por estar envolvida em diversas vias metabólicas, há diferentes linhas de estudo no que se referido aos potenciais

ergogênicos deste aminoácido. Sugere-se que a ingestão suplementar oral ou intravenosa de Arg pode produzir aumento nas secreções do GH (hormônio do crescimento) conhecido por ser um potente agente anabólico promovendo crescimento dos tecidos e hipertrofia muscular, além de estimular o metabolismo dos lipídeos. A Arg atuaria neste aumento de GH por causar efeito inibidor da somatostatina, neuropeptídeo hipotalâmico que inibe a secreção do GH pela hipófise (Alba-Roth, 1988). Entretanto, os mecanismos exatos do aumento de GH pela ação da Arg ainda não estão bem esclarecidos (Fisker *et al.*, 1999). Estudos relatam que algum aumento no GH obtido pela suplementação com Arg é dose-dependente, sendo que nenhuma alteração deste hormônio foi observada em doses inferiores a 6 g/dia e que homens demandam concentrações bem maiores de Arg para ocorrência do efeito quando comparadas àquelas administradas em mulheres (Collier *et al.*, 2005; Merimee, 1969 apud Fayh *et al.*, 2007). Há bastante divergência na literatura sobre efeitos reais da Arg na secreção do GH, carecendo de estudos mais consistentes neste sentido (Fayh *et al.*, 2007).

Como a Arg tem importância fundamental no ciclo da uréia, houve algum interesse em verificar se a suplementação poderia atenuar os níveis de amônia e de acidose em resposta ao exercício. Eto *et al.* (1994) encontraram valores significativamente inferiores de amônia plasmática após 60 minutos de exercício aeróbico (75 - 80%  $VO_{2máx}$ ) quando da ingestão de 20g com sal de glutamato de Arg em comparação com a situação placebo. Este efeito sobre a diminuição de amônia também foi observado por Schaefer *et al.* (2002) que, além disto, observaram menores valores de lactato sanguíneo após ingestão venosa de 3g de Arg. Enquanto McConell *et al.* (2006) não relataram alteração de lactato pela infusão de Arg no exercício prolongado em indivíduos treinados. Embora tenha sido encontrada essa diminuição de lactato associada à suplementação com Arg, estes estudos não verificaram melhoras nos parâmetros de desempenho físico, sendo que as alterações dos marcadores sanguíneos foram atribuídas ao possível aumento da produção de óxido nítrico (NO) o qual é sintetizado a partir da L-Arg.

Sem dúvida, o que mais tem sido destaque no meio científico em relação à suplementação com Arg, aplica-se ao efeito promissor deste aminoácido no incremento de NO em diversos tecidos, mais substancialmente ao nível dos vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos (Knechtle & Bosch, 2008; Bode-Boger, 2006; Preli, 2002). A eficiência da suplementação com Arg na hemodinâmica funcional e

resposta ao exercício vem sendo bem demonstrada em indivíduos com doenças cardiovasculares, respiratórias e outros com doenças metabólicas. Doutreleau *et al.* (2006) suplementaram por seis semanas pacientes com insuficiência cardíaca crônica que aumentaram a tolerância ao exercício prolongado, confirmando a tendência do achado anterior feito pelo mesmo grupo de autores (Doutreleau *et al.*, 2005) onde pacientes com as mesmas características, apresentaram melhoras nas respostas ventilatórias sob exercício cicloergométrico, corroborando com outros achados positivos da suplementação de Arg neste tipo de população em resposta a esforço físico (Nagaya *et al.*, 2001; Rector *et al.*, 1996; Ceremuzynski *et al.*, 1997).

Tanto Clarkson *et al.* (1996) quanto Creager *et al.* (1992) comprovaram melhoras significativas na vasodilatação e fluxo sanguíneo em indivíduos apresentando níveis elevados de colesterol sanguíneo (hipercolesterolemia) quando suplementados com Arg. Ainda sobre distúrbios metabólicos, a suplementação com Arg foi associada com aumento de sensibilidade à insulina e maior desempenho físico em indivíduos portadores de diabetes tipo II (Lucotti *et al.*, 2006; Piatti *et al.*, 2001) sendo relatado também, melhora do fluxo sanguíneo e vasodilatação dependente do endotélio em voluntários com diabetes tipo I (McConnell *et al.* 2006).

Em geral, todas estas doenças citadas têm relação direta com algum nível de comprometimento vascular, mais especificamente do endotélio, tecido que regula a vasodilatação e fluxo sanguíneo para as regiões corporais. Neste sentido, inúmeras pesquisas vêm sendo desenvolvidas para verificar os efeitos da suplementação com Arg sobre parâmetros hemodinâmicos (i.e: pressão arterial, vasodilatação, fluxo sanguíneo, resistência periférica) em repouso e/ou exercício. A grande maioria dos experimentos até então, foram aplicados com humanos portadores destes comprometimentos cardiovasculares (Kawano *et al.*, 2002; Bode-Boger, 2006) e metabólicas (Lucotti *et al.* 2006), ou ainda de forma mais consistentes desenvolvidos com modelos animais (Sun *et al.*, 1998; Jeremy *et al.*, 1996), enquanto que há pouca evidência científica de efeitos da suplementação em humanos saudáveis (Liu *et al.*, 2009; Knechtle *et al.*, 2008; Adans *et al.*, 1995).

### **1.1.2.3.1 - Efeitos no desempenho com humanos saudáveis**

Experimentos verificando efeitos da suplementação à base de Arg em componentes de desempenho físico com humanos saudáveis são escassos, muito distintos em seus delineamentos e um tanto contraditórios. Alguns poucos estudos (Sales *et al.*, 2005; Bufford & Koch 2004; Schaefer *et al.*, 2002) verificaram efeitos imediatos (agudos) da suplementação em no máximo 90 minutos pós-ingestão, outros mais utilizaram de períodos curtos (três dias) a longos (oito semanas) como protocolo de ingestão a fim de avaliar efeitos crônicos (a longo prazo) da suplementação (Liu *et al.*, 2009; Campbell *et al.*, 2006; Burtsher *et al.*, 2005; Abel *et al.*, 2005).

#### **1.1.2.3.1.1 - Efeitos agudos**

Oito homens saudáveis e ativos foram submetidos à infusão intravenosa (3 g) de Arg no experimento de Schaefer *et al.* (2002) com intuito de analisar as respostas do lactato e amônia sanguíneos, além de parâmetros ventilatórios ( $VO_2/VCO_2$ ) em esforço aplicado até alcance da potência aeróbia máxima em cicloergômetro. O protocolo de exercício foi desempenhado 90 minutos a seguir da ingestão venosa com Arg ou solução placebo, sendo que os mesmos sujeitos participaram dos dois procedimentos aleatoriamente, com intervalo de uma semana entre os testes. Como resultados mais expressivos, acharam que a suplementação com Arg diminuiu significativamente os níveis de lactato e amônia, enquanto nenhum efeito ocorreu nas taxas respiratórias quando comparados a administração Pla x Arg.

Bufford *et al.* (2004) verificaram a influência da administração aguda de alfa-ceto-isocaproato-glicina-arginina (GAKIC) ingerida oralmente na quantidade de 11,2 g, 45 min antes de cinco séries de 10 s (1 min intervalo) sob sprints máximos em cicloergômetro, sendo avaliados a potência máxima, média e indicadores de fadiga. Observaram que os indivíduos apresentaram maior manutenção nos níveis de potência média sob o efeito da suplementação comparada ao placebo, não ocorrendo nenhuma outra diferença nos demais valores mensurados.

Sales *et al.* (2005) administraram 4,5 g de aspartato Arg 90 min antes de um teste cicloergométrico incremental até exaustão em 12 indivíduos jovens, saudáveis e ativos fisicamente. Não identificaram diferenças significativas entre grupos controle, placebo e Arg quanto ao desempenho físico avaliado pelo tempo total, carga máxima e frequência cardíaca máxima no teste. Também não houve diferenças consideráveis nos parâmetros bioquímicos mensurados: uréia, creatinina, glicose e lactato.

#### **1.1.2.3.1.2 - Efeitos crônicos**

Colombani *et al.* (1999) observaram 14 maratonistas treinados que ingeriram 15 g/dia de aspartato de Arg durante 14 dias antes de uma corrida, objetivando avaliar o impacto metabólico da suplementação, estes pesquisadores não encontraram nenhuma diferença significativa nos níveis de vários marcadores fisiológicos como cortisol, insulina, lactato, enzimas bioenergéticas e taxas respiratórias, sendo demonstrado aumentos apenas nos hormônios somatotrófico e glucagon, bem como na uréia e Arg plasmática.

Santos *et al.* (2002) buscaram verificar os potenciais efeitos da suplementação com aspartato de Arg (medicamento Targifor®) nos índices de fadiga muscular avaliados por exercício isocinético (extensão/flexão joelhos) realizado a velocidade angular de 180°/s, em 12 homens jovens saudáveis que ingeriram 3 g/dia do produto durante 15 dias, os sujeitos apresentaram ao final do estudo maior capacidade de resistência muscular indicado pelo decréscimo de 8.5% dos índices de fadiga.

Em um estudo similar, também utilizando aspartato de Arg, Abel *et al.* (2005) suplementaram por quatro semanas 30 atletas maratonistas distribuídos randomicamente em três grupos: I – alta concentração (14,5 g/dia), II – baixa concentração (5 g/dia), e III – placebo; não verificaram qualquer efeito tanto nos parâmetros metabólicos indicadores de overtraining (ex: cortisol, ferritina) e hormonais (hGH, testosterona) como também na performance do VO<sub>2</sub>máx e tempo de exaustão avaliados em teste incremental cicloergométrico, o que levou os autores do estudo questionarem duramente a proposta de uso desta suplementação como potencial recurso ergogênico aplicado a tais objetivos de desempenho.

Em contraste aos achados de Abel *et al.* (2005), Burtsher *et al.* (2005) identificaram melhoras significativas no desempenho aeróbio e parâmetros metabólicos utilizando suplementação de aspartato de Arg (3 g/dia) por três semanas em 16 homens treinados, submetidos a exercício incremental submáximo em cicloergômetro; tendo em vista que os níveis médios de lactato sanguíneo no grupo experimental diminuíram em relação ao grupo Pla, e que a tolerância ao exercício sob mesma carga foi aprimorada, os autores sugeriram que a arginina pode ter inibido o metabolismo glicolítico enquanto que o aspartato pode ter maximizado a mobilização de ácidos graxos como fonte de energia para o trabalho.

Alterações também foram relatadas por Campbell *et al.* (2006) que utilizou o wingate anaerobic test após 8 semanas de ingestão oral (12 g/dia) de AAKG (alfa ceto glutarato arginina) associado a treinamento resistido em homens jovens/adultos. A farmacocinética e segurança de uso da ingestão foram analisadas, bem como o desempenho na força (1RM exercício supino), na capacidade aeróbica (tempo exaustão,  $VO_2$ ), variáveis da composição corporal (massa muscular e massa gorda) e marcadores sanguíneos (Arg, uréia, glicose, hemoglobina, entre outros). Além da melhora observada no teste de potência anaeróbia (Wingate), relataram aumentos médios estatisticamente significativos na força medida pelo teste de 1RM (supino), não ocorrendo nenhuma alteração significativa nas variáveis antropométricas avaliadas por DEXA (escaneamento corporal por duplo raio-X). Outra constatação importante dessa investigação foi que o aumento da concentração sanguínea de Arg não causou nenhum efeito colateral adverso significativo, tendo sido bem tolerado o protocolo de suplementação oral, não tendo ocorrido desconforto gastrointestinal considerável.

Angeli *et al.* (2007) realizaram um estudo com 20 homens jovens que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Arg (arginina + vitamina C, 3 g/dia) e Grupo Controle (apenas vitamina C, 1 g/dia) durante 8 semanas. O objetivo deste experimento foi avaliar efeitos da Arg em parâmetros morfológicos (massa magra e gordura corporal) e na força de membros inferiores, sendo que foi associado concomitantemente ao protocolo de suplementação um programa de treinamento com pesos no curso das 8 semanas de intervenção. Os autores apresentam como resultados melhoras significativas em todas variáveis

mensuradas: aumento na força, na massa muscular e diminuição do percentual de gordura.

Liu *et al.* (2009), aplicaram um protocolo de suplementação duplo-cego crossover na concentração de 6 g/dia durante três dias com Arg ou Pla separados por quatro dias de intervalo, em homens jovens atletas de judô. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre as fases de Arg e Pla quanto à potência anaeróbia média e máxima avaliadas por exercício intermitente em cicloergômetro, bem como não foram observadas diferenças nos níveis plasmáticos de lactato, amônia e marcadores sanguíneos do óxido nítrico (nitrito, nitrato, citrulina).

O ponto comum de discussão teórica acerca da suplementação com Arg em todos os estudos supracitados vem ser mesmo a produção endógena de NO, o que torna necessário um maior conhecimento sobre este elemento.

### **1.1.3 - O óxido nítrico (NO)**

Até o final da década de 1980, o NO era conhecido apenas como membro de uma família de poluentes ambientais de caráter tóxico e carcinogênico (Moncada *et al.*, 1991). Acreditava-se que óxidos de nitrogênio eram produzidos somente por bactérias em meio a reações de nitrificação e denitrificação, sendo que em mamíferos, estes compostos originariam de dieta rica em determinados alimentos como bacon e produtos curados. No entanto, foi demonstrado que ratos e seres humanos submetidos à restrição de inúmeros alimentos ricos em nitrogênio excretavam quantidades substanciais de nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), elemento resultante do metabolismo final do NO, o que tornou inquestionável a produção endógena de NO em animais e humanos (Green *et al.*, 1981 apud Dusse *et al.*, 2003).

Furchgott e Zawadzki, em 1980, demonstraram que o relaxamento vascular da aorta de coelhos induzido pela acetilcolina (Ach), um potente vasodilatador, dependia da presença de uma substância gerada pelo endotélio (Moncada *et al.*, 1991). Essa molécula denominada de fator de relaxamento derivado do endotélio (endothelium derived relaxing factor, EDRF) foi caracterizada posteriormente, em 1987, como sendo óxido nítrico (NO) (Palmer *et al.*, 1987). Entre os diversos

mediadores liberados pelo endotélio, o NO é o mais importante, contribuindo para a manutenção da homeostase vascular (Rassaf *et al.*, 2002).

O NO é um gás inorgânico com meia-vida muito curta, sendo rapidamente (4 a 6 s no plasma e 10 a 60 s nos tecidos) convertido a produtos biologicamente inativos, nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) e nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ). Está associado a funções biológicas como neurotransmissão, vasodilatação, atividade imune e função plaquetária (Dusse *et al.*, 2003; Moncada *et al.*, 1991).

À medida que os estudos científicos foram irrefutavelmente comprovando cada vez mais o envolvimento chave do NO nestes processos fisiológicos do homem, inúmeros estados patológicos, como por exemplo, doenças cardiovasculares e do sistema nervoso, doenças inflamatórias e infecciosas foram sendo relacionadas com os níveis de NO no organismo. Assim, devido sua relevância biológica, em 1992 foi escolhida pelos editores da revista Science como a “Molécula do Ano”, sendo que no ano seguinte foi mencionada como “Nova Estrela da Bioquímica” pela revista Chemical and Engineering News (Queiroz & Batista, 1999).

A formação de NO a partir da L-Arg ocorre em várias células de diferentes tecidos, porém mais expressivamente em células neuronais, nos macrófagos e principalmente nas células do tecido endotelial vascular, sendo a reação catalisada por uma família de enzimas denominadas Óxido Nítrico Sintases (NOS) classificadas em três isoformas de acordo com local de produção, função e dependência de cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ )/calmodulina na sua ativação, conforme ilustrado no Quadro 2 (Dusse *et al.*, 2003; Queiroz & Batista 1999;).

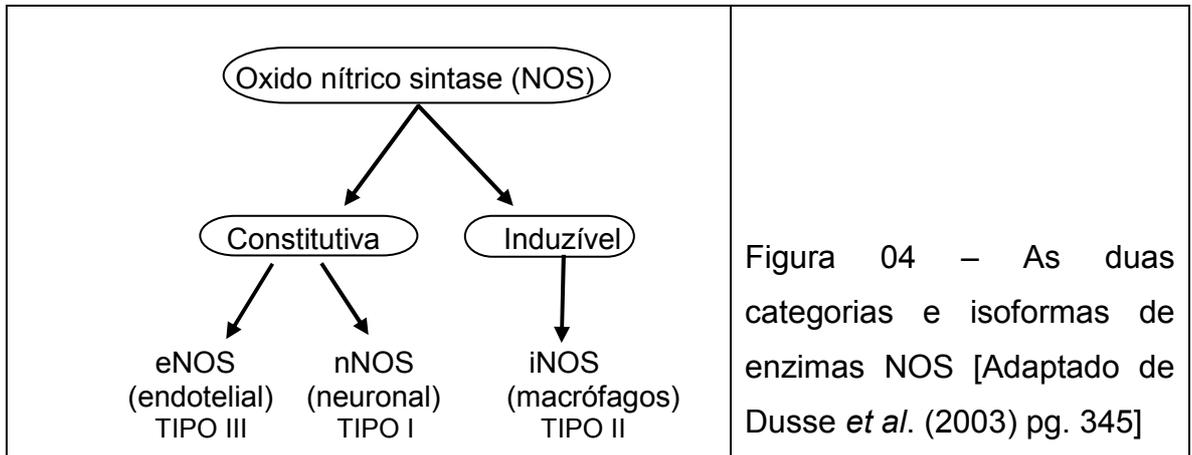
**Quadro 2** – Classificação das enzimas óxido nítrico sintases (NOS)

<b>Tipo</b>	<b>Dependência de cálcio</b>	<b>Primeiro local identificado</b>	<b>Função</b>
nNOS ou tipo I	sim	neurônio	neurotransmissão
iNOS ou tipo II	não	macrófago	imunocitotoxicidade
eNOS ou tipo III	sim	endotélio	relaxamento do MLV

MLV = Músculo Liso Vascular. Fontes: Dusse *et al* (2003), Queiroz & Batista (1999).

As isoformas da NOS são divididas em duas categorias como mostra o esquema da Figura 4: a NOS constitutiva (c-NOS) e a NOS induzível (i-NOS). A

primeira está envolvida na sinalização celular, presente tanto nos neurônios (nNOS ou tipo I) como nas células endoteliais vasculares (eNOS ou tipo III), enquanto que a iNOS é produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas.



### 1.1.3.1 - Via L-arginina NO

Um dos destinos metabólicos primordiais da L-Arg é direcionado à produção do NO, conforme ilustrado na Figura 05, em reação catalisada pela NOS na presença de co-fatores importantes: oxigênio (O<sub>2</sub>), nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato-hidrogênio (NADPH), tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e cálcio (Ca<sup>++</sup>)/calmodulina dependendo do tipo de NOS, o que resulta na formação de citrulina e liberação de NO (Queiroz & Batista, 1999; Marletta, 1993).

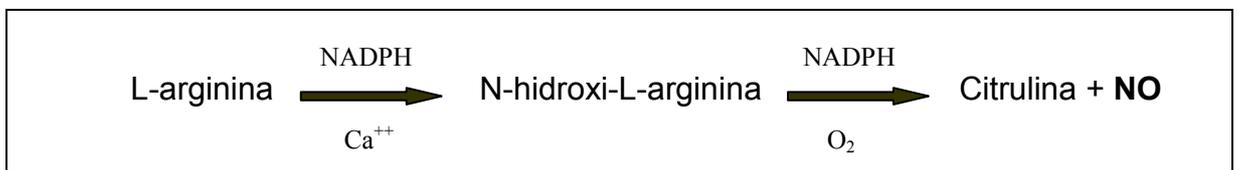


Figura 05 – Resumo esquemático da síntese do NO a partir da L-arginina

A produção intracelular de NO depende essencialmente do transporte de L-Arg do meio extracelular, ainda que a concentração no interior das células seja sempre várias vezes acima da concentração (K<sub>m</sub>) necessária para síntese de NO, fenômeno este denominado de “paradoxo da arginina” (Bode-Boger *et al.* 2007). Está claro que em algumas situações como insuficiência renal e cardíaca onde

ocorre redução plasmática de L-Arg com aumento sistêmico de NO, o transporte deste aminoácido é subitamente aumentado em células sanguíneas (Brunini *et al.*, 2002; Mendes Ribeiro *et al.*, 2001) indicando provavelmente que a célula busca compensar a carência externa de L-Arg por maior ativação de seu transporte intracelular a fim de manter elevada a produção de NO. Alterações em transporte intracelular de L-Arg podem auxiliar no entendimento dos mecanismos precursores de muitas patologias (Mendes Ribeiro & Brunini, 2003).

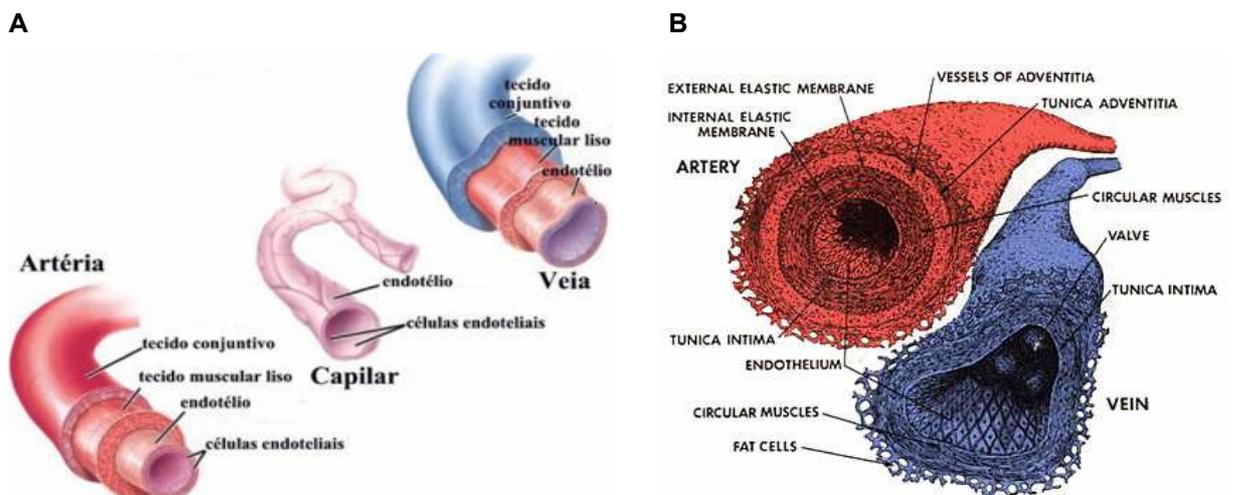
Existe uma produção endógena no tecido neural, nos rins e principalmente no endotélio, de elementos antagônicos à L-Arg, são os chamados “análogos da L-Arg”, tais como o Di-metil-L-Arg assimétrica (ADMA) e Nmonometil-L-arg (L-NMMA) os quais competem com o transporte intracelular de Arg e com as isoformas de NOS, inibindo assim a síntese de NO (Bode-Boger, 2007). Há uma produção excessiva destes análogos de L-Arg em estados patológicos como insuficiência cardíaca, aterosclerose e hipercolesterolemia, verificando-se em comum, o comprometimento do endotélio. Assim, atribui-se os resultados positivos da suplementação nestes casos, pela tendência de restabelecimento da relação L-Arg / Análogos L-Arg (Bode-Boger *et al.*, 2007; Doutreleau *et al.*, 2006; Kawano *et al.*, 2002; Clarkson *et al.*, 1996; Creager *et al.*, 1992).

### **1.1.3.2 - O endotélio e produção de NO**

A maior proporção de NO produzido no organismo acontece ao nível do endotélio, tecido composto por uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso separando o sangue da parede vascular e do interstício. O endotélio recobre todos os vasos sanguíneos, desde o coração, grandes, médias, pequenas artérias e veias, microvasos e capilares conforme observado na Figura 06 (A e B). Sob condições fisiológicas normais o endotélio é responsável pela homeostase e manutenção do tônus vascular. A partir dos estudos de Furchgott e Zawadzki (1980) o conhecimento sobre a função da célula endotelial vascular foi bastante modificado.

As células endoteliais atuam não apenas no controle ativo do tônus vascular como também nos processos de coagulação, trombólise, remodelação vascular e a resposta inflamatória e imune, exercendo controle na adesão dos elementos

sangüíneos como leucócitos e plaquetas (Flora Filho & Zilberstein, 2000; Moncada *et al.*, 1991).



**Figura 06** – Esquema da divisão geral dos tecidos em torno dos tipos e tamanhos de vasos sanguíneos em **A**, e em **B**, observar a camada de células endoteliais fusiformes integrando vasta rede de tecido junto à luz dos vasos (Fontes: <http://bloglogia.blogspot.com> - [www.unb/fs/clm/labcor/resfisio.htm](http://www.unb/fs/clm/labcor/resfisio.htm) acesso em 23 de junho 2008)

A organização estrutural das células endoteliais forma uma extensa rede de comunicação tecidual capaz de detectar a mínima alteração na pressão arterial, fluxo sanguíneo, balanço oxidativo, metabolismo, coagulação, sinal de inflamação e ativação do sistema imune no organismo que, dependendo da repercussão da agressão ocasiona respostas nas células locais, regionais ou resposta sistêmica (Moncada *et al.* 1991).

#### 1.1.3.2.1 - NO e disfunção endotelial

A bioatividade diminuída do NO é a principal característica da disfunção endotelial e está presente muito cedo no processo aterosclerótico. Essa anormalidade está evidenciada na resposta vasodilatadora coronária à acetilcolina

(ACh) comprometida (vasoconstricção paradoxal) em indivíduos com fatores de risco para doença cardiovascular que tenham ou não desenvolvido manifestações clínicas de doença coronária ou evidência angiográfica de aterosclerose ou aumento do complexo mediointimal na carótida (Voetsch *et al.*, 2004; Cai & Harrison, 2000).

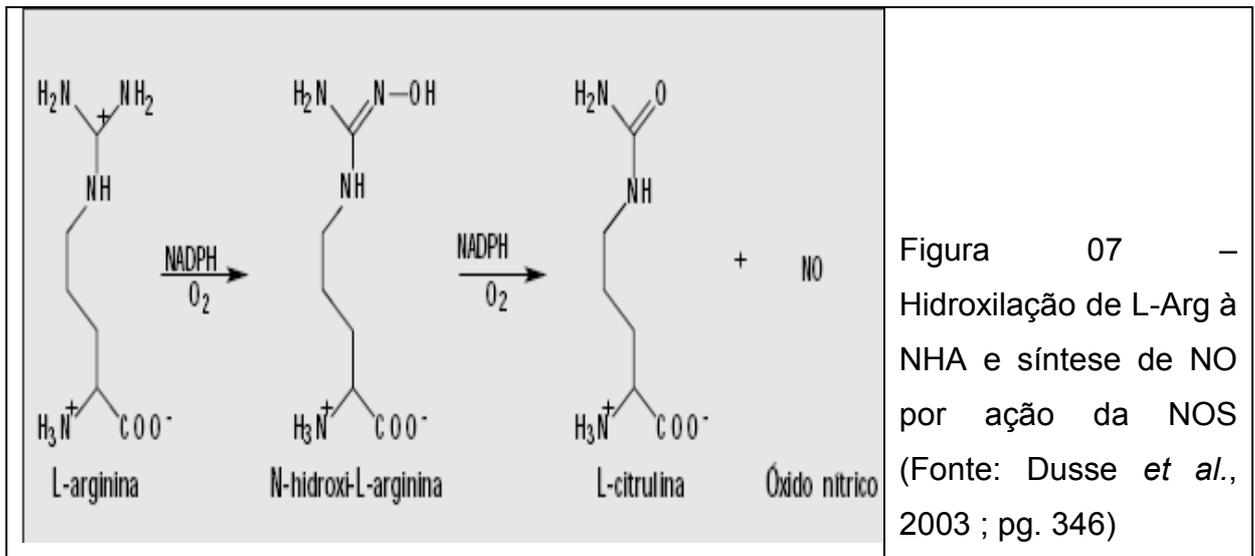
O termo disfunção endotelial indica alteração generalizada do fenótipo e da função da célula endotelial, caracterizados por resposta vasodilatadora anormal, menos liberação de prostaciclina, aumento da produção de vasoconstrictores, comprometimento no controle endotelial da fibrinólise e da inflamação e aumento na expressão das moléculas de adesão; a perda da bioatividade do NO é a característica principal desse fenótipo anormal. As causas potenciais de insuficiência de NO na produção da aterotrombose podem ser grupadas em dois mecanismos fundamentais: síntese inadequada ou aumento da inativação oxidativa do NO, em associação com o estresse oxidativo (Voetsch *et al.*, 2004; Cai & Harrison, 2000).

### **1.1.3.3 - Relaxamento vascular e inativação do NO**

O endotélio produz uma série de fatores e/ou mediadores químicos que podem ser utilizados dentro da própria célula, difundir-se para o sangue, ou atravessar a membrana do tecido adjacente no músculo liso vascular (MLV) onde ativam receptores que provocam relaxamento ou constrição do músculo. Entre os fatores que causam a vasodilatação estão a prostaciclina, o fator hiperpolarizante derivado do endotélio e o principal destes, o fator de relaxamento derivado do endotélio (NO), os quais participam não só no controle do relaxamento do MLV, mas também em uma série de outras funções reguladoras do endotélio como adesão de leucócitos e plaquetas. Já a endotelina, tromboxano A<sub>2</sub>, renina/angiotensina e os ânions superóxidos (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) são alguns dos fatores de constrição vascular mais comuns. Estes últimos causam contração, diretamente ou indiretamente por inativar o NO (Guimarães & Moura, 2001; Maxwell *et al.*, 1998; Rowell, 1997). Em condições fisiológicas normais existe um equilíbrio preciso na liberação de fatores relaxantes e de contração. No entanto, este balanço está alterado em condições patológicas como aterosclerose, diabete, insuficiência cardíaca crônica ou hipertensão.

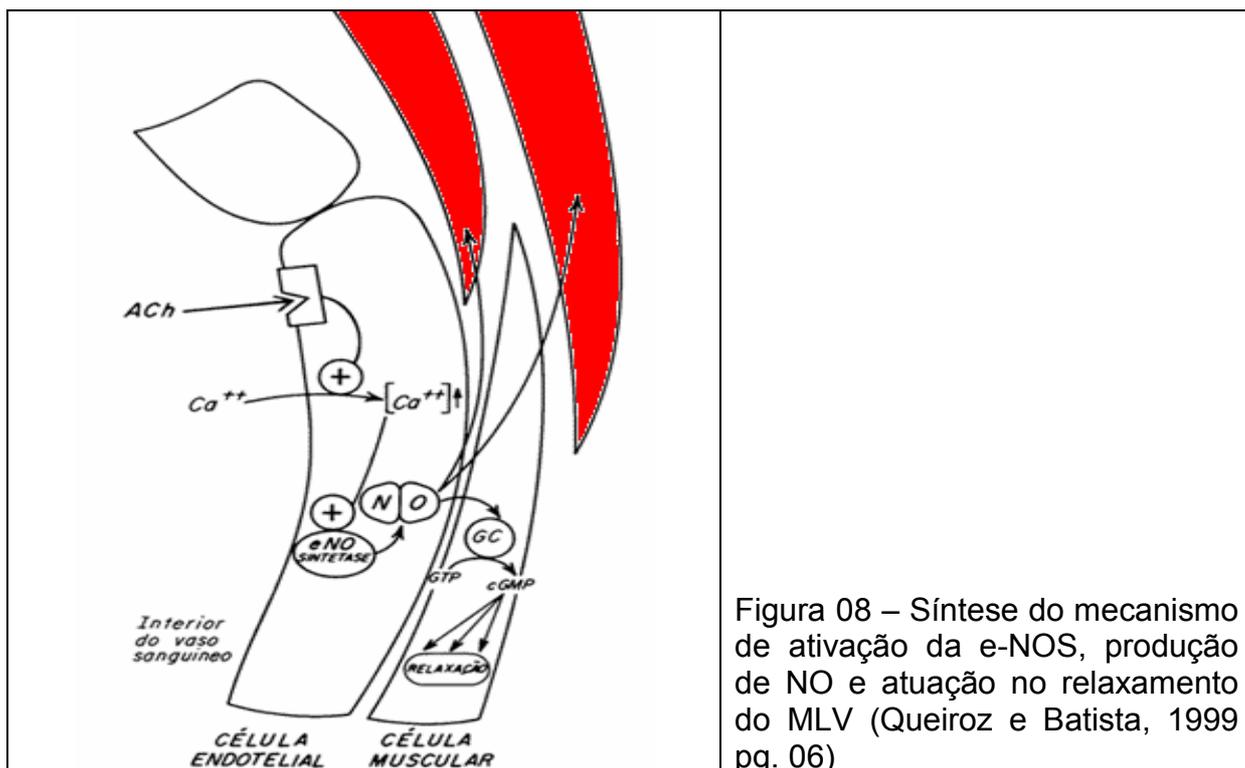
Inúmeros estímulos e/ou mensageiros químicos como a ACh ligam-se a receptores específicos na membrana da célula endotelial permitindo um influxo de íons Ca<sup>++</sup> para o seu interior, os quais ativam a enzima eNOS que inicialmente

promove a hidroxilação de um dos nitrogênios guanidinos da L-Arg para gerar N<sub>G</sub>-hidroxi-L-Arg (NHA) de acordo com o observado na Figura 07, tendo envolvimento nesta reação o complexo heme da eNOS e os co-fatores citados anteriormente como NADPH e O<sub>2</sub>. Após esta etapa inicial ocorre finalmente a conversão de NHA em NO e citrulina (Guimarães & Moura, 2001; Queiroz & Batista, 1999; Rowell, 1997).



Uma vez sintetizado, o NO que por ter característica lipofílica difunde-se com facilidade da célula endotelial para a célula do MLV onde ativa a guanilato ciclase (GC), enzima que converte o guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (cGMP). O aumento nos níveis de cGMP diminui a quantidade de Ca<sup>++</sup> livre na célula muscular, causando seu relaxamento. Ou seja, assim como ocorre no músculo esquelético, a contração do MLV requer Ca<sup>++</sup>, e a força da contração é reduzida quando o nível de Ca<sup>++</sup> diminui.

A Figura 07 ilustra o processo de vasodilatação a partir de estímulo da Ach. Além da Ach, outros mediadores químicos e hormonais ligam-se aos receptores na membrana da célula a fim de ativar a formação de NO, os mais conhecidos são a bradicinina, adenosina difosfato (ADP), substância P e a serotonina. O processo de dilatação pode ocorrer também pela presença de nitro-vasodilatadores como a nitroglicerina, que libera NO diretamente para o endotélio e para o MVL.



Um dos estímulos fisiológicos mais importantes para liberação de NO a partir do tecido vascular é o aumento de atrito das células circulantes (plasma) sobre a camada endotelial, o denominado shear stress (estresse de cisalhamento), que pode ser traduzido como as forças de turbilhonamento do fluxo sanguíneo sobre as paredes dos vasos. Este efeito pode ser produzido pela pulsatilidade de fluxo sanguíneo aumentado como ocorre no exercício, ou por maior viscosidade do sangue (Maxwell *et al.*, 1998).

O NO produzido no endotélio ativa o mensageiro cGMP dentro do MLV induzindo relaxamento, como também o cGMP dentro das plaquetas sanguíneas mais próximas inibindo agregação plaquetária. Imediatamente após ter realizado estas funções o NO pode penetrar nas hemácias onde é desativado através de uma reação com o grupo ferro da hemoglobina (Hb-O<sub>2</sub>) e degradado a NO<sub>3</sub><sup>-</sup> conforme esquema da reação geral na Figura 09 (Dusse *et al.*, 2003 e Moncada *et al.*, 1991).

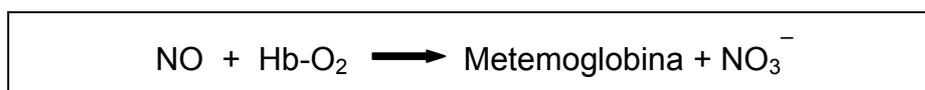


Figura 09 – Eliminação do NO pela hemoglobina (Hb-O<sub>2</sub>)

Sendo considerada uma espécie radicalar, o NO pode reagir com outros radicais derivados do oxigênio, as chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs),

sendo mais comum com o superóxido ( $O_2^-$ ) em reação (Figura 9) que gera peroxinitrito ( $^-\text{OONO}$ ), o qual decompõem-se em  $\text{NO}_3^-$ . O  $\text{NO}_3^-$  formado em ambas as reações (Figuras 09 e 10) pode ser convertido a  $\text{NO}_2^-$  ainda no plasma e estes devem ser excretados pela urina (Queiroz & Batista, 1999).

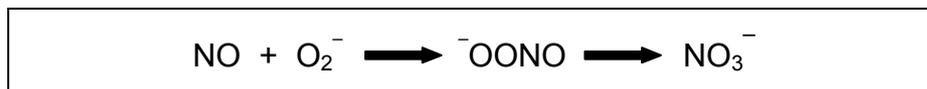


Figura 10 – Eliminação do NO pela reação com o superóxido ( $O_2^-$ )

Quando a produção das EROs excede a capacidade de defesa por meio dos mecanismos antioxidantes, ocorre o estado caracterizado como estresse oxidativo, onde o NO pode reagir com o  $O_2^-$  ainda no interior da célula endotelial e gerar concentração elevada de peroxinitrito, é uma espécie reativa nitrogenada extremamente lesiva para esta célula. Tal condição fisiológica ocorre em algumas patologias cardiovasculares devido a superexpressão da NOS que desacopla, reage com  $O_2$  gerando aumento do radical superóxido  $O_2^-$ . Este tipo de mecanismo é um dos que contribuem para a denominação “dupla face do NO” termo que designa a possibilidade de que o NO desempenha efeitos tanto benéficos como tóxicos nos sistemas biológicos (Cai & Harrison, 2000).

#### 1.1.3.4 - Avaliação da produção de NO

Determinar a produção endógena de NO em humanos e animais tem sido um desafio em função da diminuta concentração e da meia vida bastante curta, cerca de 4 a 5 s no plasma e no máximo 60 s nos tecidos (Kiechle & Marlinski, 1993). A medida direta do NO demanda uso de tecnologias avançadas com métodos complexos e expansivos como a ressonância eletrônica para-magnética, a quimioluminescência e sensores eletroquímicos intravasculares (Boo *et al.* 2007; Arches, 1993). Já a determinação indireta pode ser feita pela dosagem plasmática ou urinária dos produtos finais da inativação do NO, convencionalmente denominados de  $\text{NO}_x$  (nitrato e nitrito), da cGMP, do co-produto citrulina, do nitrosil ligado a hemoglobina (NO-Hb) nas hemácias, pela quantificação histoquímica das enzimas NOS, dos efeitos fisiológicos esperados como vasodilatação e agregação

plaquetária ou pela ausência destas ações administrando-se inibidores da síntese de NO (Boo *et al.* 2007; Arches, 1993; Kiechle & Marlinski, 1993).

A grande maioria dos estudos que avaliaram indiretamente a produção de NO mensuraram a concentração plasmática de NO<sub>x</sub> utilizando a chamada “reação de Griess”, pois consiste até então no método mais simples e menos dispendioso dentre aqueles listados anteriormente que requerem instrumentação de alto custo.

#### **1.1.3.5 - Controle do fluxo sanguíneo no exercício e ação do NO**

Durante a realização de exercício físico, as necessidades metabólicas são satisfeitas por uma seqüência de eventos fisiológicos envolvendo respostas cardiovasculares como aumento expressivo do débito cardíaco e ajustes hemodinâmicos que incluem vasoconstrição em regiões não envolvidas no exercício como a circulação renal, e intensa dilatação dos vasos sanguíneos na musculatura solicitada pelo exercício (Tschakovsky & Michael, 2008; Rowell, 1997).

A redistribuição de sangue durante esforço físico é controlada por mecanismos extrínseco, intrínseco e local que atuam mais evidentemente nos chamados “vasos de resistência”, localizados periféricamente nas pequenas artérias e arteríolas dos músculos esqueléticos, enquanto os “vasos de capacitância” (veias) têm menor influência nestes mecanismos (Tschakovsky & Michael, 2008).

##### **1.1.3.5.1 - Mecanismo extrínseco e ativação dos receptores**

O mecanismo extrínseco é formado pelo sistema nervoso central (SNC), que modula o estado contrátil do MLV, via nervos simpáticos; pelo sistema endócrino, liberando hormônios que agem em receptores específicos do vaso e pelo shear stress, provocando hiperpolarização da membrana celular (Rowell, 1997).

Os vasos sanguíneos não possuem inervação parassimpática, sendo que os vasos de resistência são os mais abundantes em fibras simpáticas noradrenérgicas que, ao serem estimuladas liberam principalmente noradrenalina, no entanto, está bem estabelecido atualmente que alguns micro-vasos como aqueles junto às células sudoríparas e nos músculos esqueléticos também são colinérgicos, além do que a

acetilcolina é o neurotransmissor liberado pelos neurônios motores terminais no MLV, (Guimarães & Moura, 2001).

A membrana das paredes arteriolas no músculo esquelético contém tanto receptores adrenérgicos alfa ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) e beta ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) como também colinérgicos (muscarínicos, nicotínicos). O efeito de vasoconstrição ou de vasodilatação depende da ligação feita entre o tipo de neurotransmissor (adrenalina, noradrenalina ou acetilcolina) com o tipo de receptor específico na membrana do endotélio ou do MLV ocasionando sinapses excitatórias ou inibitórias. A fixação da noradrenalina via fibras nervosas simpáticas no receptor adrenérgico  $\alpha_1$ , é a ligação mais forte no processo de vasoconstrição. Outro tipo de ativação muito importante é feita pela ligação da acetilcolina com o receptor colinérgico muscarínico na célula endotelial (Figura 7) o que induz a vasodilatação via formação de NO. A adrenalina circulante também influencia substancialmente na vasoconstrição ou vasodilatação dependendo do tipo de receptor a que se liga na membrana do endotélio e MLV (Tschakovsky & Michael, 2008; Guimarães & Moura, 2001; Rowell, 1997). Um resumo das ligações neurotransmissor-receptores mais conhecidas nos vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos pode ser visto no Quadro 3.

Quadro 3 - Tipo de neurotransmissor e efeito produzido a partir de ligação com determinado receptor na membrana dos tecidos vasculares

Neurotransmissor	Ligação com o receptor:	Efeito vascular
noradrenalina	adrenérgico $\alpha_1$	constrição
noradrenalina	adrenérgico $\alpha_2$	dilatação
adrenalina	adrenérgico $\alpha_1$	constrição
adrenalina	adrenérgico $\alpha_2$	dilatação
adrenalina	adrenérgico $\beta_2$	dilatação
acetilcolina	colinérgico muscarínico	dilatação

Fontes: Tschakovsky & Michael (2008), Guimarães & Moura (2001), Rowell (1997).

Sabe-se que o processo vasodilatador mais importante ao nível do músculo esquelético ocorre pela ação do NO, sendo que entre os mecanismos citados relacionando neurotransmissor e receptor, as ligações dos neurotransmissores adrenérgicos com receptores  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$  e a ligação do transmissor colinérgico (acetilcolina) com o receptor muscarínico consistem nas ativações de maior destaque na produção do NO (Tschakovsky & Michael, 2008; Guimarães & Moura, 2001). Muitos desses receptores são bastante responsivos ao shear stress, o que

lhes confere a denominação de mecanorreceptores. O atrito do sangue junto à parede dos vasos torna-se durante exercício o estímulo mais significativo de promoção do aumento do fluxo sanguíneo dos músculos exigidos (Tschakovsky & Michael, 2008). Esta propriedade diferenciada na ligação transmissor-receptor confere uma capacidade seletiva aos mecanismos extrínsecos que controlam o fluxo sanguíneo, pois durante o exercício, o desvio de grande quantidade de sangue para os músculos ativos, ocorre em detrimento de maior proporção da ativação vasodilatadora nos músculos em trabalho, sendo que o efeito de diminuição do tônus simpático nestes vasos foi referido como “simpatólise funcional” (Tschakovsky & Michael, 2008; Rowell, 1997).

#### **1.1.3.5.2 - Mecanismos intrínsecos e locais**

O mecanismo intrínseco de controle do fluxo sanguíneo vascular mais interessante é o reflexo miogênico, um processo de auto-regulação que controla o tono vascular em caso de alterações da pressão de perfusão, impedindo aumento exagerado de fluxo sob condições bruscas de elevação da pressão arterial, ou ainda permitindo fluxo local durante queda da pressão arterial. Outro sistema muito importante de regulação do fluxo sanguíneo durante exercício atua independentemente dos mecanismos neurais externos, trata-se de um controle metabólico, no qual a vasodilatação é mediada localmente pelo aumento considerável de elementos relacionados ao metabolismo energético do tecido muscular exercitado. Dentre estes metabólitos destacam-se o potássio ( $K^+$ ), adenosina, nucleotídeos de adenina (ATP, ADP, AMP), íons de hidrogênio ( $H^+$ ), ácido láctico (lactato), aumento na acidose, além do aumento na pressão parcial de  $CO_2$  e concomitante diminuição na pressão de  $O_2$ . O conjunto dessas modificações metabólicas que induzem vasodilatação e aumento de fluxo sanguíneo regional e local, sobretudo na condição pós-esforço é mencionado como hiperemia do exercício (Tschakovsky & Michael, 2008; Volianitis *et al.*, 2004; Kingwell, 1997).

### 1.1.3.5.3 - Ação do NO sob exercício agudo

Os estudos que buscaram comprovar o papel do NO na dinâmica do fluxo sanguíneo com exercício, seja com modelos animais ou humanos, em geral utilizaram procedimentos metodológicos baseados na administração exógena de bloqueadores do NO como L-NMMA, avaliando-se paralelamente as respostas no fluxo sanguíneo dos membros exercitados com análise ou não dos níveis de NO<sub>x</sub> e citrulina, incluindo-se ainda em alguns experimentos a infusão de estimuladores da produção de NO como Ach (Tschakovsky & Michael, 2008; Green *et al.*, 2004). Hickner *et al.* (1997) demonstraram que o fluxo sanguíneo na região da coxa se apresentou diminuído pela infusão de L-NMMA tanto em repouso quanto durante exercício dinâmico desempenhados por 8 homens em cicloergômetro. Estudos mais consistentes na avaliação do fluxo e com número maior de sujeitos foram sendo delineados (Maxwell *et al.*, 1998; Radegran & Saltin, 1999). Brown *et al.* (2000) encontraram relação linear na elevação dos níveis de nitrato e nitrito sanguíneo com aumento do fluxo sanguíneo no antebraço conforme incremento progressivo na intensidade do exercício de preensão manual executados por 20 homens saudáveis. No entanto outros estudos não evidenciaram alterações consideráveis do fluxo sanguíneo ao menos durante exercício em fase estável, sob ação desses inibidores da síntese de NO (Schrage *et al.*, 2004; Wilson & Kappor, 1993).

Em duas vastas revisões relacionando função do NO em resposta ao exercício, tanto Green *et al.* (2004) quanto Tschakovsky & Michael (2008) destacam uma tendência comum a partir dos achados experimentais no sentido de apontar influência mais significativa do NO sobre fluxo sanguíneo regional, apenas nos estágios de repouso (pré-exercício), no início do exercício, ou no período de recuperação pós-esforço (primeiros minutos e 24 horas iniciais) quando da infusão de inibidores L-NMMA antecedente aos testes de esforço. Estas evidências sugerem que outros mecanismos de controle do fluxo sanguíneo devam compensar a ausência do NO, garantindo atividade vasodilatadora nos músculos esqueléticos solicitados em ritmo contínuo de contração.

Estudos experimentais em animais e humanos têm sugerido que aumentos na produção de NO podem contribuir para a hipotensão observada após exercício aeróbico (Halliwill *et al.*, 2000; Jungersten *et al.*, 1997). Da mesma forma, observou-

se aumento drástico da pressão arterial (PA) em modelos animais submetidos à inibição da produção endógena de óxido nítrico (Nava & Luscher, 1995).

#### **1.1.3.5.4 - Adaptações crônicas do NO com treinamento**

O exercício físico impõe ao organismo uma condição momentânea de quebra da homeostase devido necessidades energéticas aumentadas nos músculos acionados, assim, inúmeras alterações sistêmicas são observadas como as respostas imediatas do sistema cardiovascular desencadeando aumento no débito cardíaco e fluxo sanguíneo do tecido muscular. É bem conhecido que a prática periódica de exercício físico (treinamento) proporciona em longo prazo adaptações fisiológicas positivas tanto a nível cardíaco quanto vascular (Rondon *et al.*, 2003).

Há evidências consistentes que em casos patológicos como insuficiência cardíaca, aterosclerose e dislipidemia, o relaxamento vascular endotélio-dependente encontra-se comprometido, sobretudo pela diminuição na produção de NO (Kingwell, 1997). Estudos têm comprovado melhoria na função endotelial de vasos sanguíneos periféricos, com decorrente aumento na síntese de NO tanto em indivíduos saudáveis como doentes, submetidos a programa de treinamento físico (Green *et al.*, 2004). Maeda *et al.* (2001) demonstraram que sujeitos jovens saudáveis engajados num programa de treinamento físico em cicloergômetro, abrangendo oito semanas (de 3 a 4 vezes por semana) sob a intensidade de 70%  $VO_{2máx}$  aumentaram significativamente as concentrações de nitrato e nitrito plasmático no curso das oito semanas, confirmando a tendência de maior produção de NO estimulada pelo treinamento. Uma informação complementar relevante deste estudo, é que a produção aumentada de NO induzida pelo treinamento sofreu declínio brusco em 8 semanas de destreinamento. Similarmente, Kingwell *et al.* (1997) verificaram maior bioatividade de NO e maior dilatação vascular em sujeitos saudáveis submetidos a quatro semanas de treinamento em cicloergômetro de membro superior. Em contraste, Green *et al.* (1994) não acharam incremento significativo de vasodilatação mediada pelo NO em mulheres jovens após quatro semanas de treinamento de força muscular com exercício de preensão manual executado em apenas um membro sob predominância de componente estático (isométrico).

Contribuindo com as considerações dos achados supracitados, as análises sistemáticas de Green *et al.* (2004) e Tschakovsky & Michael (2008) sugerem uma influência não apenas do tamanho da área muscular solicitada, como também das características do exercício empregado no treinamento sob as respostas vasculares dependentes do endotélio.

Tendo como base os delineamentos metodológicos e os resultados de vários destes estudos listados por Green *et al.* (2004) e Tschakovsky & Michael (2008), estes autores apresentam ainda outras argumentações interessantes que chamam atenção para possibilidades de conclusões errôneas a respeito do assunto. Os treinamentos que mobilizavam grandes grupos musculares proporcionaram melhoras vasculares generalizadas, pois até mesmo nas regiões distantes da musculatura exercitada, verificou-se maior fluxo sanguíneo, enquanto exercícios localizados resultaram em modificações de resposta vascular apenas na própria região estimulada. Isto é normalmente esperado devido a evolução da capacidade funcional cardiovascular advinda de adaptações crônicas a treinamentos físicos que demandam maior consumo energético a partir do esforço em grandes áreas musculares. Outro ponto importante, é que, a concentração de NO parece aumentar de forma significativa apenas no início dos programas de treinamento. Foi mencionado o retorno dos níveis (pré-treinamento) de NO em poucos meses de treinamento, sendo que de fato ocorre uma reestruturação morfológica nos vasos sanguíneos periféricos, a chamada “capilarização”, proveniente do exercício regular. Além disso, deve ocorrer naturalmente uma diminuição do tono simpático basal entre outros fatores que, somados contribuem substancialmente na queda de resistência nos vasos periféricos com a consequente distribuição aumentada de sangue nas regiões corporais avaliadas.

Outro problema chave, que pode ter limitado as análises dos estudos, está relacionado às diferentes técnicas de medida do fluxo sanguíneo em locais específicos dos membros durante execução ou intervalo do exercício. Alguns desses recursos utilizados pelos pesquisadores são de difícil aplicabilidade durante exercício, e alguns outros são atualmente considerados de pouca fidedignidade (Tschakovsky & Michael 2008; Green *et al.* 2004).

#### 1.1.4 - Avaliação do fluxo sanguíneo e dilatação vascular

Foram desenvolvidas nas áreas da saúde várias técnicas de medida do fluxo sanguíneo e outras variáveis hemodinâmicas como o diâmetro vascular, a serem aplicadas em diferentes regiões corporais, desde a circulação sanguínea central, portal, até periférica nos membros superiores e inferiores. As técnicas invasivas como sensores eletromagnéticos colocados diretamente no interior dos vasos ou o rastreamento de marcadores diluídos via intramuscular constituem procedimentos pouco confortáveis para os indivíduos e complexo para os investigadores (Ha & Hossack, 2002; Radegran, 1999).

Os métodos não invasivos de medida do fluxo sanguíneo venoso ou arterial foram difundidos a partir dos trabalhos de Brodie e Russel em 1905, quando adaptaram o pletismógrafo para esse fim (Joyner *et al.*, 2001). Os fisiologistas aperfeiçoaram esse método essencialmente não invasivo que além das medidas do fluxo sanguíneo, permite o estudo das ondas de pulso e determinação da pressão sistólica. Essa medida se tornou bastante útil naqueles casos onde há um enrijecimento das paredes arteriais, tornando-as incompressíveis e comprometendo a precisão de outros métodos. O pletismógrafo utiliza o registro das variações de volume no segmento investigado quando se provoca o bloqueio da circulação venosa sem, contudo, interferir no aporte arterial para aquela região. Um tubo elástico bastante fino (Strain Gauge) contendo mercúrio em seu interior estima o fluxo sanguíneo através de mudança na corrente elétrica e na circunferência do membro ocluído (Joyner *et al.*, 2001).

Devido sua praticidade e baixo custo, o método pletismográfico foi o mais utilizado nos estudos de avaliação clínica da função vascular, e embora ainda seja muito difundido no meio científico, vem sendo adotado com menor frequência nos últimos 30 anos devido ao aparecimento de outros métodos mais precisos como a ressonância nuclear magnética, o método cintilográfico, e principalmente a ultrassonografia com princípio Doppler, técnica que permite verificar as alterações vasculares nos membros corporais em situações tanto de repouso quanto em exercício (Meirelles *et al.*, 2007; Radegran, 1999).

#### 1.1.4.1 - Ultrassonografia com Doppler

Ultra-som pode ser definido como ondas acústicas de altas frequências, normalmente superiores a 20 kHz. Cada material (ar, água, sangue, tecido biológico, materiais sólidos, entre outros) apresenta propriedades acústicas características como: impedância, velocidade de propagação e atenuação diferentes. Quando o ultra-som passa de um meio 1 para um meio 2 com densidade diferente, parte de sua energia é refletida e parte penetra no novo meio. Ambas as ondas ultra-sônicas, refletida e transmitida, sofrem desvio de propagação (Ha & Hossack, 2002; Barnett *et al.* 1997).

Quando uma onda sonora de alta frequência (ultra-som) é dirigida para um alvo em movimento, ela é refletida com uma frequência diferente daquela que caracterizava o som emitido. Essa diferença de frequência é o que se chama de efeito “Doppler”, em homenagem a Christian Doppler (1803-1853), um físico matemático austríaco que foi o primeiro a estudar este tipo de efeito. Quando um feixe ultra-sônico é dirigido para um vaso sanguíneo, a onda é refletida principalmente pelas células que fluem no interior desse vaso, notadamente os eritrócitos. Essa é a base para o uso da tecnologia Doppler na avaliação de parâmetros relacionados ao fluxo de sangue (Ha & Hossack, 2002; Barnett *et al.* 1997).

A determinação da velocidade do fluxo sanguíneo e do desvio da frequência Doppler é influenciada por uma interação complexa de múltiplos fatores, entre os quais o ângulo de incidência formado pelo feixe ultra-sônico e o vaso sanguíneo estudado. Atualmente, os estudos de fluxo sanguíneo e comportamento vascular são feitos pelo Doppler em quatro diferentes métodos: o Doppler contínuo, o pulsátil, o Doppler colorido e, mais recentemente, o “power” Doppler. O Doppler contínuo há muitos anos vem sendo utilizado no exame obstétrico para a ausculta dos batimentos cardíacos e para a avaliação do fluxo sanguíneo nos vasos periféricos (Ha & Hossack, 2002).

O Doppler nos tipos contínuo e pulsátil tem a vantagem de relatar todos os movimentos ao longo do eixo insonado, a análise espectral Doppler em tempo real permite a análise qualitativa, no sentido de conhecer o perfil de velocidades de determinado fluxo, e quantitativa a fim de medir parâmetros circulatórios. O Doppler pulsátil usa sinal elétrico intermitente, ora emite ondas, e a seguir recebe, fazendo

leituras de ondas refletidas em tempos diferentes, o que permite identificar a profundidade do vaso onde está sendo avaliado o fluxo. Com esta técnica, apenas uma área ao longo do feixe é avaliada (a amostragem) a partir do tempo de retorno da onda emitida até o cristal de leitura, possibilitando verificar a velocidade de deslocamento do sangue apresentada normalmente na unidade centímetros por segundo (cm/s) (Ha & Hossack, 2002).

Não são relatados riscos a saúde dos indivíduos submetidos a exame de ultrassonografia, porém existem determinações e orientações da Food and Drug Administration (FDA) impostas aos fabricantes dos equipamentos quanto ao limite de energia acústica emitida, e solicita ainda apresentação do índice térmico, uma vez que os efeitos indesejáveis limitam-se ao aquecimento do local onde é aplicado o leitor (Vítovec & Pechacek, 2009).

A ultrassonografia via Doppler vascular permite avaliar tanto a capacidade dilatadora quanto o fluxo sanguíneo pela mensuração nos diâmetros e velocidade de sangue em vasos centrais ou periféricos (Carvalho *et al.*, 2006; Clarkson *et al.*, 1996). Um procedimento com ultrassonografia introduzido por Celermajer *et al.* (1992) tem sido empregado mundialmente para avaliação da função endotelial, trata-se da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) segundo metodologia recomendada pela *International Brachial Artery Reactive Task Force* pelo *American College of Cardiology* (ACC), divulgada em Corretti *et al.* (2002), verificando-se a modificação percentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa induzida pós oclusão do fluxo sanguíneo por alguns minutos, por manguito insuflado a 200 mmHg no antebraço. Após liberação do fluxo por relaxamento do manguito é avaliada então a DILA pelo ultra-som com o transdutor colocado na face ântero-medial do braço direito, entre 5 e 10 cm acima da prega antecubital (cotovelo) acionando-se o Doppler. Por meio desse procedimento valores de DILA acima de 10% para homens e 15% para mulheres indicam ocorrência de patologia vascular. Meirelles *et al.* (2007) encontraram alta confiabilidade nas medidas do DILA utilizando Doppler, seja intra ou interdias realizadas pelo mesmo avaliador,

A partir desses recursos de análises proporcionados pela ultrassonografia, inúmeros estudos verificaram tanto o fluxo sanguíneo quanto a capacidade de dilatação das artérias em resposta ao exercício físico (Boushel *et al.*, 2002;

Radegran, 1999). Grande parte desses experimentos vem sendo aplicados com a realização de exercício resistido (Carvalho *et al.*, 2006; Saunders *et al.*, 2005; Mark *et al.*, 1989).

### **1.1.5 - Exercício Resistido (ER) / treinamento resistido (TR)**

Dentre as diversas formas de manifestação motora e modalidades de exercício físico, o exercício realizado contra uma resistência externa (ex: máquinas, pesos) normalmente mencionado como exercício resistido (ER) e aqui neste estudo representado pelo exercício de flexão de braço “rosca bíceps (rosca direta)”, situa-se como uma das atividades físicas mais populares em todo o mundo a mais de 70 anos. Outras terminologias anônimas são utilizadas em sua denominação atreladas à prática periódica, sendo os mais comuns: “treinamento com peso”, “treinamento resistido (TR)”, “musculação” (ACSM, 2002).

O ER ou TR, tema mais comumente estudado pela ciência do treinamento, é apontado como um método de treinamento imprescindível na preparação aplicada ao rendimento esportivo, na promoção de saúde e aptidão, reabilitação após cirurgias ou lesões. Somando-se aos componentes clássicos de aptidão física voltados à saúde, como a resistência cardiorrespiratória, a flexibilidade, e composição corporal, recentemente tem sido dado grande destaque para a força e resistência muscular neste contexto, sendo o TR muito indicado nestes propósitos desde que bem orientado e prescrito (Pollock *et al.*, 1998). Além disso, é muito adotado para os fins de estética corporal. Sendo assim, o TR ganhou o reconhecimento de seus benefícios por promover vários ajustes em muitos sistemas fisiológicos, principalmente na musculatura esquelética. As alterações fisiológicas advindas do programa de TR como a hipertrofia, relacionam-se com efeitos diretos em elementos da capacidade de força e suas categorias de manifestações: força máxima, de resistência, potência (força explosiva) (Kraemer, 2004; ACSM, 2002).

#### **1.1.5.1 - Tipo de contração muscular**

O TR convencional é composto por um conjunto de diversos exercícios envolvendo vários grupos musculares dos principais segmentos corporais, podendo ser executados em dois regimes distintos de contração muscular: isotônica

(dinâmica) ou isométrica (estática). Quando aplicado para pesquisa ou principalmente observado no contexto habitual dos praticantes de TR, a contração muscular típica mais usual é indubitavelmente a contração dinâmica, aquela que permite obviamente a ocorrência de movimento fluente, normalmente dividida em fase concêntrica e excêntrica. A fase concêntrica, que normalmente caracteriza-se pelo momento de geração de tensão muscular, em oposição à gravidade e resistência externa, constitui-se na etapa mais difícil de realização do trabalho dinâmico durante o ER, tornando-se o tipo de contração muscular referencial na distribuição de cargas (peso) aplicadas às pesquisas e trabalhos cotidianos de TR (ACSM, 2002; Tan, 1999). Alguns estudos citados em ACSM (2002) evidenciam que as contrações excêntricas podem produzir maior quantidade de força por unidades motoras, sendo assim mais eficiente na economia energética muscular e resultam em maior hipertrofia. Contudo, a ênfase para esse tipo de contração durante o TR é de difícil controle prático, além de resultar em maior dor muscular tardia. Boas respostas morfofuncionais advindas do TR devem ser obtidas pelo estímulo combinado dos dois tipos de contração muscular associado à análise geral das variáveis que compõem o TR (Vikne *et al.*, 2006 ; Hignbie *et al.*, 1996).

#### **1.1.5.2 - Variáveis do Treinamento Resistido (TR)**

A subdivisão primária das variáveis do TR encontra-se de certa forma calcada na orientação tradicional da “teoria do treinamento desportivo” sob a relação proporcional entre volume e intensidade (Gutiérrez & Fernández, 2004).

Uma teoria comum pertinente à maioria dos estudos realizados com o TR é que o programa de treinamento precisa ser “progressivo” para produzir evoluções contínuas e significativas em parâmetros como força e tamanho do músculo (hipertrofia), assim, um programa de exercícios com pesos exige a observação ampla das distintas variáveis que o compõe (ACSM, 2002). Em TR consideram-se como variáveis de volume as seguintes: número de repetições e séries executadas, além da frequência semanal. Já as variáveis de intensidade comumente listadas são: velocidade de execução dos exercícios, intervalo (tempo) de recuperação entre séries e exercício, ordem (sequência) dos exercícios e principalmente a carga (peso) empregada. A manipulação em uma ou mais variáveis pode interferir

consideravelmente nas respostas esperadas do treinamento (Kraemer & Ratamess, 2004; ACSM, 2002; Kraemer *et al.*, 2000).

#### **1.1.5.2.1 - Volume**

Observando-se Inicialmente as variáveis de volume, especialistas na área sugeriram através de publicação no Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2002) que o TR direcionado para adultos jovens saudáveis em fase de iniciação, seja composto pela execução de 8 a 10 exercícios divididos em 3 séries de 8 a 12 repetições máximas (RM). Ronnestad *et al.* (2007) comprovaram que embora nas primeiras semanas de inserção a um programa TR tanto as séries simples (uma série) quanto as séries múltiplas (três séries) tenham produzidos efeitos similares, após o período de adaptação (cerca de 11 semanas) o TR com séries múltiplas proporcionou maiores ganhos de força e hipertrofia muscular em 21 homens jovens saudáveis. Quanto ao número de repetições e séries dos exercícios, mesmo que haja divergência na literatura a esse respeito, parece que estas variáveis devem diferenciar em acordo com os fins esperados do TR como resistência muscular, potência, ou força, e com o público alvo envolvido, podendo ser jovens, idosos, iniciantes ou atletas (Kraemer & Ratamess, 2004; Pereira & Gomes, 2003).

A frequência semanal também deve ser observada para maximização de resultados do TR, sendo representada pelo número de sessões semanais. De forma geral, são recomendadas de 2 a 3 sessões semanais (Kraemer & Ratamess, 2004; ACSM, 2002). Alguns estudos não verificaram diferenças entre as frequências de 2 ou 3 vezes por semana na manutenção dos níveis de força desde que mantido um volume de treino semelhante (Candow e Burke, 2007; Rhea *et al.*, 2003), enquanto em alguns estudos referenciados por Tan (1999) melhores resultados eram encontrados com TR envolvendo entre 4 e 5 sessões semanais.

Uma medida do trabalho físico geral correlacionando as variáveis de volume e intensidade expressa o chamado “trabalho total” ou “volume total (VT)” desempenhado em uma série de exercícios, numa sessão ou semana de TR, que matematicamente pode ser feita pelo produto do número de exercícios, repetições e carga utilizada em um exercício, sessão ou semana de treinamento (ACSM, 2002).

### 1.1.5.2.2 - Intensidade

A intensidade caracteriza-se como o nível de tensão aplicada à sinergia muscular envolvida no movimento segmentar, podendo ser modulada e mais influenciada pela velocidade de execução, ordem dos exercícios, pelo intervalo de recuperação e pela carga (ACSM, 2002). Um controle mais preciso da velocidade de execução só é possível por meio de equipamentos isocinéticos, assim, em outras situações, apenas o tempo de contração (segundos) para cada fase é comumente controlado (Carpinelli *et al.*, 2004; Pereira & Gomes, 2003). A ordem dos exercícios torna-se importante quando verificado uma sequência de dois ou mais exercícios como numa sessão completa de TR, em acordo com Fleck & Kraemer (2006) *apud* Borges (2008). Os intervalos de descanso, caracterizado pelo processo recuperativo entre séries e exercícios, tem sido uma das variáveis mais estudadas do TR (ACSM, 2002), sendo verificado a aplicação de intervalos curtos (40s a 1 min), médios (1,5 a 3 min) e intervalos longos (3 a 5 min). As características do intervalo de recuperação assim como demais variáveis do TR são extremamente interdependentes da carga de treino.

O conceito de intensidade no TR relacionado à carga (peso) pode ser operacionalmente definido como a porcentagem de força máxima mobilizada entendida como a capacidade voluntária máxima executada frequentemente de forma dinâmica, convencionalmente mencionada como repetição máxima (RM). A referência de RM mais aplicada nos estudos volta-se para a ação voluntária máxima na qual o indivíduo seja capaz de executar em máquinas ou pesos livres, apenas uma repetição máxima (1RM) sob determinada quilagem (peso) que é apresentado nesta condição como a força máxima e em termos percentuais 100% de 1RM. A partir deste valor referencial tem sido sugerido um número aproximado de repetições que podem ser realizadas a cada valor percentual desta intensidade de 1RM (Walker *et al.*, 2003; LeSuer *et al.*, 1997; Hoeger *et al.*, 1990). Como exemplos, para o desenvolvimento da capacidade de resistência de força (resistência muscular) são indicados pesos entre 40-60% de 1RM, enquanto para incremento de hipertrofia cargas entre 70-85% de 1RM (ACSM, 2002).

O ACSM (2002) recomenda para iniciantes saudáveis, um programa de treinamento sob intensidade entre 60 e 70% de 1RM, sendo que a progressão do treinamento dependerá dos objetivos propostos. A fim de se conhecer a força máxima (RM) dos indivíduos, o teste de 1RM tem sido o teste dinâmico mais empregado nos estudos e serve aplicabilidade no cotidiano do TR (Pereira & Gomes, 2003; Morales & Sabonya, 1996).

### **1.1.5.3 - O teste de força (1RM)**

Para avaliar a força, os testes de RM, mais especificamente o teste de 1RM situa-se como um dos mais utilizados em pesquisas e outras aplicações práticas devido, sobretudo, sua facilidade de interpretação, baixo custo operacional, e a possibilidade de ser conduzido em diferentes exercícios e segmentos musculares, além de ser um teste seguro para indivíduos jovens saudáveis treinados ou não, servindo não apenas como medida diagnóstica da força, mas também como parâmetro na prescrição de intensidades do TR (Pereira & Gomes, 2003). Há relatos sobre o uso do teste de 1RM desde a década de 50 e 60 (Berger, 1962 *apud* Chagas *et al.*, 2005) sendo citado ainda pelo ACSM (2002) como um dos principais testes de força a serem aplicados para prescrição da quilagem adequada ao programa de TR. De modo geral o teste de 1RM tem sido apontado nos estudos como de alta confiabilidade inter e intra-avaliadores, resultando quase sempre em bons valores de correlação, normalmente acima de 0,90 (Pereira & Gomes, 2003).

A aplicação metodológica do teste de 1RM é baseada em “tentativas”, consistindo na execução de 3 a 4 tentativas de um determinado exercício a fim de encontrar a carga máxima (peso) conseguida em uma única repetição (1RM) (Pereira & Gomes, 2003; Hoeger *et al.*, 1990). Há uma aplicabilidade muito vasta da medida da força pelo teste de 1RM em inúmeros estudos científicos, enquanto sua utilização para prescrição de intensidades de treino, sobretudo em longo prazo, tem sido alvo de maiores questionamentos. Vários fatores devem influenciar nas diferenças de desempenho muscular, seja no teste de obtenção da carga 1RM, ou principalmente na capacidade de execução das repetições sob determinadas intensidades. Entre estes aspectos intervenientes, destacam-se os níveis de treinamento entre os sujeitos, a especificidade de treinamento como o tipo de treino experimentado por longo período (força, resistência), a individualidade (idade,

condição física, entre outros) e a variação circadiana (Faigenbaun *et al.*, 2003; Campos *et al.* 2002; Tan, 1999; Hoeger *et al.*, 1990).

#### **1.1.5.4 - O desempenho muscular**

Ambos os sistemas energéticos (anaeróbios e oxidativo) estão envolvidos na produção de ATP para fornecimento de energia durante uma sessão completa do TR, no entanto, a execução de único exercício, como exemplo de três séries em repetições máximas no rosca bíceps, há predomínio dos sistemas ATP-CP e glicolítico com concomitante produção de lactato (Lambert & Flynn, 2002; MacDougall, 1999).

O desempenho muscular relacionado ao ER pode ser avaliado pela resposta dos diferentes tipos de manifestações motoras pertinentes a esta atividade, como a produção de força, a potência, a resistência muscular ou pela quantidade de trabalho físico desenvolvido. Existem atualmente métodos sofisticados de avaliação da resposta muscular frente ER, como por meio de dinamômetros, do tensiômetro, da eletromiografia, do dinamômetro isocinético, e pela resposta de marcadores sanguíneos como o lactato (Gentil *et al.*, 2006; Oliveira *et al.*, 2005; Agostini, 2000). Outros métodos mais simples e menos dispendiosos são dispostos como uso de escalas de percepção subjetiva de esforço (PSE), cálculo do volume alcançado e/ou taxa de fadiga vistos pela capacidade de manutenção nas repetições das séries de exercícios (Robertson *et al.*, 2003; Sforzo & Touey, 1996).

A fadiga de uma forma geral é definida como manifestações de incapacidade funcional evidenciadas quer durante o exercício (máximo ou submáximo), quer com caráter retardado relativamente à realização do mesmo. No ER, a fadiga fica evidente quando do declínio da força muscular gerada durante exercícios com máquinas ou pesos livres, pela incapacidade de manter uma determinada intensidade de exercício no tempo, além da diminuição no ritmo de contração e ao aumento do tempo de relaxamento muscular (Lambert & Flynn, 2002). A etiologia da fadiga tem despertado grande interesse, principalmente devido ao fato de seu caráter multifatorial, podendo ser dividida em dois componentes: fadiga central e fadiga periférica. Essa divisão leva em conta os mecanismos do controle neuromotor central a partir do cérebro (fadiga central) e os fatores metabólicos interativos, que

afetam os músculos determinando a fadiga periférica (Santos *et al.*, 2003; Davis & Bailey, 1997; Sahlin, 1992).

A fadiga está associada com esforços de alta intensidade e curta duração (30 s a 3 min), no qual há grande acúmulo de lactato no sangue e concomitante depleção das reservas de glicogênio muscular e ATP – CP (Hargreaves *et al.* 1998). Como exemplo no ER, é a execução de três séries no exercício rosca direta sob intensidades acima de 60% de 1RM, realizadas com repetições até a falha concêntrica e intervalo curto (1min) entre as séries.

Somando-se ao aumento de lactato, as alterações nas concentrações de outros elementos são relacionadas com a fadiga muscular, sendo mais importantes: elevação dos íons  $H^+$  advindos da dissociação do ácido láctico; modificação dos gradientes de  $Na^+$  e  $K^+$  ; diminuição da capacidade de recaptação de  $Ca^{++}$  pelos retículos sarcoplasmáticos na fibra muscular; elevação de amônia e queda do pH intramuscular. De uma maneira geral, o aumento ou diminuição de alguns destes metabólitos e íons comprometem o grau de ativação da contração muscular em nível dos filamentos contráteis de actina e miosina (Santos *et al.*, 2003; Hargreaves *et al.*, 1998).

Além da concentração dos substratos energéticos para o trabalho muscular (ATP, CP, glicogênio), dos íons e metabólitos citados, outro fator muito importante pode contribuir na instalação ou retardo da fadiga muscular, trata-se do suprimento de sangue à região muscular solicitada. O fluxo sanguíneo garante não só o fornecimento de oxigênio ao tecido, como também acelera a remoção de elementos indesejados (Santos *et al.*, 2003; Sahlin, 1992).

Nos estudos que encontraram efeitos positivos da suplementação com arg no desempenho físico em indivíduos saudáveis, a discussão sobre o retardo da fadiga muscular proporcionado por maior fluxo sanguíneo via produção de NO, foi sempre evidenciada pelos autores dos experimentos (Campbell *et al.*, 2006; Burtsher *et al.*, 2005; Bufford & Koch, 2004; Santos *et al.*, 2002), no entanto, nenhum destes buscou avaliar em seus protocolos, as modificações dos parâmetros vasculares ou de formação do NO.

#### 1.1.5.5 - Respostas cardiovasculares do ER

Considerando que o exercício físico altera as condições homeostáticas de repouso, devido aumento na demanda energética, uma das principais modificações fisiológicas observadas ocorre na função cardiovascular, sendo que mesmo uma atividade de baixa intensidade pode segundo Forjaz *et al.* (2004), induzir aumento agudo do débito cardíaco (DC) e da pressão arterial sistólica (PAS).

Com relação ao ER, é conhecido que exercícios de contração isométrica (estático) resultam em maior elevação da PAS e pressão arterial diastólica (PAD) quando comparados aos exercícios isotônicos (dinâmicos). A contração muscular isométrica provoca obstrução mecânica do fluxo sanguíneo, elevando assim a concentração dos metabólitos que, excitam quimiorreceptores musculares produzindo maior atividade simpática. Uma elevação súbita da atividade simpática resulta num aumento exacerbado da resistência vascular periférica (RVP) neste tipo de contração (Brum *et al.*, 2004). Focht & Koltyn (1999), porém, salientam que o ER mesmo quando realizado de forma dinâmica, apresenta componente isométrico, sobretudo em altas intensidades (acima de 75% de 1RM) executados até a fadiga, ocasionando assim, respostas semelhantes àquelas observadas no exercício estático.

As alterações cardiovasculares no ER são bastante dependentes da magnitude das variáveis intensidade, número de repetições e da área muscular envolvida (Brum *et al.*, 2004; Forjaz *et al.*, 2004) com tendência para aumento no DC, PAS e PAD em proporção aos maiores valores destas variáveis durante a execução e ao final do exercício. No entanto, o tema mais investigado sobre respostas cardiovasculares com ER, tem sido o comportamento da PAS e/ou PAD após a sessão de TR ou de único exercício. Sendo estes parâmetros monitorados nos estudos segundo a revisão de Polito & Farinatti (2006) entre 5 min e 24 horas após a sessão do exercício ou do treino. Há evidências que indicam queda dos valores pressóricos após o ER, no chamado “efeito hipotensor” pós exercício (Polito & Farinatti 2006). Rezk *et al.* (2006) verificaram redução na PAS em 17 sujeitos

normotensos após exercícios localizados, tanto na sessão de baixa intensidade (40 % de 1RM) quanto em alta intensidade de carga (80% de 1RM).

Embora não sejam bem elucidados, vários mecanismos fisiológicos de origem central e periférica são apontados para explicação da hipotensão pós exercício (Polito & Farinatti 2006), dentre estes, destaca-se a diminuição da atividade nervosa simpática (central), a qual é relacionada com redução no tônus vascular e no DC (Débito cardíaco). Já o mecanismo periférico mais importante na queda da PA pós exercício parece ser mesmo a diminuição da RVP provocada por maior concentração de substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio, sobretudo prostaglandinas e NO. A inibição da produção endógena de NO provocou diminuição do fluxo sanguíneo periférico nas condições de repouso e pós exercício em vários experimentos (Tschakovsky & Michael, 2008; Green *et al.*, 2004; Goto *et al.*, 2003).

## **1.2 - Hipóteses**

No referencial teórico supracitado, nota-se que há poucas evidências científicas favoráveis à indicação de efeitos positivos da suplementação com arginina (Arg) sob parâmetros vasculares e/ou de desempenho físico em sujeitos saudáveis. No entanto, devido às divergências dos estudos afins, aplicados especificamente junto a esse tipo de população, sobretudo em resposta ao exercício resistido, formulou-se uma hipótese inicial no presente trabalho de que a elevação sanguínea dos níveis de arginina, induzida pela suplementação oral, resultaria em maior dilatação vascular, produção de NO e diminuição da fadiga muscular comparando-se ao uso de placebo.

## **1.3 - Objetivos**

### **1.3.1 - Geral:**

Verificar os efeitos de curto período de suplementação com arginina na vasodilatação da artéria braquial, na produção de óxido nítrico e desempenho muscular no exercício resistido de braço em homens jovens saudáveis.

### **1.3.2 - Específicos:**

- Comparar as modificações ocorridas no diâmetro da artéria braquial sob influência da suplementação com Arg ou Pla, em diferentes situações (repouso, pós-oclusão e posteriormente ao exercício localizado de braço).
- Identificar possíveis interferências da suplementação na execução do exercício de flexão de braço (rosca direta) avaliando-se três parâmetros de desempenho muscular (trabalho total, taxa de fadiga e produção de lactato).
- Inferir se a suplementação à base de Arg pode aumentar a produção endógena de óxido nítrico tendo como referência as concentrações de um dos seus marcadores sanguíneos (nitrito).

## **2 - METODOLOGIA**

O projeto desta pesquisa foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, sob o protocolo nº 046 / 2008 (ANEXO I), seguindo as normas e diretrizes da Resolução 196/96.

### **2.1 - Delineamento experimental**

O estudo caracterizou-se pelo uso de protocolo experimental duplo cego, controlado por placebo, sendo que tanto pesquisador quanto voluntários só tiveram conhecimento de qual suplementação foi utilizada em cada fase, após a coleta e tratamento estatístico de todos os dados.

Cada voluntário participou de duas fases do estudo: uma fase em que ele fez ingestão do verdadeiro suplemento de Arg e outra na qual consumiu o suplemento imitação (Pla) à base de carboidrato (celulose). A ordem para uso de um tipo ou

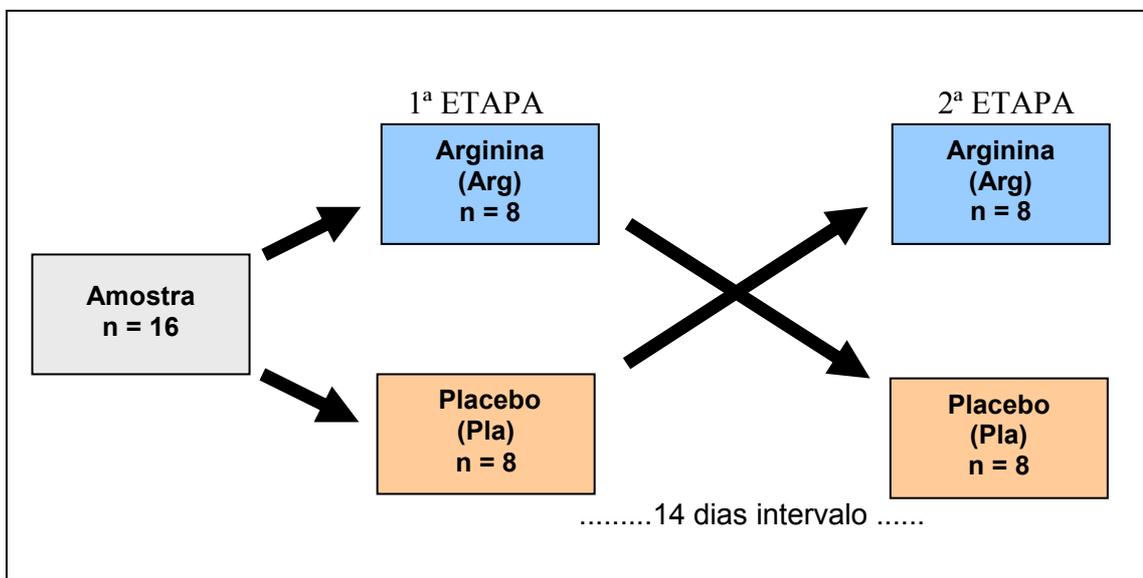
outro de suplemento ocorria de forma aleatória entre as duas fases de testes separadas por 14 dias.

No mínimo três dias antes da fase inicial do experimento, foi verificado atendimento aos critérios de inclusão e aplicação subsequente das seguintes avaliações:

- Questionários / PARQ
- Avaliação antropométrica
- Teste de força (1RM) no exercício rosca bíceps

### 2.1.1 - Composição da amostra e distribuição experimental

Os voluntários foram inicialmente distribuídos de forma aleatória segundo o tipo de suplemento utilizado em cada etapa de procedimentos, sendo que metade dos indivíduos ingeriu suplemento Arg na etapa inicial de testes e a outra parte Pla. Aqueles que foram suplementados com Arg na 1ª etapa usaram Pla na 2ª FASE, e vice-versa, de tal forma que todos voluntários consumiram ambos Arg e Pla. A distribuição nas duas fases experimentais distintas pelo modelo *cross-over design* (desenho cruzado), foi concebido conforme esquema demonstrado na Figura 11.



**Figura 11** – Distribuição aleatória dos voluntários nas duas etapas experimentais distintas, conforme tipo de suplementação (Arg ou Pla).

## 2.2 - Sujeitos

Os dezoito (18) sujeitos que compunham inicialmente a amostra do estudo, participaram de forma voluntária, sendo informados dos riscos e benefícios e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP (APÊNDICE I). Ao longo da pesquisa dois (02) sujeitos abandonaram as fases finais dos testes por indisponibilidade de tempo segundo interesses particulares. Dezesesseis (16) indivíduos completaram todo experimento, tendo estes, atendido aos critérios de inclusão previamente estabelecidos na composição da amostra.

### **2.2.1 - Critérios de inclusão**

Puderam participar do estudo, voluntários que se enquadravam nos seguintes critérios:

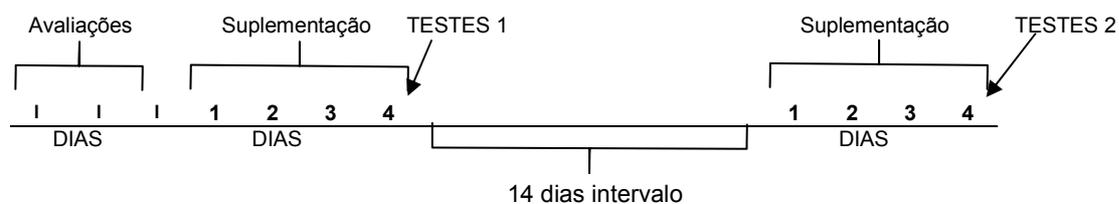
- Idade entre 18 - 30 anos / sexo masculino;
- Praticantes de treinamento resistido (musculação) a nível recreacional (não competitivo) com mínimo de três meses de experiência;
- Estar em plena condição de saúde geral, sem qualquer comprometimento quanto ao estado funcional e ausência de infecções.
- Não ter usado nenhum tipo de recurso ergogênico farmacológico a pelo menos seis meses ou recurso nutricional a pelo menos três meses antes do estudo;
- Voluntariedade e disponibilidade para envolvimento na pesquisa e
- Responder “não” a todas as questões apresentadas no questionário de prontidão para atividade física (PAR-Q).

### **2.3 - Curso do estudo**

No mínimo três dias antes das fases de suplementação foi realizado um encontro com os voluntários para verificar a adequação aos critérios de inclusão e avaliações iniciais. A suplementação durou quatro dias de ingestão oral de Arg ou Pla, sendo que no quarto dia foram realizados os testes experimentais. Um intervalo (washout) de duas semanas entre as fases de testes foi empregado conforme esquema da Figura 12.

## 2.4 - Avaliações prévias

O encontro antecipado com os voluntários teve como objetivo confirmar o atendimento aos critérios de inclusão da amostra e desenvolvimento dos procedimentos: aplicação de questionários, assinatura do TCLE, avaliação antropométrica, teste de força (1RM) no exercício rosca bíceps (rosca direta), e finalmente entrega do suplemento com orientações complementares. Os questionários, TCLE e avaliação antropométrica foram aplicados nos Laboratórios de Cineantropometria e Fisiologia do Exercício, enquanto que o teste de força foi aplicado na sala de musculação do Centro Olímpico (CO), todos na Faculdade de Educação Física (FEF) da UnB.



**Figura 12** - Curso do estudo e fases de testes

### 2.4.1 - Questionários

Um questionário composto por dados pessoais foi aplicado para confirmação de atendimento aos critérios da amostra (APÊNDICE II), dentre os dados perguntados aos sujeitos, atenção para informações do histórico clínico pessoal e familiar, hábitos diários, uso de álcool ou fumo, ingestão de cafeína, de medicamentos, uso de recursos ergogênicos farmacológicos ou nutricionais.

Outro questionário usado teve como objetivo identificar o volume total de treino semanal do programa de TR habitual do voluntário (APÊNDICE III).

### 2.4.2 - Aptidão para atividade física

O nível de prontidão para envolvimento em atividade física foi avaliado pelo questionário "PAR-Q" do original "PAR-Q and YOU" revisado (ANEXO II) pela Sociedade Canadense de Fisiologia do Exercício (2002), consistiu em sete

perguntas envolvendo estado de saúde morfológico e funcional, com ênfase para detecção de possíveis problemas cardíacos. Como critério aqui estabelecido, os voluntários deveriam responder “não” a todas as questões.

### 2.4.3 - Avaliação antropométrica

Os dados antropométricos foram coletados a fim de caracterizar o perfil dos sujeitos da amostra. A composição corporal foi avaliada por técnica de medida das dobras cutâneas, sendo anotadas as dobras de tríceps (TRI), bíceps (BI), subescapular (SE) e suprailíaca (SI) por adipômetro científico marca *Harpender Skinfold Caliper* com precisão de 0,2 mm. Todas as dobras foram medidas três vezes alternadamente, sempre do lado direito do corpo do avaliado na posição ortostática. A densidade corporal (D) foi obtida pela Equação 1 de *Durnin & Wormersley* (1974) aplicável a homens jovens saudáveis:

$$D = 1,1631 - 0,062_{\text{Log}10} (\text{TRI} + \text{BI} + \text{SE} + \text{SI}) \quad \text{Equação 1}$$

A partir da densidade corporal foi calculado o percentual de gordura corporal (%G) por meio da Equação 2, de SIRI (Siri *in* Brozek, 1960).

$$\%G = 495/D - 450 \quad \text{Equação 2}$$

A massa corporal total (MCT) foi medida em balança eletrônica marca *Tolledo* com precisão de 50 gramas. A estatura foi observada com sujeito descalço, em posição fundamental atentando-se para tronco e plano de Frankfurt, registrando assim a distância total entre o ponto mais alto da cabeça (vértex) e as plantas dos pés em estadiômetro de madeira com precisão de 0,5 cm. O índice de massa corporal (IMC) foi dado pela razão entre MCT (kg) e estatura (m) ao quadrado.

Os dados antropométricos foram registrados em ficha de dados iniciais (APÊNDICE II) e o perfil geral dos 16 indivíduos está disposto na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características antropométricas e idade (média / DP) dos 16 sujeitos envolvidos no estudo

	Idade (anos)	Gordura corporal (%)	Massa corporal total (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Média	24,18	15,61	79,46	1,78	24,96
Desvio padrão	3,18	3,22	9,52	0,07	2,27

A superfície corporal (SC) foi estimada aplicando-se a Equação de *DuBois & DuBois* (1916), onde SC representa a superfície corporal (m<sup>2</sup>), MCT a massa corporal total (kg) e H a estatura (cm).

$$SC (m^2)_{\log} = [0,425_{\log} \times MCT] + [0,725_{\log} \times H] - 2,1436 \quad \text{Equação 3}$$

#### 2.4.4 - Nível de atividade com TR

Foi aplicado um questionário com objetivo de se conhecer o volume de treinamento utilizado habitualmente pelos voluntários em sua prática de exercícios com pesos (APÊNDICE III). O trabalho total semanal foi calculado pela somatória do volume total (VT) de cada exercício citado, sendo (VT = carga (kg) x rep x freq. sem). A partir dessas informações e outras anteriormente levantadas referente ao tempo de experiência e frequência semanal de treino, os dados gerais sobre o TR são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** – Média e desvio padrão referentes a dados gerais do treinamento resistido habituado pelos 16 voluntários

	Tempo treinamento (anos)	Freq. semanal (vezes / sem)	Trabalho total semanal (VT)
Média	2,78	3,62	26.797,94
Desvio padrão	1,62	0,71	5.898,813

#### 2.4.5 - Teste de força 1RM

Para realização do teste de força, foi solicitada abstenção de pelo menos 24 horas sem exercício e o treino com exercícios localizados principalmente com a região anterior do braço fosse evitado a pelo menos 48 horas antes da execução do teste. O sujeito reportava sobre a carga e repetições que normalmente eram empregados em sua rotina de treino para este mesmo exercício, informava ainda o

tamanho e tipo de barra com anilhas (pesos) habitualmente utilizados. A partir desses dados iniciais, calculou-se a carga de aquecimento no exercício sob intensidade de 50% de 1RM estimado para o teste. Todos os detalhes do procedimento do teste foram previamente explicados aos avaliados.

Uma barra curta pesando 6 kg foi utilizada no teste com o indivíduo posicionado em pé, com as costas apoiadas em uma coluna de cimento a qual permitia a liberdade no movimento e ao mesmo tempo evitava gestos bruscos de extensão da coluna vertebral, evitando-se erros típicos quando da execução deste exercício em altas cargas. O posicionamento correto e nível de afastamento dos pés foram previamente testados apenas com a barra, antes do início do teste com pesos. Em seguida, preparando-se a barra e os pesos, o teste foi desenvolvido no propósito de encontrar a carga (peso) em kg para realização de 1RM, tendo sido feita a seguinte sequência:

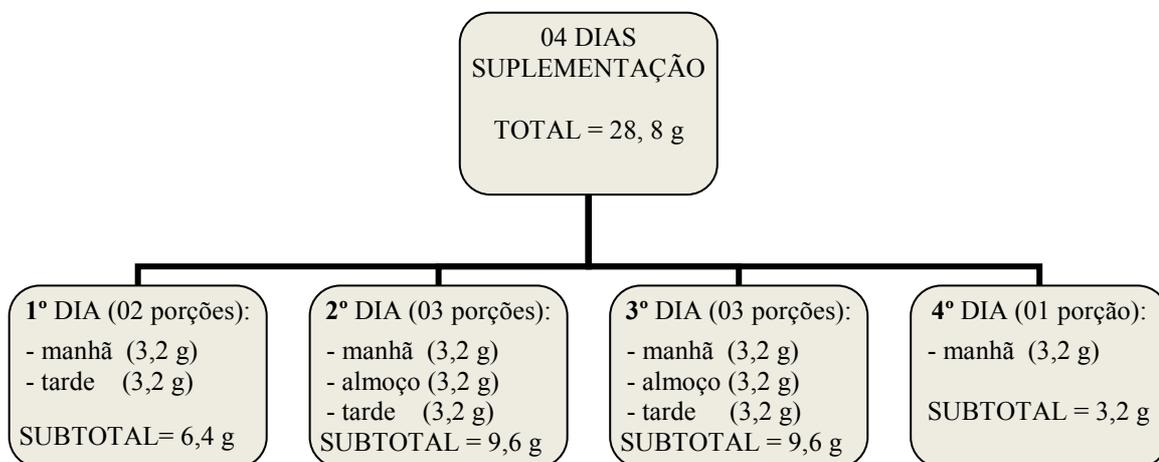
- Alongamento de braços
- Aquecimento com a execução de 10 repetições (carga 50% 1RM)
- Dois minutos de repouso após aquecimento, execução da primeira tentativa, com repetições realizadas até falha concêntrica sob carga inicial próxima da máxima prevista.
- Anotou-se a carga utilizada e o número de repetições conseguidas na primeira tentativa, enquanto aguardava um repouso passivo de 03 minutos.
- Acrescentava-se 5 a 10% de carga na segunda tentativa, em seguida, repetição do procedimento anterior.
- Uma terceira tentativa fora realizada caso não encontrasse a carga de 1RM.

A carga (kg) encontrada no teste de 1RM foi registrada na ficha de dados gerais (APÊNDICE II).

## **2. 5 - Suplementação**

Os quatro dias de suplementação resultaram num total de 28,8 g de Arg ou Pla (carboidrato) distribuído entre 1 - 3 porções diárias conforme ilustrado na Figura

13. No quarto dia, foi ingerida apenas uma porção pela manhã antes dos testes experimentais (1-2 horas antes).



**Figura 13** - Distribuição da suplementação (Arg ou Pla) ao longo dos quatro dias.

Cada porção de ingestão na concentração de 3,2 g de Arg ou Pla era alcançada pela administração via oral de quatro cápsulas contendo 0,8 g de suplemento cada uma. O suplemento original é disposto no mercado em forma de comprimidos contendo 1 g de arginina. Foram adquiridos potes de suplemento apresentando um mesmo lote (via código de barras) contendo 160 comprimidos do suplemento “NOX 3” da Universal Nutrition®. Para formular o suplemento imitação (placebo) os comprimidos de Arg foram triturados, pesados e encapsulados pela farmácia de manipulação “A Farmacêutica” ®. Cada cápsula continha 0,8 g de Arg ou Pla, sendo que as cápsulas gelatinosas eram de duas cores distintas: azul (contendo Arg) ou vermelha (Pla).

Para formulação do placebo, optou-se pelo uso do carboidrato tipo celulose, também pesado na mesma quantidade e envolvido em cápsula de cor diferente da usada para arginina. A celulose não proporciona absorção e uso pelo sistema digestório humano, diferente de outros carboidratos simples que poderiam interferir nas respostas de desempenho no exercício investigado, e possivelmente nos níveis de lactato sanguíneo.

## 2.6 - Procedimentos experimentais

Os testes experimentais foram realizados no Hospital Universitário (HUB) – UnB, no centro de ecocardiograma. Após três dias iniciais de suplementação, foram realizados os testes experimentais no quarto dia pela manhã, quando cada voluntário consumia uma última porção de Arg ou Pla cerca de 1 h antes da aplicação dos testes. Foi solicitado aos sujeitos, que nas últimas 24 horas antecedentes aos testes, não realizassem exercícios localizados de braços, e não ingerissem bebidas alcoólicas ou energéticas. Além disso, foi sugerida uma boa noite de sono na véspera dos procedimentos e que pela manhã chegassem ao laboratório de testes cerca de 20 – 30 minutos antes do horário marcado em condição de 10-12 horas de jejum (exceção apenas para a última porção do suplemento). Os testes eram marcados pela manhã, nos mesmos horários.

Ao chegar ao local de testes, o voluntário aguardava em repouso por pelo menos 20 minutos. A título de controle foi aplicado o questionário (APENDICE IV) para verificar se o voluntário atendeu aos requisitos solicitados como restrição de bebidas, cafeína, exercício localizado, ingestão total da suplementação, entre outros.

## **2.7 - Protocolo experimental**

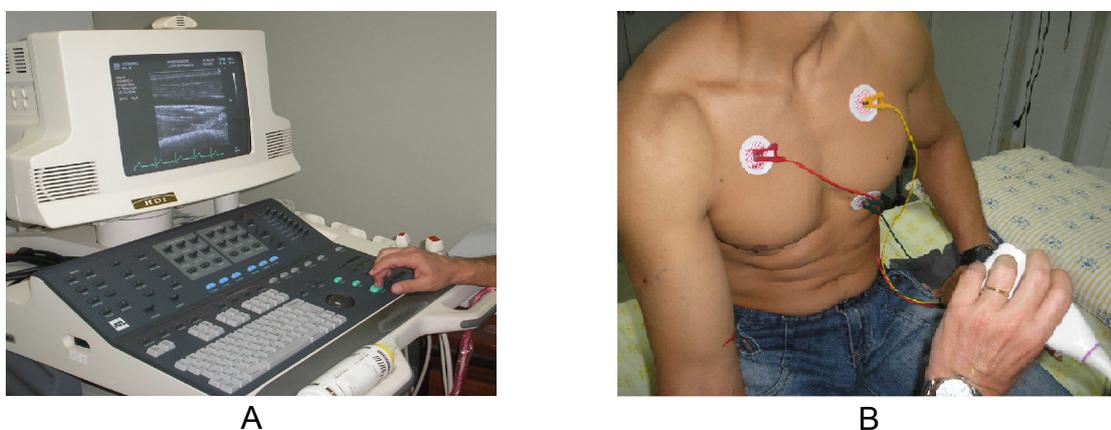
O protocolo teve como base principal análise de parâmetros vasculares na artéria braquial direita, vistos pela ultrassonografia com Doppler pulsado e eco Doppler vascular, em equipamento marca ATL–HDI 3500 com transdutor de 7,5 mHz (Figura 14), sendo todos os procedimentos desenvolvidos no mesmo local, com temperatura ambiente controlada.

Todas as medidas coletadas foram realizadas pelo mesmo avaliador, sendo as principais:

- Diâmetro da artéria (cm) em imagem transversal
- Diâmetro da artéria (cm) em imagem longitudinal
- Velocidade do fluxo sanguíneo (cm/s) registrada no pico sistólico ventricular (PSV)
- Integral da velocidade / velocidade em tempo integral (VTI) em cm
- Resistência do vaso (RI)

As tomadas de medidas foram sempre realizadas no braço direito, com sujeito sentado na maca, braço posicionado acima da coxa direita, cotovelo semi flexionado a aproximadamente 90°. O leitor óptico foi posicionado anterior e

medialmente no braço direito, entre 5 e 8 cm acima da região cubital (cotovelo), sendo que o ponto de melhor visualização no membro do avaliado foi definido com o Doppler acionado e marcado com pincel (Figura 15). O local marcado foi assim definido para visualização de todas as medidas. A imagem transversal do vaso foi obtida com transdutor posicionado perpendicularmente à artéria braquial (Figura 16), enquanto a longitudinal, com leitor disposto paralelo ao sentido do segmento vascular. Todos os dados utilizando a ultrassonografia foram monitorados com registro simultâneo do comportamento eletrocardiográfico (ECG) por eletrodos com três derivações.



**Figura 14** - Em A, foto do equipamento de ultrassonografia e em B, o posicionamento adotado para as medidas acoplando-se eletrodos para ECG.

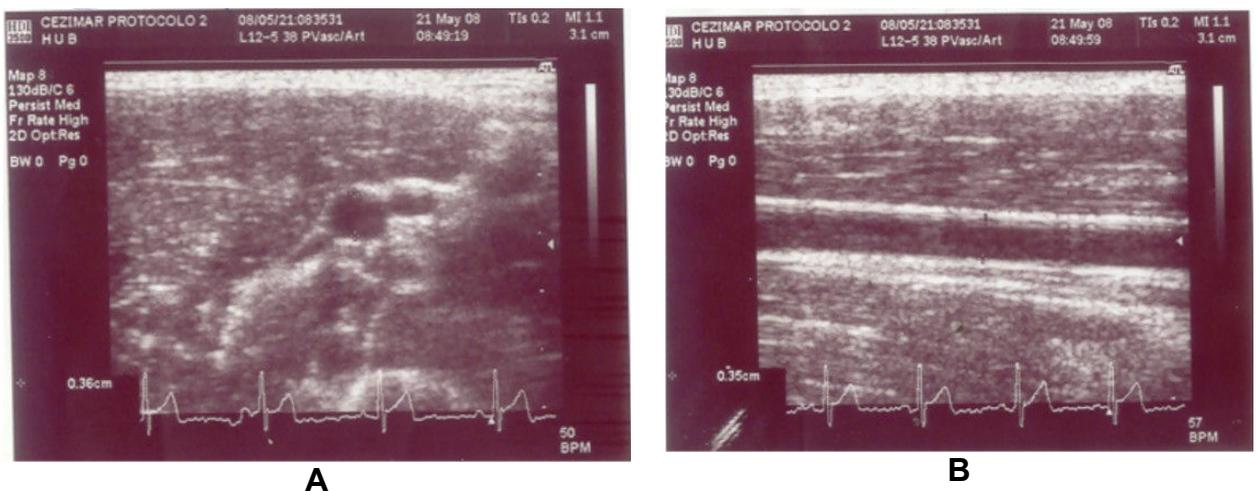
Estas variáveis vasculares e hemodinâmicas foram sempre mensuradas em três diferentes situações: repouso, pós-oclusão e pós-exercício rosca bíceps (1, 5 e 10 min de recuperação).



**Figura 15** – Medida transversal do diâmetro do vaso (A), e marcação dos pontos de melhor visualização (B) padronizando-os para todas as tomadas.

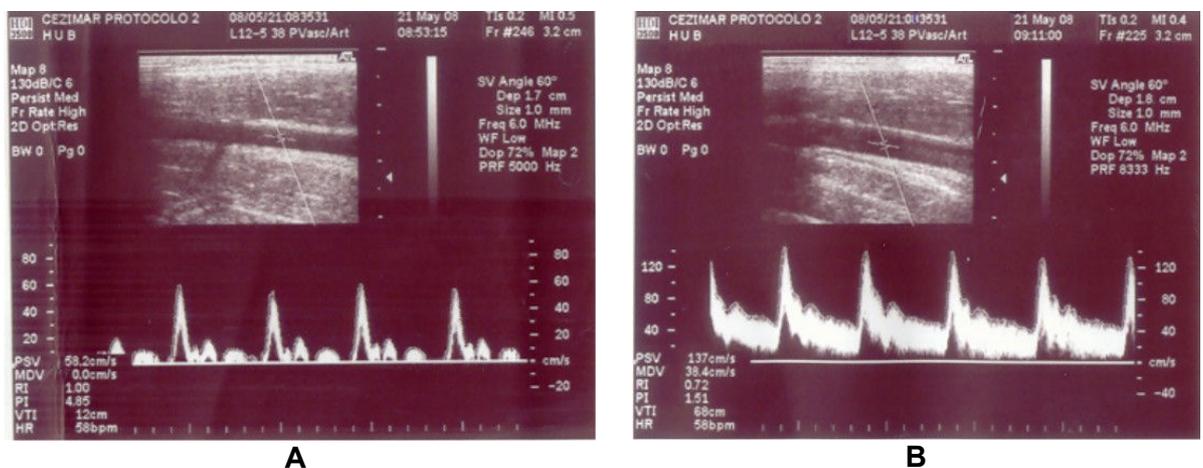
### 2.7.1 - Técnicas de medida

A fim de padronizar um momento de comportamento cardíaco para todas as medidas, o diâmetro arterial obtido nas imagens foi definido no ponto exato de deflexão da onda Q, sendo congelada a imagem e registrado os valores de diâmetro nesse instante conforme delineamento do ECG (Figura 16). O diâmetro final foi calculado pela média dos valores encontrados nas duas imagens (transversal e longitudinal).



**Figura 16** - Imagens obtidas por Doppler durante teste realizado na artéria braquial direita, em (A), vista do diâmetro da artéria em corte transversal (medida = 0,36 cm), em (B) vista longitudinal indicando diâmetro de 0,35 cm. Estas duas coletas foram realizadas no estado de repouso absoluto.

Para mensuração da velocidade de fluxo (PSV e VTI), o cursor era ajustado para coleta de volume amostral sanguíneo de 1 mm a nível central da luz do vaso como exemplo da Figura 17 que ilustra um dos testes aplicados.



**Figura 17** – Medida da velocidade de fluxo sanguíneo (PSV, VTI) e resistência vascular (RI) em repouso (A) e 1 min pós exercício rosca bíceps (B).

Todas as imagens obtidas durante os testes foram registradas em computador e gravadas em discos magnéticos MO de 3,5" , sendo também impressas ao final de cada sessão individual de medidas.

### 2.7.2 - Cálculos para o fluxo sanguíneo

O volume de fluxo sanguíneo foi expresso principalmente pelo IFS (índice de fluxo sistólico) em (L/min/m<sup>2</sup>) e calculado pela Equação 4:

$$\text{IFS} = \frac{\text{AST} \times \text{PSV} \times 0,06}{\text{SC}} \quad \text{Equação 4}$$

Onde AST é a área de secção transversa do vaso, PSV: pico sistólico ventricular (cm/s), SC: superfície corpórea (m<sup>2</sup>) e 0,06 o fator de correção para conversão das unidades para L/min. O valor da AST foi obtido pelo produto de pi (π) pelo raio do diâmetro ao quadrado, conforme Equação 5:

$$\text{AST} = \pi \times r^2 \quad \text{Equação 5}$$

### 2.7.3 - Medidas em repouso

Depois dos procedimentos iniciais de posicionamento do braço, do transdutor, da colocação dos eletrodos (ECG), e definição do melhor ponto de visualização, foram enfim avaliados todos os dados citados para o Doppler, na situação de repouso. Em seguida foi verificada também a pressão arterial (PA) sistêmica por método auscultatório, sendo que nesse e demais períodos, a PA foi sempre verificada no braço esquerdo devido à aplicação do protocolo de oclusão padronizado pelo ACC (2002) no braço direito (Figura 18A).

### 2.7.4 - Medidas pós-oclusão

Utilizando-se de protocolo adaptado do ACC (2002) para avaliação da função endotelial na artéria braquial. A dilatação fluxo mediada da artéria (DILA) foi mensurada com as mesmas técnicas das medidas de repouso. No entanto foi

induzida uma hiperemia reativa pela oclusão durante quatro (04) minutos do fluxo sanguíneo no antebraço direito usando manguito de compressão para medida da PA, insuflado a 200 mmHg (Figura 18B). No tempo de 60 segundos após liberação do manguito, era avaliado o diâmetro da artéria.

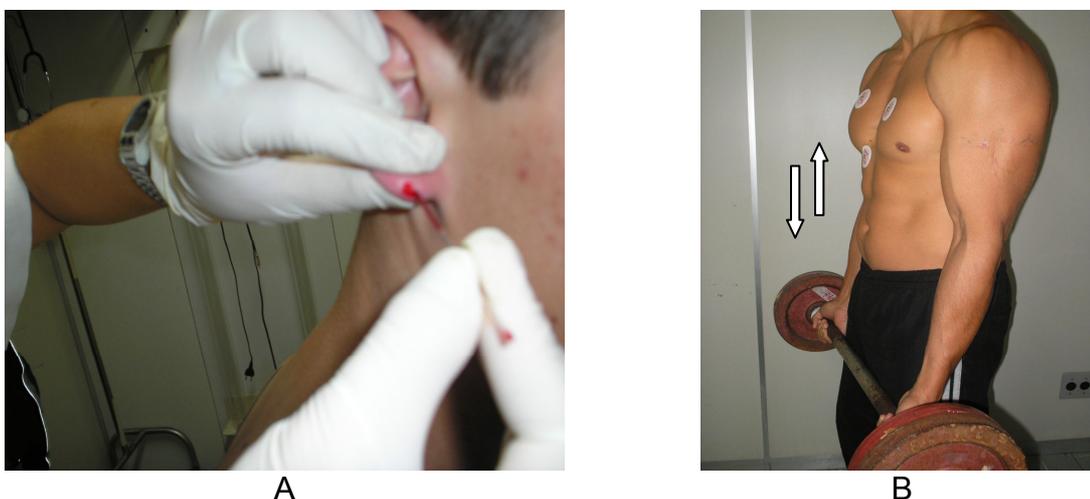


**Figura 18** – Avaliação da PA no braço esquerdo (A) e oclusão induzida pelo manguito (200 mmHg) no antebraço direito (B).

### 2.7.5 - Medidas pós- exercício

Foram observados três minutos de repouso, após a finalização das medidas sob oclusão. Em seguida foram preparados os pesos com a barra para execução do exercício de flexão de braços (rosca direta) e materiais descartáveis para coleta sanguínea como exemplificado na Figura 19.

Foram aguardados 3 minutos de repouso, após a finalização das medidas sob oclusão. Em seguida prepararam-se os pesos com a barra para execução do exercício de flexão de braços (rosca direta) e materiais descartáveis para coleta sanguínea como exemplificado na Figura 19.



**Figura 19** - Exemplo de coleta sanguínea no lóbulo da orelha (A) e execução do exercício rosca direta durante protocolo experimental utilizado no estudo (B).

Os passos seguidos durante esta fase do protocolo foram os seguintes:

- 1º Uma amostra sanguínea (25µl) coletada no lóbulo da orelha para dosagem do lactato de repouso.
- 2º Exercícios de alongamentos passivos de baixa intensidade para o segmento anterior dos braços.
- 3º Aquecimento no exercício rosca direta, sob a carga de 50% de 1RM, execução de 10 repetições.
- 4º Um minuto após aquecimento foi realizada a primeira série do exercício, até a falha concêntrica na carga de 65% de 1RM, em ritmo moderado de execução (cerca de 3 segundos).
- 5º Mais duas séries máximas subseqüentes foram executadas, com mesmo tempo de intervalo (1 min), mantendo-se a carga e ritmo de movimento. Entre a segunda e terceira série foi coletada mais uma amostra de sangue (25µl) no mesmo ponto da orelha. Foi registrado o número de repetições alcançadas em cada série.

Após o voluntário executar as três séries do exercício, sentado na maca, com braço apoiado foram novamente mensuradas todas as variáveis coletadas pelo Doppler em três momentos durante a recuperação em repouso: 1, 5 e 10 min. Aos 4 min seguidos da realização do esforço com pesos, foi ofertado 200 ml de bebida carboidratada (6%) sabor laranja a fim de se prevenir hipoglicemia. Sete voluntários doaram amostras sanguíneas ao longo das duas fases de experimento.

## **2.7.6 - Coletas sanguíneas e análise de marcadores sanguíneos**

### **2.7.6.1 - Lactato**

As pequenas quantidades de sangue (25µl) capilarizado, retirados do lóbulo da orelha para dosagem de lactato foram pulsados por lanceta descartável e drenados por capilares previamente demarcados com 25 µl. Cada amostra era depositada em tubos ependorf contendo 50 µl de fluoreto de sódio (ação anticoagulante e degradação de hemácias) e foram guardadas à -20 °C, para

posterior análise. O comportamento da lactacidemia durante os tempos de 3, 6 e 9 min da recuperação foi utilizado para analisar o desempenho muscular.

A concentração de ácido láctico sanguíneo foi avaliada por análise eletroenzimática no lactímetro YSI Sport 1500 (Yellow Springs Instruments, OH, USA).

#### **2.7.6.2 - Nitrito**

Uma única amostra de 4 ml de sangue era retirada 10 min pós-exercício, na veia antecubital por meio de agulhas descartáveis tipo vacutainer com drenagem direta para tubo de imuno contendo gel separador de plasma e soro. Imediatamente após a coleta, as amostras foram centrifugadas por 5 minutos a 3.500 rpm para separação de plasma e soro. Em seguida da coleta e centrifugação as amostras foram armazenadas à -20 °C.

Os elementos de NO<sub>x</sub> (nitrato e nitrito) foram identificados por método enzimático baseado na reação de Griess. Os soros foram diluídos (1:5 em água destilada) e alíquotas de 50µL foram incubadas com o mesmo volume do tampão redutase (fosfato de potássio 0,1M pH 7,5 contendo 1mM NADPH, 10 mM FAD e 4U nitrato redutase/mL), por 12 horas, a 37°C, com solução contendo NEED 0,1% (N-(1-Naphthyl) ethyl-enediamine – SIGMA Chemical, lote 23H0262, USA) e sulfanilamida 1% (VETEC, lote 020698, Brasil) diluída em ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) a 5% (VETEC). Nitrato (NO<sub>3</sub>) do soro foi reduzido a nitrito (NO<sub>2</sub>) pela enzima nitrato redutase. As amostras colocadas em microplacas de 96 poços, a leitura das absorbâncias por teste colorimétrico foi realizada em filtro de 540 nm no leitor de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* – Enzima imunoensaio).

#### **2.7.7 - Desempenho muscular**

Para cada sujeito foi mantida a mesma intensidade de carga (kg) nas duas fases de testes, sendo previamente estabelecida a 65% de 1RM. Foram registrados os números de repetições máximas realizadas nas três séries de rosca bíceps, que consistiu nos movimentos realizados corretamente até a falha concêntrica em cada uma das três séries do exercício. A manutenção do número de repetições foi

utilizada para comparação do desempenho muscular entre fases, ou seja, suplementação (Arg x Pla).

O volume de trabalho (VT) em cada série (Equação 6) foi utilizado para calcular a taxa de fadiga (TF). O decréscimo do volume da 1ª para a 3ª série de exercício indicou a fadiga muscular percentual de acordo com as Equação 6.

$$VT = \text{repetições} \times \text{carga (kg)}$$

Equação 6

$$TF = \frac{VT_{(\text{série1})} - VT_{(\text{série3})}}{VT_{(\text{série1})}} \times 100$$

Equação 7

Um maior volume (VT) conseguido por maior número de repetições entre a primeira (1ª) e última série (3ª) do exercício, resulta em valores percentuais menores da TF (Equação 7), conforme maior capacidade de manutenção das execuções do exercício.

O comportamento dos níveis de lactato, medidos entre a 2ª e 3ª série do exercício, e em três períodos de recuperação (3, 6 e 9 min) também foram observados para análise do desempenho muscular.

### 2.7.8 - Tratamento estatístico

O pacote estatístico SPSS 13.0 para Windows foi utilizado em todos os procedimentos descritivos e exploratórios inferenciais dos dados. A fim de se definir o tipo de descrição dos dados (paramétricos ou não paramétricos) foram realizados dois testes de normalidade: o teste Kolmogorov & Smirnov e a descrição de freqüência com histogramas (e curva normal). Estes testes revelaram a presença de normalidade nas distribuições tendo em vista valores de *skewness* e *kurtoses* encontrados (com respectivos erros padrões). Assim, média e desvio padrão foram adotados para representação de valores descritivos, com única exceção para descrição não paramétrica (amplitude e mediana) nos resultados de NO<sub>2</sub> plasmático.

Análise linear de modelos mistos foi aplicada para verificar a ocorrência de efeitos significativos ( $p \leq 0,05$ ) quanto à fase (tipo de suplemento), tempo (períodos avaliados) e ambos (fase x período) desenvolvidos ao longo do experimento.

Para análise inferencial dos parâmetros hemodinâmicos e vasculares, aplicou-se análise de variância com medidas repetidas ANOVA sendo os fatores:

fases/suplementação (Arg ou Pla) e 5 medidas (repouso, 1, 5 e 10 min pós exercício) com *post hoc* LSD para identificação das diferenças. Para comparação das médias na taxa de fadiga muscular e nível de nitrito plasmático entre fases Arg x Pla, optou-se pelo teste t pareado. O nível de significância ( $\alpha$ ) adotado para tais análises foi de 0,05 com intervalo de confiança (IC) a 95%.

As modificações de alguns parâmetros observados entre Arg e Pla também foram expressas pela variação percentual ( $\Delta\%$ ) de acordo com a Equação 7:

$$\Delta\% = \frac{\text{Arg} - \text{Pla}}{\text{Pla}} \times 100$$

Equação 7

A correlação *r* de Person bivariada foi utilizada em algumas análises com nível de significância ( $\alpha$ ) estipulado a 0,01.

### 2.7.9 - Variáveis dependentes e independentes

As variáveis explicativas (independentes) e de respostas (dependentes) estão dispostas a seguir.

DEPENDENTES	INDEPENDENTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diâmetro (cm) artéria *</li> <li>• RI: resistência do vaso*</li> <li>• PSV (cm/s): pico sistólico ventricular *</li> <li>• IFS(L/min/m<sup>2</sup>): Índice de fluxo sistólico*</li> <li>• VTI (cm): Integral da Velocidade</li> <li>• Número repetições exercício</li> <li>• Taxa de fadiga muscular</li> <li>• Nível de lactato sanguíneo</li> <li>• Nível de nitrito sanguíneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementação (Arg ou Pla)</li> <li>• Período (momento testado)</li> </ul>

Relação das variáveis dependentes e independentes

\* medidas em 5 momentos: no repouso, pós-oclusão e pós-exercício nos períodos: 1, 5, 10 min.

### **3 - Resultados**

A análise linear de modelos mistos, não revelou efeito significativo ( $p \leq 0,05$ ) quanto à fase inicial à qual voluntários foram aleatoriamente alocados, visto em cada variável isoladamente, ou em todas simultaneamente ( $p = 0,966$ ), já o período de testes (repouso, oclusão, pós-exercício) foi significante ( $p = 0,000$ ) enquanto os dois fatores juntos (fase x período) não apresentaram diferença significativa ( $p = 0,951$ ). Quanto ao uso dos suplementos, nenhum voluntário reportou efeitos indesejáveis ou qualquer intolerância pela ingestão de Arg ou Pla. O volume total semanal de TR habitado pelos sujeitos não era significativamente diferentes ( $p = 0,305$ ).

#### **3.1 - Vasodilatação**

A capacidade de relaxamento vascular pôde ser analisada tanto pelos valores do diâmetro (cm) quanto pela resistência (RI) da artéria, conforme vistos pelas duas imagens (transversal e longitudinal). O Gráfico 1 e Tabela 3 apresentam os valores (média e desvio padrão) dos diâmetros da art nos 5 períodos avaliados, comparando-se as situações Arg x Pla.

A análise de medidas repetidas nas duas fases (Arg e Pla) revelou que o diâmetro vascular foi sempre aumentado a valores significativamente diferentes ( $p \leq 0,05$ ) em relação ao repouso, para todos os períodos testados (sob oclusão, 1, 5 e 10 min pós-exercício).

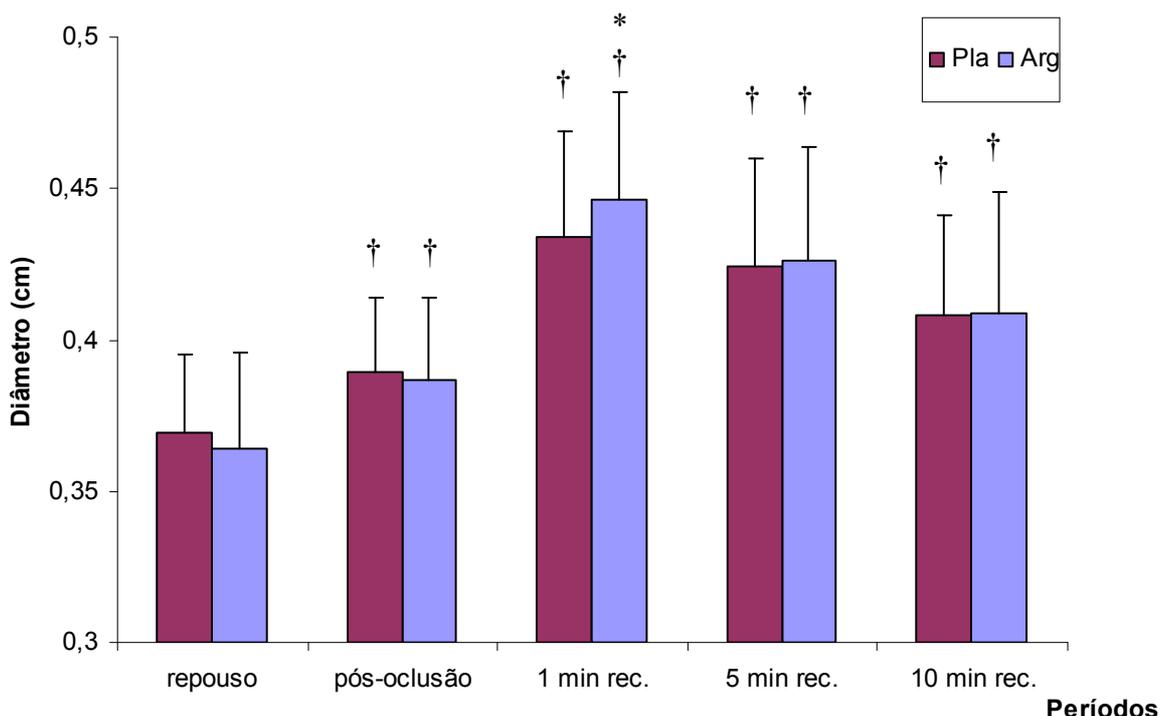
Verifica-se pelo Gráfico 1 e Tabela 3 que os valores do diâmetro médio da artéria eram acrescidos após oclusão e resultaram em picos de vasodilatação no primeiro minuto de recuperação pós-esforço (média 0,434 e 0,446 cm) para Pla e Arg respectivamente, sendo que tais diâmetros medidos nesse período, foram muito

superiores em relação a todos os outros momentos avaliados, tanto para ingestão de Arg quanto Pla .

Os dados observados referentes à vasodilatação (diâmetro e RI) declinaram partir de 5 e 10 min recuperação pós-exercício, porém se mantendo significativamente acima daqueles observados em repouso para ambas as fases de testes (Arg e Pla).

Apesar de verificar alteração significativa ( $p \leq 0,05$ ) do diâmetro do vaso após oclusão em comparação com as medidas de repouso nas duas situações experimentais, não foi encontrado diferença ( $p = 0,708$ ) para esse período entre o tipo de ingestão utilizada (Arg ou Pla).

**Gráfico 1** - Média dos diâmetros na artéria, avaliados em 5 períodos nas fases de testes (Pla e Arg) nos 16 sujeitos.



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período

(†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

**Tabela 3** - Diâmetro (cm) da artéria, média e desvio padrão (DP) com respectivos valores de p segundo comparação realizada entre Arg x Pla para os mesmos períodos, além do percentual de alteração ( $n = 16$ ).

	Pla		Arg		$\Delta \%$	p
repouso	0,369	$\pm 0,026$	0,364	$\pm 0,032$	- 1,35	0,234
occlusão	0,389	$\pm 0,025$	0,387	$\pm 0,027$	- 0,51	0,708

1 min rec	0,434	± 0,035	0,446	± 0,036	+ 2,76	*0,023
5 min rec	0,424	± 0,036	0,426	± 0,038	+ 0,47	0,765
10 min rec	0,408	± 0,033	0,409	± 0,040	+ 0,24	0,971

(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período

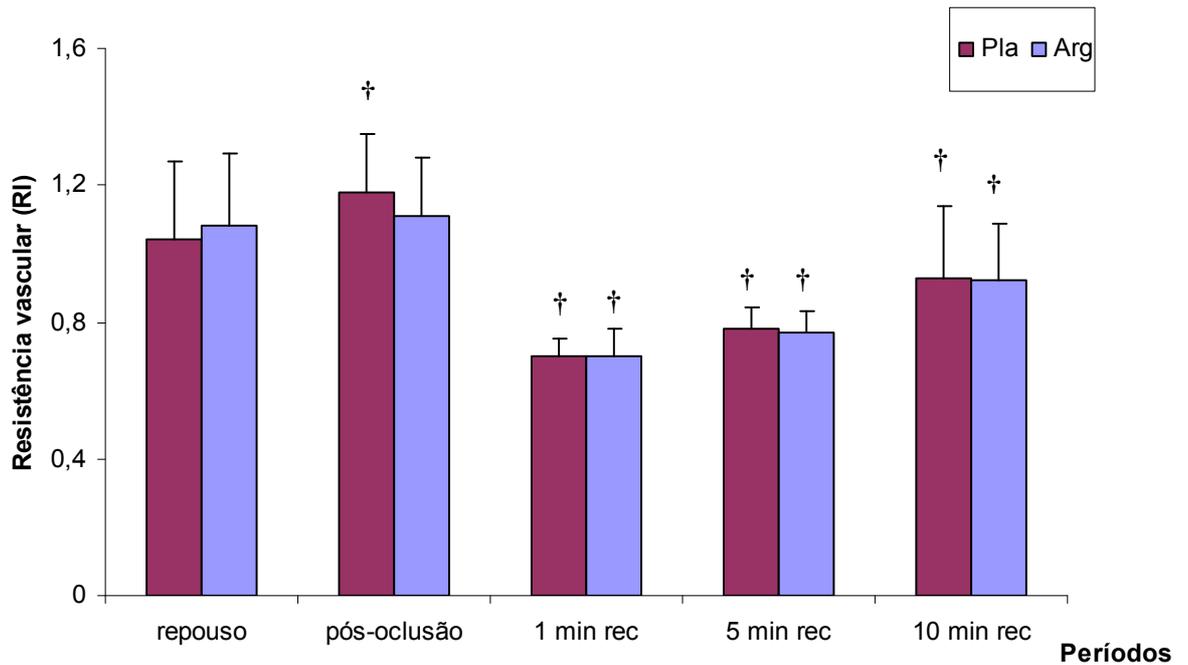
Em termos percentuais o aumento médio do diâmetro após oclusão foi de 6,6% (+ - 1,9) e 5,4% (+ - 2,2) para Arg e Pla respectivamente, não sendo observado em nenhum dos voluntários valores próximos ou superiores a 10% nesse aumento, confirmando ausência de disfunção endotelial nos sujeitos segundo orientação do ACC (2002).

Todos os momentos pós-exercício resultaram em valores substancialmente superiores nos diâmetros da art. em comparação com repouso ou oclusão, independente do tipo de suplemento utilizado, sendo que a única diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,023$ ) para o mesmo período observado, ocorreu a 1 min de recuperação para a fase Arg em relação à Pla.

A análise de medidas repetidas revelou que todos os valores médios de RI eram diminuídos significativamente ( $p \leq 0,05$ ) após o exercício, coincidindo com aumento da vasodilatação visto anteriormente. Uma diminuição da resistência periférica vascular era esperada pela hiperemia do exercício, assim como também pela hiperemia reativa produzida pela oclusão, o que curiosamente não fora observado neste caso já que houve aumento da RI pós-occlusão nas duas fases, mesmo tendo sido comprovado vasodilatação significativa (Gráfico 2).

A correlação ( $r$ ) negativa no valor de -0,430 entre todos os dados de dilatação e RI vascular foi significativa ( $p \leq 0,01$ ), porém, quando excluído da análise o período pós oclusão, a correlação aumenta para -0,536 também significativa ( $p \leq 0,01$ ).

**Gráfico 2** - Média da resistência vascular (RI) nas fases Pla e Arg (n = 16)



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período

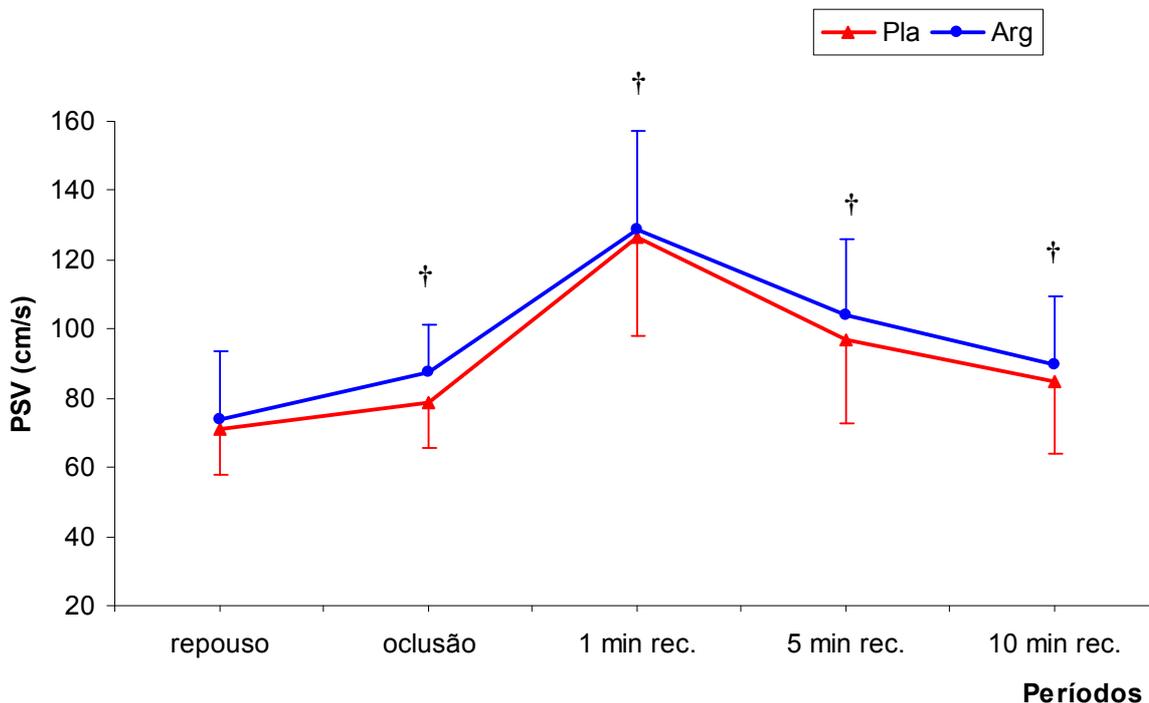
(†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

O aumento da RI pós-oclusão foi demonstrado em ambas às fases de testes (Pla e Arg), porém foi estatisticamente significativo ( $p = 0,019$ ) apenas sob o tratamento Pla, enquanto na fase Arg, houve aumento mas não significante ( $p = 0,607$ ).

### 3.2 - Fluxo sanguíneo

A média da velocidade de fluxo sanguíneo verificada pelo PSV (pico sistólico ventricular) também apresentou valores pós-exercício significativamente superiores aos valores de repouso nas duas fases distintas do estudo sem nenhuma diferença entre Arg e Pla (Gráfico 3).

**Gráfico 3** - Média (com desvios) do pico sistólico ventricular (cm/s) ( $n = 16$ )



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período  
 (†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

Os picos de velocidade sanguínea (m/s) identificados segundo o PSV (Gráfico 3) atingiram valores máximos no minuto inicial de recuperação, avaliados na sequência das três séries do exercício, diminuindo progressivamente nos outros dois períodos (5 e 10 min), porém, mantendo-se acima dos níveis de base (repouso). Na situação Arg os valores de PSV encontraram-se ligeiramente superiores ao da fase com Pla, no entanto, não houve diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os dois tipos de suplementação comparando-se as médias nos mesmos períodos.

Os valores de PSV (cm/s) elevaram-se consideravelmente no pós-exercício em relação ao repouso, para a ordem de 77,8 e 74,6% no primeiro minuto (Pla e Arg respectivamente) decrescendo progressivamente nos períodos seguintes, porém acima do repouso: (36,67 e 40,96 %) a 5 min, (19,36 e 21,65%) no tempo de 10 min.

O comportamento da integral da velocidade (VTI) foi idêntico ao apresentado pelo PSV, resultando em valores máximos nos tempos iniciais medidos pós-exercício e um pouco acima para Arg, além de não evidenciar também neste parâmetro, diferença ( $p \leq 0,05$ ) entre as duas fases (Arg e Pla) conforme tabela 4.

**Tabela 4** - Integral da velocidade (VTI), valores médios (cm) e desvio padrão nos períodos avaliados para os 16 sujeitos. Ao final, p valor (Arg – Pla)

	Pla		Arg		p
repouso	16,63	± 9,54	17,75	± 7,86	0,648
oclusão	15,13	± 5,43	17,81	± 7,50	0,170
1 min rec	47,31	± 13,38	47,81	± 16,73	0,879
5 min rec	31,38	± 8,77	34,88	± 14,46	0,229
10 min rec	24,63	± 8,15	23,50	± 7,13	0,513

A partir dos dados de PSV, da área de secção transversa do vaso e da superfície corporal (m<sup>2</sup>) foi calculado o índice de fluxo sistólico (IFS) da art. braquial, na unidade de L/min/m<sup>2</sup>, sendo os resultados apresentados na Tabela 5, e a média geral nos períodos avaliados entre Arg e Pla vista no Gráfico 4 confirmando o comportamento do fluxo sanguíneo previamente demonstrado no Gráfico 3 pelos valores de PSV.

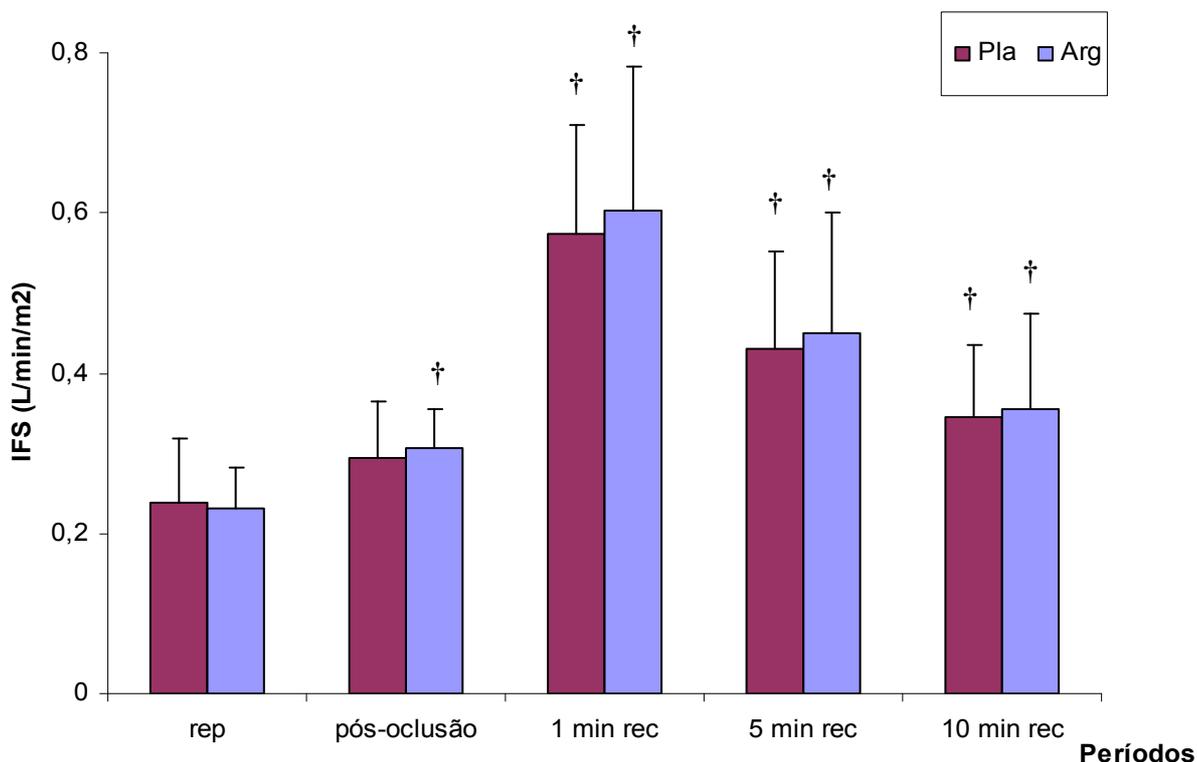
**Tabela 5** - Índice de fluxo sistólico (IFS), valores médios (L/min/m<sup>2</sup>) e desvio padrão em repouso e pós-exercício com respectivos percentuais de variação ( $\Delta$  %) da fase de Arg em relação à Pla (n = 16). Ao final, p valor (Arg – Pla)

	Pla		Arg		$\Delta$ %	p
repouso	0,26	± 0,08	0,23	± 0,05	- 6,5	0,217
1 min rec	0,57	± 0,13	0,60	± 0,18	+ 5,2	0,274
5 min rec	0,43	± 0,15	0,45	± 0,15	+ 5,6	0,455
10 min rec	0,34	± 0,09	0,35	± 0,12	+ 3,1	0,701

Dos parâmetros de informação relativa ao comportamento do fluxo sanguíneo, o IFS foi o que mais se alterou em resposta ao exercício de braço aplicado, uma vez que esse índice leva em consideração tanto a velocidade do fluxo (PSV) quanto o diâmetro vascular. O aumento percentual com base no repouso foi respectivamente para Pla e Arg: 140,75 e 159,91% (1 min rec), 80,67 e 93,96% (5 min rec) e 45,37 e 52,15% (10 min rec).

Como tais variáveis (PSV, VTI e IFS) têm relação direta com o comportamento do fluxo sanguíneo no mesmo segmento arterial avaliado, as correlações (r) calculadas foram sempre altas: 0,853 (PSV / IFS); 0,840 (PSV / VTI) e 0,818 (VTI / IFS), todas significantes com p valor  $\leq$  0,01.

**Gráfico 4** - O índice de fluxo sistólico (IFS) demonstrado pela média dos valores encontrados nos 16 indivíduos



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período  
 (†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

O volume de fluxo sanguíneo / min na art. braquial medida pelo IFS, alcançou no primeiro minuto após o exercício de braço, valores máximos individuais de até 0,93 e 0,87 com média geral de 0,60 e 0,57 (L/min/m<sup>2</sup>) nas fases de Arg e Pla respectivamente. Após oclusão induzida pelo manguito, o IFS foi significativamente aumentado em relação ao repouso ( $p = 0,000$ ) apenas na fase Arg. Já nos períodos pós-exercício (1, 5 e 10 min) o IFS foi sempre superior ( $p \leq 0,05$ ) aos valores de repouso independente do suplemento utilizado, sem ocorrer diferença significativa quando comparado Arg x Pla nos mesmos períodos (Tabela 5 e Gráfico 4).

Uma grande variabilidade individual de modificação percentual ( $\Delta\%$ ) do IFS para mais (+) ou para menos (-) da fase Pla para Arg (APÊNDICE V) foi observada nos 16 voluntários, sobretudo em repouso.

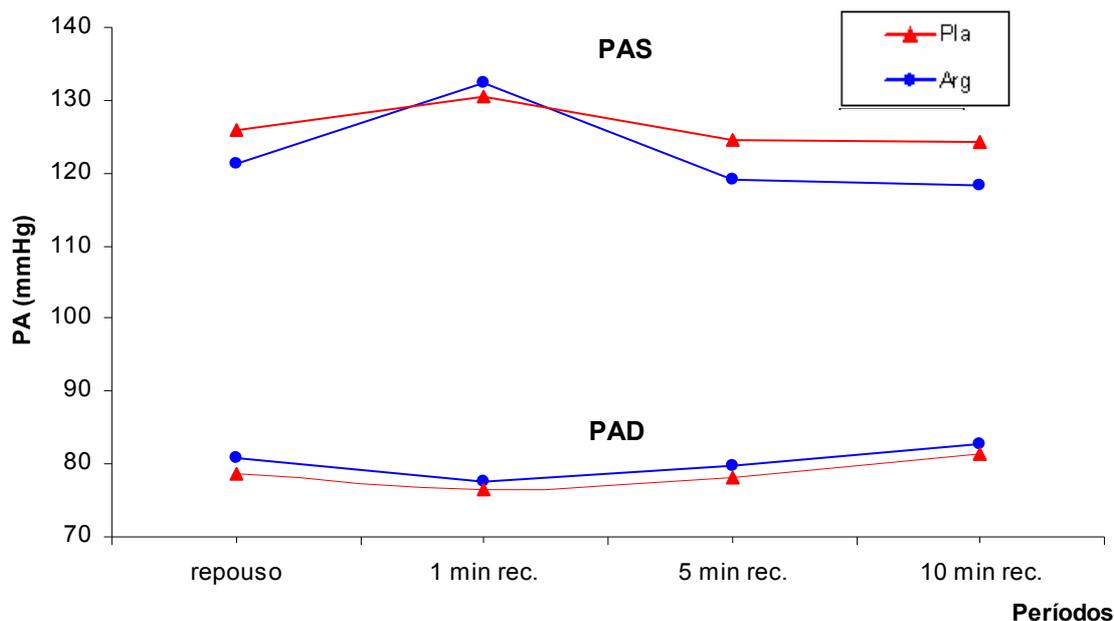
### 3.3 - Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram avaliadas nas situações de repouso e pós-exercício por método auscultatório, enquanto a frequência cardíaca (FC) monitorada por ECG acoplado ao equipamento de ultrassonografia, sendo verificada nos momentos de repouso, pós oclusão e pós exercício.

O Gráfico 5 apresenta os valores médios da PA , tendo sido verificado picos máximos individuais da PAS no instante imediatamente mais próximo do exercício (1 min) 158 e 152 (mmHg) para os testes com Arg e Pla respectivamente.

Não houve diferença significativa da PAS ou PAD entre Arg e Pla analisando-se os mesmos momentos testados. A PAS pós exercício (5 e 10 min) declinou a valores abaixo daqueles apresentados em repouso, sendo que embora esta diminuição não tenha sido estatisticamente significativa, foi mais expressiva no tempo de 10 min com a suplementação Arg (  $p = 0,150$  ) do que no uso de Pla (  $p = 0,339$  ) na mesma comparação (10 min - repouso). Inversamente, a PAD sofreu leve incremento nos valores médios pós-exercício para os períodos de 5 e 10 min de repouso recuperação.

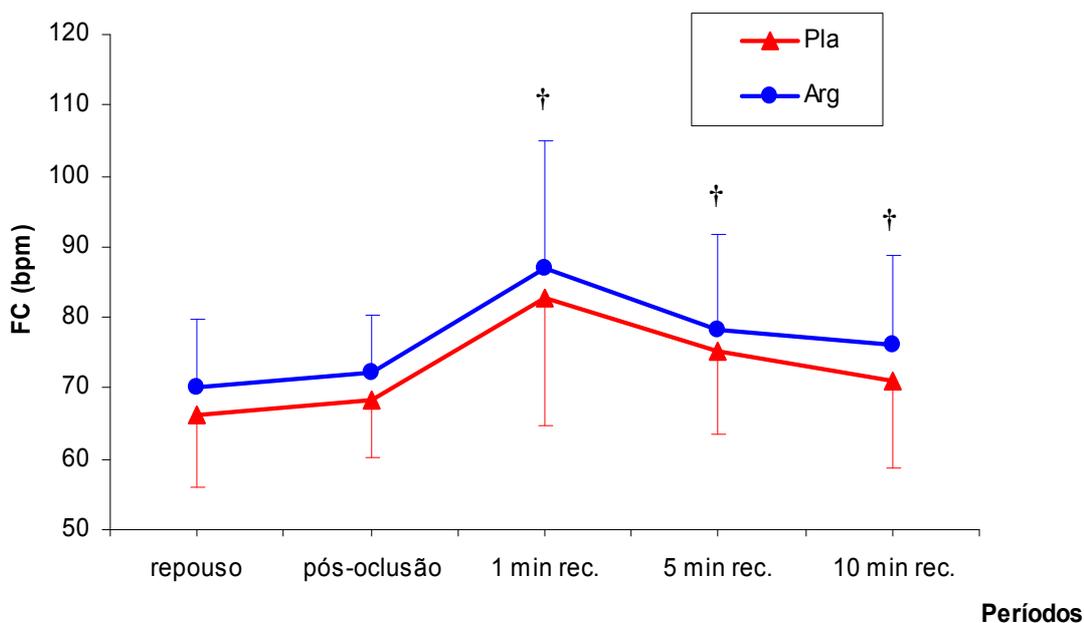
**Gráfico 5** - Valores médios da PAS e PAD (n = 16)



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período  
 (†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

Todos os valores de frequência cardíaca (FC) a partir do início dos procedimentos experimentais (oclusão e exercício) estiveram acima dos valores de repouso (Gráfico 6) sem ocorrência de diferença significativa entre Arg e Pla.

**Gráfico 6** - Valores médios e desvio padrão da FC ao longo dos procedimentos.

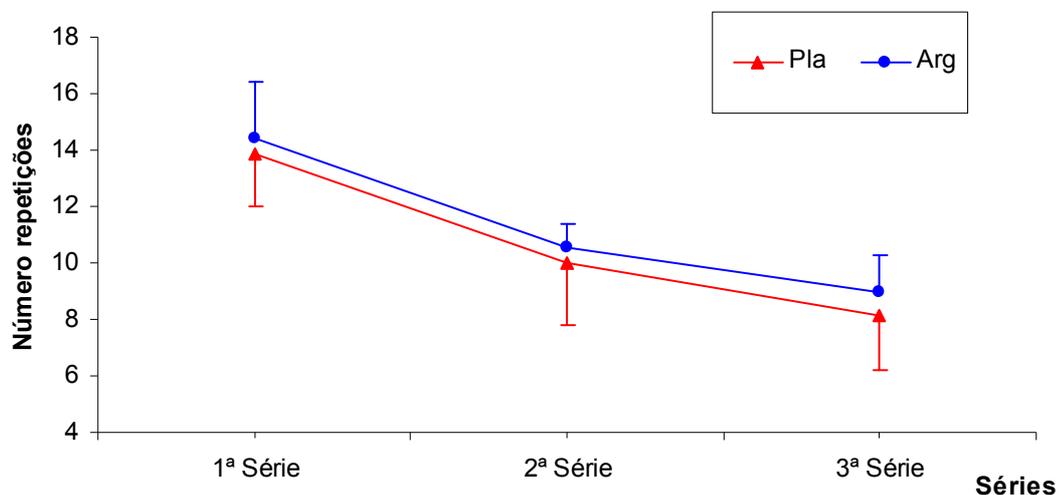


(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período  
 (†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao repouso

### 3.4 - Desempenho muscular

O desempenho muscular avaliado pela capacidade de manutenção no número de repetições máximas durante o exercício rosca direta pode ser verificado no Gráfico 7 que ilustra o decréscimo da quantidade de repetições conseguidas pelos voluntários nas três séries desenvolvidas para as fases Arg e Pla. A tabela 6 apresenta além da média e desvio padrão (DP), os valores obtidos na taxa de fadiga (TF) calculados entre 1ª e 3ª série e o VT (carga x repetições) médio nas duas fases.

**Gráfico 7** - Nº. repetições (média) conseguidas até a falha concêntrica pelos 16 voluntários, entre a 1ª e 3ª série do exercício rosca direta nas fases Arg e Pla.



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas nas mesmas séries

**Tabela 6** - Valores médios e desvio padrão do número de repetições conseguidas e TF obtidos na execução das três séries máximas do exercício rosca direta (n = 16)

	Pla		Arg		p
1ª série	13,83	± 1,83	14,16	± 2,13	0,721
2ª série	10	± 2,19	10	± 0,89	1,000
3ª série	8,16	± 1,94	8,33	± 1,33	0,842
TF (%)	41,37	± 9,96	41,04	± 6,09	0,940
VT	756,88		768,71		

A quantidade média de repetições realizadas pelos voluntários foi praticamente idêntica para as duas fases de testes com um percentual de fadiga (TF) insignificamente inferior sob a suplementação com Arg (41,04%) em comparação com Pla (41,37 %). Esta similaridade na capacidade de manutenção

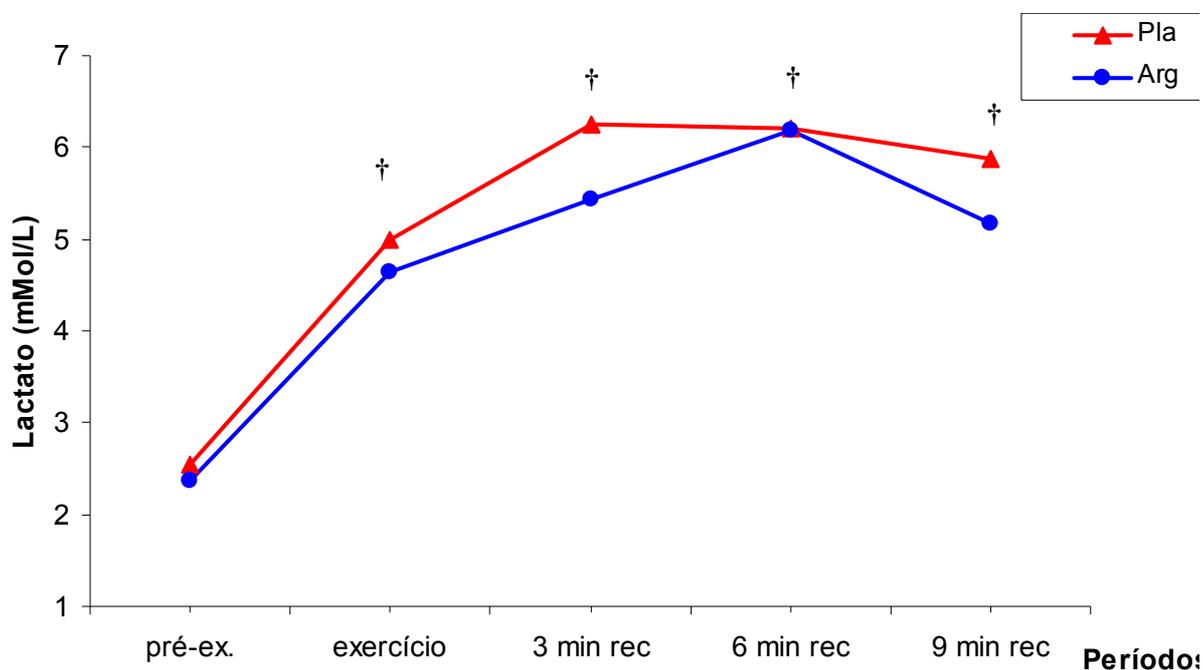
das repetições entre a 1ª e 3ª série resultou em p valores muito altos confirmando ausência de diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre Pla e Arg em qualquer série, ou no decorrer de toda execução do exercício (TF). Para cálculo do VT médio geral, utilizou-se como referência a carga (kg) média mobilizada pelos sujeitos no exercício (23,66 kg).

### 3.5 - Marcadores sanguíneos

#### 3.5.1 - Lactato

As respostas do lactato sanguíneo verificado em repouso (antes do exercício), durante o exercício (entre 2ª e 3ª série) e após exercício (3, 6, 9 min recuperação) em sete voluntários estão dispostas no Gráfico 8 e Tabela 7.

**Gráfico 8** - Níveis médios de lactato sanguíneo verificado em repouso, durante e pós exercício rosca direta (n = 7).



(\*) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) Arg x Pla, médias comparadas no mesmo período  
(†) Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao pré-exercício.

**Tabela 7** - Média e desvio padrão (DP) dos níveis sanguíneos de lactato (mMol/L) medidos antes, entre as séries e na recuperação pós-exercício rosca direta (n = 7), com valores de p (Arg – Pla).

	Pla		Arg		p
pré-exercício	2,55	± 0,61	2,37	± 1,02	0,737
Int. exercício	4,99	± 0,43	4,64	± 0,86	0,555
3 min rec	6,24	± 1,51	5,43	± 1,18	0,092
6 min rec	6,21	± 1,17	6,18	± 1,45	0,972
9 min rec	5,88	± 0,93	5,17	± 1,03	0,239

A dosagem sanguínea do lactato não revelou diferenças estatisticamente significativas entre Arg e Pla nos períodos observados, embora um p valor de 0,092 fora encontrado no tempo de 3 min pós-exercício em detrimento de níveis mais baixos verificados com uso da suplementação de Arg. O exercício produziu elevação significativa dos níveis de lactato em relação ao período pré-exercício.

### 3.5.2 - Produção de NO

A estimativa da produção de NO verificado pela dosagem de nitrito (NO<sub>2</sub>) no soro está representada na Tabela 8 e Gráfico 9 para os sete voluntários que doaram amostras sanguíneas nas duas fases de estudo.

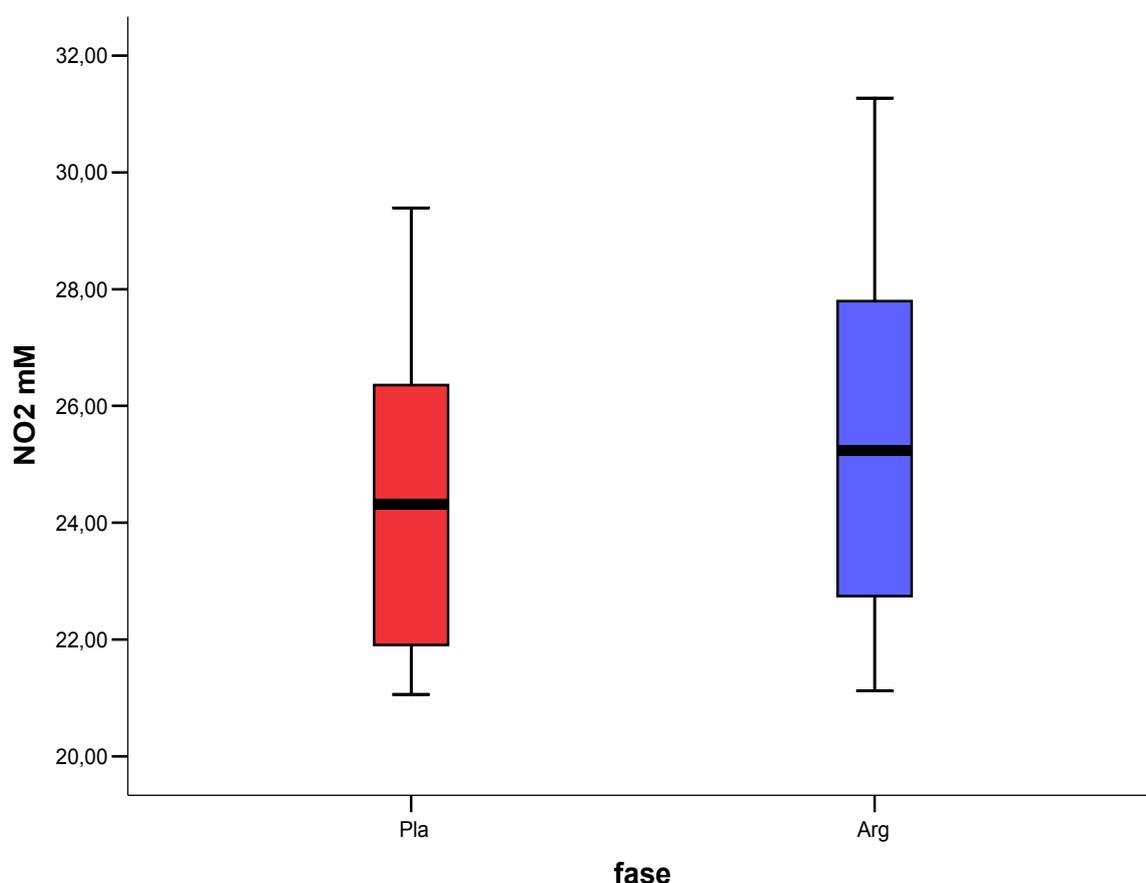
**Tabela 8** - Valores plasmáticos de NO<sub>2</sub>(µM) nas fases Pla e Arg medidos em sete voluntários. Percentuais de variação (Δ %) entre Arg e Pla, média e desvio padrão (DP) de toda amostra, e p valor de Arg x Pla.

Vol.	NO <sub>2</sub> (µM)		Δ %
	Pla	Arg	
1	29,39	23,48	-20,11
2	22,11	29,76	+ 34,6
3	21,06	21,12	+ 0,3
4	27,57	31,27	+ 13,42
5	21,71	22,01	+ 1,38
6	25,14	25,24	+ 0,39
7	24,32	25,83	+ 6,20
Med	24,47	25,53	+ 5,16
DP	3,13	3,80	16,50

p = 0, 522

A Tabela 8 revela que os valores médios de NO<sub>2</sub> não resultou em diferença significativa vista pelo teste t, com um p = 0,522 entre Arg x Pla (25,53 e 24,47 μM respectivamente). O Δ % geral de acréscimo para a fase Arg em relação à Pla foi de + 5,16% com grande variabilidade individual ( para + ou - ) entre os sujeitos.

**Gráfico 9** - Produção de NO<sub>2</sub> (μM) nas fases Pla e Arg medida em sete voluntários. Valores extremos e medianos com IC (95%)



A análise exploratória com boxplot (Gráfico 9) sob IC (95%) permitiu verificar os dados extremos e medianos do NO<sub>2</sub> dosado em ambas as fases de suplementação, sendo que os valores encontrados (μM) para Pla e Arg respectivamente, foram os seguintes: mínimo (21,06 e 21,12); máximo (29,39 e 31,27); mediana (24,32 e 25,24). Esta descrição evidencia valores de NO<sub>2</sub> ligeiramente superiores na fase Arg.

## 4 - Discussão

### 4.1 - Vasodilatação e fluxo sanguíneo

Clarkson *et al.* (1996) verificaram melhora expressiva na dilatação dependente do endotélio (da artéria braquial) em resposta ao processo de oclusão, após três dias de ingestão de L-arg (7 g/dia) quando comparado com placebo ( $p < 0,01$ ) num estudo duplo cego cruzado com 27 sujeitos hipercolesterolêmicos apresentando disfunção endotelial. O mesmo havia sido anteriormente encontrado por Creager *et al.* (1992) também com indivíduos apresentando altos níveis de colesterol (11 homens e 3 mulheres), suplementados de forma aguda por infusão intravenosa (10 mg/kg/min) de Arg até 20 min. Em outro estudo com desenho metodológico similar, Adams *et al.* (1997) também observaram aumento na dilatação da artéria braquial após oclusão, em 10 homens portadores de doença coronariana quando suplementados (7 g/ dia x 3 dias) com Arg.

Em nosso trabalho, a hiperemia reativa induzida pela oclusão, resultou em aumento significativo da dilatação arterial e fluxo sanguíneo em relação aos valores de repouso ( $p < 0,05$ ). Porém não houve diferença significativa comparando-se o tipo de ingestão (Arg x Pla), corroborando assim com os achados de Adams *et al.* (1995) que também aplicaram design de estudo duplo cego cruzado, suplementando por 3 dias (7g/dia) com Arg ou Pla, 12 homens jovens saudáveis sendo avaliada a dilatação da artéria braquial por ultrassonografia.

Não foi verificado aqui nesse experimento diferenças significativas nos valores de vasodilatação e fluxo sanguíneo na situação de repouso comparando-se o tipo de suplemento utilizado (Pla ou Arg). Hickner *et al.* (1997) relataram que a inibição do NO, molécula vasodilatadora produzida no endotélio, resultou em diminuição do fluxo sanguíneo na região da coxa, seja em repouso ou durante o exercício dinâmico. A infusão aguda de L-Arg não alterou o fluxo sanguíneo durante esforço em cicloergômetro, executado por oito homens saudáveis, mas, foi observado alteração do fluxo sanguíneo no repouso em detrimento dessa suplementação (30 mg/ml da solução). Esse foi o único estudo a verificar efeitos aumentados de fluxo sanguíneo em repouso pela administração de L-Arg, porém deve-se ressaltar que foi utilizada metodologia diferenciada. Para análise de fluxo, foram utilizados microdiálise e dissolução de marcadores à base de etanol, além de

ter aplicado doses muito altas na concentração de Arg (acima de 30 gramas) ao longo do experimento.

Em resposta ao exercício físico, estudos (Karatosun *et al.*, 2005; Lutjemeier *et al.*, 2005; Tschakovsky *et al.*, 2004; Shoemaker *et al.*, 1997) têm comprovado a ocorrência natural de aumento expressivo no diâmetro dos vasos e várias vezes no valor de fluxo sanguíneo local, tanto em sujeitos doentes quanto saudáveis, sendo evidenciado como causas prováveis, às alterações já mencionadas da atividade simpática e demandas energéticas, somando-se ao incremento dos produtos do metabolismo muscular como adenosina, ácido láctico,  $K^+$ ,  $H^+$ , além da atividade do NO, os quais ambos contribuem para este processo.

Devido a esperada relação, inversamente proporcional entre vasodilatação e resistência vascular (RI), este último parâmetro (RI) não foi convencionalmente avaliado nos estudos que investigaram as respostas hemodinâmicas ao exercício resistido e/ou à suplementação, com exceção a Fahs *et al.* (2009) e De Van *et al.* (2005) os quais confirmaram diminuição da RI com subsequente aumento da vasodilatação arterial, após séries de exercícios com pesos.

Nós confirmamos pelo apresentado no Gráfico 2, a diminuição da RI conforme aumento da vasodilatação decorrente do exercício rosca direta, de forma gradativa nos tempos de 1, 5 e 10 min de recuperação. Nesse caso também não houve diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) nos resultados de RI quanto à fase de suplementação aplicada (Pla ou Arg).

Um dado interessante aqui revelado foi que, a RI aumentou em relação ao repouso quando do processo de oclusão, medida a 1 min seguido da liberação do fluxo sanguíneo, isso em contraste ao aumento significativo do diâmetro vascular verificado no mesmo período. Tal acréscimo no valor de RI foi mais expressivo ( $p = 0,019$ ) com a suplementação de Pla, porém, não foi significativo para Arg ( $p = 0,607$ ). Foi evidenciado que a correlação ( $r$ ) entre o diâmetro e a RI vascular mostrou-se mais forte ( $r = - 0,536$ ) quando comparados apenas aos valores em repouso e pós-exercício, enquanto que, quando levados em consideração o período com oclusão, a correlação observada foi de  $r = - 0,430$ , ambas correlações foram significativas ( $p \leq 0,01$ ).

Entre as prováveis causas desta resposta antagônica entre RI e vasodilatação vista nas medidas pós-oclusão, salientamos o fato de que a RI pode ser dependente da complacência dos vasos de resistência pré-capilares em nível da periferia,

dispostos distalmente ao segmento corporal avaliado, nesse caso na região do antebraço, local onde foi produzido hiperemia por compressão. Já os dados de diâmetro arterial e fluxo sanguíneo emitem as informações verificadas apenas no ponto exato da artéria investigada, a qual sempre aumentou seu diâmetro e velocidade de fluxo sanguíneo tanto sob esforço físico, como também no reflexo de compensar as alterações metabólicas induzidas no tecido adjacente através da obstrução do fluxo sanguíneo. Tais alterações locais estão bem estabelecidas pela literatura, seja a partir da técnica de oclusão (Correti *et al.*, 2002; Celermajer *et al.*, 1992) ou em resposta ao exercício (Walther *et al.*, 2008; Karatosun *et al.*, 2005; Lutjemeier *et al.*, 2005).

Tem sido bem demonstrado que exercícios cíclicos de alta intensidade envolvendo grande área muscular, sejam de características aeróbias (Santos *et al.* 2005) ou anaeróbias (Karatosun *et al.* 2005), de membros inferiores ou superiores (Walther *et al.* 2008) resultam em aumentos médios de fluxo sanguíneo, no mínimo duas vezes acima dos valores basais seguinte ao esforço, sendo escolhido convencionalmente, como local de investigação as artérias femoral e braquial.

Existe uma grande variedade de estudos envolvendo exercício resistido que buscaram verificar a resposta da vasodilatação e/ou do fluxo sanguíneo na artéria braquial após esforço localizado de pressão manual “*handgrip*” (Tschakovsky & Michael, 2008; Green *et al.*, 2004). No entanto, há uma carência de estudos aplicando exercícios com halteres, típicos da prática habitual dos adeptos de musculação. De Van *et al.* (2005) buscaram avaliar o comportamento vascular após uma sessão de 9 exercícios (membros superiores e inferiores) com voluntários (homens saudáveis) que executaram uma série máxima (75% de 1RM) em cada exercício, sendo verificado nesse estudo aumento significativo da complacência arterial.

Associando suplementação com Arg e respostas hemodinâmicas frente ao exercício com pesos, apenas o estudo atual de Fahs *et al.* (2009) foi encontrado na literatura. Os autores observaram nesse trabalho um aumento em torno de 120 % da velocidade de fluxo sanguíneo na artéria braquial avaliada na sequência de dois exercícios com pesos para membros superiores: supino (4 x 5 repetições a 80% de 1RM) e rosca bíceps (4 x 10 a 70% de 1RM). Além do aumento considerável no fluxo sanguíneo, uma diminuição significativa da resistência vascular (RI) foi provocada pelo exercício. O achado principal foi que não houve qualquer diferença

nas variáveis medidas em 18 sujeitos (homens jovens saudáveis) por protocolo duplo cego cruzado envolvendo suplementação com Arg ou Pla (dose única de 7 g 30 min antes dos exercícios).

No presente estudo, verificamos que a execução das três séries máximas no exercício rosca direta (a 65% de 1RM) produziu aumentos significativos ( $p < 0,05$ ) do fluxo sanguíneo comparando-se ao momento de repouso (Tabela 5), com médias gerais de incremento no IFS nas duas fases (Pla e Arg) próximo de 150% (1 min rec), 87% (a 5 min) e 48% (aos 10 min rec). As demais variáveis relativas ao fluxo sanguíneo (PSV e VTI) embora tenham se elevado em proporções percentuais menores que IFS, apresentaram-se naturalmente aumentadas no pós-exercício (Gráfico 3 e Tabela 4), sendo que a correlação bivariada entre esses parâmetros foi sempre alta com  $r > 0,80$  e significativa a nível de  $p \leq 0,01$ . Nesse caso, assim como no estudo supracitado de Fahs *et al.* (2009) não foram encontradas diferença estatisticamente significante ( $p \leq 0,05$ ) referente às médias do fluxo sanguíneo entre o tipo de suplemento utilizado (Arg ou Pla) conforme revelado pela ANOVA nos 5 períodos analisados. O Gráfico 1 e Tabela 3 mostram que uma única diferença ( $p = 0,023$ ) foi aqui evidenciada quanto ao maior valor no diâmetro médio da artéria, medido na fase Arg (0,446 cm) em comparação com Pla (0,434 cm) no tempo de 1 min pós-exercício de braço, o que não se repetiu ao longo dos outros momentos investigados (5 e 10 min). A vasodilatação é dependente do volume e intensidade de contração muscular (Walther *et al.* 2008; Tschakovsky *et al.*, 2004), sendo que embora uma diferença mínima no número de repetições tenha sido imposta durante o exercício, na fase Arg os voluntários tenderam a desempenhar maior volume de trabalho. Em 1 min seguido de esforço máximo, os parâmetros cardiovasculares encontram-se muito elevados, assim, pequenas variações no débito cardíaco predispõe a ligeiras diferenças de dados hemodinâmicos sejam durante ou imediatamente após a atividade, interferências estas que parecem ser minimizadas a partir de um período mínimo de 3 min de recuperação (De Van *et al.*, 2005; Karatosun *et al.*, 2005; Lutjemeier *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2005).

Enfim, o teste ANOVA não revelou diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) do fluxo sanguíneo avaliado em todas as medidas (repouso, pós-oclusão, 1, 5 e 10 min pós-esforço) e na vasodilatação, exceto no período imediato da recuperação (1 minuto) quando comparadas as médias entre fases Pla e Arg.

## 4.2 - Pressão arterial e frequência cardíaca

Um comportamento oposto foi observado entre a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), já que enquanto a PAS subiu para valores máximos no primeiro minuto após execução do exercício, a PAD sofreu ligeiro declínio, ao passo que nos tempos de 5 e 10 min, a PAS caiu para valores abaixo do repouso e a PAD passou a incrementar os seus valores médios, sendo que todo esse padrão de resposta da pressão arterial (PA) foi obtido em ambas situações de testes (Pla e Arg). A ocorrência de queda na PA para valores inferiores ao pré-exercício, a chamada “hipotensão pós-exercício” (HPE) já é fenômeno bem reconhecido na literatura científica, e mais recentemente, a HPE induzida pelo exercício resistido tem sido foco de inúmeras investigações (Lizardo *et al.*, 2008; Polito & Farinatti, 2006 ; Rezk *et al.*, 2006).

O que habitualmente tem sido confirmado nos estudos, segundo a revisão sistemática de Polito & Farinatti (2006), é que ambas (PAS e PAD) tendem a cair entre 3 a 20 mmHg para os períodos que sucedem uma sessão composta por vários exercícios ou até mesmo por um único exercício contra resistência. Aqui nós encontramos que apenas a PAS sofreu uma diminuta queda para até 3 mmHg no tempo de 10 min pós-exercício com pesos (Gráfico 5). Já a PAD praticamente não se modificou e até mesmo mostrou alguma tendência em aumentar nesses períodos. Segundo Rezk *et al.* (2006) respostas inversas da PAD em relação à PAS podem ser explicadas em parte, por alterações momentâneas da resistência vascular periférica, já que a PAD é muito influenciada por essa dinâmica vascular.

Dentre os principais mecanismos apontados como resultantes da HPE encontra-se a diminuição da atividade simpática, alterações no débito cardíaco (DC), e diminuição da resistência vascular periférica via aumento de substâncias metabólicas e vasodilatadoras na musculatura exercitada como prostaglandinas, lactato, adenosina, NO, entre outros. Lizardo *et al.* (2008) demonstraram em modelos animais que a HPE induzida pelo exercício resistido é fortemente dependente da produção de NO. Porém com humanos, o NO não foi determinante na HPE visto pelos estudos de Sharman *et al.* (2008) e Halliwill *et al.* (2000).

A suplementação aguda com Arg no estudo de Fahs *et al.* (2009) no qual os voluntários ingeriam 7 g via oral antes das atividades com pesos, não alterou a PAS ou PAD pós-exercício comparando-se à suplementação Pla. O mesmo foi

demonstrado no presente estudo onde identificamos que os níveis médios de PAS e PAD foram praticamente idênticos nas duas fases de testes (Pla e Arg) como ilustrado no Gráfico 5, inexistindo diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) para o tipo de tratamento experimental nos momentos testados pela ANOVA (repouso, 1, 5 e 10 min recuperação).

As médias anotadas de frequência cardíaca (FC) para todos os períodos não resultaram em diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre Pla e Arg (Gráfico 6), provavelmente devido a grande variabilidade de seus valores (desvio padrão), apresentando respostas ligeiramente superiores para as médias dos testes com Arg. Estes valores discretamente aumentados de FC na fase Arg, pode em parte ser resultado da maior quantidade de trabalho muscular aplicado pelos voluntários durante o exercício rosca direta. Conforme sugerido por Polito & Farinatti (2006) embora exista indicações de alguns estudos referentes à redução no DC durante o mecanismo de HPE, isto não está bem definido. Uma diminuição no DC após atividades máximas ou submáximas com peso seria decorrente de menor volume sistólico (VS), já que a FC pode manter-se elevada acima dos níveis pré-esforço. O que pode ser visto quando verificamos aumento significativo ( $p \leq 0,05$ ) da FC nos períodos pós-exercício (1, 5 e 10 min) em relação ao repouso no Gráfico 6.

### **4.3 - Desempenho muscular**

Dos dez estudos envolvendo homens saudáveis e suplementação com Arg listados anteriormente, e que buscaram verificar os efeitos no desempenho físico, cinco relataram algum resultado positivo nos parâmetros investigados. Houve uma inclinação em apontar efeitos benéficos na capacidade anaeróbia (Bufford *et al.*, 2004; Campbell *et al.*, 2006) na endurance muscular (Santos *et al.* 2002) no desempenho aeróbio (Burtsher *et al.* 2005) e na força (Campbell *et al.*, 2006; Angeli *et al.*, 2007).

Três destes estudos observaram melhoras em testes relacionados com esforço resistido, Campbell *et al.* (2006) encontraram aumento na força máxima (1RM) em sujeitos experientes com treinamento resistido (mínimo 1 ano) no exercício supino para o grupo de voluntários suplementados com Arg (12 g / dia , 8 semanas) em torno de 6 kg de peso acima da média de carga mobilizada pelo grupo Pla. Porém estes achados são questionáveis devido à amplitude de idade (30 – 50

anos) dos sujeitos componentes dos grupos distintos (Pla e Arg), e por ter sido administrado um programa de treinamento resistido com grande volume de trabalho semanal ao longo das 8 semanas, impondo possivelmente estímulos de carga diferentes do habitual para muito dos 35 sujeitos avaliados. No mesmo protocolo de pesquisa, os autores não encontraram melhoras na força de membro inferior por teste isocinético ou qualquer alteração da composição corporal (% gordura e massa magra), em contraste Angeli *et al.* (2007) que apresentaram aumento na força isocinética de membros inferiores, aumento de massa magra e perda de gordura corporal no grupo de homens jovens suplementados com Arg (3 g / dia , 8 semanas) associado a um programa de treinamento com pesos. Esses resultados também podem ter sido influenciados por aspectos interferentes como a variabilidade no nível de atividade inicial dos sujeitos, já que alguns eram novatos na atividade de TR, além de terem apresentado grande diferença inicial de composição corporal.

O primeiro estudo a evidenciar efeito ergogênico da Arg com esforço resistido, foi o desenvolvido por Santos *et al.* (2002) no qual o índice de fadiga muscular, avaliado nos membros inferiores com equipamento isocinético (flexão / extensão de joelhos) foi diminuído (8,5%) após suplementação com Arg (3 g / dia , 15 dias). Como limitação desse estudo observa-se o tipo de delineamento empregado, não sendo aleatorizadas as duas fases experimentais, já que todos os 12 voluntários ingeriram Pla na primeira e Arg na segunda etapa, respectivamente, podendo assim ter ocorrido efeito do aprendizado no exercício, sobretudo por terem sido realizados três testes na fase inicial (um por semana). Além disso, a resposta de endurance muscular foi medida pela execução de série única de 15 repetições no equipamento.

Em oposição, nós não verificamos melhora na capacidade de endurance muscular a partir de 4 dias de suplementação com Arg (Gráfico 7 e Tabela 6). Mantida uma mesma intensidade de carga (65% de 1RM) e os procedimentos padronizados durante os testes, o desempenho muscular no exercício rosca direta foi avaliado basicamente a partir do número de repetições alcançadas nas três séries executadas. O número de repetições máximas não diferiu significativamente ( $p \leq 0,05$ ) quanto a qualquer uma das três séries do exercício, bem como na taxa de fadiga (TF) calculada para o nível de manutenção do esforço (1ª a 3ª série) entre os tipos de suplementação (Pla x Arg). Uma quantidade discretamente superior no número de repetições foi obtida com Arg, resultando numa média de VT (carga x repetições) um pouco acima (768,71) para esta fase experimental, em comparação

com Pla (756,88). É conhecido que a Arg é um dos três aminoácidos que sintetizam a creatina (Durante *et al.*, 2007; Wiesinger, 2001), substrato fosfogênico presente no tecido muscular, muito importante para disponibilização imediata de energia em esforços de alta intensidade e curta duração, como esse aqui realizado no exercício rosca direta. Não há relatos de estudo até então, buscando verificar se a suplementação exógena de arginina possa incrementar as reservas de creatina muscular.

Níveis de alguns resultantes metabólicos da atividade muscular como o lactato, são normalmente avaliados para estimativa da intensidade de trabalho imposta em determinados exercícios, maiores concentrações deste marcador sanguíneo tende refletir intensidades aumentadas de esforço, no sentido de que valores relativos acima de determinadas concentrações ou tipo de comportamento sanguíneo (limiar de lactato) revelam aumento na ativação do metabolismo energético anaeróbio, fenômenos que vem sendo investigados inclusive na realização de exercício resistido (Gentil *et al.*, 2006; Fontana, 2003; Agostini, 2000). Menores concentrações de lactato são esperadas em resposta aos processos de adaptações fisiológicas advindas do treinamento físico regular (Bangsbo *et al.*, 1996), sendo que níveis inferiores de lactato produzidos durante uma mesma carga de trabalho muscular, pode significar melhora de desempenho muscular.

Um estudo pioneiro de Agostini (2000) revelou que, em geral, o limiar de lactato no exercício resistido corresponde a um uma intensidade de carga próxima a 30% de 1RM em diversos exercícios com pesos, e Azevedo *et al.* (2005) encontrou que para o exercício rosca direta esta intensidade equivale a cerca de 28% de 1RM. Assim, o tipo de esforço que empregamos em nosso protocolo de estudo, sob carga a 65% de 1RM executadas até exaustão, num total geral de 32 repetições ao longo das três séries do exercício, caracterizou-se como sendo um esforço bem acima do limiar de lactato, o que foi confirmado pelas altas concentrações deste metabólito, dosadas com sete voluntários, em 5 coletas: antes, no intervalo e pós-esforço (3, 6 e 9 min) como demonstrado no Gráfico 8 e Tabela 7.

Um dado interessante referente aos nossos achados foi que os níveis médios de lactato medidos antes do exercício (Gráfico 8 e Tabela 7) encontraram-se elevados para as fases Pla e Arg (2,55 e 2,37 mMol/L) em comparação aqueles dosados habitualmente nas condições de repouso, com sujeitos apresentando as mesmas características (Gentil *et al.*, 2006; Azevedo *et al.*, 2005; Fontana, 2003). As

concentrações aqui obtidas estão acima do próprio valor apontado como referência para o limiar de lactato (2 mmol/L) . Contudo, uma situação diferenciada do protocolo experimental pode ter influenciado esse comportamento do lactato. A amostra sanguínea foi coletada antes do exercício e 4 min após o processo de oclusão do fluxo sanguíneo no antebraço, assim, a hiperemia reativa causada pela compressão nesse segmento corporal pode ter induzido uma produção relativamente alta de lactato, independente de não ter sido aplicado até então, nenhum esforço físico.

Embora tenha sido enfatizado anteriormente que o número de repetições máximas conseguidas pelos voluntários foi praticamente o mesmo nas fases Pla e Arg, consequentemente descartando diferença significativa na resistência muscular localizada, os níveis de lactato sanguíneo produzidos não foram tão similares entre os dois procedimentos de testes. A comparação das médias de concentração de lactato não resultou em diferença estatística significativa ( $p \leq 0,05$ ), porém na fase com Arg a curva de lactato esteve abaixo daquela com Pla em 4 dos 5 períodos medidos, sendo que o valor de  $p$  foi limítrofe ( $p = 0,09$ ) no tempo de 3 min de recuperação pós-exercício. Shaefer *et al.* (2002) também não encontraram melhoras no desempenho físico com administração aguda de Arg (3 g intravenosa) em teste cicloergométrico realizado por 8 homens saudáveis, mas verificaram reduções significativas de lactato e amônia associada a aumento da produção de NO (citrulina), o que também foi relatado no estudo com ratos desenvolvido por Meneguello *et al.* (2003).

Nestes estudos foi sugerido pela alta correlação inversamente proporcional entre NO e lactato ( $r = - 0,84$ ) que a maior produção de NO via suplementação com Arg poderia “cegar” de alguma forma a elevação sanguínea desse resultante do metabolismo muscular.

#### **4.4 - Produção de NO**

Já está bem estabelecido que o exercício físico agudo promove aumento considerável na produção endógena de NO em relação aos níveis de repouso, conforme demonstrado em experimentos com animais (Sun *et al.*, 2008; Maxwell *et al.*, 2001) e humanos (Liu *et al.*, 2009; Tschakovsky & Joyner 2008; Karatosun *et al.*, 2005). A concentração de NO formado tende a ser proporcional à intensidade do

esforço empregado (Brown *et al.*, 2000). O exercício crônico, aumenta os níveis basais de NO nas primeiras semanas de treinamento em cobaias (Sun *et al.*, 2008) ou em homens jovens saudáveis (Maeda *et al.*, 2001), inseridos em programa de treinamento físico regular, sendo que esta concentração tende a ser reduzida e normalizada em seguida, devido adaptações morfofuncionais dos vasos sanguíneos nos músculos esqueléticos. Todos os sujeitos integrantes de nossa amostra de estudo, estavam ativos com mais de 1 ano de atividade física regular na prática de exercício resistido conforme apresentado na Tabela 2.

Se a suplementação com Arg, substrato mobilizado para a síntese do NO, pode incrementar sua produção em humanos saudáveis, isto ainda não é bem comprovado (Bode-Boger, 2006), nem tampouco seus efeitos na dinâmica vascular (Preli *et al.*, 2002). Em estudo recente, Liu *et al.* (2009) mostraram que três dias de suplementação (6 g / dia) com Arg não resultou em diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) do NO produzido em 10 atletas jovens em relação à ingestão de Pla, conforme medida dos níveis plasmáticos de NO<sub>2</sub> e citrulina dosados durante e após exercício intermitente em cicloergômetro. Os autores destacaram ainda a inexistência de diferenças significativas na concentração de amônia e lactato sanguíneo, e também de desempenho físico no teste de potência anaeróbia.

Em acordo com esse último estudo supracitado, nós também não encontramos efeito significativo ( $p \leq 0,05$ ) testado pela diferença nas médias (teste t pareado) do NO produzido entre suplementação com Pla e Arg em sujeitos jovens treinados, como visto pela análise em soro dos níveis de NO<sub>2</sub>, medidos em sete voluntários após o exercício rosca direta. Os valores médios, mínimo, máximo e mediano do NO<sub>2</sub> com a suplementação de Arg foram um pouco superiores em relação à fase Pla, no entanto assim como observado nos demais parâmetros anteriormente investigados, a diferença das médias aqui neste caso resultou em p valor muito elevado ( $p = 0,522$ ), limitando desta forma, considerações mais densas em favor de efeitos significativos da suplementação com Arg.

## 5 - Conclusões

Embora os suplementos formulados com arginina venham sendo indicados pelos fabricantes segundo seu efeito de aumentar os níveis de óxido nítrico, maior vasodilatação e fluxo sanguíneo, o que resultaria ainda no aprimoramento da resposta muscular em exercício resistido, isto não foi devidamente comprovado nesse experimento envolvendo quatro dias de suplementação.

Verificou-se que tanto a obstrução do fluxo sanguíneo, quanto o exercício rosca direta, foram capazes de aumentar significativamente o fluxo sanguíneo e o diâmetro na artéria braquial dos voluntários, avaliados na sequência dos procedimentos adotados. No entanto, a suplementação (3,2 a 9,6 g / dia) durante 4 dias com arginina não produziu efeitos no fluxo sanguíneo e no diâmetro arterial bem como nos demais parâmetros cardiovasculares investigados como a pressão arterial e a frequência cardíaca, em comparação com a suplementação placebo à base de carboidrato (celulose). O aumento significativo encontrado para o diâmetro vascular observado na fase arginina, visto apenas durante o minuto inicial das medidas realizadas, não dá suporte suficiente para indicações consistentes de efeito permanente.

O desempenho muscular observado pelo número de repetições máximas mobilizadas nas três séries do exercício, também não foi influenciado pela suplementação de arginina. As concentrações médias de lactato sanguíneo dosadas antes, no intervalo e após exercício, foram similares para ambos os tipos de suplementação, demonstrando ligeira tendência não significativa para menores valores com o uso de arginina.

A expectativa de efeito ergogênico a partir da suplementação com arginina é fundamentada fisiologicamente no fato de se conhecer que esse aminoácido semiessencial, é o substrato utilizado para a síntese celular do óxido nítrico - molécula gasosa envolvida nos mecanismos de vasodilatação. Mas assim como em outros estudos referenciados, não foi identificado aumento significativo na produção de óxido nítrico devido à suplementação com arginina, em sujeitos jovens treinados, conforme os níveis sanguíneos mensurados de um dos seus resultantes metabólicos, o nitrito (NO<sub>2</sub>). Com relação ao NO<sub>2</sub>, não ocorreu diferença significativa das concentrações sanguíneas, medidas entre as fases de suplementação, mas os valores representativos foram ligeiramente inferiores após o uso de arginina.

Esse foi o primeiro estudo que propôs investigar os efeitos da suplementação com arginina analisando-se simultaneamente as respostas vasculares, o desempenho muscular e a produção de óxido nítrico frente ao exercício resistido.

Os resultados gerais aqui apresentados não sugerem tendência de efeitos positivos em favor da suplementação com arginina quando comparados ao placebo, as diferenças obtidas entre as fases experimentais não forneceram subsídios suficientemente fortes para inferir sobre efeito ergogênico da arginina.

Concluimos que um curto período de suplementação com arginina (4 dias) nas dosagens de 3,2 a 9,6 g/dia não foram suficientes para promover efeitos significativos nos parâmetros cardiovasculares, no desempenho muscular ou na produção de óxido nítrico em sujeitos jovens saudáveis submetidos ao exercício rosca direta.

## 6 - Referências bibliográficas

Abel T, Knechtle B, Perret C, Eser P, von Arx P, Knecht H. 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: 344-349.

Adams MR, Mccredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129 (2): 261-269.

Adams MR, Forsyth C, Jessup W, Robinson J, Celermajer D. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1054 -1061.

Agostini GG. O Estudo do Limiar de Lactato em Exercício Resistido. (dissertação de mestrado). Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2000.

Alba-Roth J, Schopohl J, Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1186-1199.

American College Of Sports Medicine (ACSM). Stand on progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34 (2): 364-380.

Angeli G, Barros LT, Barros DFL, et al. Investigação dos efeitos de arginina no aumento da força e massa muscular. *Rev Bras Med Esporte* 2007; 13(2): 129-132.

Araújo ACM, Soares YNG. Perfil de utilização de repositores protéicos nas academias de Belém, Pará. *Rev Nutr / Bra J of Nutrition* 1999; 12 (1): 81-89.

Archers S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993; 7: 349-360.

Azevedo PHS, Oliveira JC, Aguiar AP, et al. Identificação do limiar de lactato nos exercícios resistidos: rosca bíceps e mesa flexora. *Efdeportes.com/Rev dig* 2005; 10 (87): 1-1.

Baena AM, Baena ACM. Proteínas y aminoácidos como factores determinantes en la dieta del deportista: suplementación. *Efdeportes/ Rev Dig* 2008; 13 (127): 1-8.

Bangsbo J, Madsen K, Kiens B, Richter E. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J Physiol* 1996; 495 (2): 587-596.

Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990; 108: 331-337.

Barnett SB, Rott HD, Terr HGR, Ziskin MC, *et al.* The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 805-812.

Beedie CC, Foad AJ. Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007; 17(3): 259-269.

Bode-Boger SM, Scalera F, Ignaro LJ. The L-arginine paradox: importance of the L-arginine / asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharm & Therap* 2007; 114: 295- 306.

Bode-Boger SM. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 91-99.

Bode-Boger SM. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vascular Med* 2003; 8(3): 77-81.

Boo, YB. Tressel, SL. Jo H. An improved method to measure nitrate/nitrite with an NO-selective electrochemical sensor. *Nitric oxide* 2007; 16: 306-312.

Borges CC. A ordem dos exercícios na musculação influencia o desempenho. *Efdeportes.com/Rev dig* 2008; 13(120): 1-6.

Brown MD, Srinivasan M, Hogikyan RV, *et al.* Nitric Oxide Biomarkers increase During Exercise-Induced Vasodilatation in the Forearm. *Int J Sports Med* 2000; 21: 83-89.

Boushel R, Langberg H, Germmer C, *et al.* Combined inhibition of nitric oxide and prostaglandins reduces human skeletal muscle blood flow during exercise. *J Physiol* 2002; 543: 691-698.

Bragheto JB. Avaliação do potencial da arginina na prevenção da hemotoxicidade induzida pela Dapsona em ratos. (Dissertação de mestrado), Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo 2007.

Brum PT, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev Paul Edu Fis* 2004; 18: 21-31.

Brunini TMC, Roberts N.B, Yaqoob MM, Reis PF, *et al.* Activation of L-arginine transport in peripheral blood mononuclear cells in chronic renal failure. *Pflügers Archives* 2002; 445(1): 147-151.

Buford BNK, Koch AJ. Glycine-arginine-[alpha]-ketoisocaproic acid improves performance of repeated cycling sprints. *Med & Sci Sports Exerc* 2004; 36(4):583-587.

Burtscher MB, Brunner F, Faulhaber M, Likar R, Hotter B. The prolonged intake of L-arginine-L-aspartate reduces blood lactate accumulation and oxygen consumption during submaximal exercise. *J Sports Sci* 2005; 4: 314-322.

Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.

Campbell B, Roberts M, Kerksick C, Wilborn C, Brandon M, Taylor L, et al. Pharmacokinetics, safety, and effects on exercise performance of L-arginine ketoglutarate in trained adult men. *Nutrition* 2006; 22: 872-881.

Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol* 2002; 88 (1)50-60.

Candow DG, Burke DG. Effect of short-term equal-volume resistance training with different workout frequency on muscle mass and strength in untrained men and women. *J Strength Cond Res* 2007; 21(1): 204-207.

Carvalho RT, Vieira MLC, Romano A, et al. Exercício resistido na avaliação da disfunção endotelial na Insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86 (6): 459-465.

Carvalho T. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9 (2): 1-13.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340 (828): 1111-1115.

Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 331-333.

Chagas MH, Barbosa JRM, Lima FV. Comparação do número máximo de repetições realizadas a 40 e 80% de uma repetição máxima em dois diferentes exercícios na musculação entre os gêneros masculino e feminino. *Rev Bras Educ Fís Esp* 2005; 19 (1): 5-12.

Cynober L. Pharmacokinetics of Arginine and Related Amino Acids. *J Nutr* 2007; 137: 1646-1649.

Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Ann E. Donald AE, et al. Oral L -Arginine Improves Endothelium-dependent Dilation in Hypercholesterolemic Young Adults. *J Clin Invest* 1996; 97(8): 1989-1994.

Collier SR, Casey DP, Kanaley JA. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 136-139.

Colombani PC, Bitzi R, Frey W, Arnold M, Langhans W, 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.

Correti MC, Anderson T, Benjamim E, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Col Cardiol* 2002; 39 (2): 14 - 22.

Creager MA. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-1253.

Day ML, Mcguigan MR, Brice G, *et al.* Monitoring exercise intensity during resistance training using the session RPE scale. *J Strength Cond Res* 2005; 18 (2): 353-358.

Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sport Exerc* 1997; 29(1): 45-57.

De Van AE, Anton MM, Cook JN, *et al.* Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2287-2291.

Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, *et al.* Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Sports Med* 2006; 27: 567-572.

Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(9): 906-911.

Dusse LS, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão óxido nítrico. *J Bras Patol Med Labor* 2003; 39(4):343-350.

Dwayne J. Jim S. Protein Face Off. *J W Muscle & Fitness* 2007; 68(7):114-117.

Eto B, Peres G, Le Moel G. Effects of an ingested glutamate arginine salt on ammonemia during and after long lasting cycling. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1994; 102: 161-162.

Evans RW, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM, Kuller LH. Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 534-539.

Faigenbaum AD, Milliken LA, Westcott WL. Maximal strength testing in healthy children. *J Strength Cond Res* 2003; 17: 162-166.

Fahs CA, Heffernan KS, Fernhall BO. Hemodynamic and vascular response to resistance exercise with L-arginine. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (4): 773-779.

Fayh APT, Friedman R, Sapata KB, Oliveira AR. Efeito da Suplementação de L-Arginina Sobre a Secreção de Hormônio do Crescimento e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina em Adultos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(4): 587-592.

Fisker S, Nielsen S, Ebdrup L, Bech JN, Christiansen JS, Pedersen EB, *et al.* L-arginine-induced growth hormone secretion is not influenced by co-infusion of the nitric oxide synthase inhibitor N-monomethyl-L-arginine in healthy men. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 69-73.

Flora Filho R, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. metabolismo, síntese e funções. Rev Assoc Med Bras 2000; 46: 265-271.

Focht BC, Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. Med Sci Sports Exerc. 1999; 31: 456-463.

Fontana KE. Efeitos de um programa de exercícios resistidos associado à suplementação com glutamina ou creatina na composição corporal e parâmetros fisiológicos. (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2003.

Forjaz CLM, Cardoso Jr CG, Rezk CC, et al. Post-exercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. J Sports Med and Phys Fitness 2004. No prelo.

Gastin, P.B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. Sports Med 2001; 31 (10): 725-741.

Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol 2004; 561: 1–25.

Green DJ, Cable NT, Fox C, Taylor R. Modification of forearm resistance vessels by exercise training in young men. J Appl Physiol 1994; 77: 1829-1833.

Gentil P, Oliveira E, Fontana K, Molina G. et al. Efeitos agudos de vários métodos de treinamento de força no lactato sanguíneo e características de cargas em homens treinados recreacionalmente. Rev Bras Med Esporte 2006; 12 (6): 303-307.

Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. Circulation 2003; 108: 530-535.

Guimaraes S, Moura D. Vascular Adrenoceptors: An Update. Pharmac Reviews 2001; 53: 319-356.

Gutiérrez AJ, Fernández JAP. La periodización en el entrenamiento de la fuerza. [efdeportes.com/](http://efdeportes.com/) Revista Digital 2004; 10 (72): 1-6.

Ha JS, Hossack JA. Quantitative Doppler Ultrasound Based Determination of Volumetric Blood Flow. Med Imag / Ultras Imag Sig Proc 2002; 4687: 199- 209.

Halliwill Jr, Minson CT, Joyner MJ. Effect of Systemic Nitric Oxide Synthase Inhibition on Post exercise Hypotension in Humans. J Appl Physiol 2000; 89: 1830-1836.

Hargreaves M, McKenna M, Jenkins D, Warmington S, et al. Muscle metabolites and performance during high-intensity, intermittent exercise. J Appl Physiol 1998; 84 (5): 1687-1691.

Hallemeesch, MM, Lamers, WH; Deutz, NEP. Reduced arginine availability and nitric oxide production. *Clin Nutrition* 2002; 21 (4): 273-279.

Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL, Prior B et al. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol* 1996; 81(5): 2173-2181.

Hickner RC, Fisher JS, Ehsani AA, Kohrt WM. Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest and during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 1997; 42: 405-410.

Hirschbruch MD, Fisberg M, Mochizuki L. Consumo de Suplementos por Jovens Freqüentadores de Academias de Ginástica em São Paulo. *Rev Bras Med Esporte* – 2008; 14(6): 539-543.

Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *J Appl Sport Sci Res* 1990; 4: 47-54.

Inácio FR, Costa CER, Barros AR. Levantamento do uso de anabolizantes e suplementos nutricionais em academias de musculação. *Movimento & Percepção* 2008; 9 (13): 287-299.

Joyner MJ, Dietz Nm, Shepherd JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in humans limbs. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2431-2441.

Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997; 82: 760-764.

Jeremy RW, McCarron H, Sullivan D. Effects of dietary arginine on atherosclerosis and endothelium-dependent vasodilation in the hypercholesterolemic rabbit: response according to treatment duration, anatomic site, and sex. *Circulation* 1996; 94: 498-506.

Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H: Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: Possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis* 2002; 161: 375-380.

Karatosun H, Akdogan M, Caliskan S, et.al. Quantitative assessment of serum nitric oxide, lactic acid and blood flow rate following supramaximal exercise. *Med Sport* 2005; 58 (1): 17-21.

Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2944–2950.

Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 237: 524-526.

- Kiechle FL, Marlinski T. Nitric oxide: biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 567- 75.
- Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease *FASEB Journal* 2000; 14: 1685-1696.
- Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart A. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 272: 1070-1077.
- Knechtle MD, Beat BA. The influence of arginine supplementation on performance and metabolism in athletes. *Int SportMed J* 2008; 9 (1): 22-31.
- Kraemer WJ, Volek JS, BA Spiering, et al. L-Carnitine supplementation: A new paradigm for its role in exercise. *Monat Chemie/Chemical Monthly* 2005; 136: 1383-1390.
- Kraemer WJ, Ratamess N, Fry AC, et al. influence of resistance training volume and periodization on physiological and performance adaptations in collegiate women tennis players. *Am J Sports Med* 2000; 28(5): 626-633.
- Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals in resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(4): 674-688.
- Krumbach CJ, Ellis DR, Driskell JA. A report of vitamin and mineral supp use among university athletes in a division institute. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 416-425.
- Lambert CP, Flynn M. Fatigue during high-intensity intermittent exercise: application to bodybuilding. *Sports Med* 2002; 32(8): 511-522.
- LeSuer DA, McCormick JH, Mayhew JL, Wasserstein RL, Arnold MD. The accuracy of prediction equations for estimating 1-RM performance in the bench press, squat and deadlift. *J Strength Cond Res* 1997; 11: 211-213.
- Liu T, Wu CL, Chiang CW, Lo YW, Tseng HF, Chang CK. No effect of short-term arginine supplementation on nitric oxide production, metabolism and performance in intermittent exercise in athletes. *J Nutr Bioch* 2009; 20(6): 462-468.
- Lizardo JHF, Silveira EAA, Vassallo DV. Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide. *Clin Exp Pharmacol and Physiol* 2008; 35: 782-787.
- Lucotti PC, Setola E, Monti LD, et al. Beneficial effects of oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol End Metab* 2006; 291: 906-912.
- Lutjemeier BJ, Miura A, Barry W et al. Muscle contraction-blood flow interactions during upright knee extension exercise in humans. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1575-1583.

- MacDougall JD, Ray SR, Sale DG, et al. Muscle substrate utilization and lactate production during weightlifting. *Can J Appl Physiol* 1999; 24(3): 209-215.
- Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69 (9): 1005-1016.
- McConnell GK, Huynh NN, Lee-Young RS, et al. L-Arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 60-66.
- McConnell GK. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Clin Nutr Card* 2007; 10: 46-51.
- McKenna M. The roles of ionic processes in muscular fatigue during intense exercise. *Sports Med* 1992; 13 (2): 134-145.
- Mark AL, Sanders JS, Ferguson DW. Evidence for cholinergically mediated vasodilation at the beginning of isometric exercise in humans. *Circulation* 1989; 79: 815-824.
- Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993; 268(17): 1231-1234.
- Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. The use of dietary supplements by athletes. *J Sports Sc* 2007; 25(1): 1466-1447.
- Maxwell AJ, Ho HV, Le CQ, et al. L-Arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. *J Appl Physiol* 2001; 90: 933-938.
- Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D, et al. Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation* 1998; 98: 369 -374.
- Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CA. Confiabilidade da Medida da Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial pela Ultra-Sonografia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(3): 176 -183.
- Mendes Ribeiro AC, Brunini TMC, Ellory CE, Mann, G.E. Abnormalities in L-arginine transport and NO biosynthesis in chronic renal and heart failure. Review. *Cardiovascular Research* 2001; 49 (4): 697-712.
- Mendes Ribeiro AC, Brunini, T.M.C. Amino acid transport in disease. In: Ellory JC; Bernhardt I, eds. *Red cell membrane transport in health and disease*. Berlin: Springer-Verlag 2003: 621-642.
- Meneguello MO, Mendonca JR, Lancha AH, et al. Effect of arginine, ornithine and citrulline supplementation upon performance and metabolism of trained rats. *Cell Bioch and Func* 2003; 21 (1): 85-91.

- Miranda K M, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5 (1): 62-71.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991(43): 109-142.
- Morales J, Sabonya S. Use of submaximal repetition test for predicting 1RM strength in class athletes. *J Strength Cond Res* 1996; 10(3): 186-9.
- Nagaya N, Uematsu M, Oya H, *et al.* Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:887-889.
- Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens Suppl* 1995; 13: 38-48.
- Nemet D, Eliakim A. Protein and amino acid supplementation in sport: review article *Int SportMed J: Supplementation and Sport: Part 1* 2007; 8 (11): 11-23.
- Novaes MRC, Beal FLR. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(4): 321-325.
- Oliveira ASC, Gonçalves M, Cardozo AC, Barbosa FS. Electromyographic fatigue threshold of the biceps brachii muscle during dynamic contraction. *Electromyogr. Clin Neurophysiol* 2005; 45 (3):167- 75.
- Paddon-Jones D, Borsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J Nutr* 2004; 134(10 suppl): 2888-2894.
- Palmer RMJ, Ferridge AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
- Pereira MIR, Gomes PSC. Testes de força e resistência muscular: confiabilidade e predição de uma repetição máxima – Revisão e novas evidências. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9: 325-35.
- Pereira MIR, Gomes PSC. Movement Velocity in Resistance Training. *Sports Med* 2003; 33 (6): 427-438.
- Pereira RF, Lajolo FM, Hirschbruch MD. Consumo de suplementos por alunos de academias de ginástica em São Paulo. *Rev Nutr Campinas* 2003; 16(3): 265-272.
- Petróczi A, Naughton DP. Supplement use in sport is there a potentially dangerous incongruence between rationale and practice? *J Occup Med Toxicol* 2007;2: 42-48.
- Petrofsky JS, Hendershot DM. The interrelationship between blood pressure, intramuscular pressure, and isometric endurance in fast and slow twitch skeletal muscle in the cat. *Eu Appl Physiol* 1984; 53(2): 106-111.

Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G, *et al.* Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 875-880.

Polito MD, Farinatti PTV. Comportamento da pressão arterial após exercícios contra-resistência: uma revisão sistemática sobre variáveis determinantes e possíveis mecanismos. *Rev Bras Med Esporte* 2006; 12(6): 386-392.

Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Despress JP, *et al.* The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 (6): 975-991.

Portier H, Chatard JC, Filaire E, *et al.* Effects of branched-chain amino acids supplementation on physiological and psychological performance during an offshore sailing race. *European Journal of Applied Physiology* 2008; 104 (5): 787-794.

Preli RB, Herrington DM. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis* 2002; 126: 1-15.

Queiroz SL, Batista AA. Funções biológicas do óxido nítrico. *Quim Nova* 1999; 22 (4): 584-590.

Radegran G, Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 276: 1951-1960.

Rawson ES, Persky AM. Mechanisms of muscular adaptations to creatine supplementation: review article. *SportMed J Suppl Sport: Part 2* 2007; 8 (22): 43-53.

Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiß C, Strauer B, Feelisch M e Kelm M. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J Clin Invest* 2002; 109 (9): 1241-11248.

Rezk CC, Marrache RCB, Tinucci T, *et al.* Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity *European J Apl Physiol* 2006; 98 (1): 105-112.

Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93:2135–2141.

Rhea MR, Alvar BA, Burket LN, Ball SD. A meta-analyses to determine dose-response for strength development. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (3): 456-464.

Robertson RJ, Goss FL, Rutkowski J, Lenz B. *et al.* Concurrent validation of OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(2): 333-341.

Rocha LP, Pereira MVL. Consumo de suplementos nutricionais por parte de exercícios físicos em academias. *Rev Nut / Braz J Nutrition* 1998; 1(1): 76-82.

Rockville MD. Guide for measuring and reporting acoustic output of diagnostic ultrasound. Food and Drug Administration: FDA Center for Devices and Radiological Health, 1992.

Rondon MUB, Brum PC. Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipert* 2003; 10: 134-139.

Rønnestad BR, Egeland W, Kvamme NH, et al. Dissimilar Effects Of One- And Three-Set Strength Training on Strength And Muscle Mass Gains In Upper And Lower Body In Untrained Subjects. *J Strength Cond Res* 2007; 21(1): 157-163.

Rocco GF. Capacidade aeróbia e composição corporal: efeito de um treinamento aeróbio de oito semanas associado a suplementação com glutamina em universitários. (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

Rowell LB. Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 117-125.

Sahlin K. Metabolic factors in fatigue. *Sports Med* 1992; 13(2):99-107.

Saunders NR, Dinanno FA, Pyke KE, Rogers AM. Impact of combined NO and PG blockade on rapid vasodilatation in a forearm mild-to-moderate exercise transition in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 214-220.

Sales RP, Miné CEC, Franco AD, Rodrigues EL, Pelógia NCC, Silva RS, et al. Efeitos da suplementação aguda de aspartato de arginina na fadiga muscular em voluntários treinados. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11(6): 347-351.

Santos BK, Soares PPS, Nóbrega ACL. Subacute effects of a maximal exercise bout on endothelium-mediated vasodilation in healthy subjects. *Braz J Med and Biol Res* 2005; 38: 621-627.

Santos MAA, Santos RP. Uso de suplementos alimentares como forma de melhorar a performance nos programas de atividade física em academias de ginástica. *Rev Paul Ed Fís* 2002; 2(16): 174-185.

Santos MG, Dezan VH, Serraf TA. Bases metabólicas da fadiga muscular. *Rev Bras Ciênc Mov* 2003; 11(1): 7-12.

Santos RS, Martins PM, Villaverde AB, et al. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study. *Isoki Exerc Sci* 2002; 10: 153-158.

Schrage WG, Joyner MJ, Dinanno FA. Local inhibition of nitric oxide and prostaglandins independently reduces forearm exercise hyperaemia in humans. *J Physiol* 2004; 557: 599-611.

Schaefer A, Piquard F, Doutreleau S, Lampert E, Mettauer B, Geny FB, et al. L-arginine reduces exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. *Int J Sports Med* 2002; 23: 403-407.

Sharman JE, McEniery CM, Campbell R, et al. Nitric oxide does not significantly contribute to changes in pulse pressure amplification during exercise. *Hypertension* 2008; 51(4): 856-61.

Shoemaker JK, MacDonald MJ, Hughson RL. Time course of brachial artery diameter responses to rhythmic handgrip exercise in humans. *Cardiov Res* 1997; 35: 125-131.

Sforzo, GA. Touey PR. Manipulating exercise order affects muscular performance during a resistance exercise training session. *J Strength Cond Res* 1996;10:20-24.

Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9: 43-56.

Sun MW, Zhong MF, Gu J. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: Roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypert Res* 2008; 31 (4): 805-816.

Sun Y-P, Zhu B-Q, Browne AEM, Gao L-R, Chou TM, Chatterjee K, Sudhir K, Parmley WW. L-arginine decreases blood pressure and left ventricular hypertrophy in rats with experimental aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl. A):501A.

Tschakovsky EMJ, Joyner MJ. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 151-161.

Tschakovsky ME, Rogers AM, Pyke KE, et al. Immediate exercise hyperemia in humans is contraction intensity dependent: evidence for rapid vasodilation. *J Appl Physiol* 2004; 96: 639-644.

Tan B. Manipulating Resistance Training Program Variables to Optimize Maximum Strength in Men: A Review. *J Strength Cond Res* 1999; 13 (3): 289-304.

Vikne H. Refsnes PE. Ekmark M. Medbo JI. et al. Muscular performance after concentric and eccentric exercise in trained men. *Med Sci Sports and Exerc* 2006; 38 (10): 1770-1781.

Vítovec M, Pechacek V. Guidelines for duplex ultrasound exam of limb veins. *Vnitřní Lekarství* 2009; 55 (2): 136-146.

Voetsch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 353-367.

Volianitis S, Yoshiga CC, Nissen P. et al. Effect of fitness on arm vascular and metabolic responses to upper body exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1736-741.

Walker M, Sussman D, Tamhurello M, et al. Relationship Between Maximum Strength and Relative Endurance for the Empty-Can Exercise. *J Sport Rehabil* 2003; 12: 31-38.

Walther G, Nottin S, Karpoff L, et al. Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature. *Acta Physiol* 2008; 193: 139-150.

Wells BJ, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition* 2005; 21: 125-130.

Wiesinger, H. Arginine Metabolism and the synthesis of the nitric oxide. *Progress in Neurobiology* 2001; 64: 365-391.

Wilson JR, Kapoor SC. Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: 171-175.

Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 59-66.

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo I – Aprovação de projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisas (CEP) envolvendo seres da Faculdade de Saúde (FS) da Universidade de Brasília.

Anexo II – Questionário de prontidão para atividade física (PAR-Q) / Sociedade Canadense de Fisiologia do Exercício (2002)



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: 046/2008

CAAE: 0047.1.012.000-08

Título do Projeto: Efeitos agudos de suplementação com AAKG no fluxo sanguíneo /  
vasodilatação regional e na força em homens jovens saudáveis

Pesquisador Responsável: Cezimar Correia Borges

Data de entrada: 30/04/2008

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 046/2008 com o título: “Efeitos agudos de suplementação com AAKG no fluxo sanguíneo / vasodilatação regional e na força em homens jovens saudáveis”, analisado na 4ª Reunião Ordinária, realizada no dia 13 de Maio de 2008.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade de apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 13 de Junho de 2008.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

## ANEXO II

# PAR-Q

Questionário de Prontidão para Atividade Física

PAR-Q (revisado em 2002) [traduzido do documento original PAR-Q & YOU – Fonte: Sociedade Canadense de Fisiologia do exercício]

### (Um questionário para pessoas entre 15 e 69 anos)

Por favor, leia o questionário com cuidado e responda cada questão honestamente com **SIM** ou **NÃO**.

1. Algum médico já lhe disse que você sofre de alguma condição cardíaca e que somente deverá realizar atividade física recomendada por um médico? ( ) SIM ( ) NÃO
2. Você sente dor no tórax quando realiza alguma atividade física? ( ) SIM ( ) NÃO
3. No último mês você teve dor no tórax quando não estava realizando atividade física? ( ) SIM ( ) NÃO
4. Você já perdeu o equilíbrio devido a alguma vertigem ou você já perdeu a consciência alguma vez? ( ) SIM ( ) NÃO
5. Você tem algum problema ósseo ou articular, que poderia se agravar com alguma mudança em seu ritmo de atividade física? (por exemplo, coluna, joelho ou quadril) ( ) SIM ( ) NÃO
6. Você está tomando algum medicamento para a pressão arterial ou para alguma condição cardíaca por recomendação médica? ( ) SIM ( ) NÃO
7. Você conhece alguma outra razão para não realizar atividade física? ( ) SIM ( ) NÃO

#### Se você respondeu SIM para uma ou mais perguntas

Fale com seu médico por telefone ou pessoalmente antes de começar a realizar atividade física ou antes de fazer uma avaliação física em uma academia. Fale com seu médico sobre o teste PAR-Q e quais questões respondeu SIM.

- Você deve ser capaz de realizar qualquer atividade física que deseje — contanto que comece devagar e melhore gradualmente. Ou você talvez tenha que restringir suas atividades físicas para aquelas que sejam seguras para você. Fale com seu médico a respeito dos tipos de atividade física que você deseja praticar e siga seu conselho.
- Descubra que tipos de programas de exercício são seguros para você.

#### SUSPENDA SUAS ATIVIDADES FÍSICAS:

- Se você não estiver se sentindo bem devido a alguma doença temporária como resfriado ou febre – espere até se sentir melhor; ou

#### Se você respondeu NÃO para todas as perguntas

Se você respondeu honestamente não a todas as perguntas do questionário PAR-Q, você pode ficar razoavelmente seguro que você pode:

- Começar a realizar atividades físicas com segurança – começando de vagar e incrementar as atividades gradualmente. Esta é a forma mais simples e segura de seguir.
- Realizar uma avaliação física – Esta é uma forma excelente de determinar seu condicionamento físico atual assim podendo decidir qual a melhor maneira de viver fisicamente ativo. Também é recomendado que você verifique sua pressão sanguínea, se ela estiver alta você deve falar com seu médico antes de iniciar atividades físicas.

**ATENÇÃO:** Se sua saúde mudar de forma que alguma das respostas as questões do PAR-Q se torne SIM fale com seu professor ou médico a respeito de seu estado de saúde. Pergunte se deve mudar alguma atividade que esteja realizando.

"Eu li, compreendi, e preenchi este questionário. Qualquer dúvida que eu porventura tive me foi esclarecida de forma plenamente satisfatória".

Nome \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## **LISTA DE APÊNDICES**

Apêndice I – Termo de consentimento livre esclarecido

Apêndice II – Anamnese e dados iniciais dos voluntários

Apêndice III – Ficha de avaliação do treinamento resistido habitual

Apêndice IV – Ficha de controle dos testes experimentais

Apêndice V – Resultados individuais, média e desvio padrão.

## APÊNDICE I



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB  
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA – FEF

### “EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ARGININA NA VASODILATAÇÃO, PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO E DESEMPENHO MUSCULAR NO EXERCÍCIO RESISTIDO EM JOVENS”

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Senhor \_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar de forma voluntária nesta pesquisa que tem o objetivo de verificar efeitos da ingestão por quatro dias de suplemento alimentar à base de arginina em parâmetros vasculares e desempenho muscular no exercício rosca bíceps. Tais suplementos têm sido fornecidos no mercado sob nomes comerciais como “NO2, NOX ou NITRO” sob a expectativa de que venham promover aumento na produção natural de óxido nítrico (NO), substância vasodilatadora que proporcionaria assim, maior fluxo sanguíneo para os músculos exercitados, resultando em melhoria no desempenho e hipertrofia. Você receberá cápsulas contendo suplemento suficiente para quatro dias de ingestão. Em seguida, você será submetido a um exame não invasivo (no HUB) em equipamento de ultrassonografia que apresentará a imagem do diâmetro e fluxo sanguíneo de sua artéria braquial (braço direito) sob duas situações (repouso e pós-exercício rosca direta), assim avaliaremos se a suplementação causou alguma modificação nestes mecanismos hemodinâmicos. O desempenho muscular será observado pelo número máximo de repetições durante o exercício rosca direta e pelo lactato sanguíneo. O experimento será realizado duas vezes com intervalo de 2 semanas entre os dois dias de testes. Será coletada pequenas amostras do seu sangue no lóbulo da orelha e na veia do antebraço com equipamentos descartáveis, por pessoal capacitado na área da saúde. Nenhum dos procedimentos oferece risco à saúde, estudos relataram boa tolerância à suplementação com L-arginina, porém caso haja algum desconforto interrompa a ingestão e comunique aos pesquisadores. Sua identidade e demais dados pessoais serão mantidos em sigilo absoluto. Fazendo parte do grupo amostral deste estudo, você estará contribuindo significativamente para o aprofundamento científico na área da saúde e educação física.

A qualquer momento você poderá se retirar da pesquisa e no ato desse consentimento receberá cópia deste documento.

Obs.: colocamos-nos à disposição nos endereços citados para quaisquer dúvidas durante o curso do estudo.

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Cezimar Correia Borges – aluno do Programa de Pós-Graduação Educação Física da Universidade de Brasília ( FEF – UnB ).

Fone: (062) 3307-2251 (ramal 235) / \_\_\_\_ E-mail : cezimar@unb.br

Orientadora: Profa. Dra. Keila Elizabeth Fontana Fone: 3307-2251 (ramal 235)

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde- Fone: 3307- 3799

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Concordo com minha participação na pesquisa nos termos desse consentimento.

Participante (nome): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

## APÊNDICE II - ANAMNESE

	<b>Universidade de Brasília - DF / Faculdade de Educação Física</b>		
	<b>Programa de Pós-graduação - mestrado em Educação Física</b>		
	Pesquisadores: Dra Keila E. Fontana (orient.) , Cezimar C. Borges (mestrando)		
<b>FICHA DE CONTOLE</b>			
<b>DADOS INICIAIS</b>			
Nome			Data
Data nas.	tel:	e-mail	
Referência			

- 1) Possui diabetes? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 2) Há histórico de níveis elevados de colesterol ? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 3) Algum problema cardiaco? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 4) Parentes de 1º grau com problemas cardíacos ? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 5) Tem hipertensão? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 6) Quais são os valores de pressão arterial normalmente verificados? \_\_\_\_\_
- 7) Alguma doença infectocontagiosa nos últimos dias, meses? \_\_\_\_\_
- 8) Ingere regularmente café ou derivados? Detalhe a quantidade e frequência: \_\_\_\_\_
- 9) Faz uso de bebidas energéticas? Detalhar: \_\_\_\_\_
- 10) Tem hábito etilista e/ou de tabagismo? Detalhar: \_\_\_\_\_
- 11) Usa algum tipo de droga ilícita? ( ) Não ( ) Sim: \_\_\_\_\_
- 12) Faz uso de algum medicamento? Detalhar: \_\_\_\_\_
- 13) Usa ou já usou esteróides anabolizantes? Há quanto tempo? \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- 14) Usa ou já usou suplementos alimentares? Quais e detalhar o tempo de uso: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

ANTROPOMÉTRICOS			
Massa (kg)			
Estatura (cm)	Dobra Bic.		Dobra Subesc.
IMC	Dobra Tric.		Dobra Suprail.
SC (m2)			% Gord.

TESTE CARGA (1RM - ROSCA DIRETA)			
Aquec.(50%)	Kg - 1ª tent.		Kg - 2ª tentat.
Kg - 3ª tent.			Carga obtida 1RM

ATIVIDADE FÍSICA	
Atividade 1:	Freq. Semanal:
Atividade 2:	Freq. Semanal:
Duração:	Intensidade:
<b>Musculação</b> : tempo experiência (anos/meses):	
<b>Tipo treinamento:</b>	
<b>Vol. treinamento (ficha trein.reistido):</b>	

DADOS REPOUSO			
PA Sist.		PA Diast.	Freq. Card.



## APÊNDICE IV - FICHA CONTROLE TESTES EXPERIMENTAIS

	<b>Universidade de Brasília - DF / Faculdade de Educação Física</b>
	<b>Programa de Pós-graduação - mestrado em Educação Física</b>
	Pesquisadores: Dra Keila E. Fontana (orient.), Cezimar C. Borges (mestrando)

<b>FICHA DE CONTOLE</b>	
<b>DADOS</b>	
Nome	Data

<b>INTERVENÇÃO: 1ª ( ) / 2ª ( )</b>
-------------------------------------

<b>SUPLEMENTAÇÃO</b>	
Cor capsulas ( )Azul - ( )Vermelha	
Qtd ingerida	1º dia ( ), 2º dia ( ), 3º dia ( ) 4º dia ( )
Efeitos adversos relacionados com a suplementação:	

<b>ATIVIDADE FÍSICA SEMANAL</b>	
Atividade:	Freq. Semanal:
Duração:	Intensidade:
<b>Musculação</b> - Volume treino (via ficha trein.resist.) =	

<b>RECORDATÓRIO (24 h)</b>	
Ingestão bebida alcoólica ? ( )N ( )S - Tipo/Qtd / Qto tempo:	
Ingestão bebida energética ? ( )N ( )S - Tipo/Qtd / Qto tempo:	
Medicamentos ? ( )N ( )S - Tipo/Qtd / Qto tempo :	
Café ou derivados? ( )N ( )S - Tipo/Qtd / Qto tempo :	
Suplemento alimentar ? ( )N ( )S - Tipo/Qtd / Qto tempo :	
Última refeição (hora / tipo / qtd):	
última atividade física:	
Horas de sono noturno:	
Algum distúrbio na saúde? ( )N ( )S :	

<b>DADOS REPOUSO</b>			
PA Sist.	PA Diast.	Freq. Card.	
DILA (cm)	PSV (cm/s)	VTI:	Horário:
RI			

<b>PÓS-OCCLUSÃO</b>			
Freq.Card.	DILA (cm)	PSV (cm/s)	Horário:
PA	VTI	RTI	

<b>EXERCÍCIO ROSCA BÍCEPS</b>			
Carga(kg) teste-rosca		Carga (kg)-aquec.	
Nº rep.1ª ser.	Nº rep.2ª ser.	Nº rep.3ª ser.	
Vol. Total	Ind. Fadiga		

<b>DADOS PÓS-EXERCÍCIO</b>						
Tempo (min)	DILA	PSV	VTI	Horário	RI	PA (S / D)
1						
5						
10						

<b>Coletas sanguíneas</b>			
Lóbulo orelha	repouso		
	entre 2ª e 3ª série		
	3 m. pós-exerc.		
	6 m. pós-exerc.		
	9 m. pós-exerc.		
		Veia	10 min. pós-exerc.

APENDICE V - RESULTADOS INDIVIDUAIS, MEDIA E DESVIO PADRAO

Voluntário	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Média	DP	
Idade (anos)	18	29	26	25	23	22	28	25	24	19	23	26	21	29	25	24	24,2	3,18	
MCT (kg)	71	73	75	85	70	88	71	98	92	85,8	71,9	94,8	75,5	71,5	74	75	79,5	9,52	
Estatura (cm)	169	183	185	183	171	183	170	185	191	175	182	184	167	172	171	183	178,3	7,4	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,86	21,8	21,91	25,38	23,94	26,28	24,57	28,63	25,22	28,02	21,71	28	27,07	24,17	25,31	22,4	25,0	2,26	
Sup. corporal (m <sup>2</sup> )	1,81	1,94	1,98	2,07	1,81	2,1	1,82	2,2	2,2	2	1,92	2,1	1,84	1,84	1,86	1,96	2,0	0,135	
Gordura corporal (%)	12,5	15	16,5	17	18,3	19,4	18,6	20	19,6	18,5	14,5	11	12,2	11,4	13,2	12,2	15,6	3,22	
Exp. TR (anos)	1,5	2	1	1,16	1,33	3	2	4	5	4	5	6	1	2,5	3,5	1,5	2,8	1,621	
Freq. sem.	3	4	5	3	4	4	3	4	4	3	5	3	3	3	4	3	3,6	0,719	
Carga 1RM (kg)	32	36	38	28	42	36	38	40	42	28	42	36	32	36	42	36	36,5	4,648	
VT trein. resist./sem.	20543	21555	28123	31405	23764	38855	24462	29894	27556	28973	40268	25058	20123	19875	24873	23429	26797,9	5899	
FC rep. (bpm)	73	82	64	55	62	60	66	70	73	73	50	60	75	50	62	85	66,3	10,33	
FC pós-ocl. (bpm)	75	84	68	57	63	64	66	71	75	77	60	65	76	55	63	73	68,3	8,021	
FC 1' rec (bpm)	91	121	100	64	76	74	69	70	105	97	69	79	77	57	70	105	82,8	18,09	
FC 5' rec (bpm)	89	99	70	62	80	70	70	69	85	88	65	72	75	55	67	90	75,4	11,95	
FC 10' rec (bpm)	83	95	70	58	67	67	62	65	85	75	58	64	79	55	62	90	70,9	12,2	
PAS rep (mmHg)	120	120	102	122	140	96	122	110	120	132	136	118	136	122	130	120	121,6	11,92	
PAS 1' rec	122	158	130	120	128	126	132	136	130	132	140	140	134	140	128	124	132,5	9,194	
PAS 5' rec	112	134	110	118	126	102	108	112	110	142	120	124	118	124	124	120	119,0	10,17	
PAS 10' rec	112	148	108	108	130	102	102	108	108	138	128	120	118	130	128	110	118,6	13,66	
PAD rep	80	82	62	80	80	70	82	82	84	76	80	82	80	70	90	78	78,6	6,561	
PAD 1' rec	118	148	110	118	144	110	132	128	120	152	142	148	138	140	128	124	131,3	13,78	
PAD 5' rec	68	82	70	78	70	72	82	86	78	72	88	86	90	70	78	80	78,1	7,173	
PAD 10' rec	84	80	68	82	84	72	84	80	72	78	88	88	88	90	84	80	81,4	6,355	
Diam.art. rep. (cm)	0,355	0,42	0,36	0,385	0,37	0,285	0,365	0,38	0,35	0,35	0,37	0,425	0,35	0,355	0,39	0,395	0,4	0,033	
Diam.art. pós-ocl (cm)	0,36	0,425	0,41	0,39	0,4	0,335	0,37	0,38	0,39	0,36	0,38	0,43	0,405	0,38	0,41	0,405	0,4	0,025	
Diam.1' rec (cm)	0,395	0,47	0,43	0,445	0,41	0,355	0,415	0,455	0,475	0,435	0,45	0,465	0,425	0,385	0,47	0,47	0,4	0,035	
Diam.5' rec (cm)	0,424	0,47	0,38	0,425	0,4	0,37	0,39	0,445	0,44	0,415	0,42	0,48	0,4	0,41	0,46	0,47	0,4	0,033	
Diam.art.10' (cm)	0,405	0,445	0,375	0,43	0,395	0,33	0,395	0,425	0,415	0,385	0,42	0,475	0,425	0,37	0,43	0,415	0,4	0,034	
Ri vasc. rep.	0,81	1,2	0,82	1,42	0,8	1,13	1,18	0,84	0,86	0,81	1,32	1,32	1	1,32	0,83	1,28	1,1	0,233	
Ri vasc. ocl.	1,21	1,25	0,87	1,38	0,92	1,23	1,23	1,23	1,17	1,1	1,19	1,55	1,09	1,21	0,94	1,17	1,2	0,169	
Ri vasc. 1' rec	0,65	0,63	0,79	0,68	0,72	0,74	0,72	0,64	0,64	0,71	0,69	0,75	0,78	0,8	0,68	0,8	0,7	0,059	
Ri vasc. 5' rec.	0,69	0,82	0,88	0,79	0,86	0,78	0,89	0,74	0,7	0,72	0,79	0,77	0,79	0,89	0,66	0,87	0,8	0,074	
Ri vasc. 10' rec.	0,74	1,21	0,89	1,24	1,28	0,9	1,19	0,79	0,73	0,76	0,85	0,76	0,82	0,89	0,72	0,87	0,9	0,197	
PSV rep. (cm/s)	70,2	78,2	68,2	52,1	117	28,5	57,1	67,2	65,2	107	74	74	74	71,2	65,2	77,2	64,2	71,0	20,02
PSV ocl. (cm/s)	76,2	72,2	84,2	74,2	94	62,2	53,1	68,2	72,2	100	103	74	88,2	92,2	86,2	81,2	80,1	13,62	
PSV 1' rec (cm/s)	136	130	117	120	115	182	82,2	102	122	155	124	153	156	124	155	73,2	127,9	28,34	
PSV 5' rec (cm/s)	76,4	114	84	84,2	127	100	61,2	78,5	105	93,1	103	136	126	117	105	70,2	98,8	21,89	

DADOS INICIAIS

PLACERBO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Média	DP
<b>Voluntário</b>																		
PSV 10' rec (cm/s)	81,2	84,2	82	66,2	90,2	120	41,1	80,2	92	88,3	98	110	98	104	97,9	55,1	86,8	19,96
IFS rep (L/min/m <sup>2</sup> )	0,23	0,33	0,21	0,18	0,42	0,52	0,2	0,21	0,17	0,31	0,25	0,29	0,22	0,21	0,3	0,25	0,3	0,093
IFS ocl. (L/min/m <sup>2</sup> )	0,26	0,32	0,34	0,26	0,39	0,16	0,19	0,21	0,23	0,3	0,36	0,3	0,37	0,34	0,37	0,32	0,3	0,07
IFS 1' rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,55	0,7	0,51	0,54	0,5	0,51	0,37	0,45	0,59	0,69	0,62	0,71	0,72	0,47	0,87	0,39	0,6	0,136
IFS 5' rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,36	0,61	0,19	0,35	0,53	0,31	0,24	0,33	0,43	0,37	0,45	0,68	0,51	0,5	0,56	0,38	0,4	0,134
IFS 10' rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,35	0,4	0,27	0,28	0,36	0,29	0,17	0,31	0,34	0,31	0,42	0,54	0,45	0,36	0,46	0,23	0,3	0,093
VTI rep. (cm)	19	12	24	6	41	11	10	23	15	32	10	11	12	8	21	11	16,6	9,542
VTI ocl. (cm)	12	8	23	12	21	8	9	16	25	21	16	10	15	17	18	11	15,1	5,439
VTI 1' rec (cm)	48	41	46	59	40	67	26	47	44	47	53	61	35	52	70	21	47,3	13,38
VTI 5' rec (cm)	24	29	22	31	33	40	18	30	36	28	33	49	30	33	47	19	31,4	8,77
VTI 10' rec (cm)	24	15	22	19	16	29	9	30	30	27	30	40	29	25	34	15	24,6	8,156
Nº rep. 1ª série	18	12	14	13	15	12	15	13	12	14	15	14	14	15	14	12	13,8	1,83
Nº rep. 2ª série	10	11	10	9	8	10	11	10	13	11	11	10	8	7	10	11	10,0	2,19
Nº rep. 3ª série	10	9	8	7	6	7	7	9	9	7	10	8	9	8	9	8	8,2	1,94
TF (%)	33,33	30,76	41,17	38,46	46,15	58,33	47,16	38,53	45,86	39,41	38,78	46,15	38,76	39,45	40,05	38,56	41,4	9,96
Lac. pré-ex. (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,7	2,07	3,36	2,07	2,45	2,48	2,74	2,6	0,338
Lac. int.ex. (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,31	5,22	5,1	4,55	5,42	4,78	4,53	5,0	1,009
Lac. 3' rec (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,56	7,38	4,38	5,67	5,94	6,12	6,68	6,2	1,018
Lac 6' rec (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,81	7,56	5,28	5,16	7,51	6,19	5,02	6,2	1,09
Lac 9' rec (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,93	6,27	5,55	4,77	6,81	5,21	5,65	5,9	0,81
NO2 (µM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29,39	22,11	21,06	27,57	21,71	25,14	24,32	24,5	3,13
FC rep. (bpm)	81	70	75	50	59	68	67	64	74	71	57	70	71	50	53	85	66,6	10,42
FC pós-ocl. (bpm)	85	70	78	55	65	73	65	69	71	73	59	69	80	55	62	73	68,9	8,5
FC 1' rec (bpm)	105	119	110	60	67	80	76	68	91	88	76	96	94	57	64	105	84,8	19,11
FC 5' rec (bpm)	93	90	96	53	67	63	71	68	82	84	60	88	84	55	61	90	75,3	14,54
FC 10' rec (bpm)	97	84	93	56	61	64	68	65	78	74	59	83	76	55	64	90	72,9	13,48
PAS rep. (mmHg)	114	120	118	118	120	110	112	118	118	128	134	138	120	122	130	120	121,3	7,655
PAS 1' rec (mmHg)	122	158	130	120	128	126	132	136	130	132	140	140	134	140	128	124	132,5	9,194
PAS 5' rec (mmHg)	120	124	126	108	118	102	105	120	118	128	120	128	120	124	124	120	119,1	7,741
PAS 10' rec (mmHg)	118	122	120	110	112	96	116	108	120	138	122	124	118	130	128	110	118,3	9,903
PAD rep (mmHg)	86	80	78	82	76	78	90	78	84	68	88	90	92	90	84	80	82,8	6,486
PAD 1' rec (mmHg)	84	78	81	82	68	76	80	92	82	62	82	78	72	70	74	80	77,6	7,164
PAD 5' rec (mmHg)	84	78	80	82	78	80	78	84	84	68	88	78	88	70	78	80	79,9	5,439
PAD 10' rec (mmHg)	86	80	78	82	76	78	90	78	84	68	88	90	92	90	84	80	82,8	6,486
Diam.art. rep. (cm)	0,355	0,39	0,34	0,375	0,37	0,305	0,375	0,375	0,33	0,37	0,36	0,42	0,355	0,355	0,36	0,395	0,4	0,027
Diam.art. ocl. (cm)	0,38	0,42	0,35	0,405	0,395	0,325	0,39	0,38	0,385	0,38	0,37	0,445	0,39	0,38	0,4	0,405	0,4	0,027
Diam.art. 1' rec (cm)	0,415	0,52	0,41	0,455	0,445	0,39	0,435	0,475	0,455	0,43	0,45	0,48	0,44	0,385	0,49	0,47	0,4	0,036
Diam.art. 5' rec (cm)	0,41	0,515	0,415	0,44	0,395	0,36	0,41	0,42	0,435	0,425	0,38	0,465	0,405	0,41	0,47	0,47	0,4	0,039
Diam.art.10' (cm)	0,385	0,5	0,395	0,42	0,4	0,405	0,395	0,415	0,415	0,37	0,7	0,49	0,355	0,37	0,44	0,415	0,4	0,082

**PLACÉBO**

**ARGININA**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Média	DP
<b>Voluntário</b>																		
RI vascular rep.	1,16	1,37	0,86	1,22	0,74	1,13	1	1,1	0,83	0,89	1,28	1,33	0,82	1,32	1,17	1,28	1,1	0,209
RI vascular ocl.	1,19	1,27	1,16	0,88	1	1,17	1,23	1,21	0,9	0,87	1,28	1,39	0,92	1,21	1	1,17	1,1	0,163
RI vascular 1° rec	0,71	0,78	0,66	0,71	0,81	0,7	0,7	0,57	0,62	0,7	0,8	0,71	0,68	0,8	0,55	0,8	0,7	0,08
RI vascular 5° rec.	0,74	0,7	0,79	0,79	0,78	0,86	0,8	0,76	0,72	0,74	0,86	0,74	0,74	0,89	0,68	0,87	0,8	0,063
RI vascular 10° rec.	0,88	0,82	0,79	0,87	1,21	1,21	0,89	1,2	0,77	0,8	1,09	0,85	0,84	0,89	0,72	0,87	0,9	0,163
PSV rep. (cm/s)	64,2	60,2	85,2	67,7	74	68,2	47,1	68,5	76,2	90,2	92	80,2	96,5	65,2	70	64,2	73,1	13,04
PSV ocl. (cm/s)	72,2	75,2	91,9	85,2	76,4	87,2	53,1	93,6	84,2	103	108	92	91,5	92,2	80,2	81,2	85,4	12,93
PSV 1° rec (cm/s)	112	142	117	112	100	117	88,2	127	149	135	112	182	169	124	144	73,2	125,2	28,06
PSV 5° rec (cm/s)	91	110	112	90,2	88	87,7	61,2	70,2	115	129	114	144	93	117	136	70,2	101,8	24,19
PSV 10° rec (cm/s)	103	85,2	88,6	76,4	90,7	60,2	57,1	66,8	78,5	102	110	118	88,3	104	116	55,1	87,5	20,56
IFS rep. (L/min/m <sup>2</sup> )	0,21	0,22	0,23	0,22	0,26	0,14	0,17	0,2	0,18	0,29	0,29	0,31	0,31	0,21	0,23	0,24	0,2	0,05
IFS ocl. (L/min/m <sup>2</sup> )	0,27	0,32	0,27	0,32	0,31	0,21	0,21	0,29	0,27	0,35	0,36	0,39	0,36	0,34	0,32	0,32	0,3	0,051
IFS 1° rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,5	0,93	0,47	0,53	0,51	0,4	0,43	0,61	0,66	0,58	0,56	0,91	0,84	0,47	0,88	0,39	0,6	0,186
IFS 5° rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,4	0,71	0,46	0,4	0,36	0,25	0,27	0,26	0,46	0,54	0,4	0,67	0,39	0,5	0,76	0,37	0,5	0,154
IFS 10° rec (L/min/m <sup>2</sup> )	0,4	0,52	0,33	0,31	0,38	0,22	0,23	0,24	0,29	0,33	0,37	0,61	0,28	0,36	0,57	0,23	0,4	0,12
VTI rep. (cm)	13	6	25	17	29	12	10	18	23	20	21	30	29	8	12	11	17,8	7,861
VTI ocl. (cm)	10	9	17	28	21	10	8	22	21	29	14	32	21	17	15	11	17,8	7,503
VTI 1° rec (cm)	31	32	35	62	28	48	37	65	55	46	43	68	61	52	81	21	47,8	16,73
VTI 5° rec (cm)	24	65	31	34	26	29	18	25	38	39	33	53	26	33	65	19	34,9	14,46
VTI 10 min rec (cm)	21	22	22	23	23	16	16	17	23	25	28	36	22	25	42	15	23,5	7,137
N° rep. 1ª série	15	13	17	14	13	13	15	14	15	17	14	13	14	13	14	13	14,2	2,13
N° rep. 2ª série	13	11	11	10	8	7	10	11	10	11	10	9	8	10	11	10	10,0	0,89
N° rep. 3ª série	10	9	10	7	7	6	6	8	7	8	9	8	9	10	8	9	8,3	1,36
TF (%)	44,44	33,33	42,85	46,15	33,33	46,15	39,76	41,17	38,46	46,15	44,33	39,41	38,78	40,15	38,76	42,85	41,0	6,09
Lac. pré-ex. (mMol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,53	3,18	3,33	1,94	2,14	2,06	2,47	2,4	0,662
Lac. int.ex. (mMol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,57	5,64	4,47	4,89	5,23	4,57	4,14	4,6	0,688
Lac 3° rec (mMol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,15	6,72	4,44	5,68	5,38	6,1	5,97	5,8	0,722
Lac. 6° rec (mMol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,73	8,34	5,16	5,52	6,96	6,21	5,38	6,2	1,125
Lac. 9° rec (mMol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,39	6,66	4,77	4,51	6,62	5,18	5,48	5,5	0,839
NO2 (µM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,48	29,76	21,12	31,27	22,01	25,24	25,83	25,5	3,809

#### ARGININA