

SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA POTENCIALIZA A HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO EM MULHERES IDOSAS

L-ARGININE SUPPLEMENTATION IMPROVES POST-EXERCISE HYPOTENSION IN ELDERLY WOMEN

LA SUPLEMENTACIÓN DE L-ARGININA POTENCIALIZA LA HIPOTENSIÓN POST EJERCICIO EN MUJERES DE LA TERCERA EDAD



ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE
ARTÍCULO ORIGINAL

Juliano Casonatto¹
(Profissional de Educação Física)
Daniele Mantovani Zago¹
(Profissional de Educação Física)
Daniel Massaharu Enokida¹
(Nutricionista)
Kamila Grandolfi¹
(Profissional de Educação Física)
Andreo Fernando Aguiar²
(Professor Esportivo)

1. Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Grupo de Estudo e Pesquisa em Fisiologia e Atividade Física (GEPEFAF), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Londrina, PR, Brasil.
2. Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Londrina, PR, Brasil.

Correspondência:

Juliano Casonatto
Rua Vereador Manoel de Oliveira Branco, 91, Vila Rica. Londrina, PR, Brasil. 86025-170.
juliano2608@hotmail.com.br

RESUMO

Introdução: A suplementação de L-arginina aumenta os níveis plasmáticos dos metabólitos de óxido nítrico, um importante mediador da dilatação periférica. Dessa forma, é possível que a suplementação de L-arginina maximize a duração e a magnitude dos efeitos hipotensores pós-exercício. **Objetivos:** O presente estudo investigou os efeitos da suplementação de L-arginina na hipotensão pós-exercício, área da artéria femoral e variabilidade da frequência cardíaca em mulheres idosas. **Métodos:** Vinte participantes, adultas, pré-hipertensas e hipertensas foram divididas (de modo aleatório e equilibrado) em dois grupos (placebo e L-arginina). As participantes ingeriram oito gramas de substância inerte (grupo placebo) ou oito gramas de L-arginina (grupo L-arginina), dissolvido em água, 90 min antes da realização da sessão experimental. A sessão experimental consistia em um teste de força isocinética máxima. A pressão arterial foi aferida utilizando um dispositivo oscilométrico (Omron MX3 Plus, Bannockburn, EUA) a cada 10 minutos, durante 60 minutos, após o término da sessão experimental. Foram analisadas ainda a variabilidade da frequência cardíaca e a área da artéria femoral (ultrassom). Os dados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) e seus respectivos pressupostos. **Resultados:** A suplementação de L-arginina associada ao exercício promoveu redução significativa da pressão arterial sistólica [placebo vs. L-arginina] ($p < 0,05$) no intervalo de “meia-vida” (90 minutos após a suplementação) (141 ± 12 vs. 130 ± 11 mmHg) e aos 40 min. (146 ± 13 vs. 127 ± 13 mmHg), 50 min. (145 ± 20 vs. 127 ± 15 mmHg) e 60 min. (147 ± 19 vs. 129 ± 14 mmHg) pós-exercício. Não foram identificadas diferenças significativas na área da artéria femoral e na variabilidade da frequência cardíaca. **Conclusão:** A suplementação aguda de L-arginina pode potencializar os efeitos hipotensores pós-exercício em mulheres idosas. Além disso, a suplementação de L-arginina aguda não está associada às respostas de variabilidade da frequência cardíaca ou da área da artéria femoral. **Nível de evidência I; Ensaio clínico randomizado.**

Descritores: Pressão arterial; Vasodilatação; Arginina.

ABSTRACT

Introduction: L-Arginine supplementation increases plasma levels of nitric oxide (NO) metabolites, an important mediator of peripheral dilatation. Therefore, L-Arginine supplementation can improve the duration and magnitude of post-exercise hypotension. **Objectives:** This study investigated the effects of L-Arginine supplementation on post-exercise hypotension, femoral artery area and heart rate variability in elderly women. **Methods:** Twenty prehypertensive and hypertensive adult female participants were divided (in a random and balanced manner) into two groups (placebo and L-arginine). The participants ingested eight grams of inert substance (placebo group) or eight grams of L-Arginine (L-arginine group), dissolved in water, 90 min prior to the experimental session. The experimental session consisted of an isokinetic maximal strength test. Blood pressure was measured using an oscillometric device (Omron MX3 Plus, Bannockburn, US) every 10 minutes for 60 minutes after the experimental session. Femoral artery area (ultrasound) and heart rate variability were also analyzed. Data underwent repeated measures (ANOVA) analysis and respective assumptions. **Results:** L-Arginine supplementation associated with exercise produced a significant decrease in systolic blood pressure [placebo vs L-Arginine] ($p < 0.05$) at the “half-life” time point (90 minutes after supplementation) (141 ± 12 vs 130 ± 11 mmHg) and 40 min. (146 ± 13 vs 127 ± 13 mmHg), 50 min. (145 ± 20 vs 127 ± 15 mmHg) and 60 min. (147 ± 19 vs 129 ± 14 mmHg) post-exercise. No significant differences were identified in femoral artery area and heart rate variability. **Conclusion:** Acute L-Arginine supplementation can increase post-exercise hypotension effects in elderly women. Additionally, acute L-Arginine supplementation is not related to either femoral artery area or heart rate variability responses. **Level of evidence I; Randomized clinical trial.**

Keywords: Arterial pressure; Vasodilation; Arginine.

RESUMEN

Introducción: La suplementación de L-arginina aumenta los niveles plasmáticos de los metabólitos de óxido nítrico, un importante mediador de la dilatación periférica. De esa forma, es posible que la suplementación de L-arginina maximice la duración y la magnitud de los efectos hipotensores post ejercicio. **Objetivos:** El presente estudio investigó los efectos de la suplementación de L-arginina en la hipotensión post ejercicio, área de la arteria femoral y variabilidad de la frecuencia cardíaca en mujeres de la tercera edad. **Métodos:** Veinte participantes, adultas, pre hipertensas e hipertensas fueron divididas (de modo aleatorio y equilibrado) en dos grupos (placebo y L-arginina). Las participantes ingirieron ocho gramos de sustancia inerte (grupo placebo) u ocho gramos de L-arginina (grupo L-arginina), disuelta en agua, 90 minutos antes de la realización de la sesión experimental. La sesión experimental consistía en un test de fuerza isocinética máxima. La presión arterial fue medida utilizando un dispositivo oscilométrico (Omron MX3 Plus, Bannockburn, EE.UU.) a cada 10



minutos, durante 60 minutos, después del término de la sesión experimental. Fueron analizadas además la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el área de la arteria femoral (ultrasonido). Los datos fueron sometidos a análisis de variancia para medidas repetidas (ANOVA) y sus respectivas premisas. Resultados: La suplementación de L-arginina asociada al ejercicio promovió reducción significativa de la presión arterial sistólica [placebo vs. L-arginina] ($p < 0,05$) en el intervalo de "media vida" (90 minutos después de la suplementación) (141 ± 12 vs. 130 ± 11 mmHg) y a los 40 min. (146 ± 13 vs. 127 ± 13 mmHg), 50 min. (145 ± 20 vs. 127 ± 15 mmHg) y 60 min. (147 ± 19 vs. 129 ± 14 mmHg) post ejercicio. No fueron identificadas diferencias significativas en el área de la arteria femoral ni en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Conclusión: La suplementación aguda de L-arginina puede potencializar los efectos hipotensores post ejercicio en mujeres de la tercera edad. Además, la suplementación de L-arginina aguda no está asociada a las respuestas de variabilidad de la frecuencia cardíaca o del área de la arteria femoral. **Nivel de evidencia I; Ensayo clínico aleatorizado.**

Descriptor: Presión arterial; Vasodilatación; Arginina.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220192504182865>

Artigo recebido em 18/07/2017 aprovado em 29/03/2019

INTRODUÇÃO

A melhoria das condições sociais somada aos avanços científicos e tecnológicos evidenciados no último século, permitiu melhoria significativa nas condições de saúde geral da população. Consequentemente, tem sido verificado um aumento expressivo da expectativa de vida e um aumento da população idosa. Nesse cenário, as doenças infectocontagiosas, que eram responsáveis por altos índices de mortalidade, deixaram de ser prevalente¹. Por outro lado, em função do estilo de vida característico da sociedade moderna atual, verifica-se um aumento significativo na prevalência e na incidência de doenças de caráter crônico-degenerativo. Dentre as doenças crônico-degenerativas, destaca-se a hipertensão arterial sistêmica e consequentemente as doenças cardiovasculares².

Um importante recurso não farmacológico voltado à manutenção dos valores pressóricos é a prática de atividade física. Diversos estudos demonstram que a prática regular de exercícios promove redução da pressão arterial (PA) de maneira crônica, por meio do exercício aeróbio³ ou resistido³. Além disso, existe ainda um fenômeno de redução aguda, que ocorre nos minutos ou horas subsequentes à prática, pelo efeito denominado hipotensão pós-exercício (HPE), identificados tanto em indivíduos normotensos⁴ como nos hipertensos⁵.

Diferentes mecanismos reguladores podem estar relacionados às alterações na PA. De forma geral, alterações na contratilidade cardíaca, densidade dos microvasos, volume sanguíneo arterial e venoso, espessura e morfologia do coração podem modular a PA. A atuação do sistema nervoso autônomo também desempenha um importante papel no controle cardiovascular, atuando na frequência cardíaca, PA, resistência vascular periférica e consequentemente no débito cardíaco⁶.

Outro processo importante que deve ser considerado em relação a PA é a síntese de óxido nítrico [do inglês: *Nitric Oxide* (NO)]. O NO desempenha um importante papel no aumento do fluxo sanguíneo, na vasodilatação e na perfusão sanguínea⁷, podendo ser produzido no organismo dos mamíferos ou ainda, com o uso de substratos endógenos como a L-Arginina (ARG) e L-Citrulina. Estudos demonstram que durante o processo de envelhecimento há uma diminuição da produção de NO e do aminoácido essencial ARG⁸, e que esta diminuição apresenta relação intrínseca com intolerância ao exercício físico e o aparecimento de fatores de risco cardiovascular⁹. Tendo em vista a importância do NO como vasodilatador, diversas terapias farmacológicas e nutricionais relacionadas ao mesmo emergiram nos últimos anos¹⁰.

Uma vez que a ARG é o principal substrato endógeno relacionado à síntese de NO¹¹, a suplementação desse aminoácido pode desempenhar papel vasodilatador importante, maximizando o efeito hipotensivo pós-exercício já conhecido, se configurando em mais uma importante ferramenta para o tratamento e prevenção da hipertensão arterial. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi verificar o impacto de uma única sessão de exercício físico associado à suplementação de ARG sobre a PA, a área da artéria femoral e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em mulheres idosas.

MÉTODOS

Participantes

Após o cálculo de tamanho da amostra (ver análise estatística), 20 mulheres idosas fisicamente ativas (65-80 anos), que voluntariamente participavam de projetos de extensão (atividades físicas gerais [exercícios funcionais e alongamentos] oferecidas à comunidade), foram convidadas a compor a presente casuística. Os critérios para inclusão na amostra foram: (1) não ser etilista ou tabagista, (2) não apresentar histórico de disfunções musculoesqueléticas, (3) não fazer uso de medicamentos que potencializem ou bloqueiem a ação muscular, (4) não fazer uso de medicamentos que aumentem o fluxo sanguíneo para o coração, (5) não ter realizado qualquer tipo de cirurgia há pelo menos seis meses, (6) não fazer uso de suplementos ergogênicos há pelo menos seis meses, (7) não ter apresentado qualquer doença ou complicação cardíaca nos últimos três anos, e (8) ter uma aprovação médica para a prática de exercício físico. Todos os participantes foram previamente informados sobre os objetivos da pesquisa e procedimentos realizados, e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Conselho de Revisão da Universidade (protocolo nº. 28443714.0.0000.0108). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque de 1964.

Delineamento Experimental

O presente estudo empregou um delineamento experimental aleatório, duplo-cego, com grupo placebo. Inicialmente todos os sujeitos foram submetidos a uma sessão de familiarização ao teste de força isocinética do músculo quadríceps para receber instruções sobre a técnica de execução dos exercícios bem como dos instrumentos utilizados nos testes. Este procedimento foi adotado para evitar potenciais efeitos de aprendizado e garantir a confiabilidade dos dados. Em seguida, os participantes foram equiparados em relação ao desempenho físico, e aleatoriamente divididos (por meio de uma tabela de números aleatórios - <https://www.random.org/>) em dois grupos ($N = 10$ /grupo): Placebo (PLA) e ARG (ARG). Os grupos foram submetidos ao exame de ultrassonografia com *Doppler* da artéria femoral (realizado por médico especializado), em três momentos: antes da suplementação de ARG (momento 10 minutos [min.]), após a suplementação de ARG (momento 80 min.), e imediatamente após a realização do teste de força isocinética do músculo quadríceps. Inicialmente, os participantes foram orientados a permanecer em repouso por um período de 30 min., em seguida, foram suplementados com ARG ou placebo (8g em dose única) e mantidos em repouso por um período de 80 min., antes de realizar o exame de ultrassonografia e o teste de força isocinética. A VFC foi continuamente monitorada. A PA foi monitorada em intervalos de 10 min sendo antes (10, 20 e 30 min.) e após (40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 min.) a suplementação.

Protocolo de Familiarização

Para evitar potenciais efeitos de aprendizado e garantir a confiabilidade dos protocolos de testes, todas as participantes foram submetidas a

uma sessão de familiarização, para receber instruções sobre a técnica de execução dos exercícios e dos instrumentos utilizados no teste de força isocinética. O treino de familiarização foi realizado com duas sessões, separadas por no mínimo 48 horas. Este delineamento foi empregado para minimizar os efeitos da fadiga prévia nos testes de força e garantir o máximo esforço em cada teste. Cada teste foi executado três vezes durante a fase de familiarização. Um período de recuperação de 10 min foi permitido entre os testes. Durante todos os testes os sujeitos foram continuamente monitorados e encorajados verbalmente pelos avaliadores.

Antropometria

Os dados antropométricos foram coletados antes da sessão experimental. A massa corporal foi avaliada com uma balança eletrônica (Plenna Acqua – São Paulo - Brasil) com precisão de 100 g e capacidade máxima de 180 kg. A estatura foi aferida por meio de um estadiômetro portátil de madeira.

Suplementação de L-Arginina

Os sujeitos foram suplementados com ARG (Sigma Aldrich®) ou placebo (substância inerte), em idêntico formato. A ARG foi administrada após 30 min. de repouso, na dose única de 8 g, em uma solução contendo 300 ml de H₂O. Os testes motores foram iniciados 90 min. após a ingestão dos suplementos (chamado aqui de “meia-vida”), considerando as propriedades farmacocinéticas da ARG.

Medida do Fluxo Sanguíneo

Todos os participantes foram submetidos ao exame de ultrassonografia com *Doppler* (System Five; GE Medical Systems), realizado por médico especializado para medida da área da artéria femoral. Para tanto, imagens longitudinais da artéria femoral foram obtidas mediante uma sonda de ultra-som *Doppler* de pulso matriz linear (10-MHz), posicionada sobre a superfície da pele, 2 a 3 cm proximal à bifurcação da artéria femoral para os segmentos superficial e profundo.

Força Isocinética

Decorridos 80 min da suplementação, todos os participantes foram submetidos a avaliação isocinética dos músculos extensores e flexores de joelho do membro dominante, em um dinamômetro isocinético (Biodex Medical Systems – 3 Isokinetic Dynamometer, Long Island, NY). Para tanto, os participantes foram posicionados no equipamento de acordo com as recomendações sugeridas pelo fabricante e foram orientados a realizar três séries de 10 repetições a uma velocidade de 60°/s (1,05 rad.s⁻¹), com intervalo de recuperação de 1 min. entre as séries. O ângulo de movimento foi de 90° até a máxima extensão possível. O teste foi realizado após um aquecimento específico, consistindo de uma série de oito repetições a uma velocidade de 60°/s, na qual os participantes foram orientados a não realizar esforço máximo. O eixo de rotação do dinamômetro foi alinhado com o epicôndilo femoral e a carga de resistência foi alocada a aproximadamente dois centímetros acima do maléolo interno. Os possíveis erros induzidos no torque pela força da gravidade foram corrigidos com base no peso do membro inferior a 0°/s e calculados pelo próprio *software* do equipamento. Durante o teste, os sujeitos foram continuamente monitorados e encorajados verbalmente pelos avaliadores, não havendo qualquer *feedback* visual.

Medidas da Pressão Arterial

A PA de repouso foi aferida (a cada 10 min) por técnico especializado utilizando monitor automático (Omron MX3 Plus, Bannockburn, EUA) previamente validado¹². Os sujeitos adotaram a posição sentada e a aferição foi realizada no braço esquerdo, seguindo as recomendações da *American Heart Association*¹³.

Medidas da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC foi monitorada durante toda a sessão experimental com um monitor de frequência cardíaca (Polar - RS800CX, Kempele, Finlândia) previamente validado¹⁴. Os intervalos R-R gravados no equipamento foram transferidos para um computador utilizando o *software* *Polar Precision Performance* (release 3.00, Kempele, Finlândia). A transformação de Fourier foi utilizada para quantificar as bandas de baixa (LF) e de alta

frequência (HR), de acordo com as recomendações da Força Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Eletrofisiologia¹⁵. Além disso, a análise no domínio do tempo foi obtida pelos índices RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre R-R adjacentes) e pNN50 (porcentagem de intervalos RR normais adjacentes com diferença de duração maior que 50ms). A análise das variáveis relacionadas ao domínio do tempo e da frequência foi realizada em janelas de dez minutos com a utilização do *software* Kubios HRV. Os valores relativos aos momentos “pré”, “meia-vida” e “pós” foram obtidos pela média dos momentos [10 e 20 min.]; [30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 e 120 min.]; [130, 140, 150, 160, 170 e 180 min.], respectivamente.

Controle Alimentar

Os participantes foram orientados a manter suas atividades diárias habituais e dieta, bem como a abster-se de qualquer atividade extenuante e evitar o consumo de alimentos ricos em [NO₂-] e [NO₃-] por um período de três dias antes de cada visita. Uma lista descrevendo os alimentos que deveriam ser evitados foi distribuída aos sujeitos para simplificar suas escolhas dietéticas para alimentos com baixo teor de NO₂- e NO₃-. Esta lista foi desenvolvida com base nas estimativas de NO₂- e NO₃- em itens alimentares, como proposto por Griesenbeck¹⁶. Os participantes também foram instruídos a relatar quaisquer eventos adversos dos suplementos sobre seu estado de saúde. Os participantes não relataram eventos adversos.

Tratamento estatístico

Assumindo desvio padrão de 5mmHg¹⁷ para PA sistólica, alfa de 5%, e poder estatístico 80% para detecção de uma diferença mínima de 7mmHg¹⁷, 7 participantes foram requeridos em cada grupo.

O teste *t* independente de *Student* foi aplicado para comparações entre os grupos na linha de base. O teste de esfericidade de *Mauchly's* foi aplicado para identificar a esfericidade dos dados. Em caso de violação do pressuposto de esfericidade foi aplicada a correção de *Greenhouse-Geisser*. Em seguida os dados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas, afim de estabelecer a comparação entre os diferentes grupos experimentais nos diferentes momentos de análise. O teste *post-hoc* *LSD* foi empregado para comparações múltiplas. Em todos os casos, foi considerado como nível de significância estatística o valor de $P < 0,05$. A dispersão está apresentada em erro-padrão. Os dados foram analisados no *software* SPSS 17.0.

RESULTADOS

Os dados relativos às características gerais dos sujeitos (idade, massa corporal, estatura, índice de massa corporal, frequência cardíaca, PA sistólica/diastólica e área da artéria femoral) são apresentados na Tabela 1. Não houve diferenças significativas ($P > 0,05$) na linha de base entre os sujeitos alocados nos grupos PLA e ARG em nenhuma das variáveis analisadas.

Os valores de PA sistólica foram significativamente diferentes entre os grupos (PLA vs ARG) nos momentos “meia-vida” [90 min após a suplementação] (141±12 vs 130±11mmHg) e aos 40 min. (146±13 vs 127±13mmHg), 50 min. (145±20 vs 127±15mmHg) e 60 min. (147±19 vs 129±14mmHg) pós-exercício. A PA sistólica se manteve mais elevada nos momentos 10, 20, 30 e 40 min. pós-exercício no PLA e aos 10 e 20 min. no ARG em relação aos valores de repouso. Não houve diferenças para a PA diastólica (Figura 1).

Tabela 1. Características gerais da amostra.

	ARG (N = 10)	PLA (N = 10)	P
Idade (anos)	70,6 ± 2,2	72,5 ± 1,6	0,709
Massa corporal (kg)	62,9 ± 3,3	60,4 ± 2,1	0,538
Estatura (cm)	153,2 ± 2,3	152,2 ± 1,1	0,699
IMC (kg.m ²)	27,1 ± 1,0	26,1 ± 0,7	0,620
FC (bpm)	76,5 ± 3,5	70,3 ± 2,8	0,287
PA Sistólica (mmHg)	121,5 ± 6,0	124,3 ± 5,5	0,123
PA Diastólica (mmHg)	73,8,1 ± 1,7	75,8 ± 2,9	0,793
Área da artéria femoral (cm ²)	0,45 ± 0,03	0,41 ± 0,02	0,327

ARG= Grupo L-Arginina; PLA= Grupo placebo; IMC= Índice de massa corporal; FC= Frequência cardíaca; PA= Pressão arterial.

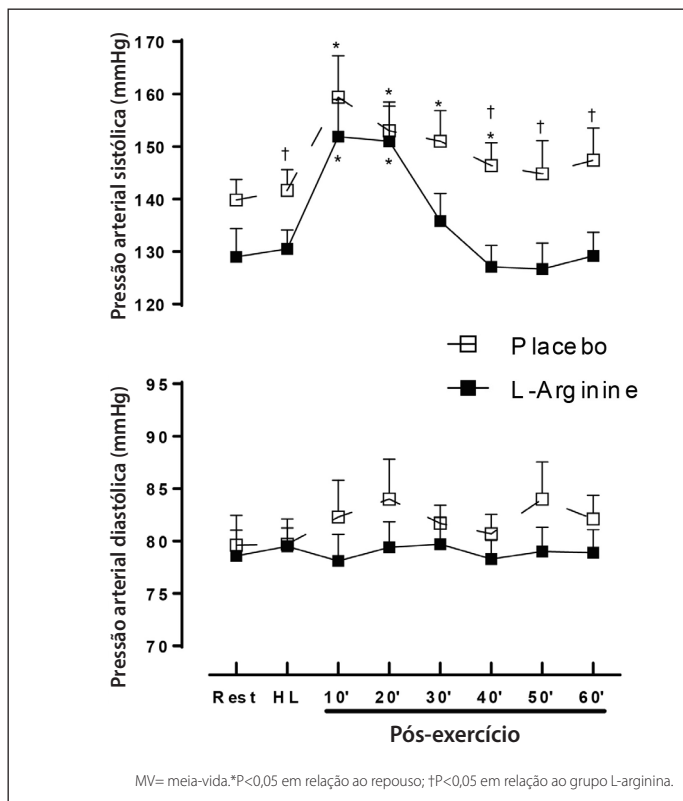


Figura 1. Comportamento da pressão arterial em ambas condições experimentais.

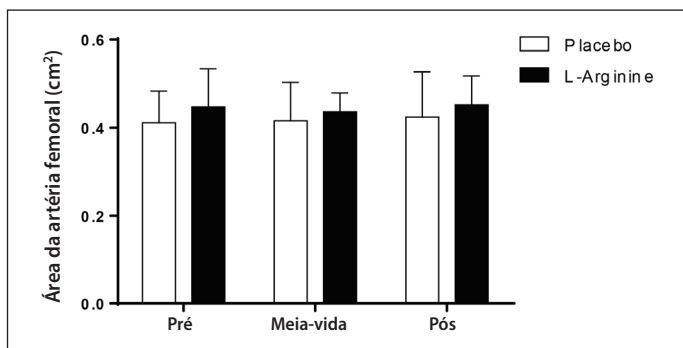


Figura 2. Área da artéria femoral nos momentos "pré", "meia-vida" e "pós".

A Figura 2 apresenta os dados relativos à área da artéria femoral nos momentos "pré", "meia-vida" (90 min após a suplementação) e "pós". Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre PLA e ARG em nenhum dos momentos.

As Figuras 3 e 4 apresentam os indicadores de VFC do domínio do tempo (Figura 3) e da frequência (Figura 4). Em todos os indicadores analisados (RMSSD, pNN50, LF, HF e LF/HF) não foram identificadas diferenças significativas (tempo ou interação) entre PLA e ARG nos momentos "pré", "meia-vida" e "pós".

DISCUSSÃO

Para o melhor de nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo aleatório, duplo-cego, placebo-controlado que examinou os efeitos agudos da suplementação oral de ARG na função endotelial sobre as respostas pressóricas e autonômicas pós-exercício. Nesse sentido, vale ressaltar que a HPE é considerada um importante fenômeno fisiológico¹⁸, podendo desempenhar um papel maior no manejo da hipertensão arterial, uma vez que estudos prévios têm demonstrado que a magnitude da HPE seguida de somente uma única sessão de exercício está correlacionada com reduções crônicas na PA de repouso após um período de treinamento¹⁹.

É importante considerar que a ARG é o principal aminoácido relacionado à síntese de NO¹¹, de modo que a suplementação desse pode

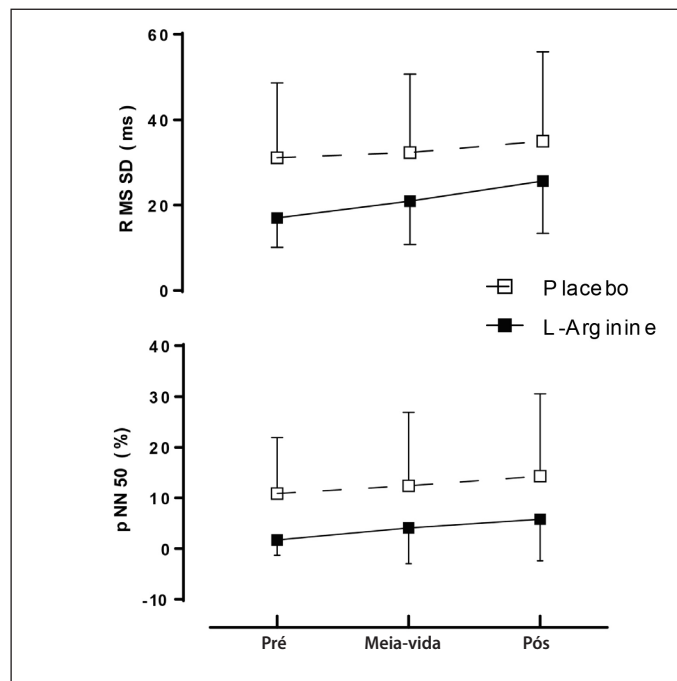


Figura 3. Indicadores de variabilidade da frequência cardíaca do domínio do tempo.

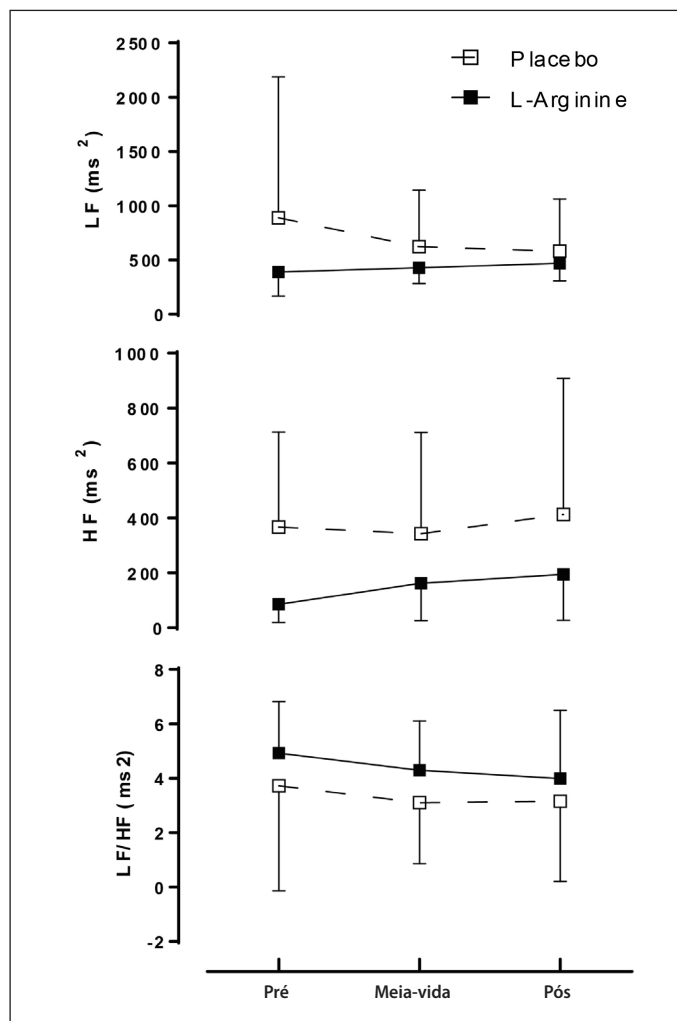


Figura 4. Indicadores de variabilidade da frequência cardíaca do domínio da frequência.

desempenhar importante papel vasodilatador. Embora também, a arginina esteja diretamente envolvida na síntese protéica, a ureagênese, a produção de agmatina, creatina, poliaminas e prolina²⁰. Dados de estudos experimentais em humanos sugerem que após administração

oral, a ARG é extensivamente metabolizado pela arginase na parede do intestino e fígado, podendo limitar a sua biodisponibilidade como um substrato para a NOS e subsequentes efeitos na função vasodilatadora²¹.

Boger *et al.*²², conduziram um estudo experimental utilizando um isótopo estável marcado de ARG e foram capazes de mostrar que apenas aproximadamente 1% da dose estava a ser utilizado como um substrato da óxido nítrico sintase (NOS).

Por estes fatores supracitados se justifica uma dose alta do aminoácido (8g) no protocolo experimental tentando garantir que mesmo pequena, uma parte do suplemento seja usado como substrato da NOS testando a suposição de sobreposição de efeitos. Esta dose de ARG tem sido previamente utilizada para promover efeito vasodilatador em sujeitos idosos²³. De acordo com Böger²⁴, doses únicas de 3 a 8 g de ARG parecem ser seguras e raramente provocam eventos adversos. Por outro lado, doses únicas superiores a 9 g parecem estar associadas com desconforto gastrointestinal e náusea²⁵.

A hipótese do presente estudo foi de que a suplementação desse aminoácido maximizaria o fenômeno "HPE", caracterizado pela redução aguda da PA após a realização de uma única sessão de exercício físico ou atividade física²⁶. Por sua vez, os resultados do presente estudo demonstraram que a PA sistólica se manteve em valores inferiores após 40 min do término do exercício, no grupo suplementado com ARG em relação aos seus pares que fizeram uso de substância inerte. Esse resultado está de acordo com a hipótese inicial, uma vez que a suplementação com ARG pode aumentar a produção de NO²⁷ e conseqüentemente a vasodilatação periférica²⁸.

Por outro lado, na presente investigação não foram identificados efeitos significativos sobre a PA diastólica. Na análise de estudos sobre HPE, verifica-se que as variações na PA diastólica são menores, ou seja, diversas investigações demonstram ocorrência de HPE somente para PA sistólica em hipertensos²⁹.

Uma outra variável analisada na presente investigação foi a área da artéria femoral. Ou seja, uma vez que a ARG está diretamente associada à síntese de NO, era esperada a ocorrência de vasodilatação. No entanto, esse aumento na área da artéria femoral não se confirmou, contrariando a hipótese inicial do presente estudo.

Contudo, a identificação de vasodilatação em grandes artérias pode não ocorrer sistematicamente, uma vez que a suplementação de ARG pode aumentar a perfusão sanguínea (reduzindo a pressão) devido ao aumento do fluxo sanguíneo nas arteríolas e capilares⁷. O papel da microcirculação na determinação da resistência vascular sistêmica responde por cerca de 70% do gradiente pressórico entre artérias e veias. As grandes artérias têm

arquitetura adaptada à absorção do choque pulsátil e acomodação do volume ejetado a cada sístole, já os vasos capilares, dispostos em camada única de células endoteliais revestindo a membrana basal, não podem receber sangue a pressões sistêmicas, sob risco de perderem a integridade estrutural. O necessário amortecimento desta onda de pulso carregada de energia mecânica é promovido pelas arteríolas a montante, equipadas com uma ou duas camadas de células musculares lisas em permanente tonicidade³⁰. Sugerindo a presunção de que as arteríolas foram mais afetadas pelo NO que os grandes vasos neste estudo.

Na tentativa de identificar algum efeito relacionado ao mecanismo neuro-autônomo, foi investigada a VFC, em diferentes componentes de domínio do tempo e da frequência. Nesse sentido, não houve diferença em nenhum dos componentes avaliados, sugerindo que a HPE identificada não está fortemente associada a ajustes centrais.

Ou seja, uma vez que a VFC é uma medida indireta do comportamento do sistema nervoso autônomo sobre o coração¹⁵, esperava-se que não haveria alterações significativas nos diferentes componentes, já que na presente casuística a expectativa sobre os mecanismos determinantes da redução da PA estava mais fortemente associada aos ajustes periféricos, que resultariam na vasodilatação.

Recomenda-se que estudos futuros adicionem nos protocolos experimentais medidas de marcadores da biodisponibilidade de óxido-nítrico, como nitrito e nitrato. Além disso, a avaliação de outros mecanismos importantes, como a resistência vascular periférica e débito cardíaco podem ajudar no entendimento da ação da ARG no organismo. Além disso, a investigação das respostas hipotensivas pós-exercício, com a suplementação de ARG, deve ser realizada sob diferentes protocolos de exercício, uma vez que algumas variáveis da prescrição de exercício podem guardar relação com a magnitude e duração do efeito hipotensivo^{4,5}.

CONCLUSÃO

A suplementação de ARG pode contribuir para a redução da PA após a realização de uma única sessão de exercício físico em hipertensos. Adicionalmente, a suplementação de ARG parece não promover vasodilatação na artéria femoral e alterações no sistema nervoso autônomo.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. JC (0000-0001-5397-5694)*: elaboração, redação do artigo, interpretação dos dados e revisão; DMZ (0000-0003-3444-4323)*: redação, revisão crítica e conceito intelectual; DME (0000-0001-5382-8360)*: redação e revisão crítica; KG (0000-0002-8286-6072)*: redação e revisão crítica; AFA (0000-0003-3337-2444) elaboração e revisão crítica. *ORCID (*Open Researcher and Contributor ID*).

REFERÊNCIAS

1. Campolina AG, Adami F, Santos JL, Lebrão ML. [The health transition and changes in healthy life expectancy in the elderly population: possible impacts of chronic disease prevention]. *Cadernos de saúde publica*. 2013;29(6):1217-29.
2. Vidigal Fde C, Ribeiro AQ, Babio N, Salas-Salvado J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:6.
3. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
4. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? *Eur J Appl Physiol*. 2007;102(1):33-40.
5. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, et al. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens*. 2004;22(10):1881-8.
6. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi HA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
7. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VM. Acute L-Arginine supplementation does not increase nitric oxide production in healthy subjects. *Nutrition & metabolism*. 2012;9(1):54.
8. Sindler AL, Fleener BS, Calvert JW, Marshall KD, Ziegler ML, Lefer DJ, et al. Nitrite supplementation reverses vascular endothelial dysfunction and large elastic artery stiffness with aging. *Aging cell*. 2011;10(3):429-37.
9. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(4):1747-55.
10. Petroczi A, Naughton DP. Potentially fatal new trend in performance enhancement: a cautionary note on nitrite. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2010;7:25.
11. Cynober L, Boucher JL, Vasson MP. Arginine metabolism in mammals. *J Nutr Biochemistry*. 1995;6(8):402-13.
12. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric blood pressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. *Blood Press Monit*. 2005;10(3):165-8.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.
14. Quintana DS, Heathers JA, Kemp AH. On the validity of using the Polar RS800 heart rate monitor for heart rate variability research. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(12):4179-80.
15. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
16. Griesenbeck JS, Steck MD, Huber JC, Jr., Sharkey JR, Rene AA, Brender JD. Development of estimates of dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines for use with the Short Willet Food Frequency Questionnaire. *Nutrition journal*. 2009;8:16.
17. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics*. 2011;66(3):453-8.
18. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18.
19. Moreira SR, Cucato GG, Terra DF, Ritti-Dias RM. Acute blood pressure changes are related to chronic effects of resistance exercise in medicated hypertensives elderly women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(3):242-8.
20. Wu G, Morris SM, Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *The Biochemical journal*. 1998;336(Pt 1):1-17.
21. Morris SM, Jr. Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl):2743S-7S; discussion 65S-67S.
22. Boger RH, Tsikas D, Bode-Boger SM, Phythong-Nqam L, Schwedhelm E, Frolich JC. Hypercholesterolemia impairs basal nitric oxide synthase turnover rate: a study investigating the conversion of L-[guanidino-(15)N(2)]-arginine to (15)N-labeled nitrate by gas chromatography-mass spectrometry. *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2004;11(1):1-8.
23. Bode-Boger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Boger RH, Frolich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vascular medicine*. 2003;8(2):77-81.
24. Boger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*. 2007;137(6 Suppl 2):1650S-5S.
25. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *The Journal of nutrition*. 2007;137(6 Suppl 2):1693S-701S.
26. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(3):533-53.
27. Nichols K, Staines W, Rubin S, Krantis A. Distribution of nitric oxide synthase activity in arterioles and venules of rat and human intestine. *The American journal of physiology*. 1994;267(2 Pt 1):G270-5.
28. Tang JE, Lysecki PJ, Manolagos JJ, MacDonald MJ, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Bolus arginine supplementation affects neither muscle blood flow nor muscle protein synthesis in young men at rest or after resistance exercise. *The Journal of nutrition*. 2011;141(2):195-200.
29. Costa JBY, Geraige AM, Gonçalves CGS, Pina FLC, Polito MD. Influence of the training status on the blood pressure behavior after a resistance training session in hypertensive older females. *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16(2):103-6.
30. Kaiser SE. Contribuição do estudo da microcirculação à fisiopatologia da hipertensão arterial. *Revista HUPE*. 2011;10(3):31-8.