

## Efeitos da dimetilarginina assimétrica, L-arginina e L-citrulina no sistema cardiovascular

Effects of asymmetric dimethylarginine, L-arginine and L-citrulline  
on the cardiovascular system

Efectos de la dimetilarginina asimétrica, L-arginina y L-citrulina  
en el sistema cardiovascular

Filipe Henrique do Carmo Mário<sup>1</sup>, Filipe Benites Silva Gonçalves<sup>1</sup>, Gabrielle Carvalho de Freitas<sup>1</sup>,  
Brisa Emanuelle Silva Ferreira<sup>2</sup>, Thiago Henrique Caldeira de Oliveira<sup>1</sup>, Claudirene Milagres Araújo<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os efeitos presentes da dimetilarginina assimétrica, L-arginina e L-citrulina no sistema cardiovascular. **Métodos:** Revisão integrativa realizada em setembro de 2021, na base de dados Pubmed. Cruzaram-se os descritores ADMA, L-arginina, L-citrulina e N-Metilarginina (L-NMMA) e sistema cardiovascular, selecionaram-se 10 artigos. **Resultados:** A L-Arginina ajuda no processo de vascularização e vasodilatação, auxiliando no processo de aceleração da angiogênese. A suplementação solo de L-citrulina amplia a disponibilidade de L-arginina e a síntese de NO em jovens e idosos com insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, a suplementação de L-citrulina foi ineficaz na melhora na disfunção endotelial vascular em adultos velhos com IC. A L-Arginina associada a L-Citrulina é benéfica sobre a PA e fisiologia padrão cardiovascular. A síntese de óxido nítrico (NOS) é afetada quando há maior presença de dimetil-arginina assimétrica (ADMA) no plasma. Sob tal circunstância, ocorre agravos, visto que a NOS está envolvida em processos, como inflamação, sistema imune, função endotelial e vasodilatação. **Considerações finais:** Constatou-se que as potencialidades relacionadas ao uso desses substratos sobressaem suas fragilidades, entretanto, a ADMA evidenciou potencialidade de malefícios evidentes em uma proporção maior. Os efeitos da L-arginina, adjunto a L-citrulina, mostrou-se um possível potencial de correções em pequenos vasos sanguíneos devido ao alto potencial vasodilatador.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares, Endotélio, Metabolismo.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the present effects of asymmetric dimethylarginine, L-arginine and L-citrulline on the cardiovascular system. **Methods:** This is an integrative review carried out in September 2021, in the Pubmed database. The keywords ADMA, L-arginine, L-citrulline and N-Methyl arginine (L-NMMA) and cardiovascular system were crossed, 10 articles were selected. **Results:** L-Arginine helps in the process of vascularization and vasodilation, aiding in the acceleration of angiogenesis. L-Citrulline supplementation alone enhances the availability of L-arginine and the synthesis of NO in young and elderly individuals with heart failure (HF). However, L-Citrulline supplementation was ineffective in improving vascular endothelial dysfunction in older adults with HF. L-Arginine combined with L-Citrulline is beneficial for blood pressure and standard cardiovascular physiology. The synthesis of nitric oxide (NO) is affected when there is a higher presence of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the plasma. Under such circumstances, aggravations occur as NOS is involved in processes such as inflammation, the immune system, endothelial function, and vasodilation. **Final considerations:** It was found that the potentialities related to the use of these substrates highlight their weaknesses, however, ADMA showed potential for obvious harm in a greater proportion. The effects of L-arginine, adjunct to L-citrulline, showed a possible potential for corrections in small blood vessels due to the high vasodilator potential.

**Keywords:** ADMA, Cardiovascular Diseases, Metabolism.

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas de MG, Belo Horizonte - MG.

<sup>2</sup> UNI-BH, Belo Horizonte - MG.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los efectos actuales de la dimetilarginina asimétrica, L-arginina y L-citrulina sobre el sistema cardiovascular. **Métodos:** Esta es una revisión integradora realizada en septiembre de 2021, en la base de datos Pubmed. Se cruzaron las palabras clave ADMA, L-arginina, L-citrulina y N-metilarginina (L-NMMA) y sistema cardiovascular, se seleccionaron 10 artículos. **Resultados:** La L-Arginina ayuda en el proceso de vascularización y vasodilatación, contribuyendo a acelerar la angiogénesis. La suplementación exclusiva de L-Citrulina aumenta la disponibilidad de L-Arginina y la síntesis de NO en jóvenes y personas mayores con insuficiencia cardíaca (IC). Sin embargo, la suplementación de L-Citrulina no fue efectiva para mejorar la disfunción endotelial vascular en adultos mayores con IC. La combinación de L-Arginina y L-Citrulina es beneficiosa para la presión arterial y la fisiología cardiovascular estándar. La síntesis de óxido nítrico (NO) se ve afectada cuando hay una mayor presencia de dimetil-arginina asimétrica (ADMA) en el plasma. Bajo tales circunstancias, se producen agravantes, ya que la NOS está involucrada en procesos como la inflamación, el sistema inmunológico, la función endotelial y la vasodilatación. **Consideraciones finales:** Se encontró que las potencialidades relacionadas con el uso de estos sustratos resaltan sus debilidades, sin embargo, ADMA mostró potencial de daño evidente en mayor proporción. Los efectos de la L-arginina, junto con la L-citrulina, mostraron un posible potencial para correcciones en los vasos sanguíneos pequeños debido al alto potencial vasodilatador.

**Palabras clave:** ADMA, Enfermedades Cardiovasculares, Metabolismo.

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como um grande problema de saúde global e causa o maior número de mortes a cada ano, resultando em aproximadamente 17,9 milhões de óbitos. Esses distúrbios afetam o coração e os vasos sanguíneos, incluindo doenças cardiovasculares, acidentes vasculares cerebrais, doença cardíaca reumática e outras condições relacionadas. De forma alarmante, mais de 80% das mortes por doenças cardiovasculares são atribuíveis a ataques cardíacos e derrames, e um terço dessas mortes ocorre prematuramente em pessoas com menos de 70 anos (OMS, 2019).

Além disso, a relação entre os fatores de risco comportamentais e a hipertensão arterial é evidente. Os fatores comportamentais, como dieta inadequada, falta de exercício, tabagismo e uso excessivo de álcool, têm um impacto direto no aumento da pressão arterial e nos níveis de glicose e lipídios no sangue. Esses fatores, conhecidos como "fatores de risco intermediários", podem ser identificados e monitorados na atenção primária, e sua presença indica um maior risco de complicações cardiovasculares graves, como ataques cardíacos, derrames e insuficiência cardíaca.

No entanto, a hipertensão arterial é uma preocupação significativa em todo o mundo. Estima-se que mais de 1,28 bilhão de adultos entre 30 e 79 anos sejam afetados por essa condição, principalmente em países de baixa e média renda. É alarmante que 46% dos adultos com hipertensão não estejam cientes de sua condição e que menos da metade tenha sido diagnosticada e receba tratamento adequado. Apenas cerca de 21% conseguem controlar efetivamente sua pressão arterial. Esses números destacam a necessidade urgente de melhorar o diagnóstico, tratamento e controle da hipertensão arterial, uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo (OMS, 2021). Diante desse desafio, a meta global é reduzir a prevalência de hipertensão arterial em 33% até 2030, com foco na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Além disso, é crucial aumentar a conscientização e adotar medidas eficazes para enfrentar essa condição e promover a saúde cardiovascular em todas as populações (OMS, 2021).

Em relação aos processos do sistema cardiovascular, é importante destacar a participação de substratos como a L-arginina, L-citrulina e dimetilarginina assimétrica (ADMA). Esses substratos desempenham um papel essencial na síntese de óxido nítrico (NOS), que está envolvido em várias funções, como inflamação, vasodilatação, sistema imunológico e função endotelial. (ZHANG S, et al., 2017). Por outro lado, a arginina é um aminoácido semi essencial no âmbito dietético que possui efeitos positivos no corpo humano, os quais dentre eles podemos observar a melhora da função erétil, desenvoltura esportiva e cicatrização de feridas (SUZUKI T, et al., 2017).

Além disso, é importante destacar que a suplementação de L-citrulina tem demonstrado reduzir os níveis de pressão sanguínea em pacientes pré-hipertensos e hipertensos em um curto período de tempo, além de melhorar a lipólise do tecido adiposo e aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o que pode neutralizar doenças relacionadas à idade e estilo de vida (ALLERTON TD, et al., 2018; MENEZES EF, et al., 2019). De outro modo, a ADMA é uma molécula inibidora da NOS, podendo gerar agravos, haja vista a importância dessa síntese em nosso organismo. Ademais, vale ressaltar que o aumento de ADMA a nível plasmático é um alto fator de risco para doença renal crônica e várias doenças cardiovasculares, como hipertensão, doença arterial coronariana, aterosclerose, diabetes e insuficiência cardíaca (ZHANG S, et al., 2017). Suzuki T, et al. (2017), ponderam que a L-arginina e a L-citrulina possuem importante papel no metabolismo do ciclo da ureia, assim como no ajuste e metabolização da NOS. No entanto, o oposto é verificado quando se trata da ADMA, uma substância que, por sua vez, inibe de forma notável a atividade da NOS. Esse efeito inibitório, em contrapartida, pode ter implicações profundas na saúde dos indivíduos, manifestando-se, por exemplo, na forma de doenças cardiovasculares (MENZEL D, et al., 2016).

Contudo, apesar de conter diversos estudos sobre essas moléculas, as proteínas e os genes envolvidos no metabolismo e no transporte das mesmas, ainda não foram bem definidos, permanecendo o dinamismo de seu papel, mas sem uma especificidade propriamente dita. Portanto, nota-se a necessidade de mais estudos e pesquisas nessa área, com o intuito de realizar o mapeamento dessas moléculas, bem como analisar variantes contidas em determinadas doenças que as envolvem. O objetivo deste estudo consistiu em descrever as funcionalidades específicas da dimetilarginina assimétrica, da L-arginina e da L-citrulina no sistema cardiovascular, além de analisar as causas e efeitos que essas substâncias exercem em nosso organismo, com ênfase em seu papel no sistema cardiovascular.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa (RI), uma modalidade de revisão baseada na prática clínica que classifica pesquisas quanto ao nível de evidência. Esse tipo de estudo tem como meta responder todos os objetivos avaliados pela pesquisa, na intenção de proporcionar um quadro de resultados que ajudem no conhecimento de maneira eficaz. É uma revisão integrativa baseada no PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) a partir do seguinte questionamento: "Quais os efeitos da L-arginina, L-citrulina e dimetilarginina no sistema cardiovascular?".

Para a condução desta RI, foram adotadas as seguintes etapas metodológicas: 1ª fase - delimitação do tema de pesquisa e formulação da questão norteadora; 2ª fase - estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos, identificação dos descritores ou palavras-chave, definição das bases de dados e aplicação dos filtros de busca, tais como idioma, ano de publicação e aderência à questão norteadora; 3ª fase - realização da busca, aplicação dos filtros estabelecidos, leitura dos títulos e resumos dos estudos encontrados, seleção dos estudos potencialmente relevantes para a RI; 4ª fase - análise minuciosa dos estudos selecionados, por meio de leitura completa, considerando a questão norteadora; 5ª fase - discussão dos resultados obtidos nos estudos selecionados; 6ª fase - apresentação da RI, conforme descrito por Mendes KS, et al. (2008).

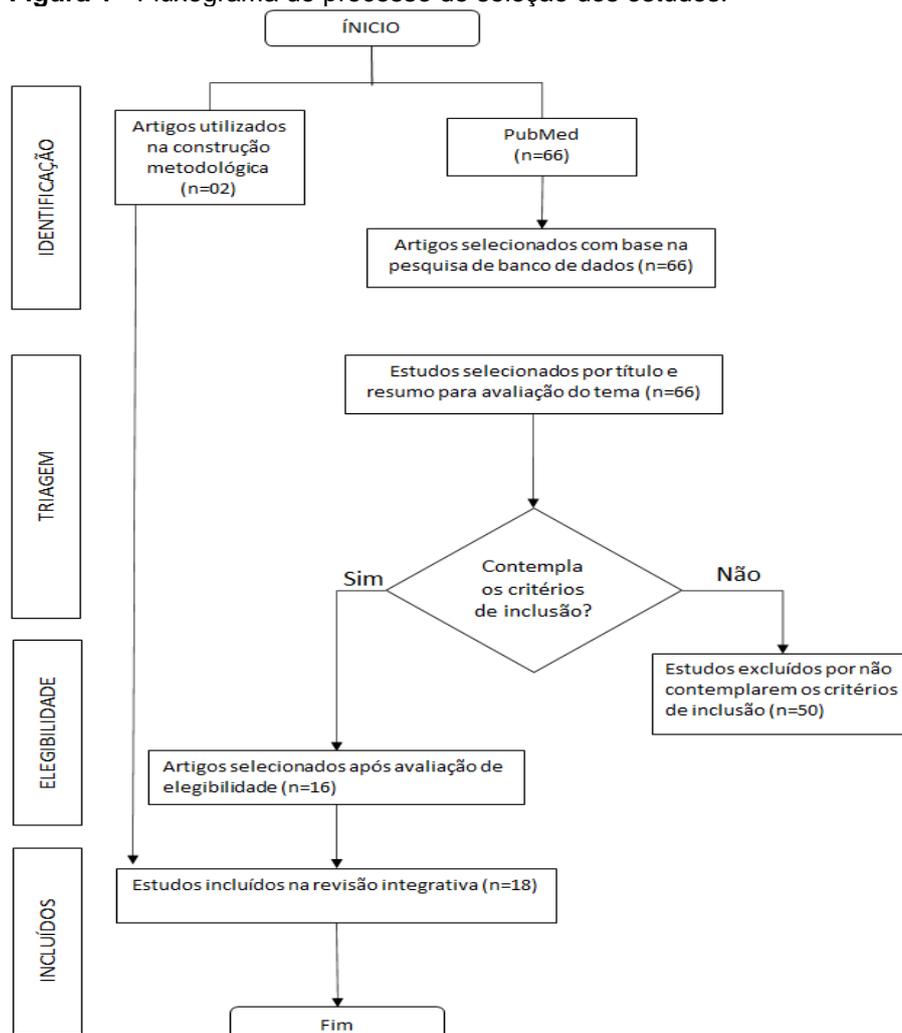
A busca foi realizada em setembro de 2021 sendo desenvolvida utilizando as bases de dados Pubmed (U.S. National Library of Medicine), em (All fields) nos idiomas português e inglês, estudos realizados em humanos maiores que dezenove anos, sendo restringido à artigos com data de publicação inferior a cinco anos. Para o desenvolvimento desta revisão foram utilizadas uma sequência de palavras-chaves que atendessem à pergunta inicial. Utilizaram-se as seguintes estratégias de busca no PubMed (L-arginine and L-citrulline and dimethylarginine asymmetric (ADMA) and supplements and Cardiovascular System or L-arginine and L-citrulline on cardiovascular system). Os termos descritos anteriormente foram pesquisados a partir dos títulos, resumos e descritores. Logo, foram utilizados os critérios de inclusão e exclusão, visando um padrão de qualidade dos trabalhos a serem avaliados. Quanto aos critérios de inclusão, foram incluídos apenas estudos intervencionais e observacionais que abordassem a L-citrulina, L-arginina e dimetilarginina no sistema cardiovascular. Utilizando os critérios:

Estudos em que explicassem a atuação, suplementação e metabolização da L-citrulina e L-arginina no sistema cardiovascular em seres humanos; estudos dos efeitos da ADMA no sistema cardiovascular em seres humanos; estudos recentes em até 5 anos de 2016 a 2021; artigos gratuitos; adultos maiores ou iguais a 19 anos; artigos em inglês e português. Já os critérios de exclusão, foram artigos que pronunciavam os efeitos dos substratos (ADMA), L-arginina e L-citrulina em sistemas que não fossem o cardiovascular, estudos que mostravam efeitos em crianças ou animais, estudos que analisaram pacientes com neoplasias. Para avaliar o rigor metodológico e classificar o nível de evidência dos estudos foi utilizado o método descrito no **Quadro 1** (URSI ES e GALVÃO CM, 2006).

## RESULTADOS

No processo de busca, foram utilizados os seguintes descritores (1°) L-arginine supplements cardiovascular (n=18) (2°) L-citrulline supplements cardiovascular (n=5) (3°) L-arginine and L-citrulline and cardiovascular (n=17) (4°) effects Dimethylarginine on cardiovascular system (n=26). Na pesquisa, foram identificados 66 estudos no total. Desse conjunto, foram excluídos 50 artigos após a filtragem dos fatores de inclusão e exclusão, pelo fato de não acrescentar dados relevantes ao estudo, mais dois artigos foram descartados. No decorrer da estruturação do estudo, foram acrescentados 2 artigos como embasamento para a construção metodológica da revisão. Diante disso, totalizando 18 artigos no idioma inglês, inseridos neste estudo.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Araújo CM, et al., 2023.

**Quadro 1 - Quadro síntese dos artigos que foram incluídos no estudo.**

Referência	Tipo de estudo	NE	Principais achados
Aguayo E, et al. (2021)	Qualitativo, descritivo	I	A ingestão de citrulina pode ajudar a prevenir doenças importantes como doenças cardiovasculares, efeitos do diabetes, reduzir a disfunção erétil e melhorar o desempenho físico. O consumo da melancia, por ser uma fruta rica em citrulina, é recomendado, por se tratar de uma fruta rica no composto. Entretanto, alguns resultados são controversos, devido às diferentes doses aplicadas e a diferente origem do CIT (fonte natural ou origem química).
Allerton TD, et al. (2018)	Qualitativo, descritivo	I	A variedade de aplicações para as quais a L-citrulina tem sido utilizada ressalta a importância da L-citrulina na saúde vascular. Contudo, o papel direto do composto, fora de sua função como precursor da L-arginina, ainda não está bem caracterizado. A interação de L-citrulina com outras drogas farmacêuticas para o tratamento de hipertensão, aterosclerose, resistência à insulina, DM2 e doença cardiovascular também deve ser investigada, pois algumas dessas drogas demonstraram afetar o metabolismo da citrulina.
Barassi A, et al. (2017)	Ensaio clínico não randomizado.	II	Nosso estudo mostra que, pelo menos em nossas condições experimentais, os níveis de I-Arg ou I-Cit, também são significativamente mais baixos em A-ED, não são suficientemente diferentes para discernir com precisão entre pacientes com A-ED e NA-ED. Então, os baixos níveis de I-Arg ou I-Cit podem ser fatores de risco de disfunção erétil independentes e potencialmente modificáveis, particularmente para disfunção de etiologia arteriogênica.
Gac P, et al. (2020)	Estudo de coorte	IV	Maior concentração de ADMA no sangue pode ser um marcador de maior risco cardiovascular, especialmente associado à hipertensão, DM tipo 2 e hipercolesterolemia.
Gonzales JU, et al. (2017)	Ensaio clínico, randomizado controlado por placebo	II	A [Arg] plasmática aumentou 30 e 35% após Cit ( $P < 0,01$ ) em mulheres e homens, respectivamente, sem alteração após placebo. A citrulina reduziu a pressão arterial diastólica nos homens ( $75 \pm 9$ versus $71 \pm 6$ mmHg, $P = 0,02$ ), mas esta variável permaneceu inalterada nas mulheres. O fluxo sanguíneo e a CVF durante o exercício em cargas mais altas aumentaram após Cit em homens (fluxo, $521 \pm 134$ versus $584 \pm 166$ ml min <sup>-1</sup> , $P = 0,04$ ; CVF, $5,0 \pm 1,5$ versus $5,8 \pm 1,7$ m, min mmHg <sup>-1</sup> , $P = 0,01$ ), mas não foram diferentes após o placebo. Essas variáveis não foram alteradas pela Cit nas mulheres. O ajuste para pressão arterial diastólica basal removeu ( $P = 0,10$ ) a diferença no FBF e FVC após Cit em homens. Estes resultados indicam que a L-citrulina tem um efeito modesto na melhoria do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício submáximo em homens mais velhos.
Hanff E, et al. (2018)	Ensaio clínico prospectivo	III	O uso combinado de metformina e L-citrulina atenuou os efeitos obtidos com suas administrações únicas. Metformina, L-citrulina ou sua combinação não alteraram as concentrações séricas de nitrito e nitrato e suas taxas de excreção urinária. Para concluir, a suplementação de metformina ou L-citrulina para pacientes com DMO resulta em alterações antidrômicas notáveis das vias AGAT e GAMT. Em combinação, a metformina e a L-citrulina nas doses utilizadas no presente estudo parecem abolir os efeitos bioquímicos dos medicamentos isolados, em ligeiro favor da L-citrulina.
Kim IY, et al. (2015)	Metanálise	I	A ingestão de citrulina (10 g) falhou em aumentar RH-FBF em adultos mais velhos ou jovens. A ingestão de citrulina melhorou a síntese prejudicada de NO em adultos idosos com IC, mas não RH-FBF, sugerindo que outros fatores além da síntese de NO desempenham um papel no comprometimento RH-FBF em adultos idosos com IC e/ou pode exigir uma duração mais longa de suplementação para ser eficaz na melhoria RH-FBF.
Khalaf D, et al. (2019)	Qualitativo, descritivo	V	Os dados atuais sugerem que a suplementação oral de Arg pode reduzir a PA em 5,39/2,66 mmHg, um efeito comparável com mudanças na dieta e implementação de exercícios. As propriedades anti-hipertensivas do Cit são mais questionáveis, mas provavelmente estão na faixa de 4,1/2,08 a 7,54/3,77 mmHg. O mecanismo exato pelo qual Cit e Arg exercem seu efeito não é totalmente compreendido, pois a concentração plasmática normal de Arg excede em muito a constante de Michaelis ( $K_m$ ) da eNOS.

Referência	Tipo de estudo	NE	Principais achados
Le Roux-Mallouf T, et al. (2019)	Ensaio clínico duplo cego randomizado.	II	A suplementação N+C reduziu a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio durante o ciclismo submáximo e aumentou a potência máxima em 5,2% ( $p < 0,05$ ), mas não teve efeito no desempenho do exercício de extensão do joelho. Esses resultados sugerem que a suplementação crônica de precursores de NO em idosos saudáveis pode reduzir a PA em repouso e aumentar o desempenho no ciclismo, melhorando as respostas cardiorrespiratórias.
Martínez-Sánchez A, et al. (2017)	Ensaio clínico duplo cego randomizado	II	Após exercícios físicos de densidade considerável, o suco de melancia com l-citrulina e antioxidantes elagitaninos da romã, mantiveram os níveis iniciais dos indicadores sanguíneos de lesão muscular, como lactato desidrogenase e mioglobina, e apresentaram uma preservação expressiva da força durante o exercício, além de uma redução notável na percepção de esforço e dor muscular após o exercício. Foi observada uma associação positiva entre a l-citrulina e os elagitaninos, gerando o aprimoramento no efeito de desempenho.
Menezes EF, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo	II	A sessão de NO teve maiores concentrações ( $P < 0,05$ ) de nitrito salivar em ambos os tratamentos AC e FD quando comparado com a sessão PL. Houve redução da pressão arterial sistólica (PAS) somente após DF na sessão NO. Além disso, as concentrações salivares de ácido úrico e capacidade antioxidante total (FRAP) aumentaram, enquanto a atividade de SOD e os níveis de TBARS diminuíram após FD, mas não após AC na sessão NO. Os resultados sugerem que o nitrato suplementado por um período de 5 dias reduziu a PAS e indiretamente atuou como um antioxidante em homens jovens saudáveis não sedentários.
Menzel D, et al. (2016)	Prospectivo, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de centro único.	II	Eficácia comprovada da L-arginina combinada com vitaminas do complexo B para melhora da função endotelial e redução da pressão arterial de leve a moderada.
Suzuki T, et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego controlado por placebo.	II	Eficácia na suplementação oral de 1g de L-citrulina combinada a 1g de L-arginina, em homens saudáveis. A mistura gerou maior aumento da L-arginina em seu nível plasmático, comparado a suplementação apenas com um dos componentes em sua dose dobrada (2g de L-citrulina ou 2g de L-arginina).
Suzuki I, et al. (2019)	Ensaio clínico, randomizado controlado por placebo	II	A potência foi significativamente maior com Cit + Arg do que no grupo placebo ( $242 \pm 24$ vs. $231 \pm 21$ W; $p < 0,05$ ). As concentrações plasmáticas de NOx pós-exercício ( $p < 0,05$ ), Cit ( $p < 0,01$ ) e Arg ( $p < 0,01$ ) foram significativamente maiores no grupo Cit + Arg do que no grupo placebo, enquanto o exercício aumentou as concentrações plasmáticas de NOx em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ). Cit + Arg também melhorou a percepção subjetiva pós-exercício de “dor muscular nas pernas” e “facilidade de pedalar” (ambos $p < 0,05$ ).
Vanhatalo A, et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego controlado por placebo.	II	A suplementação de NO 3 - aumentou a biodisponibilidade de NO em todos os participantes, conforme indicado pelas concentrações plasmáticas de NO 3 - e NO 2 - , e reduziu a pressão arterial sistêmica nos participantes idosos, mas não nos jovens. Em condições suplementadas com placebo e NO 3 , altas abundâncias de Rothia e Neisseria e baixas abundâncias de Prevotella e Veillonella foram associadas à alta biodisponibilidade de NO.
Zhang S, et al. (2017)	Estudo de caso-controle	III	Eliminando viés de lesões vasculares, os níveis de ADMA podem ser parecidos entre pacientes com Angina Pectoris Estável e com Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Além disso, o aumento da ação da arginase pode resultar na diminuição da biodisponibilidade de arginina, o que pode ajudar na redução do infarto agudo do miocárdio (IAM) na SCA. Contudo, o IAM pode representar um risco potencial isolado para eventos coronarianos agudos em indivíduos com doença arterial coronariana.

Fonte: Araújo CM, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa teve como o foco verificar os efeitos, sejam eles benéficos ou maléficos, dos substratos L-arginina, L-citrulina e ADMA no sistema cardiovascular. Primeiramente, foi observado a forma que a L-arginina e L-citrulina influenciam no sistema cardiovascular. Nas análises, foram encontrados resultados, os quais favoreciam a dilatação vascular por estímulo no endotélio ocasionado pela L-arginina, em contraposição a L-citrulina agindo como um co-estimular na resposta de síntese de L-arginina. Segundamente, foram analisados os efeitos causados pela ADMA no sistema cardiovascular.

### L-Arginina em conjunto com L-citrulina

A Arginina é um aminoácido que possui efeitos positivos no corpo humano, dentre eles, podemos observar a melhora da função erétil, desenvoltura esportiva e a cicatrização de feridas. Todavia, é necessária uma grande porção deste aminoácido para que esses benefícios possam ser notados (SUZUKI T, et al., 2017).

A L-citrulina é um aminoácido não essencial solúvel em água com carbono assimétrico, sendo encontrado com facilidade em alimentos como a beterraba e melancia (AGUAYO E, et al., 2021; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ A, et al., 2017; VANHATALO A, et al., 2018), como outros aminoácidos, ela tem propriedades peptídicas ligantes, entretanto não é usufruída na síntese proteica. L-citrulina foi conhecida como agente primordial como intermediário do metabolismo no ciclo da ureia, todavia estudos recentes revelaram que ela possui um papel na metabolização e ajuste de óxido nítrico (NO) (SUZUKI T, et al., 2017; HOLGUIN F, et al., 2019).

A síntese de L-arginina ocorre principalmente nos rins e no intestino delgado. Inicialmente, a L-arginina é sintetizada a partir da glutamina. A enzima glutaminase catalisa a quebra da glutamina em glutamato e amônia. Em seguida, a enzima sintetase de argininosuccinato (ASS) converte o glutamato em citrulina, utilizando também a L-aspartato como substrato. A citrulina produzida é então transportada para os rins, onde ocorre a sua captação pelas células renais. No interior das células renais, a citrulina é convertida de volta em arginina por meio da ação das enzimas argininosuccinato sintetase (ASS) e argininosuccinato liase (ASL). A arginina sintetizada é liberada pelos rins na circulação sanguínea, onde pode ser utilizada em várias vias metabólicas (SUZUKI T, et al., 2017).

Em idosos saudáveis, diminuíram a incidência arterial média, mas sem efeito quanto a rigidez arterial, vasodilatação pós-isquêmica e respostas cardiovasculares e cerebrovasculares à hipercapnia e hipóxia; não tiveram efeito na oxigenação muscular e cerebral durante o exercício; não tiveram efeito na força muscular e resistência durante as extensões isométricas do joelho, e aumento da potência máxima e diminuição da frequência cardíaca durante o ciclismo. Com base nos achados, os pesquisadores sugerem que, em idosos saudáveis, uma suplementação de um mês de vias independentes do NOS e dependentes de NOS podem melhorar a pressão arterial e aumentar a capacidade máxima na realização da atividade, possivelmente devido a uma redução do O<sub>2</sub> consumido durante o ciclismo (LE ROUX-MALLOUF T, et al., 2019; KHALAF D, et al., 2019; SUZUKI I, et al., 2019; GONZALES J, et al., 2017).

A L-arginina que circula no sangue, é produzida pela ingestão da suplementação oral que representa um possível meio terapêutico que aumenta a síntese de NO. A vasodilatação dependente do endotélio via NO é primordial a homeostasia cardiovascular na fisiologia padrão (SUZUKI T, et al., 2017). Outro fator sobre a ingestão de L-arginina seria a sua atuação como um potencial terapêutico para doenças cardiovasculares e metabólicas, pretendendo manter equilibrado os níveis de NO e outros substratos sintetizados pelas L-arginina, como as poliaminas. Além disso, a L-arginina possui propriedades vasculares e pode promover a angiogênese, contribuindo para o aumento do fluxo sanguíneo. Importante destacar que a L-arginina também pode ser utilizada como uma intervenção para melhorar a função endotelial, resultando em benefícios adicionais para a saúde cardiovascular (SUZUKI T, et al., 2017).

Estudos demonstraram que a suplementação combinada de L-citrulina e L-arginina resulta em um aumento significativo da concentração plasmática de L-arginina em comparação com a suplementação isolada de cada aminoácido. Esses achados indicam que a suplementação conjunta tem um efeito mais favorável do que a administração única de L-arginina (SUZUKI T, et al., 2017).

Esse aumento na concentração de L-arginina pode ser devido à capacidade da L-citrulina de aumentar a disponibilidade de L-arginina no organismo, uma vez que a L-citrulina é convertida em L-arginina através da ação da enzima argininosuccinato sintetase. Portanto, a combinação de L-citrulina e L-arginina pode ser uma estratégia eficaz para otimizar os efeitos terapêuticos da suplementação com L-arginina.

A síntese de L-arginina a partir de L-citrulina desempenha um papel importante na regulação do metabolismo de nitrogênio e na homeostase corporal. Durante períodos de baixa ingestão de proteínas, essa rota metabólica permite a diminuição da formação de ureia no fígado, resultando em menor retenção de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Além disso, o aumento dos níveis de L-arginina promove a disponibilidade do substrato para a óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS), resultando em uma maior produção de NO.

Esse aumento de NO favorece a vasodilatação do músculo liso vascular. Por outro lado, a L-citrulina pode ativar indiretamente a isoforma induzível de óxido nítrico (iNOS) no músculo esquelético, assim como a isoforma neuronal de óxido nítrico (nNOS) (SUZUKI T, et al., 2017). Essas interações metabólicas entre L-citrulina e L-arginina destacam a importância desses aminoácidos na regulação do metabolismo do óxido nítrico e na função vascular. A ingestão crônica de substâncias que estimulam a produção de NO, tanto de forma dependente quanto independente da NOS, em adultos, têm demonstrado efeitos benéficos significativos na regulação da pressão arterial (PA) e no desempenho durante o exercício físico. Esses efeitos são de extrema importância para obter informações fisiológicas relevantes relacionadas à saúde, especialmente no que se refere à redução dos riscos cardiovasculares e ao processo de envelhecimento (LE ROUX-MALLOUF T, et al., 2019).

A suplementação solo de L-citrulina acrescenta significativamente a disponibilidade de L-arginina e a síntese de NO em adultos jovens e idosos com insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, a suplementação de L-citrulina foi supérflua em proporcionar uma melhora na disfunção endotelial vascular em adultos velhos com IC. Dessa forma, implicam com diversos meios além da produção de NO, desempenhando uma função na disfunção vascular. Ademais, a ingestão de L-arginina/ L-citrulina a longo prazo é importante para modificar a função vascular em adultos mais velhos com IC (KIM IY, et al., 2015).

### **Dimetilarginina assimétrica – ADMA**

A ADMA atua como inibidor da NOS, conseqüentemente ocasionará agravos no sistema, visto que, está envolvido em vários processos em nosso organismo. A inibição ocorre devido ao fato da ADMA deslocar a L-arginina de seus locais de ligação que permitem a formação de NO, ligando-se a eles com uma afinidade dez vezes maior (MENZEL D, et al., 2016).

O aumento de ADMA e N-Metilarginina (L-NMMA) plasmático é um alto fator de risco para o desenvolvimento da disfunção endotelial cardiovascular que podem contribuir para o desenvolvimento de várias doenças, como doença renal crônica, hipertensão, doença arterial coronariana, aterosclerose, diabetes e IC (ZHANG S, et al., 2017; BARASSI A, et al., 2017).

Altos níveis de ADMA circulante no sangue é um grande indicador de perigos cardiovasculares. Foram observados níveis mais altos de ADMA no sangue em pacientes com hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e diabetes tipo 2. Evidencia-se uma diferença positiva entre o colesterol total e a concentração de ADMA. Pacientes com hipertensão arterial e complicações cardiovasculares, especialmente aqueles com pressão arterial não controlada, apresentaram níveis significativamente mais altos de ADMA em comparação com o grupo controle.

Além disso, os níveis de ADMA também estavam correlacionados positivamente com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Em pacientes com insuficiência renal, foi observado um aumento significativo na ocorrência de hipertensão arterial em pacientes com níveis elevados de ADMA no sangue. No entanto, não foi encontrada nenhuma relação entre a concentração de ADMA e os valores da pressão arterial no sangue, e houve uma mudança negativa entre os níveis de colesterol total e triglicérides e a concentração de ADMA no sangue. Análises de regressão multivariada confirmaram que diabetes tipo 2, hipertensão arterial e hipercolesterolemia estão independentemente associadas a níveis mais altos de ADMA no sangue (GÁC P, et al., 2020).

Todavia, não tendo um estudo conclusivo sobre o mecanismo para o aumento de ADMA e L-NMA, nota-se que o acúmulo dessas moléculas pode se resultar da diminuição ou da inatividade da enzima *Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 1* (DDAH1), por algum fator intracelular (ZHANG S, et al., 2017).

A ADMA é formada a partir da degradação de resíduos de arginina metilada durante o processo de renovação fisiológica das proteínas (ZHANG S, et al., 2017). Posteriormente, uma parte dessa molécula é eliminada por meio da urina, durante a filtração renal. No entanto, é importante ressaltar que o estresse oxidativo, que pode ser causado por doenças como diabetes e hipertensão, desempenha um papel significativo no aumento da atividade da arginase no plasma e no tecido vascular. Esse aumento da atividade da arginase está associado à doença arterial coronariana e pode ser considerado um alerta para essa condição, além de ser um fator de risco para outras doenças cardiovasculares.

As patologias cardiovasculares estão diretamente relacionadas ao desequilíbrio entre os níveis baixos de L-arginina e os níveis elevados de ADMA. Esse desequilíbrio não se deve apenas à síntese inadequada de L-arginina e ao aumento da degradação do NO, mas também à perda do substrato de L-arginina (GAĆ P, et al., 2020). Estudos complementares indicam que a suplementação alimentar com L-arginina tem o potencial de inibir a disfunção endotelial em pacientes com níveis elevados de ADMA, promovendo o aumento da síntese de NO (MENZEL D, et al., 2016). Além disso, é importante destacar que o organismo possui mecanismos para eliminar a alta concentração de ADMA, seja por meio da excreção urinária ou através da ação das enzimas DDAH1 (ZHANG S, et al., 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação oral de L-arginina pode ser um meio terapêutico para doenças cardiovasculares e metabólicas, melhorando a função erétil e o desempenho esportivo. Também pode ajudar na melhora da função endotelial, essencial para a saúde cardiovascular. A combinação de L-citrulina e L-arginina tem um efeito mais favorável do que a L-arginina explicada, aumentando significativamente a concentração de L-arginina no plasma. Pacientes com infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares apresentam níveis elevados de ADMA no plasma, o que pode ser um óbito de mortalidade. O aumento de ADMA e L-NMMA plasmáticos é um fator de risco para disfunção endotelial e várias doenças cardiovasculares, como doença renal crônica, hipertensão, doença arterial coronariana, aterosclerose, diabetes e aquisições cardíacas.

## REFERÊNCIAS

1. AGUAYO E, et al. L-Citrulline: A Non-Essential Amino Acid with Important Roles in Human Health. *Applied Sciences*, 2021; 11(7): 3293.
2. ALLERTON TD, et al. L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients*, 2018; 10(7): 921.
3. BARASSI A, et al. Levels of L-arginine and L-citrulline in patients with erectile dysfunction of different etiology. *Andrology*. 2017; 5(2): 256-261.
4. GAĆ P, et al. Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med.*, 2020; 29(1): 63-70.
5. GONZALES JU, et al. Does L-citrulline supplementation improve exercise blood flow in older adults? *Exp Physiol.*, 2017; 102(12): 1661-1671.
6. HANFF E, et al. Effects of single and combined metformin and L-citrulline supplementation on L-arginine-related pathways in Becker muscular dystrophy patients: possible biochemical and clinical implications. *Amino Acids*, 2018; 50(10): 1391-1406.
7. KHALAF D, et al. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*, 2019; 11(7): 1679.
8. KIM IY, et al. Acute ingestion of citrulline stimulates nitric oxide synthesis but does not increase blood flow in healthy young and older adults with heart failure. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2015; 309(11): E915 – E924.

9. LE ROUX-MALLOUF T, et al. Effect of chronic nitrate and citrulline supplementation on vascular function and exercise performance in older individuals. *Aging (Albany NY)*, 2019; 11(10): 3315-3332.
10. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ A, et al. Consumption of Watermelon Juice Enriched in L-Citrulline and Pomegranate Ellagitannins Enhanced Metabolism during Physical Exercise. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017; 65(22): 4395–4404.
11. MENDES KS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto de Enfermagem*, 2008; 17(4): 758-64.
12. MENEZES EF, et al. Potential Benefits of Nitrate Supplementation on Antioxidant Defense System and Blood Pressure Responses after Exercise Performance.” *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019; 7218936.
13. MENZEL D, et al. L-Arginine and B vitamins improve endothelial function in subjects with mild to moderate blood pressure elevation. *European Journal of Nutrition*, 2016; 57(2): 557–568.
14. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Cardiovascular diseases. (2019, June 11) Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab 1>. Acessado em: 16 de junho de 2023.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Hypertension. (2021, August 25). Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab 1>. Acessado em: 16 de junho de 2023.
16. SUZUKI I, et al. A combination of oral L-citrulline and L-arginine improved 10-min full-power cycling test performance in male collegiate soccer players: a randomized crossover trial. *European Journal of Applied Physiology*, 2019; 119(5): 1075–1084.
17. SUZUKI T, et al. The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2017; 81(2): 372–375.
18. URSI ES e GALVÃO CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-am Enfermagem*, 2006; 14(1):124-3.
19. VANHATALO A, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018; 124: 21-30.
20. ZHANG S, et al. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population: A case-control study. *Medicine*, 2017; 96(7): e6074.