
A inferência da L'arginina no coração de ratas espontaneamente hipertensas (SHR) gestantes e no desenvolvimento fetal

The L'arginine influence over the heart of pregnant spontaneously hipertensive rats (SHR) and their fetal development

Marcelle de Freitas Spinelli¹, Peter Michael Neufeld¹, José Guilherme Xavier^{1,2}, Cássio Marcos Vilicev¹

¹Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista, São Paulo-SP, Brasil; ²Escola de Ciências Médicas e da Saúde da Universidade Metodista de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Investigar os efeitos da L-arginina sobre as adaptações cardíacas em ratas espontaneamente hipertensas (SHR) gestantes e o desenvolvimento fetal, analisar histologicamente o ventrículo esquerdo com ou sem suplementação; avaliar a massa corporal; determinar o peso úmido, comprimento, diâmetro do ventrículo esquerdo (VE) e espessura do septo intraventricular do coração e investigar o número de neonatos. **Métodos** – Foram utilizados 6 ratos machos e 24 ratas fêmeas SHR. As SHR foram divididas em três grupos: 1) Grupo Controle: sem suplementação de L-ARG (1:8); 2) L-ARG 2%: com suplementação de L-ARG (9:16) oferecida na água de beber; 3) L-ARG 4%: com L-ARG (17:24) oferecida na água de beber. A análise histológica foi realizada com coloração hematoxilina e eosina (HE). **Resultados** – Os resultados demonstraram a redução da HVE nos animais tratados. A exposição dos animais a concentrações de L-arginina em 20g/l favoreceu maior número de neonatos. O grupo L-ARG 4% obteve a maior redução do peso corporal. **Conclusão** – Este estudo confirma a importância da dose para se alcançar os efeitos desejados.

Descritores: Hipertrofia ventricular esquerda; L-Arginina; Gestação

Abstract

Objective – Investigate the effects of L-arginine on cardiac adaptations in SHR pregnant women and fetal development; analyze histologically the left ventricle with or without supplementation; assess body mass; determine the wet weight, length, diameter of the left ventricle (LV) and thickness of the interventricular septum of the heart and investigate the number of newborns. **Methods** – 6 male rats and 24 female SHR rats were used. SHR were divided into three groups: 1) Control group: no supplementation of L-Arg (1:8); 2) L-ARG 2%: supplemented with L-ARG (9:16) offered in the drinking water; 3) L-ARG 4%: L-Arg (17:24) provided in the drinking water. Histological analysis was performed with hematoxylin and eosin (HE). **Results** – The results showed a reduction of LVH in the treated animals. Exposure of animals to L-arginine concentration of 20g/l favored a greater number of neonates. L-arg% Group 4 had the highest body weight reduction. **Conclusions** – Results confirm the importance of the dose to achieve the desired effects.

Descriptors: Left ventricular hypertrophy; L-Arginine; Pregnancy

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial. A condição clínica é multifatorial, de natureza assintomática e geralmente associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos alvos como, por exemplo, o coração, encéfalo, os rins e os vasos sanguíneos e, alterações metabólicas. Entre os fatores de risco para HAS estão a idade, que tende a aumentar linearmente, o excesso de consumo de sódio e álcool, sedentarismo, excesso de peso e obesidade¹.

A HA é uma das condições etiológicas mais frequentes de insuficiência cardíaca, seja como causa direta ou coadjuvante, e é comum achado de hipertrofia ventricular esquerda (HVE)².

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), é a resposta compensatória esperada contra o aumento da resistência vascular sistêmica e sua evolução estabelece remodelamento cardíaco e insuficiência sistodiastólica com contratilidade miocárdica reduzida³.

Do ponto de vista morfológico, a HVE é um processo dependente do aumento de volume dos cardiomiócitos pela síntese de novas unidades de sarcômeros e da pro-

liferação de fibras colágenas e elásticas, constituintes da arquitetura miocárdica^{2,4}. Com o aumento da concentração de colágeno, o comportamento mecânico do coração é alterado, com prejuízo do relaxamento diastólico, e tensão durante a sístole⁵.

As doenças hipertensivas são conhecidas também durante a gravidez e definidas a partir dos níveis pressóricos superiores a 140 x 90mmHg ou pelo aumento de 30mmHg e 15mmHg nas pressões sistólicas e diastólicas, respectivamente⁶.

A hipertensão quando se instala a partir da segunda metade do período gestacional sem a presença de proteinúria e os níveis retornam a valores normais, é denominada hipertensão induzida pela gravidez⁷⁻⁸ e apresenta fisiopatologia diferente da hipertensão crônica que é irreversível. Quando se instala a proteinúria, desenvolve-se a pré eclâmpsia⁹.

A hipertensão na gravidez pode apresentar quatro aspectos clínicos diferentes, tais como: HA crônica, que antecede a gravidez ou é diagnosticada antes da vigésima semana de gestação, ou seja, quando valores pressóricos sanguíneos superiores a 140/90mmHg existiam antes da gestação; HA gestacional, detectada pela

primeira vez após a vigésima semana de gestação, e constitui uma hipertensão exclusiva do período gestacional, habitualmente desaparece até doze semanas após o parto, caso contrário a mulher passa a ser considerada como portadora de HA; pré eclâmpsia (PE) e eclâmpsia, definida como uma síndrome específica da gravidez observada após a vigésima semana de gestação, em mulheres anteriormente normotensas associada a presença de proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24$ horas), normalmente a pressão sanguínea da gestante retorna a valores normais semanas após o parto, se persistente a mulher passa a ter o diagnóstico de HA. E por último a HA crônica com PE sobreposta, nesse caso a mulher antes de engravidar apresentava HA crônica e durante a gestação seu estado é agravado pela associação a pré eclâmpsia¹⁰.

A hipertensão grave ou pré eclâmpsia (PE) representam uma ameaça à vida de mulheres gestantes⁴. A PE é considerada um problema de saúde global, com taxas relativamente elevadas de morbidade e mortalidade materna e neonatal, em muitos países¹¹.

A gravidez constitui condição fisiológica com consequente aumento de até 70% da volemia em relação à condição pré-gravídica, mediada por estrógenos e o sistema renina angiotensina aldosterona, propiciando modificações adaptativas no sistema cardiovascular como, aumento do débito cardíaco (DC) em razão do aumento do volume de ejeção nos dois primeiros trimestres, e decorrente do aumento da frequência cardíaca (FC) no terceiro trimestre¹².

Os índices de HA na gestação tende a elevar nos próximos anos, diante à tendência moderna entre as mulheres em adiar a decisão de engravidar, expondo-se a valores pressóricos maiores com a idade, bem como ao crescente problema da obesidade, e falta de atividade física regular¹³.

Durante a gravidez normal, o óxido nítrico (NO) contribui para vasodilatação fisiológica, diminuição da capacidade de resposta aos vasopressores, e aumento do fluxo sanguíneo útero placentária. Na PE, a disponibilidade de NO é reduzido, mas não está claro se há uma redução na produção ou aumento da degradação. Existem resultados sugestivos que o NO pode ter um papel importante na prevenção e tratamento da PE¹¹.

A associação de mulheres primíparas e HA tem efeito pró-hipertrofico desproporcional sobre o coração da gestante¹⁴.

A hipertrofia é causada por sobrecargas hemodinâmicas e evolui para hipertrofia adaptada também denominada de fisiológica, ou mal adaptada chamada de patológica. HVE fisiológica é desenvolvida em decorrência da sobrecarga hemodinâmica transitória, como as observadas no crescimento cardíaco durante a adolescência e a gestação, e em resposta a exercícios regulares, enquanto a HVE patológica é aquela decorrente de sobrecarga hemodinâmica persistente¹⁵.

Nos últimos anos, o NO surgiu como um importante regulador do remodelamento cardíaco, reconhecido como anti-hipertrofico. São responsáveis pela regulação da homeostase do tono vascular, inibição da agre-

gação plaquetária e controle da estrutura vascular. Suplementos contendo NO resultam em redução da pressão sistólica sanguínea. A L-arginina (L-ARG) surge nesse contexto por tratar-se de um precursor do NO, da creatina e da agmatina⁴. Outros estudos apontam que mudanças na produção e/ou liberação de NO causam importantes distúrbios no desenvolvimento de anormalidades vasculares¹⁶.

As primeiras evidências de que o NO pode apresentar efeitos antihipertroáficos cardíaco foram obtidas em ratos hipertensos espontâneos (SHR), com tratamento crônico de L-ARG. Contudo em se tratando de patologias durante a gestação com associação da L-ARG as pesquisas são escassas⁴⁻¹⁷.

O modelo genético de SHR é amplamente utilizado em pesquisas, pois compartilham as características da hipertensão idiopática, e este foi o modelo escolhido para o presente estudo¹⁸.

A associação HA e gravidez têm um efeito sinérgico na remodelação cardíaca, o que eleva o risco de uma gestante apresentar hipertrofiado miocárdio. A HVE é caracterizada por alterações estruturais no coração como respostas hemodinâmicas classificadas como fisiológica ou patológica^{3,14-15}.

Dados da literatura indicam que a inibição ou a produção deficiente de NO no organismo pode ser responsável por uma série de transformações que atuam com outros fatores de risco cardiovasculares aumentando a incidência de eventos como AVEs, infartos e vasoespasmos¹⁶.

A administração oral da L-ARG precursora do NO, constitui uma ferramenta simples e segura para a reversão dos efeitos deletérios da disfunção na produção do NO endógeno¹²⁻¹⁸.

A presente pesquisa investigou a hipótese da L-ARG como sendo uma precursora do NO, importante mediador anti-hipertrofico, por meio de estudo comparativo entre três grupos de SHR gestantes, com suplementação diferentes de L-ARG para verificar suas consequências e a dose mais adequada. Os efeitos da oferta oral de L-ARG sobre as adaptações teciduais cardíacas e o impacto no desenvolvimento fetal em SHR gestantes primíparas, foram obtidos por meio de avaliação experimental da massa corporal; do número de neonatos; do peso úmido, comprimento, diâmetro do ventrículo esquerdo (VE) e espessura do septo intraventricular.

Métodos

Animais e Tratamento

O presente estudo utilizou seis ratos machos SHR com aproximadamente 90 dias de idade e 24 fêmeas virgens SHR, também com 90 dias de idade.

Os animais, provenientes do Biotério Central do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, e mantidos no Biotério da Universidade Paulista – UNIP em salas com ventilação, temperatura (22°C) e luminosidade (ciclos alternados de claro/escuro de 12 horas) controladas, recebendo água e ração comercial (NU-

VILAB® CR1 – Nutrivital Nutrientes Ltda) “*ad libitum*”.

A L-arginina adquirida no *Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda*, em forma de pó e contendo 2kg, foi mantida em ambiente seco e protegido da luz.

Durante o período de experimentação os ratos foram alojados em gaiolas individuais, contendo dois animais durante a fase de acasalamento.

O presente estudo segue as resoluções brasileiras específicas sobre a bioética em experimentos com animais (lei nº 6638 de 08 de maio de 1979 e decreto nº 24645 de 10 de julho de 1934).

Delineamento Experimental

Os procedimentos experimentais iniciam com a divisão aleatória das 24 fêmeas SHR em três grupos com oito indivíduos cada, conforme descrito abaixo:

Grupo Controle – sem suplementação de L-ARG (numeradas de 1 a 8): submetidas aos procedimentos diários do biotério durante o período experimental com ração padrão e água fresca e inseridas no programa reprodutivo rotativo (PRR) (1:1).

Grupo L-ARG 2% – com suplementação de L-ARG (numeradas de 9 a 16): tratadas com 20g/l de L-ARG (2%) oferecida “*ad libitum*” na água de beber durante o período experimental e inseridas no PRR (1:1).

Grupo L-ARG 4% – com suplementação de L-ARG (numerados 17 a 24): tratadas com 40g/l de L-ARG (4%) oferecida “*ad libitum*” na água de beber durante o período experimental e inseridas no PRR (1:1).

As fêmeas SHR foram pesadas em balança de prato (0 a 5 Kg, Filizola), semanalmente desde o início do procedimento experimental para acompanhamento da evolução do peso corporal, conforme Gráfico 1 do anexo.

A L-arginina era pesada em balança de prato (0 a 5 Kg, Filizola), na proporção adequada a dose dos grupos, ou seja 20g por um litro para o Grupo L-ARG 2% e 40g por um litro para o Grupo L-ARG 4% misturada a água potável, e oferecida por meio de bebedouros aos animais (Gráfico 2 e 3 do anexo).

Acasalamento e gestação

As fêmeas SHR iniciam o PRR após a divisão dos grupos. O PRR consiste em dispor os machos SHR nas gaiolas contendo uma fêmea SHR de modo rotativo permanecendo por um período médio de uma semana

com cada fêmea, para que todas acasalem.

O ciclo reprodutivo das fêmeas é chamado de ciclo estral com duração de 4 a 6 dias, e divide-se em quatro fases: proestro, estro, metaestro e diestro. A fase do estro é propícia a fecundação, e o período gestacional dura entre 19 a 21 dias¹⁹.

A análise clínica, nas fêmeas SHR como o abaulamento abdominal (Gráfico 4 e 5 do anexo), protrusão das mamas e comportamento dócil, sugere a gestação interrompendo o PRR até o parto. O não advento do parto implica o retorno ao programa reprodutivo rotativo. As fêmeas SHR primíparas são excluídas do PRR.

Análise Histológica Cardíaca

Ao final do período experimental de 4 meses, todos os animais foram sacrificados na câmara de CO₂.

Os corações das fêmeas SHR primíparas retirados, isolados, lavados com solução fisiológica e o excesso de líquido removido com papel de filtro e pesado (Figura 1). A análise histopatológica por meio de coloração com hematoxilina e eosina (HE), com a confecção de 4 lâminas em cortes de 5µm de espessura verifica as mudanças na arquitetura do miocárdio e as células relacionadas à HVE.

Resultados

O Gráfico 1 apresenta os resultados da média das pesagens realizada semanalmente durante o período experimental. Nele, o Grupo L-ARG, 2% obteve maior ganho de peso em relação aos outros grupos, adquirindo 23g a mais de peso na média em relação ao Grupo Controle e 24,5g a mais em relação ao Grupo L-ARG 4%.

O Gráfico 2 expressa a média por rata da quantidade ingerida das soluções de L-ARG pelos grupos L-ARG 2% e L-ARG 4% durante todo o experimento.

Consumiram em média cada fêmea SHR do grupo L-ARG 2% 4.710ml da solução de L-ARG (20g/l), enquanto em média cada fêmeas SHR do grupo L-ARG 4% consumiram 4.107,5ml da solução de L-ARG (40g/l). No total por grupo as fêmeas SHR L-ARG 2% ingeriram 721g de L-ARG, enquanto o grupo L-ARG 4% ingeriram 1340,8g de L-ARG.

O presente estudo utilizou 24 fêmeas SHR inseridas no PRR, das quais dezoito engravidaram, e seis

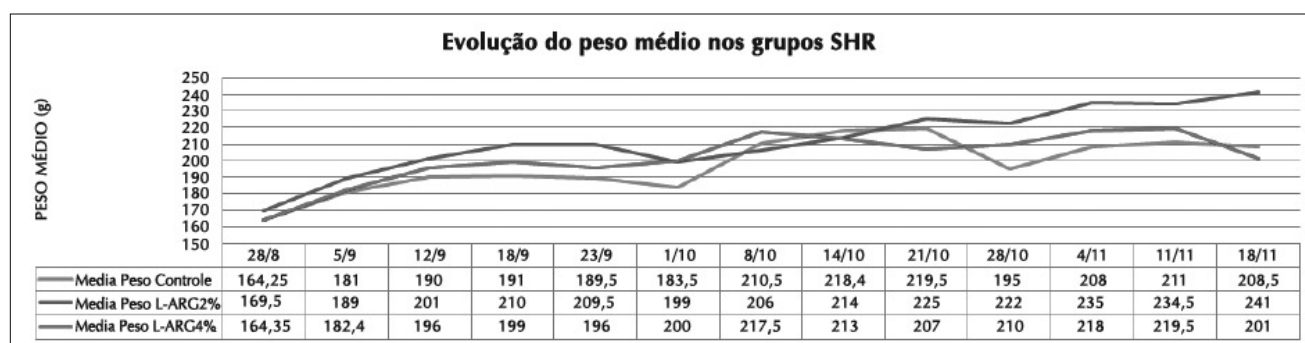


Gráfico 1. Evolução do peso médio nos grupos SHR

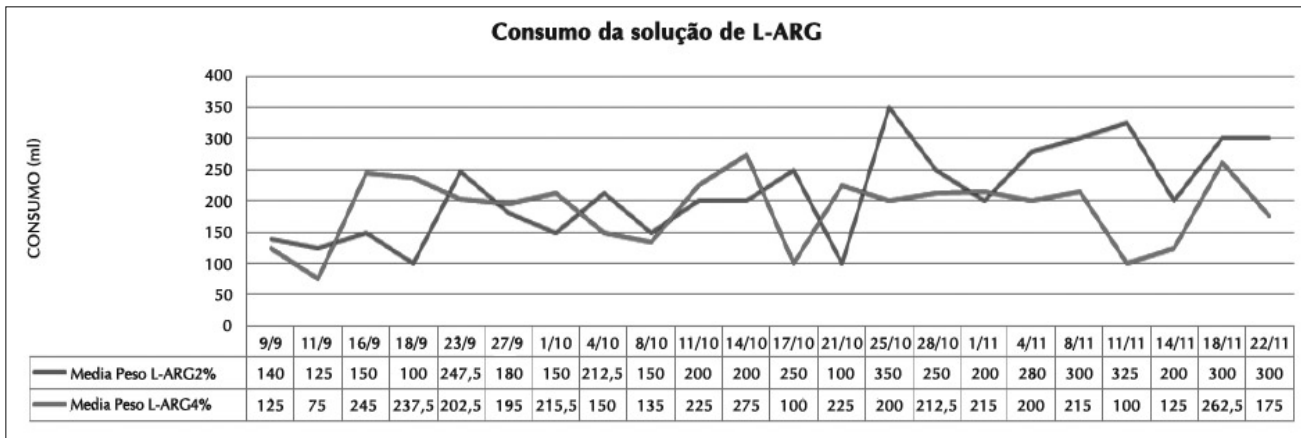


Gráfico 2. Consumo médio por rata das soluções L-ARG nos grupos

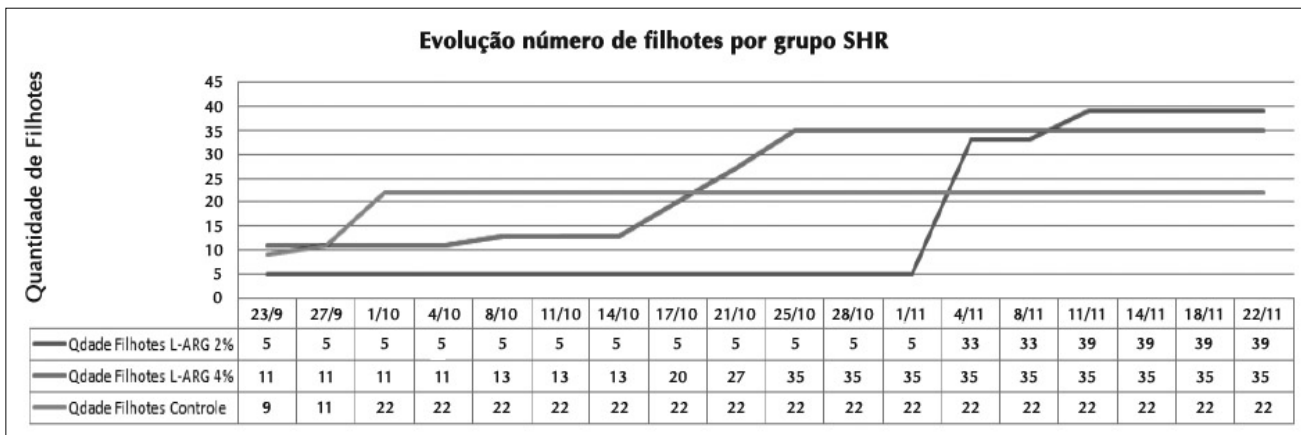


Gráfico 3. Evolução do número de neonatos

não obtiveram sucesso no PRR. O Gráfico 3 apresenta o número de neonatos por fêmea SHR primíparas, e o total de filhotes por grupo durante o período experimental.

O experimento foi concluído com o grupo L-ARG 2% apresentando maior número de neonatos (39) e menor número de primíparas (5) comparado ao grupo L-ARG 4% com 35 neonatos, e 6 primíparas e o grupo

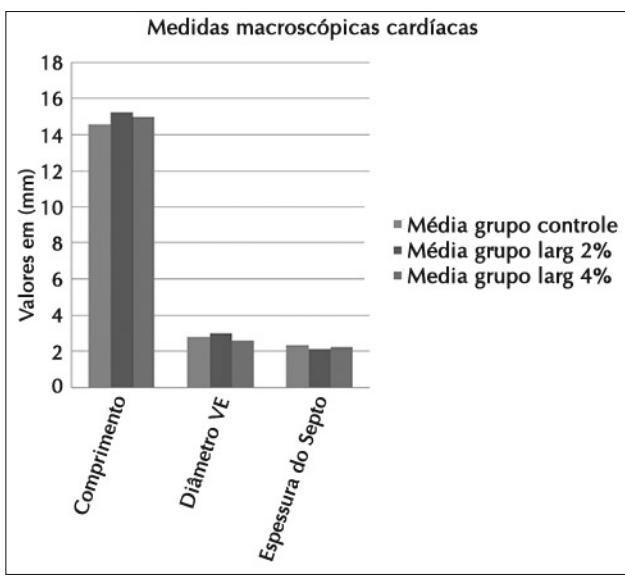


Gráfico 4. Média das medidas macroscópicas cardíacas das SHR gestantes

Controle com 22 neonatos e 7 primíparas.

Os Gráficos 4 e 5 indicam a análise macroscópica e comparativa entre os grupos correlacionada as medidas cardíacas como comprimento, diâmetro do VE, espessura do septo e peso. Os Grupos L-ARG 2% e L-ARG 4% obtiveram redução da HVE, contudo o Grupo L-ARG 2% apresentou melhores resultados.

A Figura 1 mostra as diferenças na espessura da parede do VE, onde são observadas a compactação tecidual, demonstrando a HVE presente nas SHR do grupo controle.

A Figura 2 evidencia a população de cardiomiócitos, presentes no VE das SHR Grupo Controle e Grupo

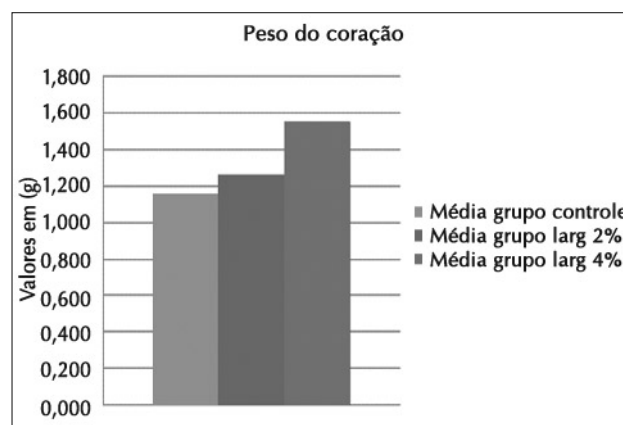


Gráfico 5. Média do peso do coração das SHR gestantes

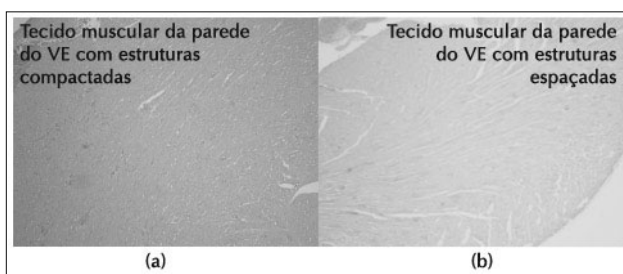


Figura 1. Fotomicrografias de cortes histológicos HE do ventrículo esquerdo de coração das SHR dos grupos controle (a) e arginina 4% (b) ampliadas 4x

L-ARG 4% demonstrando a presença maior de espaçamento intersticial nas SHR tratadas.

Discussão

Nossos resultados confirmam a hipótese inicial proposta, quanto ao efeito anti-hipertrófico no VE dos grupos L-ARG 2% e 4%. O ganho de peso corporal nos animais SHR do Grupo L-ARG 2%, é evidente. Alguns estudos sugerem que a L-arginina, em animais sedentários, promove hipertrofia muscular quando comparado ao grupo não sedentário, aumentando o peso corporal desses animais²⁰.

Apesar dos efeitos da suplementação com L-arginina em estudos experimentais serem promissores, as investigações clínicas são insuficientes para se afirmar que esse aminoácido exerça efeito no ganho ponderal de peso corporal ou não, havendo necessidade de novas pesquisas.

O Grupo L-ARG 2% obteve o maior consumo médio da suplementação oral de L-arginina, mas essa premissa é duvidosa diante das características física dos bebedouros, que vez ou outra vazam. A metodologia empregada por meio do PRR, os bebedouros atendiam dois animais, o que torna esse dado impreciso. Concluindo haver a necessidade de método mais fidedigno quanto a observação do consumo oral da suplementação de L-arginina.

Este assunto associa HA e gravidez, consciente do efeito sinérgico na remodelação cardíaca, o que eleva o risco da gestante apresentar hipertrofiado miocárdio e possíveis complicações advindas da HA⁵⁻¹⁶. A perda embrionária e restrição de crescimento intra-uterino são problemas significativos em seres humanos e outros animais. A administração oral de L-arginina para mulheres gestantes com crescimento intra uterino restrito foi relatado em outras pesquisas para aumentar o crescimento fetal²¹.

A descoberta demonstrada no Grupo L-ARG 2% com maior número de neonatos leva à hipótese que a L-arginina desempenha um papel importante na concepção e desenvolvimento fetal. Estudos corroboram com os resultados desta pesquisa, na qual modelos suínos foram utilizados para suplementação dietética de L-arginina durante a gestação, gera aumento de crescimento placentário e modula as secreções hormonais. A suplementação de L-arginina elevou o número total de leitões neonatos por ninhada, resultando no aumento do de-

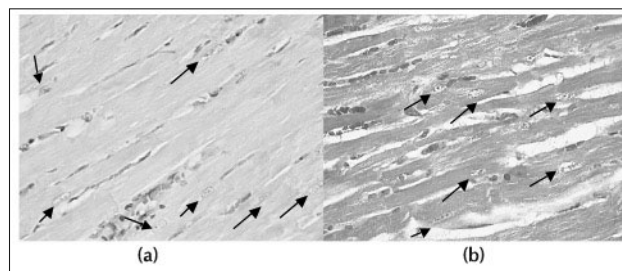


Figura 2. Fotomicrografias de cortes histológicos HE, 10x, do VE de coração das SHR dos Grupos Controle (a) e L-ARG 4% (b), exibindo cardiomiócitos (setas)

sempenho reprodutivo de fêmeas suínas²².

Portanto sugere-se que a suplementação de L-arginina na dieta fornece uma solução eficaz para melhorar a sobrevivência e crescimento embrionário e fetal. A coleta de dados para o diagnóstico macroscópico de HVE foi caracterizado pelo aumento do peso cardíaco, comprimento e espessura do septo interventricular simultaneamente, e comparado aos animais do Grupo Controle. Nesse aspecto os animais do Grupo L-ARG 2% obtiveram redução da HVE quando comparada com os outros grupos.

O exame microscópico por meio da coloração HE exhibe redução de HVE significativa também nas SHR do Grupo L-ARG 4% caracterizada pela diminuição da espessura da parede do VE e maior espaçamento intersticial entre os cardiomiócitos. Entretanto é necessário analisar futuramente as lâminas do Grupo L-ARG 2%, realizar a contagem dos cardiomiócitos e comparar com o Grupo L-ARG 4%.

A HVE é caracterizada por alterações estruturais decorrentes do aumento das dimensões dos cardiomiócitos, da proliferação do tecido conjuntivo intersticial e da rarefação da microcirculação coronariana¹⁷.

Este estudo reforça os resultados de outras pesquisas, concluindo que, a utilização da administração oral da L-ARG como um importante mediador anti-hipertrófico e uma ferramenta simples e segura para a reversão dos efeitos deletérios da disfunção na produção do NO endógeno¹²⁻¹⁸.

Estes resultados permitiram que novas hipóteses de aplicação e vantagens da utilização da L-arginina possam ser analisados. Como por exemplo, sua utilização para melhoria do número de neonatos, e aumento de massa corporal. Esses novos conhecimentos permitem desenvolver outras estratégias de pesquisa.

Conclusão

Os Grupos L-ARG 2% e L-ARG 4% apresentaram redução da HVE. O Grupo L-ARG 4% obteve redução de peso corporal, enquanto a dose aplicada ao Grupo L-ARG 2% resultou em ganho de peso corporal. O Grupo L-ARG 2% apresentou o maior número de neonatos sugerindo a hipótese que a L-arginina desempenha um papel importante na concepção e desenvolvimento fetal.

Vale ressaltar a importância da dose administrada, para que os efeitos desejados possam ser alcançados.

A suplementação dietética da L-arginina em 20g/l e 40g/l mostraram-se eficientes mas com aplicabilidades diferentes entre si.

Referências

1. Brandão A, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, *et al.* VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Rev Bras Hipertens. 2010;17(1):7-10.
2. Feitosa GS, Feitosa Filho GS, Carvalho EN. Alterações cardiovasculares da hipertensão arterial: hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca. Rev Bras Hipertens. 2002;9:280-7.
3. Ramos L, Labat R, Carvalho FAS, Martin AB, Álvaro RB, *et al.* Efeito da administração oral de arginina sobre a pressão arterial e parâmetros cardíacos em ratos submetidos ao bloqueio crônico da síntese de óxido nítrico. Rev Bras Med Esporte. 2006;12(4):169-74.
4. Moura JRSA, Sass N, Guimarães SB, Vasconcelos PRL, Mattar R, Kulay Jr L. Effects of L-arginine oral supplements in pregnant spontaneously hypertensive rats. Acta Cir Bras. 2006;21(5).
5. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. J Nutr. 2004;134(10Suppl):2842S-7S.
6. Davey DA, Mac Gillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1998;158:892-8.
7. Report on the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:S1-S22.
8. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? Br J Obstet Gynecol. 1998;105:1177-84.
9. North RA, Taylor RS, Schellemborg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia, Br J Obstet Gynecol, 1999;106:767-73.
10. Barra S, Cachulo MC, Providência R, Marques AL. Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte. Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal. Rev Port Cardiol. 2012;31(6):425-32.
11. Maia SB, Moura H, Lopes LM, Murthi P, Costa FS. Prevention of preeclampsia. J Pregnancy. 2012;2012:435090.
12. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. Br Heart J. 1992;68:540-3.
13. Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Treatment of arterial hypertension in pregnancy in relation to current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension from 2011. Polska Ginekol Pol. 2012;83(10):778-83.
14. Zanati Bazan SG, Borges VTM, Martin LC, Magalhães CG, Hueb JC, Arruda Silveira LV, *et al.* Disproportionate Pregnancy-Induced Myocardial Hypertrophy in women with essential hypertension. Am J Hypertens. 2013;26(6):816-21.
15. Kempf T, Wollert KC. Nitric oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. Bioessays. 2004;26(6):608-15.
16. Nascimento TB, Baptista RFF, Pereira PC, Campos DHS, Leopoldo AS, Leopoldo AP, *et al.* Alterações vasculares em ratos obesos por dieta rica em gordura: Papel da via L-arginina/NO endotelial. Arq Bras Cardiol. 2011;97(1):40-5.
17. Garcia JAD, Incerpi EK. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. Arq Bras Cardiol. 2008;90(6):443-50.
18. Subramanian M, Hunt AL, Petrucci GA, Chen Z, Hendley ED, Palmer BM. Differential metal content and gene expression in rat left ventricular hypertrophy due to hypertension and hyperactivity. J Trace Elem Med Biol. 2014;28(3):311-6.
19. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. Braz J Biol 2002;62(4A):609-14.
20. Melo MPP, Vasconcelos ACS, Santos PCP, Monteiro GHMC, Santos AA, Maia LMS, *et al.* Interferência da L-arginina e do exercício físico sobre a morfologia do músculo estriado esquelético em ratos jovens. Rev Bras Med Esporte. 2012;19(4):287-91.
21. Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Li X, Bazer FW, Satterfield MC, Li XL, Wang X, *et al.* Amino acids and conceptus development during the peri-implantation period of pregnancy. Amino Acids. 2013;45(2):241-56.
22. Gao K, Jiang Z, Lin Y, Zheng C, Zhou G, Chen F, *et al.* Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. Amino Acids. 2012;42(6):2207-14.

Endereço para correspondência:

Marcelle de Freitas Spinelli
Rua Pelotas, 255 – apto 51 – Vila Mariana
São Paulo-SP, CEP 04012-000
Brasil

E-mail: fisiomarcelle.spinelli@gmail.com

Recebido em 1 de outubro de 2016
Aceito em 26 de novembro de 2016