



# NORVALINE

(L-NORVALINE)

## NORVALINE: inibidor de Arginase



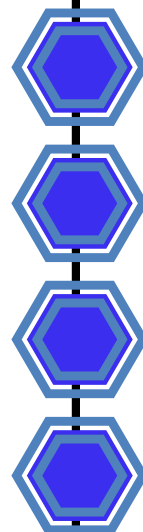
### PROPRIEDADES:

- Aumenta níveis de óxido nítrico
- Promove a reparação de vasos sanguíneos
- Aumenta o fluxo sanguíneo
- Aumenta a energia
- Aumenta a resistência
- Melhora a força muscular
- Reduz a inflamação
- Coadjuvante no tratamento da impotência

## Norvaline

É um análogo do aminoácido de cadeia ramificada - Valina.

Norvaline por ser um inibidor da Arginase - enzima que impede a produção de óxido nítrico - está diretamente relacionado com o aumento dos níveis de óxido nítrico sanguíneo, o que causa consequentemente relaxamento dos vasos sanguíneos, diminuindo assim a pressão sanguínea e com isso, o risco de desenvolvimento de problemas cardiovasculares e ataques cardíacos. O sistema imunológico também utiliza óxido nítrico para desativar células cancerígenas, e os tecidos musculares utilizam óxido nítrico (NO) para estimular o crescimento. [1]





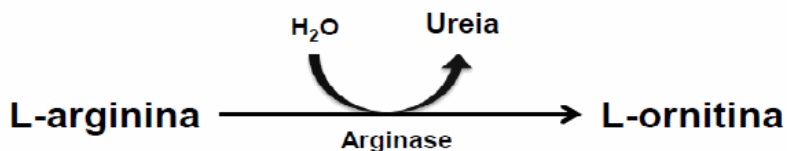
# NORVALINE

(L-NORVALINE)



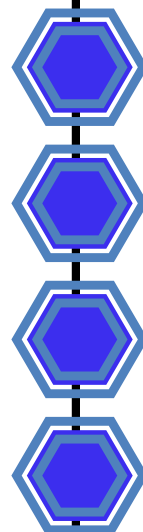
## NORVALINE & ARGINASE

Arginase pertence à família de enzimas ureohidrolase. Arginase catalisa o quinto e último passo no ciclo da uréia. Especificamente, arginase converte L-arginina em L-ornitina e Uréia.



**Fig.1** Síntese de ureia. O aminoácido L-arginina é hidrolisado pela enzima trimérica arginase formando L-ornitina e ureia.

Há duas isoformas distintas da arginase que estão distribuídas e compartimentalizadas diferenciadamente nos tecidos e células. Estas são designadas como arginase I (AI) e arginase II (AII). Enquanto a AI é encontrada predominantemente no citosol de células hepáticas, regulando o ciclo da uréia, a AII é grandemente distribuída em tecidos extra-hepáticos, localizada principalmente nas mitocôndrias de células renais, tendo como uma das suas funções a regulação do metabolismo da L-arginina, provendo L-ornitina como precursor para biossíntese de glutamato, poliaminas, creatina e prolina. Arginase consiste em três tetrâmeros. A enzima requer um aglomerado de metal de duas moléculas de manganês, a fim de manter suas funções adequadas. Esta enzima possivelmente está envolvida em um sistema de consumo de arginina que evita a formação de NO, portando como Norvaline é um inibidor desta enzima, mantêm os níveis de óxido nítrico (NO) aumentados. [2],[3],[4]





# NORVALINE

(L-NORVALINE)



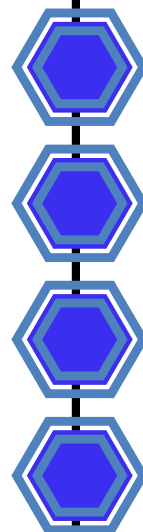
## Dados Científicos:

### NORVALINE X EFEITO CARDIOPROTETOR

Estudo de 2011, publicado pelo *International Journal of Hypertension* e intitulado como "Inibidor da arginase, na correção farmacológica da disfunção endotelial", concluiu que a aplicação de L-norvaline à camundongos do tipo Wistar, impediu o desenvolvimento de disfunções endoteliais sistêmicas pois promoveu a supressão da atividade da enzima arginase - permitindo um aumento de L-arginina. A ausência de óxido nítrico (NO), conduz ao desenvolvimento de disfunção endotelial, aumentando portando o risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares. A ação protetora do endotélio é fornecida com o aumento da L-Arginina endógena que conseqüentemente aumenta os níveis de óxido nítrico. [5]

### NORVALINE X ÓXIDO NÍTRICO

Estudo de 1998, publicado no *The American Journal of Physiology* e intitulado como "Arginase modula a produção de óxido nítrico em macrófagos ativadas", testou a hipótese de que a produção de NO pode ser reduzido devido ao fato da arginase esgotar o substrato comum neste tipo de célula. Foi investigado o efeito de um inibidor da arginase, L-norvaline, sobre a produção de NO em macrófagos J774A.1 de camundongos ativadas por lipopolissacarídeo (LPS, 1,0 micrograma / mL) durante 22 h. Na ausência de LPS, os macrófagos produziram um nível baixo de NO. Em contraste, a produção de NO a partir destas células foi significativamente aumentada na presença de LPS. Aumentar os níveis extracelulares da L-arginina (0,01-0,8 mM) produziu um aumento concomitante da produção de NO por macrófagos ativados. L-norvaline (10 mM), inibiu especificamente a atividade da arginase sem alterar a atividade da NOS, aumentando a produção de NO (55%) a partir de macrófagos ativados. Estes resultados indicam que a arginase pode competir com a NOS para o seu substrato comum e, assim, inibir a produção de NO. Este mecanismo de regulação pode ser particularmente importante quando o fornecimento extracelular de L-arginina é limitado. [6]



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA  
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002  
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3  
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000



# NORVALINE

(L-NORVALINE)

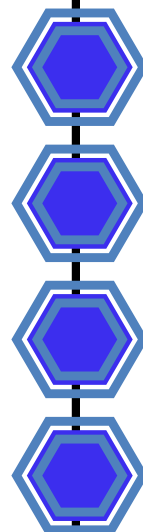


## Dados Científicos:

### NORVALINE X PROPRIEDADES ANTIINFLAMATÓRIAS

Estudo de 2009, publicado pela BMC Cardiovascular Disorders e intitulado como "Efeitos anti-inflamatórios de L-norvaline - inibidor da arginase pela inibição de S6K1 ", investigou-se se as células endoteliais da arginase II está envolvida na resposta inflamatória nas células endoteliais. Para isso foram isoladas células endoteliais humanas a partir de veias umbilicais e estas foram estimuladas com TNF-alfa (10 ng / ml) durante 4 horas. A expressão endotelial das moléculas inflamatórias ou seja, molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1), e E-selectina foram analisados por imunotransferência.

A indução da expressão de VCAM-1 endotelial, ICAM-1 e E-selectina por TNFalfa foi dependente da concentração reduzida por incubação das células endoteliais com o inibidor da arginase, L-norvalina. No entanto, a inibição da arginase por outro inibidor da arginase S-(2-boronoethyl)-L-cisteína (BEC) não teve nenhum efeito. Conclui-se que o inibidor da arginase - L-norvaline exibe efeitos anti-inflamatórios, independentemente de inibição da arginase em células endoteliais humanas. As propriedades anti-inflamatórias de L-norvalina é parcialmente atribuível à sua capacidade por inibir a S6K1. [7]



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA  
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002  
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3  
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000

# NORVALINE

(L-NORVALINE)



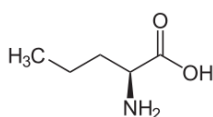
## DADOS TÉCNICOS ...

**NOME QUÍMICO:** 2-Aminopentanoic acid

**FÓRMULA MOLECULAR:** C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

**PESO MOLECULAR:** 117.15 g mol<sup>-1</sup>

**FÓRMULA ESTRUTURAL:**



**DOSAGEM USUAL:** 200 mg a 400mg / dia



## Sugestão de Fórmula...

### FÓRMULA PARA AUMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO

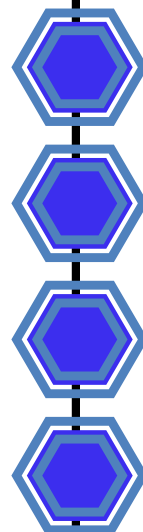
L-Norvaline	400 mg
L-Citrulina	500 mg
Arginina Alfa-cetoglutarato	500 mg

Mande aviar 60 doses.



## OBSERVAÇÕES...

Indivíduos com doença hepática ou deficiência de arginase não devem tomar suplementos que contenham L-norvaline.





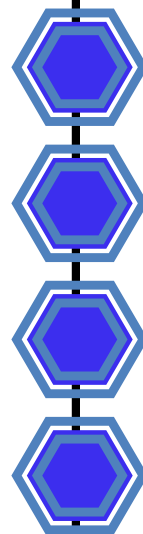
# NORVALINE

(L-NORVALINE)



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.musclepharm.com/content/l-norvaline>
2. BOUCHER, J. L.; MOALI, C.; TENU, J. P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. Cellular and molecular life sciences : CMLS, v. 55, n. 8-9, p. 1015-28, jul. 1999.
3. CHANG, H. et al. Reduction of Ventricular Hypertrophy and Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats by L-arginine. Heart, v. 48, n. 1, p. 15-22, 2005.
4. Reczkowski RS, Ash DE. Rat liver arginase: kinetic mechanism, alternate substrates, and inhibitors. Arch. Biochem Biophys. 1994 Jul;312(1):31-7.
5. Mihail V Pokrovskiy, Mihail V Korokin, Svetlana A Tsepeleva, Tatyana G Pokrovskaya, Vladimir V Gurev, Elena A Konovalova, Oleg S Gudyrev, Vladimir I Kochkarov, Liliya V Korokina, Eleonora N Dudina, Anna V Babko, Elena G Terehova ;Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction. ;International journal of hypertension 2011: 2011 pg 515047
6. Chiung-I Chang, James C. Liao, and Lih Kuo; Arginase modulates nitric oxide production in activated macrophages; *A m J Physiol Heart Circ Physiol* January 1, 1998 274:(1) H342-H348
7. Ming XF, Rajapakse AG, Carvas JM, Ruffieux J, Yang Z (2009) Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline. BMC Cardiovasc Disord 9: 12.



PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA  
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002  
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3  
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 - 5542.9000