

MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Targifor® C **(aspartato de arginina + ácido ascórbico)**

sanofi aventis

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos efervescentes: caixa contendo 16 comprimidos efervescentes.

Comprimidos revestidos: caixa contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.

Uso adulto

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido efervescente contém:

aspartato de arginina..... 1000 mg

ácido ascórbico (vitamina C)1000 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido efervescente

(ácido cítrico anidro, ácido tartárico, carbonato de sódio, sacarina sódica di-hidratada, macrogol 4000, macrogol 6000, corante amarelo crepúsculo FDC 6)

Cada comprimido revestido contém:

aspartato de arginina..... 500 mg

ácido ascórbico (vitamina C) 500 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

(carbonato de cálcio, povidona, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio e corante vermelho FDC 40 laca de alumínio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TARGIFOR® C, à base de aspartato de arginina e ácido ascórbico, é um medicamento utilizado para tratar a astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico.

Tempo médio do início da ação: o pico de concentração plasmática da arginina e do ácido ascórbico por via oral ocorre após 90 e 120 minutos respectivamente.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

TARGIFOR® C está indicado para o tratamento da astenia.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

TARGIFOR® C é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à arginina, ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não deve ser utilizado em pacientes com litíase urinária (cálculo nos rins) acompanhada por oxalúria e insuficiência renal severa.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS.

Precauções e Advertências

TARGIFOR® C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes. Informe seu médico em caso de problemas renais, hepáticos ou diabetes.

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode, também, aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

Deve-se ter cautela com a dose de TARGIFOR® C utilizada.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico caso você esteja utilizando deferoxamina, barbitúricos, primidona, salicilatos e dissulfiram (vide Interações Medicamentosas).

O tratamento pode ser interrompido sem danos ao paciente.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize TARGIFOR® C caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR® C administrado por vias não recomendadas. Portanto, para garantir a segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

- **Gravidez e amamentação**

Como todo medicamento, TARGIFOR® C só deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

- **Pacientes idosos**

Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

- **Crianças**

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos.

- **Restrições a grupos de risco**

TARGIFOR® C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

Interações Medicamentosas

- **Com outros medicamentos**

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C.

O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol.

O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram.

A vitamina C administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

- **Com alimentos**

O ácido ascórbico melhora a absorção de ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR® C.

- **Com exames laboratoriais**

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e

bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de ácido ascórbico alguns dias antes de realizar estes exames.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico e propriedades organolépticas

- **Comprimidos efervescentes**

Comprimidos cilíndricos, chatos, de cor salmão. Solúveis em água com efervescência, resultando em uma solução límpida laranja.

- **Comprimidos revestidos**

Comprimidos revestidos, oblongos, biconvexos, apresentando vinco em uma das faces, de coloração vermelha.

Posologia e modo de usar

- **Comprimidos efervescentes**

Em geral, recomenda-se a ingestão de 1 comprimido efervescente ao dia, por via oral. Dissolver os comprimidos em meio copo de água e beber imediatamente após o término da diluição, de preferência durante as refeições.

- **Comprimidos revestidos**

Em geral, recomenda-se a ingestão de 2 comprimidos revestidos ao dia, por via oral. Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido. ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

| Posologia diária recomendada: 1000 mg | IDR* | | | %IDR* | | |
|------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | Adultos | Gestante | Lactante | Adultos | Gestante | Lactante |
| Vitamina C | 45 mg | 55 mg | 70 mg | 2222% | 1818% | 1428% |

* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca ultrapasse a posologia diária recomendada.**

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DE SEU CIRURGIÃO-DENTISTA.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico, pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

Foram relatados casos de cólica e distensão abdominal após administração oral de arginina em pacientes portadores de fibrose cística.

A arginina pode desencadear liberação cutânea de histamina, provocando reações alérgicas na pele.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdosagem com TARGIFOR® C. Entretanto, embora a vitamina C não seja tóxica e possua boa tolerabilidade no organismo, no caso de ingestão acidental ou intencional de elevadas doses (3g ou mais) podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia. Caso estas reações ocorram e haja suspeita de superdosagem, na terapêutica deverá ser avaliado o tempo de ingestão e as possíveis condutas são: hidratação, lavagem gástrica, uso de carvão ativado e monitorização.

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TARGIFOR® C deve ser armazenado fechado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

TARGIFOR® C reúne o efeito antiastênico do aspartato de arginina, complementado pela vitamina C.

O aspartato de arginina é um composto obtido por hibridação molecular de dois aminoácidos alifáticos: o ácido aspártico e a arginina. A arginina é precursor do óxido nítrico (NO) que é o mediador mais importante das funções do endotélio, exibindo atividade como vasodilatador. É utilizada no tratamento da astenia (fadiga), que atua tanto no plano físico e muscular, quanto no plano psíquico.

O ácido ascórbico é indispensável para o perfeito funcionamento das células. Desempenha importante papel no metabolismo celular, participando dos processos de óxido-redução.

O ácido ascórbico tem um papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de NO tanto por reação direta do O_2^- com o NO quanto por interrupção da síntese de NO. Além disso, o ascorbato reduz os níveis de LDL oxidado os quais podem diminuir a síntese e a atividade biológica do NO⁽¹⁾.

Propriedades farmacocinéticas

- **Ácido ascórbico**

Uma vez ingerido, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

- **Aspartato de arginina**

A arginina ingerida por via oral é bem absorvida no trato gastrointestinal, produzindo picos plasmáticos aproximadamente 2 horas após o consumo. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70%. A arginina é um aminoácido metabolizado pelo fígado secundariamente à quebra do grupo guanidina pela arginase, resultando na formação de ureia e ornitina. No final, a ornitina pode ser utilizada para a produção de glicose. Nos rins, a arginina é eliminada por filtração glomerular e quase completamente reabsorvida pelos túbulos renais. A meia-vida de eliminação é de 1,2 a 2 horas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de literatura relatam o uso clínico e experimental da arginina como agente terapêutico. Isto se deve ao fato de o aminoácido L-arginina ser utilizado como substrato pela enzima óxido nítrico sintase, a qual catalisa a produção de óxido nítrico nas células ^(2, 3).

A suplementação oral prolongada com arginina induz um aumento na atividade de óxido nítrico o qual é produzido pela conversão de L-arginina em L-citrulina, além de ser um importante mediador do tônus muscular ^(4, 5, 6, 7, 8).

Evidências atuais sugerem que o óxido nítrico atua, conjuntamente com alguns outros fatores locais, na regulação do fluxo sanguíneo muscular tanto no repouso como durante os

exercícios físicos. É contestável se a contração muscular resulta em um aumento da produção de óxido nítrico, induzindo a dilatação vascular das arteríolas que suprem os músculos ^(9, 10, 11, 12, 13).

Sabe-se que, entre outros fatores, a redução no suprimento de sangue para o músculo pode ser significativa para o desenvolvimento da fadiga muscular, o que pode ser definido como a incapacidade de manter a força requerida ou esperada da contração muscular ⁽¹⁴⁾. Então, a função muscular é dependente do suprimento de sangue adequado através do qual um substrato é fornecido para os músculos e os metabólitos são removidos dele.

Um estudo para avaliar os efeitos da administração oral de arginina no processo fisiológico da fadiga muscular foi realizado e concluiu-se que houve aumento da resistência à fadiga em indivíduos sob tratamento com arginina administrada por via oral ⁽¹⁵⁾.

A existência da via arginina-óxido nítrico no sistema nervoso central é conhecida. A elevação nas concentrações de GMP cíclico causado por estimulação de um tipo específico de receptor de glutamato é aumentada na presença de L-arginina e bloqueada por inibidores da óxido nítrico sintase, confirmando que o óxido nítrico é realmente o mecanismo de transdução da ativação neuronal induzida por glutamato por este receptor ^(3, 16, 17). A óxido nítrico sintase foi detectada em quantidades variadas em todas as áreas do cérebro humano e animal ^(3, 18, 19, 20).

Existem evidências que o óxido nítrico atua na formação da memória ^(3, 21, 22, 23, 24). In vitro, após a estimulação de receptor específico, o óxido nítrico é liberado de uma fonte pós-sináptica para agir pré-sinápticamente em um ou mais neurônios em qualquer direção. Isto resulta em elevação adicional na liberação de glutamato e, como consequência, para o aumento estável na transmissão sináptica, em fenômeno conhecido como potencialização de longa duração, que se acredita estar associado à formação da memória ^(3, 25). Experimentos em animais também sugerem que o óxido nítrico está envolvido na memória, pois quando existe inibição da síntese de óxido nítrico in vivo ocorre prejuízo da aprendizagem ^(3, 26).

O ácido ascórbico (vitamina C) tem papel coadjuvante dos efeitos do aspartato de arginina, uma vez que o ascorbato inativa os radicais superóxido (O_2^-) e previne a peroxidação lipídica da membrana plasmática, que, de outra forma, iria diminuir os níveis de óxido nítrico tanto por reação direta do O_2^- com o óxido nítrico quanto por interrupção da síntese de óxido nítrico ⁽¹⁾.

INDICAÇÕES

TARGIFOR® C está indicado para o tratamento da astenia.

CONTRAINDICAÇÕES

TARGIFOR® C é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à arginina, ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não deve ser utilizado em pacientes com litíase urinária (cálculo nos rins) acompanhada por oxalúria e insuficiência renal severa.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

- **Comprimidos efervescentes**

Dissolver os comprimidos em meio copo de água e beber imediatamente após o término da diluição, de preferência durante as refeições.

- **Comprimidos revestidos**

Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido. ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

Depois de aberto, TARGIFOR® C deve ser armazenado fechado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade.

POSOLOGIA

- **Comprimidos efervescentes**

Em geral, recomenda-se a ingestão de 1 comprimido efervescente ao dia, por via oral.

- **Comprimidos revestidos**

Em geral, recomenda-se a ingestão de 2 comprimidos ao dia, por via oral.

A Ingestão Diária Recomendada de vitamina C pode ser observada na tabela a seguir:

| Posologia diária recomendada: 1000 mg | IDR* | | | %IDR* | | |
|---------------------------------------------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|
| | Adultos | Gestante | Lactante | Adultos | Gestante | Lactante |
| Vitamina C | 45 mg | 55 mg | 70 mg | 2222% | 1818% | 1428% |

* IDR= Ingestão Diária Recomendada

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca ultrapasse a posologia diária recomendada.**

Equivalência entre o composto químico do produto e a substância ativa

Cada comprimido efervescente contém 1000 mg de aspartato de arginina que equivale a 567 mg de arginina e 433 mg de ácido aspártico.

Cada comprimido revestido contém 500 mg de aspartato de arginina que equivale a 283,5 mg de arginina e 216,5 mg de ácido aspártico.

ADVERTÊNCIAS

TARGIFOR® C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

A ingestão de doses altas de ácido ascórbico pode causar anemia hemolítica em pacientes portadores de deficiência de G6PD e pode, também, aumentar a absorção de ferro em pacientes portadores de anemia sideroblástica, hemocromatose ou talassemia. A administração de doses elevadas de vitamina C pode precipitar a formação de cálculos renais de oxalato em pacientes predispostos.

Deve-se ter cautela com a dose de TARGIFOR® C utilizada.

O tratamento pode ser interrompido sem danos ao paciente.

- **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de TARGIFOR® C administrado por vias não recomendadas. Portanto, para garantir a segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

- **Gravidez e amamentação**

Como todo medicamento, TARGIFOR® C só deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação quando os benefícios esperados superarem os possíveis riscos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

- **Pacientes idosos**

Não existem cuidados ou recomendações especiais referentes ao uso do aspartato de arginina e do ácido ascórbico por pacientes idosos.

- **Crianças**

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos.

- **Restrições a grupos de risco**

TARGIFOR® C deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal ou anúria, doença hepática ou diabetes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Com outros medicamentos**

O uso concomitante de ácido ascórbico com barbitúricos, primidona ou salicilatos pode aumentar a excreção urinária de vitamina C.

O ácido ascórbico pode aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol.

O uso crônico de ácido ascórbico ou quando tomado em altas doses, pode interferir com a interação álcool-dissulfiram.

A vitamina C administrada junto com deferoxamina, pode potencializar os efeitos tóxicos do ferro nos tecidos.

- **Com alimentos**

O ácido ascórbico melhora a absorção de ferro. Não existem outras interações significativas na administração concomitante entre alimentos e TARGIFOR® C.

- **Com exames laboratoriais**

O ácido ascórbico pode interferir com os resultados de alguns exames laboratoriais para a determinação de glicemia, glicosúria e níveis séricos de transaminases, desidrogenase e bilirrubina. Também pode condicionar resultados falsamente negativos em pesquisas de sangue oculto nas fezes. Desta maneira, deve-se interromper o uso de ácido ascórbico alguns dias antes de realizar estes exames.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Após o uso de altas doses de ácido ascórbico, foram relatadas as seguintes reações: diarreia, rubor facial, cefaleia, disúria, náusea, vômitos, dores de estômago.

A ingestão crônica de doses muito altas de ácido ascórbico, pode causar dependência; a redução abrupta para doses moderadas, normalmente adequadas, pode provocar escorbuto reflexo. Este fenômeno pode ser evitado reduzindo-se a dose de maneira gradual.

Foram relatados casos de cólica e distensão abdominal após administração oral de arginina em pacientes portadores de fibrose cística.

A arginina pode desencadear liberação cutânea de histamina, provocando reações alérgicas na pele.

SUPERDOSE

Até o presente momento, não foi relatado nenhum sintoma decorrente de superdosagem com TARGIFOR® C. Entretanto, embora a vitamina C não seja tóxica e possua boa

tolerabilidade no organismo, no caso de ingestão acidental ou intencional de elevadas doses (3g ou mais) podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia. Caso estas reações ocorram e haja suspeita de superdosagem, na terapêutica deverá ser avaliado o tempo de ingestão e as possíveis condutas são: hidratação, lavagem gástrica, uso de carvão ativado e monitorização.

ARMAZENAGEM

TARGIFOR® C deve ser armazenado fechado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade.

DIZERES LEGAIS

MS 1.1300.0237

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP 5.854

Registrado e fabricante por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano - São Paulo - CEP 08613-010

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB140598I

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Nº de lote – Data de Fabricação – Vencimento: vide cartucho

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A.C. Carr, B-Z. Zhu, B. Frei. Potencial Antiatherogenic Mechanisms of Ascorbate (Vitamin C) and alfa-tocopherol (Vitamin E). *Circulation Research*. 87 (2000), 349-354.
2. R.M. Palmer, D.S. Ashton and S. Moncada, Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature* 333 (1988), 664-666.
3. S. Moncada and E.A. Higgs, The L-arginine nitric oxide pathway, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993), 2002-2012.
4. D.R. Giugliano, R. Marfella and G. Verrazzo, The vascular effects of L-arginine in humans. The role of endogenous insulin, *J. Clin. Invest.* 99 (1997), 433-438.
5. O. Tangphao, S. Chalon, H. Moreno, B.B. Hoffman and T.F. Blaschke, Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 47 (1999), 261-266.
6. P. Clarkson, M.R. Adams, A.J. Powe, A.E. Donald, R. Mc Credie, J. Robinson, S.N. Mc Carthy, A. Keeck, D.S. Celermajer and J.E. Deanfield, Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults, *J. Clin. Invest.* 97 (1996), 1989-1994.
7. R. Hambrecht, L. Hilbrich, S. Erbs, S. Gielen, E. Fiehn, N. Schoene and G. Schuler, Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000), 706-713.
8. Y.C. Luiking, B.L. Weusten, P. Portincasa, R. Van Der Meer, A.J. Smout and L.M. Akkermans, Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans, *Am. J. Physiol.* 274 (1998), 984-991.
9. C.K. Roberts, R.J. Barnard, A. Jasman and T.W. Balon, Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle, *Am. J. Physiol.* 277 (1999), 390-394.
10. G.M. Rubany, R.R. Lorenz and P.M. Vanhoutte, Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s) > Inactivation by catecholamines, *Am. J. Physiol.* 249 (1985), H98-H101.
11. R.C. Hicner, J.S. Fisher, A.A. Ehsani and W.M. Kohrt, Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest during dynamic exercise in humans, *Am. J. Physiol.* 42 (1997), 405-410.
12. T.M. Griffith, D.H. Edwards, M.J. Lewis and A.H. Henderson, Ergometriene induced arterial dilatation: an endothelium-mediated effect, *J. Moll. Cell. Cardiol.* 16 (1984), 479-482.
13. T.P. Gavin, D.A. Spector, H. Wagner, E.C. Breen and P.D. Wagner, Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise, *J. Appl. Physiol.* 88 (2000), 1192-1198.

14. R.H.T. Edwards, Hypotheses of peripheral and central mechanisms underlying occupational muscle pain and injury, *Eur. J. Appl. Physiol.* 57 (1988), 275-281.
15. R. Santos, M.T.T. Pacheco, R.A.B.L. Martins, A.B. Villaverde, H.E. Giana, F. Baptista, et al. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in health volunteers. An isokinetic study. *Isokinetic Exerc Sci.* 10 (2002),153-158.
16. S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs. Biosynthesis of nitric oxide from L arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 38 (1989),1709-1715.
17. J. Garthwaite. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends Neurosci* 14 (1991), 60-67.
18. U. Forstermann, L.D. Gorsky, J.S. Pollack, H.H. Schmidt, M. Heller, F. Murad. Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s) in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168 (1990), 727-732.
19. D.S. Bredt, P.M. Hwang, S.H. Snyder. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347 (1990), 768-770.
20. D.R. Springall, V. Riveros-Moreno, L. Buttery, et al. Immunological detection of nitric oxide synthase(s) in human tissues using heterologous antibodies suggesting different isoforms. *Histochemistry* 98 (1992), 259-266.
21. K. Shibuki, D. Okada. Endogenous nitric oxide release required for long-term synaptic depression in the cerebellum. *Nature* 349 (1991), 326-328.
22. G.A. Bohme, C. Bon, J-M. Stutzmann, A. Doble, J-C. Blanchard. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 199 (1991), 379-381.
23. T.J. O'Dell, R.D. Hawkins, E.R. Kandel, O. Arancio. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 (1991), 11285-11289.
24. E.M. Schuman, D.V. Madison. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254 (1991), 1503-1506.
25. G.L. Collingridge, S.J. Kehl, H. McLennan. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol (Lond)* 334 (1983), 33-46.
26. P.F. Chapman, C.M. Atkins, M.T. Allen, J.E. Haley, J.E. Steinmetz. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning. *Neuroreport* 3 (1992), 567-570.