



REVISÃO

## ARGININA: BIOQUÍMICA, FISIOLOGIA E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS EM PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL

### *ARGININE: BIOCHEMISTRY, PHYSIOLOGY, AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN GASTROINTESTINAL CANCER PATIENTS*

Maria Rita Carvalho Garbi NOVAES<sup>1,2</sup>  
Cristiane de Melo PANTALEÃO<sup>3</sup>

#### RESUMO

Recentes avanços na nutrição têm focalizado as ações farmacológicas de aminoácidos e as reações órgão-específicas. A arginina é um aminoácido semi-essencial que, suplementado à dieta dos pacientes com câncer gastrointestinal, tem estado associada a efeitos benéficos no sistema imunológico, tempo de sobrevivência, ganho ponderal, além da redução do crescimento tumoral e da incidência de metástase em portadores desses tipos de cânceres. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise crítica das pesquisas que avaliaram os efeitos farmacológicos e metabólicos da arginina em pacientes com câncer gastrointestinal, publicadas em periódicos indexados nas bases de dados do *Medline*, Lilacs e NCBI. Foram selecionados estudos randomizados, controlados, duplo-cego. Os resultados sugerem que, embora tenha melhorado o prognóstico dos pacientes que usaram a arginina como um elemento coadjuvante no tratamento, ainda não foram estabelecidas as dosagens e a posologia deste aminoácido para pacientes com câncer gastrointestinal.

**Termos de indexação:** arginina, bioquímica, farmacologia, neoplasias gastrointestinais.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, 70910-900, Brasília, DF, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.R.C.G. NOVAES. E-mail: <critanovaes@ig.com.br>.

<sup>3</sup> Mestranda em Nutrição Humana, Programa de Mestrado do Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil. E-mail: <crisnutri@brturbo.com>.

## ABSTRACT

*Recent advances in nutrition have focused on the pharmacologic actions of individual amino acids and the organ-specific reactions to them. Arginine is a semi-essential amino acid which, used as a supplement by patients with gastrointestinal cancer, has been associated to beneficial effects in the immunological system, in time of survival, weight gain, and reduction of both, tumor growth and metastasis. The aim of this work was to perform a critical analysis of research studies, published in periodicals indexed in Medline, Lilacs and NCBI databases, which evaluated pharmacological and metabolic effects of arginine in patients with gastrointestinal cancer. The studies selected for this analysis were clinical researches of randomized, controlled, and double blind nature, followed by statistical treatment with significance of  $p < 0.05$ . The results of such analysis suggest that, although the use of arginine has improved patients' prognosis, this amino acid's posology and dosage are not yet defined for patients with gastrointestinal cancer.*

**Indexing terms:** arginine, biochemistry, pharmacology, gastrointestinal neoplasms.

## INTRODUÇÃO

A interação entre a infecção e o estado nutricional do hospedeiro é de conhecimento antigo. O sistema imune humano possui diferentes células que produzem substâncias destinadas a defender o organismo contra agentes infecciosos ou suas toxinas; morbidades, como o câncer, ativam este sistema, possibilitando a produção de substâncias pró-inflamatórias<sup>1</sup>. Atualmente, a relação entre nutrição e imunidade tem sido muito discutida e estudada. A desnutrição protéico-calórica grave diminui a função imunológica humoral e celular<sup>2</sup>. A redução de frações do sistema complemento, do número, proliferação e função dos linfócitos T circulantes, e alterações do reconhecimento de antígenos, estão presentes nesta condição<sup>3</sup>.

A desnutrição é associada à alteração do sistema imune, à correção entre a inibição das

defesas e da morbidade, e à mortalidade pós-operatória dos pacientes com câncer, como já foi demonstrada - uma redução da contagem dos linfócitos circulantes é associada com um pior prognóstico. Observa-se (Quadro 1), a disfunção do sistema imune dos pacientes<sup>4</sup>.

Recentemente observou-se, em estudos experimentais e clínicos em portadores de câncer, que o uso de combinações dietéticas, especialmente nutrientes imunomoduladores, como os ácidos graxos de cadeia média e curta, os nucleotídeos e os aminoácidos arginina e glutamina, podem melhorar a resposta imunológica e promover redução na frequência de infecções e suas complicações, além da diminuição do tempo de internação<sup>2,3,5-8</sup>.

Neste estudo, foi realizada uma análise crítica das pesquisas que, publicadas em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs e NCBI, avaliaram

**Quadro 1.** Disfunção imune em pacientes com câncer.

---

Prejuízo na resposta da mitogênese dos linfócitos
Prejuízo na resposta dos antígenos
Redução do número de células T circulantes, T helper e T supressoras/ células citotóxicas
Diminuição da atividade das células Natural Killer (NK)
Redução da função das células B
Redução da circulação dos complementos do sistema complementar
Prejuízo da função dos monócitos e polimorfos

---

os efeitos farmacológicos e metabólicos da arginina em pacientes com câncer gastrointestinal.

**Nutrição do paciente com câncer**

A perda de peso e a desnutrição são freqüentemente observadas em pacientes com câncer. Estima-se que 40% a 80% dos pacientes com câncer apresentam algum grau de má nutrição, podendo chegar a um estágio de caquexia que, em conseqüência, altera o metabolismo, levando ao catabolismo com perda de massa muscular e adiposa<sup>9</sup>. Mas a freqüência da desnutrição depende do tipo e do estágio do câncer, do órgão envolvido e do desenrolar quimioterápico<sup>8</sup>.

A desnutrição energético-protéica causa dificuldade de cicatrização da ferida operatória, fístulas, além do aumento de infecções e de anormalidades no metabolismo energético e protéico e no sistema imune<sup>10</sup>. Vários estudos do metabolismo protéico estão sendo desenvolvidos, mostrando que a síntese e degradação protéica são elevadas em pacientes com vários tipos de câncer.

Certos tipos de tumor são mais associados com a perda de peso do que outros. Por exemplo, menos de 10% dos pacientes com câncer de mama, mas aproximadamente 40% dos pacientes com câncer gástrico e pancreático, irão perder mais que 10% do seu peso usual. Isto é clinicamente relevante pelo fato de a perda de peso ser conseqüência da desnutrição, que causa maiores complicações pós-operatórias e aumenta a mortalidade<sup>4</sup>.

A desnutrição grave afeta de forma adversa as defesas do hospedeiro e afeta também a função imunológica pela deficiência funcional dos linfócitos, granulócitos e macrófagos<sup>8,10</sup>. O desenvolvimento de um estado catabólico persistente, ocasionado pela desnutrição protéico-calórica, compromete a defesa imunológica do hospedeiro, com alteração dos componentes da imunidade específica e não específica<sup>4</sup>.

A má nutrição resulta, ainda, na alteração do metabolismo da musculatura esquelética, com prejuízo da função muscular, redução do tecido muscular cardíaco e de sua contração, prejuízo do músculo respiratório, atrofia de intestino, e disfunção do sistema imune<sup>4</sup>.

Além da depleção protéica, a desnutrição no câncer está associada à caquexia, tendo como manifestações clínicas anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e anergia<sup>5</sup>. A terapia anti-neoplásica é também uma das causas de anorexia e perda de peso, além de outros efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dor abdominal e má-absorção<sup>8</sup> (Tabela 1).

A origem da desnutrição em pacientes oncológicos é multifatorial<sup>4</sup>. Está relacionada à caquexia, à liberação de citocinas, peptídeos e hormônios moduladores, à debilidade imunológica e à reação inflamatória no tumor<sup>8</sup>. A maior perda de peso normalmente está associada ao câncer gastrointestinal, como tumores de pâncreas, língua, esôfago, faringe e estômago (Tabela 2), que podem

**Tabela 1.** Prevalência de desnutrição em pacientes com neoplasia maligna gastrointestinal.

Autor	Casos (n)	Localização	Perda de peso (%)		
			0	0 a 10	> 10
Daly et al.	140	mista		19	
De Wys et al.	307	Cólon*	46	40	14
	111	Pâncreas	17	56	26
	317	Gástrica	15	51	34
Waitzberg et al.	50	Cólon	47	21	32
Belghiti et al.	75	Esôfago	-	54	46
Fein et al.	131	Junção esofagogástrica	-	6	46

Fonte: Adaptado de: Waitzberg<sup>3</sup> ; \* Casos avançados.

causar obstrução e diminuição da ingestão de alimentos<sup>5-8</sup>.

No Brasil, a incidência de desnutrição em pacientes com câncer foi verificada pelo Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional (IBRANUTRI), realizado com a participação de 4 mil pacientes hospitalizados na rede pública, dos quais 20,1% apresentavam câncer. Destes, 66,4% apresentaram-se com desnutrição, sendo esta moderada em 45,1% dos pacientes desnutridos e, grave, em 21,3%<sup>11</sup> deles. Nesta população hospitalizada, identificou-se o câncer como fator de risco para a ocorrência de desnutrição, sendo a ocorrência de desnutrição 3,7 vezes mais freqüente em doentes com neoplasia maligna.

## Bioquímica da Arginina

A L-arginina é o ácido (L)-2-amino-5-guanidinovalérico. É um sólido de aspecto cristalino e branco, praticamente sem odor, de alto ponto de fusão, solúvel em água e sensível à luz<sup>11</sup> (Figura 1). É um aminoácido semi-essencial produzido no organismo, porém em quantidade insuficiente para todas as necessidades, pois todos os tecidos utilizam arginina no citoplasma e na biossíntese protéica nuclear. Além de utilizada no ciclo da uréia, a arginina

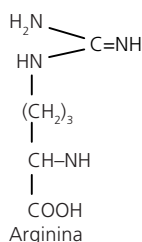
é utilizada na síntese de creatina e fornece ornitina para a síntese de poliaminas<sup>3,8,12-15</sup>.

Como há uma solicitação metabólica continuada da L-arginina, existe uma neo-síntese da L-arginina nos túbulos proximais renais a partir da citrulina. Proteínas ingeridas são degradadas até a arginina, que pode ser diretamente absorvida e utilizada no ciclo da uréia no tecido hepático, ou transformadas no epitélio intestinal em ornitina que, juntamente com a glutamina secretada como glutamato, são convertidas em citrulina. A citrulina absorvida se transforma em arginina no ciclo renal. A citrulina também pode ser convertida diretamente em L-arginina no citoplasma das células endoteliais e dos macrófagos<sup>14,15</sup>. A arginina é absorvida diretamente ou pode ser transformada em ornitina e citrulina. A arginina absorvida diretamente vai para o ciclo da uréia. A citrulina é transportada para os rins, onde é substrato da neo-síntese de arginina. Em algumas células, como os macrófagos, a citrulina é transformada em arginina<sup>16,17</sup>.

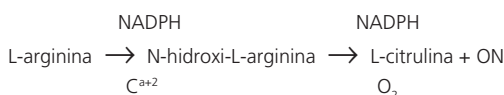
A arginina tem múltipla e potente atividade secretagoga sobre várias glândulas endócrinas. É importante secretagogo do hormônio do crescimento, prolactina e insulina. Estimula a liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático e catecolaminas adrenais<sup>8</sup>. Além de atuar estimulando

**Tabela 2.** Porcentagem de perda de peso em diferentes tumores.

Tipo de câncer	Perda de peso (%)
Pâncreas, estômago:	83 a 87
Cólon, próstata e pulmão	48 a 61
Mama, leucemia, sarcoma: Linfoma não-Hodgkin's	31 a 40



**Figura 1.** Fórmula química da L-arginina.



**Figura 2.** Síntese do Óxido Nítrico a partir da L-arginina.

o metabolismo do nitrogênio e efeitos benéficos na cicatrização, no mecanismo das defesas anti-tumor e no metabolismo e crescimento tumoral<sup>13,18</sup>. É descrita como estimuladora do hormônio do crescimento hipofisário, e tem sido relacionada ao aumento da atividade das células *killer* e células *T-helper* e ao estímulo da produção das citocinas: interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), receptor IL-2, interleucina-6 (IL-6), e o fator alfa de necrose do tumor (TNF-alfa), que são importantes mediadores na gênese da caquexia<sup>19</sup>.

A L-arginina é precursora de nitritos, nitratos e Óxido Nítrico (ON)<sup>1</sup>. O ON é produzido no interior das células, através da reação entre L-arginina e oxigênio, utilizando como catalizador a ON sintetase (Figura 2)<sup>12,13,20</sup>. No sistema imune, o ON é responsável pela citotoxicidade dos macrófagos ativados e pela inibição da agregação dos neutrófilos<sup>8</sup>.

O ON está envolvido em vários fenômenos fisiológicos e fisiopatológicos incluindo a regulação da pressão arterial, a neuro-transmissão, a síntese de proteínas hepáticas, o transporte de elétrons na mitocôndria, a redução do crescimento bacteriano e tumoral (por mediação da enzima óxido nítrico sintetase)<sup>1</sup>, a imunidade medida por células, a redução da hipotensão arterial induzida por septicemia e de algumas doenças neuro-degenerativas, além de ter importante participação na redução da imunossupressão induzida-por-tumor<sup>2,4,9,21-23</sup>. Também aumenta os níveis de L-citrulina, que pode ser convertida para L-ornitina por fibroblastos, a qual é usada para formação da prolina e para síntese de colágeno. Assim, níveis adequados de L-citrulina podem acelerar os estágios de cicatrização<sup>15</sup>. O óxido nítrico promove a retenção nitrogenada e participa nos metabolismos do nitrogênio e da creatina e na síntese de poliaminas, processos importantes na transcrição do DNA e transdução do RNA<sup>21</sup>.

A ocorrência do ciclo da arginina/óxido nítrico vem sendo demonstrada na maioria das células do sistema imune, levando a supor que o ON seja a molécula bioativadora do sistema imunológico, importante na manutenção da homeostase. Verificou-se que um aumento da produção de células imunes

pode ser um resultado de mudanças fisiopatológicas em certas condições, tais como a doença inflamatória intestinal. Nestas condições, o aumento da produção de ON é diminuído e o processo inflamatório é estimulado. Assim, a administração de inibidores de ON pode ter um potencial terapêutico<sup>22-24</sup>.

O aminoácido L-arginina é bem absorvido no trato gastrointestinal, produzindo níveis plasmáticos máximos em aproximadamente 2 horas após administração oral<sup>8</sup>. Em uma alimentação equilibrada, a arginina não é requerida para manutenção do balanço nitrogenado, mas durante o crescimento e na doença e estresse, ocorre uma síntese endógena a partir da citrulina que é suficiente para a demanda corporal. É sabido que a dieta no Ocidente contém, aproximadamente, 5 gramas/dia de L-arginina, que provém principalmente da carne, do peixe, de aves domésticas e da síntese endógena da L-arginina pelos rins, a partir da L-citrulina; não havendo, por isso, a necessidade de suplementação em casos de homeostase<sup>15,21,24</sup>.

Em animais, altas doses de arginina parecem apresentar efeitos tóxicos; mas, em humanos não há registro de nenhum caso de reação anafilática ou mesmo de efeitos colaterais, exceto eventuais desconfortos gástricos, após a administração da arginina nas concentrações descritas nos estudos citados<sup>4</sup>. A arginina, portanto, não provoca efeitos tóxicos, sendo bem tolerada em doses farmacológicas de até 500mg/kg/dia<sup>25</sup>. Alguns estudos sugerem a administração de doses diárias de 30 a 60g de arginina oral, bem toleradas em pacientes com funções hepáticas e renais normais. Sugerem ainda a suplementação oral ou intravenosa de 10 a 30g de arginina por dia<sup>3,26</sup>.

A proposição do uso de quantidades suplementares de arginina no suporte nutricional do portador de câncer tem sido avaliada não apenas como simples implemento de substrato nitrogenado, mas especialmente pelos seus efeitos farmacológicos, que possivelmente, ampliam os mecanismos de defesa imunológicos envolvidos e, conseqüentemente, melhoram o prognóstico do paciente<sup>19,27-29</sup>.

## Suplementação de L-arginina em pacientes com câncer gastrointestinal

Resultados benéficos foram encontrados, por Senkal et al.<sup>30</sup>, com a administração de dieta enteral suplementada com arginina (13g), RNA e ácidos graxos Omega-3, em pacientes com câncer gastrointestinal (n=42) no período pós-operatório. Foi observada a estimulação da resposta imunológica e a diminuição da produção das citocinas, que são importantes mediadoras no aparecimento da caquexia: a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-2 (IL-2), o receptor IL-2, a interleucina-6 e o fator alfa de necrose do tumor (TFN-alfa)<sup>30</sup>.

Braga et al.<sup>31</sup> encontraram resultados positivos com a administração pré-cirúrgica de dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Omega-3, em pacientes com neoplasia de colo-retto, estômago ou pâncreas. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: o grupo controle (n=104), que recebeu dieta enteral padrão, e o grupo suplementado (n=102), que recebeu dieta enriquecida. Verificou-se que a dieta suplementada aumentou a síntese de proteínas viscerais e significativamente reduziu a taxa de infecção pós-operatória e, também, a sua duração.

Outros resultados positivos foram encontrados por Kemen et al.<sup>32</sup>, com a administração de dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3 em pacientes com câncer gastrointestinal (n=42) após cirurgia. No pós-operatório dos pacientes que receberam dieta enteral suplementada, verificou-se uma melhora da resposta imunológica, pois tais pacientes superaram mais rapidamente a depressão imunológica após trauma cirúrgico.

May et al.<sup>33</sup> realizaram um estudo em pacientes (n=32) com tumor sólido, submetidos à suplementação oral líquida. Os pacientes foram divididos em grupo controle (n=14) e grupo suplementado (n=18), este recebendo suplementação de b-hidroxi-metilbutirato -HMB- (3g/dia), arginina (14g/dia) e glutamina (14g/dia). Os resultados demonstraram que a suplementação diária com

HMB/arg/gln propiciou o ganho de peso e de massa corporal livre de gordura em pacientes com câncer avançado e caquexia.

Wu et al.<sup>34</sup> avaliaram pacientes (n=48) com câncer gastrointestinal em uso de dieta enteral, divididos em dois grupos: o grupo controle (n=23) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=25) foi alimentado com dieta enteral suplementada com glutamina, arginina e ácidos graxos Ômega-3. Foram observadas diferenças estatísticas significativas nas respostas pós-operatórias inflamatórias e imunológicas entre os dois grupos. O grupo suplementado apresentou níveis elevados de ON, linfócitos T, células T helper, linfócitos totais e células *natural-killer*. No pós-operatório, os níveis de IL-6 e TNF foram menores.

Gianotti et al.<sup>35</sup> desenvolveram um estudo com pacientes com câncer de estômago e colo-retal. Os pacientes do grupo controle (n=25) receberam, no pré-operatório, dieta enteral padrão; o outro grupo (n=25) recebeu no pré-operatório dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Ao término do estudo, notou-se que a alimentação enteral suplementada no pré-operatório modulou a produção de citocinas, realçou as células mediadoras da imunidade e a produção de proteínas viscerais, além de alterar, efetivamente, a resposta inflamatória.

Daly et al.<sup>36</sup> realizaram um estudo em pacientes selecionados, com câncer de esôfago (n=22), estômago (n=16) ou de pâncreas (n=22) e submetidos à dieta enteral. O grupo controle (n=30) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=30) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (13g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Os pacientes que receberam dieta enteral suplementada tiveram diminuição estatisticamente significativa da produção das PGE<sub>2</sub>, além da redução de infecções pós-operatórias e de complicações com cicatrização da cirurgia.

Braga et al.<sup>37</sup> em estudo realizado com 40 pacientes com neoplasma de estômago e colo-retto, 7 dias antes da cirurgia dividiram os pacientes em grupo controle (n=20), que recebeu dieta enteral padrão, e outro grupo (n=20), que recebeu a mesma

dieta enriquecida com arginina, RNA e ácidos graxos Ômega-3. Após a cirurgia, ambos os grupos receberam as mesmas fórmulas respectivas por mais 7 dias. Ao serem avaliadas a função intestinal e as respostas imunes e inflamatórias, observou-se que a dieta enteral enriquecida melhorou significante-

mente a função intestinal e os mecanismos de defesa, ajudando positivamente na modulação das respostas imunes e inflamatórias pós-cirúrgicas.

Senkal et al.<sup>38</sup> encontraram resultados positivos em pacientes de pós-operatório de câncer gastrointestinal, submetidos à dieta enteral. O grupo

**Quadro 2.** Sumário de estudos clínicos com arginina em pacientes oncológicos.

Referência	Tipo estudo	Sujeitos	Dose de arginina e tipo de administração	Grupo controle	Resultados no grupo suplementado
Daly et al. <sup>39</sup>	Randomizado	85 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Redução na infecção e complicações na cicatrização
Daly et al. <sup>40</sup>	Randomizado	60 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Redução na infecção e complicações na cicatrização
Braga et al. <sup>41</sup>	Randomizado, duplo-cego	60 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Diminuição das complicações pós-operatórias, de sepse, aumento nas proteínas viscerais e diminuição da Il-6
Gianotti et al. <sup>42</sup>	Randomizado	260 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Diminuição do tempo de internação e da concentração de IL-6, maiores concentrações de pré-albumina
Heys et al. <sup>43</sup>	Randomizado	18 adultos com câncer do trato gastrointestinal baixo cirúrgico	30g/d por 3 dias no pré-operatório adicionado a fórmula enteral padrão	Fórmula padrão	Maior percentagem de células CD16 <sup>+</sup> e CD56 <sup>+</sup> no tumor
Braga et al. <sup>44</sup>	Randomizado	30 adultos com adenocarcinoma gástrico	12,5g/L com RNA, W3 no pré-operatório por 7 dias e por 7 dias no pós-operatório	Mesma fórmula oferecida apenas por 7 dias no período pós-operatório	Maior concentração plasmática de pré-albumina e menor concentração de IL-6 no pós-operatório
Sigal et al. <sup>45</sup>	Randomizado, duplo-cego	30 adultos com câncer do trato gastrointestinal baixo cirúrgico	20g/d via parenteral	Parenteral padrão	Não apresentou diferenças
Schilling et al. <sup>46</sup>	Randomizado	41 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto e baixo cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Não foram verificadas diferenças
Braga et al. <sup>47</sup>	Randomizado	166 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Não foram verificadas diferenças

controle (n=77) recebeu dieta enteral padrão; o grupo suplementado (n=77) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (12,4g), nucleotídeos e ácidos graxos Ômega-3. Os pacientes que receberam a dieta suplementada, tiveram uma significativa redução da taxa de infecções pós-operatórias e de complicações na cicatrização.

Vários estudos clínicos foram realizados sobre a utilização da arginina (Quadro 2), cujos resultados verificaram que a utilização de arginina diminuiu as complicações referentes à internação e cirurgias, levando a uma otimização e diminuição do tempo de internação dos pacientes com câncer gastrointestinal<sup>39-44</sup>.

Senkal et al.<sup>48</sup> avaliaram a administração de dieta enteral com imunonutrientes no pré-operatório de pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. O grupo controle (n=89) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=89) recebeu dieta enteral com arginina (12,4g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. No grupo que recebeu, no pré-operatório, a dieta enteral suplementada com os nutrientes citados, verificou-se uma diminuição na ocorrência de infecções pós-operatórias e redução substancial no custo do tratamento.

Di Carlo et al.<sup>49</sup> avaliaram 100 pacientes com câncer de cabeça de pâncreas. Os pacientes foram divididos em três grupos: o grupo controle (n=35) recebeu dieta enteral padrão; o segundo grupo (n=33) recebeu dieta enteral enriquecida com arginina (12,4g), RNA e ácidos graxos Ômega-3; o terceiro grupo (n=32) recebeu nutrição parenteral total. A alimentação pós-operatória reiniciou-se após 12 horas. Ao final, foi observado que o grupo com a dieta enteral enriquecida apresentou menor tempo de internação hospitalar e menor taxa de complicações.

Gianotti et al.<sup>50</sup> avaliaram 212 pacientes com câncer no pâncreas no período pós-operatório de pancreatoduodenotomia (PD). Os pacientes foram divididos randomicamente em 3 grupos: o grupo controle (n=73) recebeu dieta enteral padrão; o segundo grupo (n=71) recebeu dieta enteral enriquecida com arginina (12,4g), RNA e ácidos

graxos Ômega-3; o terceiro grupo (n=68) recebeu nutrição parenteral total. Na análise dos resultados, verificou-se que, os pacientes alimentados com dieta enteral enriquecida, apresentaram melhor recuperação nos parâmetros metabólicos imunológicos que os pacientes dos outros dois grupos. Os mesmos pacientes com dieta enteral enriquecida apresentaram uma taxa menor de complicações pós-operatórias, além de apresentarem menor tempo de internação hospitalar.

Braga et al.<sup>51</sup> avaliaram 305 pacientes com câncer no trato gastrointestinal; estes foram divididos nos seguintes grupos, recebendo, antes da cirurgia: grupo (1), suplementação oral de fórmula contendo arginina (12,5g), ácidos graxos Ômega-3 e RNA (n=102); grupo (2), suplementação oral utilizando a mesma fórmula enriquecida, também com infusão jejunal no pós-operatório (n=101); grupo (3), dieta oral sem suplementação, também infundida após a cirurgia (n=102). Foi verificado que os grupos (1) e (2) suplementados com dieta enriquecida apresentaram menor taxa de infusão pós-operatória em comparação ao grupo 3, com 13,7%, 15,8% e 30,0% respectivamente.

Braga et al.<sup>52</sup> avaliaram 150 pacientes desnutridos com câncer gastrointestinal submetidos à cirurgia eletiva. Um grupo (n=50) recebeu, no pós-operatório, dieta enteral padrão; outro grupo (n=50) recebeu por via oral 1L/dia, durante 7 dias antes da cirurgia, uma dieta enriquecida com arginina (12,5g), ácidos graxos Ômega-3 e RNA. Após a cirurgia, este grupo recebeu a mesma dieta enteral padrão, oferecida ao grupo controle. O terceiro grupo (n=50) recebeu, antes da cirurgia, por via oral a dieta líquida enriquecida (1L/dia); após a cirurgia, estes pacientes receberam dieta enteral com a mesma fórmula enriquecida. Os resultados demonstram que o grupo 3 apresentou a menor taxa de complicações e o menor tempo de internação. Segundo concluíram os pesquisadores, a imunonutrição no período pré-operatório foi importante na melhoria do prognóstico dos pacientes desnutridos com câncer.

Entretanto, também foram obtidos resultados sem significância estatística, em estudos de pacientes



com câncer gastrointestinal após suplementação nutricional com arginina. Heslin et al.<sup>53</sup> realizaram um estudo com 195 pacientes com diagnóstico pré-operatório de câncer de esôfago, de estômago, pancreático ou das vias biliares, submetidos à dieta enteral. O grupo controle (n=98) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=97) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Após o estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as condições dos grupos.

McCarter et al.<sup>54</sup> também encontraram resultados sem significância estatística após a utilização da arginina. Usou suplementação líquida oral, pré-cirúrgica, em pacientes portadores de câncer gastrointestinal (n=38), os quais foram separados em 3 grupos. O grupo 1 recebeu suplemento oral padrão; o grupo 2 recebeu suplemento similar com adição de arginina (20g); o grupo 3 recebeu suplemento similar, adicionado de arginina (20g) e ácidos graxos Omega-3. Ao final do estudo, verificou-se que a suplementação não aumentou a proliferação de linfócitos ou função dos monócitos nos pacientes com câncer pré-cirúrgico.

## CONCLUSÃO

Os estudos revisados sugerem que a suplementação de L-arginina no suporte nutricional de pacientes oncológicos pode ter um papel importante no prognóstico, devido à participação da L-arginina no metabolismo nitrogenado, na estimulação do sistema imunológico, e na melhora dos processos de cicatrização.

Mas deve-se observar que, na maioria dos estudos analisados, a suplementação constituía-se de arginina acompanhada de outros componentes, também considerados imunoestimulantes, concluindo-se que estes estariam atuando em conjunto com a arginina para chegar aos efeitos positivos encontrados. Além disso, os efeitos clínicos da suplementação de L-arginina ainda não estão completamente elucidados no que se refere à dosagem que traria efeito farmacológico quando suplementada na terapia nutricional. Contudo, pode-se inferir, segundo

os estudos clínicos avaliados, que valores acima de 12g de arginina já causariam efeitos positivos durante a suplementação.

A análise crítica dos resultados de tais estudos indica serem necessários mais estudos clínicos, placebo-controlados e randomizados, para se estabelecer a relação dose-efeito benéfica da suplementação com arginina.

## REFERÊNCIAS

1. Loss SH. Nutrição e imunidade. Rev HCPA. 1999; 19 (3):388-95.
2. David CM, Korteba E, Fonte JCM, Ribeiro P, Rocha RGA. Terapia nutricional no paciente grave. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
3. Waitzberg DL, et al. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3a.ed., São Paulo: Atheneu; 2001.
4. Heys SD, Gough DB, Eremin O. Is nutritional support in patients with cancer undergoing surgery beneficial? Eur J Surg Oncol. 1996, 22(3):292-7.
5. Novaes MRCG, Lima LAM. Suplementação nutricional com L-arginina: uma terapêutica coadjuvante em portadores de câncer. Rev Metab Nutr. 1998; 5(3-4):40-4.
6. Cuppari L, et al. Guia de nutrição: Nutrição clínica no adulto. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole; 2002.
7. Imoberdorf R. Immuno-Nutrition: Designer diets in cancer. Support Care Cancer. 1997; 5:381-6.
8. Ileyland D K, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA. 2001; 286(8): 944-53.
9. Wilkes G. Nutrition: The forgotten Ingredient in Cancer Care. AJN. 2000; 100(4):46-51.
10. Heslin MJ, Brennan MF. Advances in perioperative nutrition: Cancer. World J Surg. 2000; 24(12): 1477-85.
11. Soares EC, Câmara R. Imunomoduladores nutricionais em neoplasias. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1993; 48(6):261-3.
12. Garlick PJ, McNurlan MA. Protein metabolism in the cancer patient. Biochimie. 1994; 76:713-7.
13. Waitzberg DL, et al. Proposta para tratamento da desnutrição hospitalar no Brasil: inquérito brasileiro de avaliação nutricional hospitalar (IBRANUTRI).

- Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; 1997.
14. American Society of Hospital Pharmacists ASHP. Technical Assistance Bulletin on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50:2386-98.
  15. Filho RF, Zilberstein B. Óxido Nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções.* *Rev Ass Med Bras.* 2000; 46(3):265-71.
  16. Neilly PJD, Kirk SJ, Gardiner KR, Rowlands BJ. The L-arginine/nitric oxide Parthway: Biological properties and therapeutic applications. *Ulster Med J.* 1994; 63(2):193-200.
  17. Shinde UA, Mehta AA, Goyal RK. Nitric oxide: A molecule of the millennium. *Ind J Exp Biol.* 2000; 38:201-10.
  18. Heys SD, Gough DB, Khan L, Eremin O. Nutritional pharmacology and malignant disease: A therapeutic modality in patients with cancer. *Br J Surg.* 1996; 83(5):608-19.
  19. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com L-arginina a 6% em tumores experimentais. *Rev Metab Nutr.* 2003; 7(2):52-6.
  20. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Park KGM, Eremin O. Nutritional pharmacology: Effects of L-arginine on host defences, response to trauma and tumor growth. *Clin Sci (Lond).* 1994; 86(2):123-32.
  21. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Maillard's reaction in parenteral solutions supplemented with arginine. *Arch Latinoam Nutr.* 2001; 5(3):265-8.
  22. Brittenden J, Heys SD, Eremin O. L-arginine and malignant disease: A potential therapeutic role? *Eur J Surg Oncol.* 1994; 20(2):189-92.
  23. Novaes MRCG. Efeitos da suplementação nutricional com L-arginina no tumor de Walker 256 [tese]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 1999.
  24. Ruiz AP, Calzadilha AR, Gómez VMS, Chacón RP. El papel de Óxido Nítrico en la hemodinámica, homeostasia e inflamación. *Rev. Cubana Estomatal.* 1997; 34(2):84-6.
  25. Novaes MRCG, Lima LAM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. *Arch Latinoam Nutr.* 1999; 49(4):301-8.
  26. O'Flaherty L, Bouchier-Hays DJ. Immunonutrition and surgical practice. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58:831-7.
  27. Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Souza MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina em ratos com tumor sólido de Walker 256. *Arch Latinoam Nutr.* 2000; 50(3):230-6.
  28. Novaes MRCG, Beal F. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *SBRA FH.* 2003; (1):14-9.
  29. Novaes MRCG, Pantaleão CM. Efeitos farmacológicos da suplementação nutricional de L-arginina em pacientes com câncer gastrointestinal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2004; 19(1):26-31.
  30. Senkal M, et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a Diet Enriched with Arginine, RNA and Omega-3 Fatty Acids in Patients with Upper Gastrointestinal Cancer. *Eur J Surg.* 1995; 161:115-22.
  31. Braga M, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg.* 1999; 134:428-33.
  32. Kemen M, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine- W-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: An immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med.* 1995; 23(4):652-9.
  33. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Houriheme A, Abumrad NN. Reversal os cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of b-hydroxy-b-methylbutyrate, arginine and glutamine. *Am J Surg.* 2002; 183:471-9.
  34. Wu GH, Zang YW, Wu ZH. Inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2001; 7(3):357-62.
  35. Gianotti L, et al. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an Arginine, Omega-3 Fatty Acid and RNA Enriched Enteral diet: Effect on host response and nutritional status. *JPEN.* 1999; 23(6):314-20.
  36. Daly JM, Weintraub MSN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg.* 1995; 221(4):327-38.
  37. Braga M, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg.* 1996; 131:1257-65.
  38. Senkal M, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med.* 1997; 25(9):1489-96.
  39. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine A. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega3 fatty acid in pacientes after operation: Immunologic,

- metabolic and clinical outcome. *Surgery*. 1992; 1(2):56-67.
40. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg*. 1995; 221:327-38.
41. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cesari A, Profili M. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg*. 1996;162:105-12.
42. Gianotti L, Braga M, Vignali A. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1997;132: 1222-30.
43. Heys SD, Segar A, Payne S, Bruce DM, Kernohan N, Eremin O. Dietary supplementation with L-arginine: Modulation of tumourinfiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997; 84:238-41.
44. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cesari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med*. 1998; 26:24-30.
45. Sigal RK, Shou J, Daly J M. Parenteral arginine infusion in humans: Nutrient substrate or pharmacologic agent? *JPEN*. 1992;16:423-8.
46. Shilling J, Vranjes N, Fierz W. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide enriched enteral feeding: A randomized prospective comparison with standart enteral and low calorie/low fat i.v. solutions. *Nutrition*. 1996;12:429.
47. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition*. 1998; 14:831-5.
48. Senkal M, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg*. 1999; 134:1309-16.
49. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg*. 1999; 16:320-6.
50. Gianotti L, Braga M, Gentillini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2000; 21(4):344-51.
51. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G; Beneduce A, Di Carlo V: A Randomized Controlled Trial of Preoperative Oral Supplementation with a Specialized Diet in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2002; 122(7):1763-70.
52. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients: A prospective randomized study. *Arch Surg*. 2002; 137:174-80.
53. Heslin MJ, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg*. 1997; 226(4): 567-80.
54. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, Daly JM. Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *JPEN*. 1998; 22(4): 206-11.

Recebido para publicação em 19 de dezembro de 2002 e aprovado em 12 de agosto de 2004.

