

## Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão de literatura

*Maria Rita C. G. Novaes, Luiz Alberto M. Lima*

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil

**RESUMO.** Estudos experimentais demonstraram que a deficiência de aminoácidos isolados interfere de maneira mais acentuada sobre a imunidade humoral quando comparada à imunidade celular, devido à redução da síntese de anticorpos. Desta forma, alguns autores têm sugerido que o fornecimento de nutrientes específicos pode melhorar a resposta imunológica de pacientes com câncer. Entre estes, destaca-se o aminoácido arginina, cuja utilização terapêutica vem sendo investigada em uma variedade de modelos de tumores experimentais e humanos. O objetivo deste trabalho é revisar na literatura disponível, os efeitos da utilização da arginina como fármaco-nutriente no suporte nutricional de pacientes com câncer. A suplementação dietética com arginina tem demonstrado ser benéfica no câncer experimental, por reduzir o crescimento de tumores transplantáveis, incidência de metástases e a tumorigenicidade de carcinógenos. Porém, na prática clínica, não é concensual tanto a dose ideal da suplementação dietética da arginina, como também os tipos de câncer que mais se beneficiariam com o uso deste aminoácido. São necessários estudos prospectivos e casualizados, adicionais aos realizados, para que possam ser estabelecidas as condições de uso e os benefícios terapêuticos advindos de sua suplementação dietética.

**Palavras chave:** Arginina, câncer, suplementação dietética.

**SUMMARY.** Effect of dietetic supplementation with L-arginine in cancer patients. A review of the literature. It has been suggested that the administration of certain nutrients may improve the immune response of patients with cancer. Experimental studies have shown that deficiencies in specific amino acids have a worse effect on humoral immunity than they do on cell-mediated immunity because they impair antibody synthesis. Here, arginine plays a particularly important role, and research with several experimental and human tumor models to determine the therapeutic utility of this amino acid is under way. In this paper, we review current literature on the use of arginine as pharmacologic nutritional support for cancer patients. Dietary supplementation with arginine has been shown to benefit these patients by reducing the growth of transplantable tumors, the incidence of metastases, and the tumor-producing potential of carcinogens. However, results observed in humans have given rise to controversy regarding the optimal dosage of arginine supplementation and the types of cancer best treated with amino acids. Further prospective and randomized studies will be necessary in order to determine the proper utilization and the therapeutic benefits of such dietary supplementation.

**Key words:** Arginine, cancer, dietary supplementation.

### INTRODUÇÃO

O câncer tem sido ao longo da história humana, um dos mais sérios flagelos. É uma das principais causas de morte em todo o mundo e considerado um sério problema de saúde pública. A mortalidade por câncer aumentou de 6% (1985) para 9% (1997) nos países em desenvolvimento e representa 21% nos países desenvolvidos (1).

A transição epidemiológica tem alterado o quadro de distribuição entre as causas de morte, tornando emergentes as doenças crônico-degenerativas nos países considerados em desenvolvimento. Nestes países, os portadores de alguns tumores curáveis ainda apresentam baixa sobrevida, possivelmente devido à falta de tratamento apropriado, alto custo da farmacoterapia e da complexa tecnologia associada a procedimentos especializados.

Muitos progressos têm sido alcançados na pesquisa, prevenção e tratamento do câncer. A elucidação da influência

dos hábitos alimentares e de comportamento, genética e qualidade de vida, relacionadas a fatores desencadeantes, tem contribuído para a diminuição da incidência. O desenvolvimento da pesquisa multidisciplinar, envolvendo as ciências biológicas, químicas e farmacêuticas, esclareceu muitos aspectos etiológicos e terapêuticos.

Como resultado dos avanços científicos, um terço de todos os tipos de câncer são previsíveis e cerca de um terço também podem ser curados, desde que diagnosticados precocemente. O terço remanescente, se acompanhado e tratado paliativamente, podem melhorar o tempo e a qualidade de vida do paciente.

Diante de uma problemática tão complexa, nos interessamos em analisar na literatura disponível, os efeitos fármaco-nutricionais do aminoácido arginina, no suporte nutricional do portador de câncer. Nos trabalhos revistos, os efeitos da arginina em humanos variam com a via de administração, quantidade administrada, tipo de câncer e o

grau de desnutrição do paciente, sendo desta forma, importante rever as relações entre desnutrição e imunologia no paciente com câncer.

#### **Relações entre câncer, imunologia e desnutrição**

Há interrelação apreciável entre estado nutricional, dieta, função imunitária e crescimento tumoral. 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 (2,3).

O desenvolvimento de um estado catabólico persistente, promovido pela desnutrição protéico-calórica, compromete a defesa imunológica do hospedeiro, com alterações nos componentes da imunidade específica e não específica (4). O sistema imune específico é expresso pela resposta humoral e por células imune mediadoras. As disfunções imunológicas humorais (relacionadas fundamentalmente a disfunções dos linfócitos B) e celulares (dependente dos linfócitos T) observadas, podem ter como causa básica ou agravante, a deficiência e/ou o desequilíbrio nutricional. A imunidade não específica, mediada por leucócitos polimorfonucleares e fagócitos mononucleares, também parecem ser susceptível à deficiência protéico e calórica (4).

Estudos experimentais demonstraram que a deficiência de aminoácidos isolados interfere de maneira mais acentuada sobre a imunidade humoral quando comparada à imunidade celular, devido à redução da síntese de anticorpos. Os aminoácidos arginina, triptofano, metionina, cisteína, valina, treonina, tirosina e fenilalanina, parecem ser vitais para a manutenção da produção normal de anticorpos e a deficiência de leucina resulta na redução da resposta tumoral citotóxica (5). A utilização de doses farmacológicas de arginina em modelos experimentais com câncer, tem sugerido que este aminoácido apresenta efeitos imunoestimulatórios específicos, que podem ser benéficos ao paciente (6,7).

As vitaminas e elementos traços têm sido observados como importantes à manutenção da imunocompetência, cuja deficiência resulta ao organismo em redução na produção de anticorpos (8).

#### **Desnutrição no portador de câncer**

A freqüência da desnutrição depende do tipo e estágio do câncer, órgãos envolvidos e da terapia anti-câncer (3). O impacto negativo da desnutrição no paciente com câncer é conhecido há muitos anos (4). Pisters demonstrou em pacientes cirúrgicos com doença benigna e maligna, que os pacientes desnutridos apresentaram maior risco de morbidade e mortalidade no pós-operatório do que os pacientes bem nutridos (8).

A etiologia da desnutrição do paciente com câncer é multifatorial. Está relacionada a caquexia, liberação de citocinas, peptídeos e hormônios moduladores, efeito colateral da medicação anti-tumoral, fator mecânico principalmente quando o câncer é do trato digestivo, debilidade imunológica,

reação inflamatória no tumor (8).

A desnutrição leva a graus variados de sintomatologia identificada por caquexia, a qual se apresenta clinicamente como perda de peso em graus variados, deficiência de nutrientes específicos, atrofia músculo-esquelética, fraqueza e diminuição da capacidade funcional (9).

Alguns estudos, realizados em modelos experimentais com câncer, demonstraram que dietas enterais suplementadas com arginina, ácido ribonucleico (RNA) e ácidos graxos  $\omega_3$ , estimularam o sistema imunológico e a produção de citocinas: fator de necrose tumoral (FNT), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e o interferon (IFN), importantes mediadores na gênese da caquexia (10-12).

O FNT é uma das citocinas secretadas pelos macrófagos. O tecido adiposo, o músculo e o fígado possuem receptores para o FNT. Esta citocina pode causar anorexia, perda de peso, aumento da proteólise e consequentemente depleção muscular, inibição da lipase lipoprotéica (levando a distúrbios do metabolismo lipídico e hiperlipemia) e aumentar a gliconeogênese hepática (13,14).

A IL-1, outra citocina inflamatória produzida por macrófagos, está implicada na patogênese do choque séptico e também na caquexia do câncer. A IL-1 parece produzir os mesmos efeitos do FNT, mas não age sobre o músculo, e seus efeitos em induzir a caquexia são muito menos potentes que o FNT (14).

A IL-6 é também uma citocina com múltiplas atividades biológicas, age semelhantemente ao FNT e IL-1. É secretada pelo macrófago em resposta a endotoxinas e pelo fibroblasto em resposta ao FNT e IL-1. A IL-6 estimula a produção de proteínas hepáticas de fase aguda e, juntamente com outras citocinas, participa da gênese da caquexia do câncer (13).

O interferon (IFN), outra citocina produzida predominantemente pelos linfócitos T ativados, atua sinergicamente com o FNT, ocasionando diminuição da ingestão e inibição da lipase lipoprotéica nos adipócitos (13).

A terapia anti-neoplásica é também uma importante causa de anorexia e perda de peso. A quimioterapia pode causar náusea, vômito, dor abdominal e má-absorção. Alguns quimioterápicos muito utilizados como a cisplatina, dextrorubicina e fluorouracil, induzem severamente estes sintomas gastrointestinais na maioria dos pacientes (9).

O portador de câncer pode ter a ingestão de alimentos diminuída devido a efeitos diretos sobre o trato gastrointestinal ou causados por efeitos remotos sobre o apetite e metabolismo. Tumores no trato gastrointestinal, tais como câncer de língua, faringe, esôfago e estômago, podem causar obstrução e diminuir a ingestão de alimentos. Um efeito similar pode ser induzido por tumores de outros órgãos que causam pressão extrínseca sobre o trato gastrointestinal. Um exemplo disso, é observado no câncer metastático de ovário, o qual pode resultar na obstrução intestinal secundária, devido a presença de metástases intra-abdominais (3).

No paciente caquético com câncer é observada uma ineficiência na utilização dos nutrientes pelo organismo, além de alterações na ingestão, digestão e absorção dos alimentos (15). Entre estas alterações, os distúrbios metabólicos protéico, lipídico e de carboidratos são a base do processo caquetizante, embora também sejam observadas alterações no metabolismo de minerais e vitaminas (10).

O metabolismo protéico alterado é o principal fator desencadeante da caquexia. Ocorre o catabolismo protéico, depleção de massa corporal magra, muscular e visceral, balanço nitrogenado negativo, *turnover* protéico aumentado, síntese protéica hepática e tumoral aumentadas e consequente hipoalbuminemia (10). Têm sido sugerido em alguns estudos, que a suplementação dietética com arginina contribui na manutenção do balanço nitrogenado positivo, possivelmente devido a sua participação na síntese protéica, biossíntese de aminoácidos e ciclo da uréia (5).

O metabolismo de lipídios é caracterizado pela diminuição da gordura corporal total, lipogênese diminuída e elevação dos lipídios circulantes, sendo observado também aumento da lipólise e diminuição da síntese de gordura, em consequência da queda na atividade da enzima lipase lipoprotéica e liberação de fatores tumorais lipolíticos. A hiperlipemia decorrente da diminuição da atividade da lipase lipoprotéica tem efeitos imunossupressivos, sendo que o grau de diminuição da atividade desta enzima e da depleção dos lipídios corporais totais depende do tipo do tumor (8).

Alterações no metabolismo dos carboidratos incluem intolerância à glicose e resistência à insulina periférica. Estas alterações, possivelmente ocorrem por diminuição da sensibilidade dos receptores das células beta do pâncreas à glicose, ocasionando liberação inadequada de insulina. A progressão do câncer piora a resistência periférica à insulina, acarretando dificuldades para o controle glicêmico (3).

Associada à deficiência metabólica de proteínas, lipídios e carboidratos, tem sido observada a deficiência de vitaminas e eletrólitos em pacientes com câncer. O equilíbrio hidro-eletrolítico se altera com o aumento do fluido tissular extracelular e diminuição intra-celular, aumento do sódio corporal total e diminuição do potássio, porém ainda não foi elucidado, se as alterações observadas são de causa patológica ou se retratam às adaptações fisiológicas a um novo estado homeostático (5).

### **Efeito farmacológico da arginina no câncer**

Embora a arginina seja considerada um aminoácido não essencial ao adulto saudável, tem importante participação no crescimento de animais jovens (16-19) na síntese protéica, biossíntese de aminoácidos e ciclo da uréia (6). Em situações clínicas especiais, como durante um período de septicemia, trauma ou câncer, a arginina é considerada um aminoácido semi-essencial (20).

Todos os tecidos utilizam a arginina no citoplasma e

biossíntese protéica nuclear. É precursora de poliaminas: putrescina, espermina e espermidina, que são cátions de baixo peso molecular e essenciais ao crescimento. Também é precursora do óxido nítrico, que é importante mediador na vasodilatação. O óxido nítrico participa também na síntese de proteínas hepáticas e no transporte de elétrons na mitocôndria e tem importante participação na indução da imunossupressão tumor-induzida (21). A arginina tem múltipla e potente atividade secretagoga sobre várias glândulas endócrinas. É importante secretagogo do hormônio de crescimento, prolactina e insulina (21). Estimula a liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático e catecolaminas adrenais (22).

### **Trabalhos experimentais**

O efeito da arginina sobre o crescimento tumoral tem sido investigado há mais de 60 anos, apresentando resultados conflitantes (23-28). Estudos experimentais demonstraram tanto estimulação (7,27), como inibição do crescimento do tumor (26,28).

Os critérios utilizados para avaliar a influência da arginina nestes sistemas são geralmente a incidência, período de latência (tempo necessário para que o tumor se torne clinicamente palpável), tempo de sobrevivência, alteração no crescimento tumoral e, em alguns casos, alteração no peso dos animais.

Alguns autores estudaram os efeitos da suplementação dietética com arginina sobre tumores induzidos por carcinógenos e observaram diminuição no crescimento tumoral (26,27). Outros pesquisadores demonstraram que a administração dietética enriquecida com arginina inibiu o crescimento de tumores ascíticos e diminuiu o quantitativo de células malignas na cavidade peritoneal nos ratos (28,29).

Tachibana et al. e Hester & Fee encontraram resultados semelhantes estudando tumores sólidos de ratos. Ambos os estudos demonstraram diminuição no crescimento tumoral e incidência de metástases, utilizando suplementações dietéticas com arginina variando entre 5.0 a 5.5% a concentração (30,31). Porém, o aumento no crescimento tumoral foi sugerido nos estudos de Edwards et al. e Yeatman et al., após a suplementação dietética com arginina (32,33).

Utilizando nutrição parenteral enriquecida com arginina variando de 3% a 5%, Oka et al. (1993) obteve diminuição no crescimento tumoral de ratos com sarcoma de Yoshida após sete dias de infusão venosa (7). Os efeitos da nutrição parenteral enriquecida com arginina, ornitina e citrulina sobre o crescimento tumoral também são controversos (31,34a,b). Grossie realizou um estudo comparativo utilizando a suplementação destes aminoácidos na nutrição parenteral de ratos, com tumor de Ward (34a). Os resultados sugeriram que dietas parenterais suplementadas com citrulina e a arginina ocasionaram o aumento do tumor, quando comparadas ao grupo controle e ao grupo que recebia a nutrição parenteral com ornitina. A inibição do tumor experimental foi obtida em alguns estudos após a substituição da arginina por ornitina em

fórmulas nutricionais parenterais (31, 34b).

Os efeitos imunológicos da arginina também têm sido estudados no câncer experimental (35-37), sendo sugerido que a arginina foi responsável pelo aumento de peso do timo

e da atividade das células *natural-killer* ativadas pelo interferon, além da inibição do crescimento tumoral e aumento da sobrevivência dos ratos, quando comparados aos animais sem suplementação (Tabela 1).

TABELA 1  
Administração de suplementação dietética com arginina em modelos de câncer experimental

Autor	Tumor	Dose de Arginina	Resultados
Takeda et al., 1975 <sup>26</sup>	mamário induzido por 7,12-DMBA	5.0% na água	↓ indução do tumor ↓ crescimento tumoral
Pryme, 1978 <sup>29</sup>	ascítico 6C3HED e KREBs II	4.0% na água	↑ tempo de sobrevivência
Milner & Stepanovich, 1979 <sup>28</sup>	ascítico de Erlich	3.0% e 5.0% na água	↓ crescimento tumoral ↓ número células tumorais
Tachibana et al., 1985 <sup>30</sup>	sarcoma de Yoshida	5.5% na água	↓ crescimento do tumor
Saito et al., 1987 <sup>38</sup>	tumor sólido	2% na água	↑ tempo sobrevivência
Reynolds et al., 1990 <sup>37</sup>	tumor sólido	1% na água	↓ crescimento tumoral ↑ peso do timo ↑ tempo sobrevivência
Yeatman et al., 1991 <sup>33</sup>	cólon	4% na água	↑ crescimento tumoral ↑ metástase hepática
Grossie et al., 1992 <sup>34b</sup>	tumor Ward	1% arg+1% orn +1% citr, NPT	↑ crescimento tumoral
Oka et al., 1993 <sup>7</sup>	sarcoma Yoshida tumor Walker 256	3% NPT 3% NPT	↓ crescimento tumoral ↓ crescimento tumoral
Hester & Fee, 1995 <sup>31</sup>	tumor sólido	5.0% na água	↓ volume do tumor ↓ metástase ↓ peso corpóreo
Grossie et al., 1996 <sup>34a</sup>	tumor Ward	1% orn+1% citr, NPT	↓ crescimento tumoral
Ma Q et al., 1996 <sup>27</sup>	cólon-retal induzido por 1,2-DMH	1.0% na água	↓ área e volume do tumor
Edwards et al., 1997 <sup>32</sup>	tumor sólido	4% na água	↑ crescimento tumoral

Autores em ordem cronológica. DMBA=dimetil-benzil-antraceno. DMH=dimetil-hidrazina

Embora nos trabalhos revistos haja controversias quanto ao efeito da arginina sobre o câncer experimental, alguns autores sugerem que a suplementação com arginina na ração pode reduzir o crescimento de tumores transplantáveis e a tumorigenicidade de carcinógenos, possivelmente através de uma redução na síntese protéica, aumento na produção de hormônios e síntese de poliaminas, liberação de citocinas ou

através do ciclo metabólico do óxido nítrico (34a, 26-28). Alguns dos resultados conflitantes podem ser devido à diferenças na metodologia, especialmente na dose e via de administração da arginina, o tipo e imunogenicidade do tumor, como também do estado nutricional do hospedeiro.

### Efeito da arginina em humanos

Sigal et al. estudou a suplementação com arginina em pacientes adultos com câncer gastrointestinal (n=30) e observou que no grupo (n=6, homens e n=10, mulheres) que recebeu a administração de nutrição parenteral com suplementação com arginina (14,7g/dia) não aumentou a mitogênese de linfócitos do sangue periférico, quando comparado com ao grupo controle que não recebeu suplementação (n=9, homens e n=5, mulheres) (40). Embora o estudo contenha muitas variáveis para a amostragem selecionada, também não foram encontradas diferenças nos parâmetros clínicos, metabólicos e complicações pós-operatórias.

Foi demonstrado *in vitro* no sangue periférico e em linfócitos, que a suplementação com arginina resultou em estímulo da citotoxicidade de células *natural Killer* (NK) e *linfocina-killer ativada* (LKA), em voluntários saudáveis (11) e com câncer de mama (41).

Porém, resultados benéficos foram obtidos após administração de dieta enteral suplementada com arginina (13g), RNA e ácidos graxos  $\omega_3$ , em pacientes com câncer gastrointestinal (n=42, incluindo o grupo controle) em período pós-operatório, sendo observado a estimulação da resposta imunológica e a 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 (42).

A suplementação com arginina (30g) durante os 3 dias que antecederam o período pré-operatório de pacientes com câncer colorretal (n=18, 2 grupos: estudo e controle), alterou o espectro dos linfócitos infiltrantes (LIs) no tumor primário, além de aumentar a citotoxicidade dos linfócitos no sangue periférico. A atividade funcional dos LIs, especialmente aqueles com um imunofenótipo característico de células NK e LAK, está relacionado aos seus possíveis efeitos sobre as células malignas (20).

A administração da nutrição parenteral com a suplementação com arginina em pacientes com câncer, resultou na diminuição da incidência de complicações sépticas e mortalidade no período pós-operatório (12,43). Foram encontrados resultados semelhantes por Heyland et al. após a administração da nutrição enteral suplementada com arginina. Este pesquisador realizou revisão dos efeitos da administração de dietas enterais industrializadas enriquecidas com arginina, ácidos graxos  $\omega_3$  e ribonucleotídeos, concluindo que os experimentos existentes em animais e humanos eram insuficientes para se afirmar que as formulações contendo estes suplementos poderiam diminuir as razões de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer em período pós-operatório e criticamente doentes (44).

A arginina suplementada (13g) na dieta enteral de pacientes com câncer gastrointestinal (n=22 esofágico, n=16 gástrico, n=22 pancreático), reduziu as complicações referentes à cicatrização e infecções pós-operatórias, aumentando a resposta

imunológica no pós-operatório, quando comparadas às dietas sem a suplementação (42). Resultados similares foram encontrados por Kemen et al. (12).

A nutrição enteral enriquecida com arginina, nucleotídeos e óleo de peixe, reduziu o tempo de internação e a incidência de complicações infecciosas em pacientes hospitalizados na unidade de cuidados intensivos (UTI), admitidos devido a trauma, cirurgia ou sepse com período de internação em tempo igual ou superior a sete dias (n=296, estudo prospectivo, controlado, triagem multicêntrica). Nenhuma diferença foi observada no balanço nitrogenado e mortalidade nos grupos estudados (45). Bower et al. encontrou resultados semelhantes aos anteriores (46).

Da mesma forma, Braga encontrou resultados semelhantes aos trabalhos descritos anteriormente. O estudo, prospectivo e controlado, foi realizado em pacientes com câncer gástrico (n=92) e pancreático (n=92), no pós-operatório. Estes pacientes receberam dietas enterais suplementadas com arginina, ácidos graxos  $\omega_3$  e ribonucleotídeos, obtidas comercialmente. Foi observada diminuição nas complicações sépticas no grupo que recebeu a suplementação quando comparado ao grupo controle, além dos pacientes permanecerem por menos tempo internados (47).

Foram encontrados poucos trabalhos na literatura analisando os efeitos da arginina em crianças portadoras de câncer. Ford et al. discutiu a utilização da nutrição parenteral e da nutrição enteral, suplementadas com arginina, glutamina e ácidos graxos  $\omega_3$  em crianças que recebiam tratamento quimioterápico (48). Embora a amostragem fosse muito pequena, foi sugerido que houve diminuição de infecções e complicações sépticas.

### Metabolismo e reações adversas

A dieta no Ocidente contém aproximadamente 5 gramas de L-arginina, que provém principalmente da carne, do peixe, de aves domésticas e síntese endógena da L-arginina pelos rins a partir da L-citrulina (49). Aproximadamente 25% da glutamina intestinal é transformada em citrulina na mitocôndria do intestino e esta, por sua vez, é captada da circulação principalmente pelos rins (80%), que a metabolizam à arginina. O rim apresenta grande concentração da enzima arginina sintetase, enquanto no fígado há muita arginase. A arginina é metabolizada no fígado onde é submetida à clivagem hidrolítica do grupo guanidino pela arginase, resultando na formação de uréia e ornitina (22).

O aminoácido arginina é bem absorvido no trato gastrointestinal, produzindo níveis plasmáticos máximos em aproximadamente 2 horas após a administração oral (7,21,39). Por via parenteral, é bem tolerado na dose farmacológica de 500mg/kg/dia (7).

Sua eliminação ocorre por filtração glomerular, sendo quase completamente reabsorvido pelos túbulos renais (39).

A dose letal (LD50%) intraperitoneal em ratos, após 24 horas da administração do cloridrato de arginina, foi de

18mM/kg, caracterizando-se como um composto de muito baixa toxicidade em animais com funções hepáticas e renais normais (35b). Considerando a toxicidade da arginina em humanos, alguns estudos sugerem que são bem toleradas as administrações de doses diárias de 30 a 60g de arginina via oral, em pacientes com funções hepáticas e renais normais (35b).

Embora em roedores altas doses de arginina parecem apresentar efeitos tóxicos, em humanos não encontramos registro de caso de reação anafilática (35b) ou ainda efeitos colaterais, exceto eventuais desconfortos gástricos, após a administração da arginina em altas concentrações (49,43).

### Mecanismo de ação da arginina

Enquanto o metabolismo e a bioquímica da arginina são largamente compreendidos, o mecanismo definitivo que explique as ações farmacológicas deste aminoácido ainda não foi totalmente elucidado (50), embora exista várias hipóteses que tentam explicar o mecanismo de ação desse aminoácido. Entre estas, foi sugerido que a ação estimulatória da arginina sobre o sistema imune se deve a suas ações em nível hipotalâmico (35a, 43). Estudos experimentais demonstraram que através de suas absorções no eixo hipotálamo-hipófise, a arginina estimulou respostas imunes e favoreceu a cicatrização. Entretanto, não foi possível relacionar o aumento da retenção nitrogenada pós-trauma ao aumento do hormônio de crescimento em roedores e humanos, embora tenha sido observado um aumento significativo nos valores do fator 1 de crescimento insulina-símile (IGF-1) após administração de arginina aos pacientes (7,21).

A arginina é precursora do óxido nítrico (ON). O ON é produzido no interior das células, através da reação entre L-arginina e oxigênio utilizando como catalisador a ON sintetase (ONs). A ONs catalisa a conversão da L-arginina (substrato), em quantidades equimolares, fornecendo a L-citrulina e ON. O principal efeito bioquímico do ON é estimular a enzima guanilato ciclase solúvel. No sistema imune, é responsável pela citotoxicidade dos macrófagos ativados e inibição da agregação dos neutrófilos (32).

O ON está envolvido em vários fenômenos fisiológicos e patofisiológicos incluindo a regulação da pressão arterial, neuro-transmissão, imunidade mediada por células, hipotensão arterial induzida por septicemia, algumas doenças neuro-degenerativas e tem importante participação na indução da imunossupressão tumor-induzida (21).

A produção de ON, *in vivo* e *in vitro*, por alguns tipos celulares, incluindo modelos de tumores experimentais, tem sido reportada por diversos autores (32,51,52). As dosagens de nitrito e nitrato séricos refletem a produção de ON em uma variedade de células, incluindo macrófagos, hepatócitos, células de Kupffer e células endoteliais. Foi sugerido por Edwards et al., que as células tumorais produtoras de ON podem modular o crescimento tumoral, a diferenciação, a capacidade

metastática e a sensibilidade a quimio e radioterapia. Existem vários mecanismos pelos quais o ON poderia inibir o crescimento de células tumorais *in vitro*. Entre estes, foi sugerido que o ON interage com proteínas que contêm ferro necessárias à respiração e replicação celulares, incluindo as enzimas aconitase e a ribonucleotídeo redutase. Além disso, o ON exógeno produzido por macrófagos, assim como o endógeno produzido por células tumorais, têm capacidade de induzir a apoptose ou morte celular programada em tumores (32).

### CONCLUSÃO

Os estudos revistos sugerem que a suplementação dietética com arginina no suporte nutricional de pacientes adultos com câncer apresentam possíveis efeitos. Dentre estes, a participação no metabolismo de nitrogênio, estimulação do sistema imune e cicatrização e efeitos sobre o crescimento tumoral, foram observados por alguns autores. Porém a relevância das observações benéficas em humanos não têm sido clara e concensual, principalmente no que se refere à dose de suplementação e os tipos de câncer em que os pacientes mais se beneficiariam com o uso deste aminoácido. Em crianças portadoras de câncer, os dados são insuficientes para analisar os efeitos de quantidades suplementares de arginina na dieta.

São necessários estudos clínicos, prospectivos e controlados adicionais aos realizados, para que possam ser estabelecidas as condições de uso e os benefícios terapêuticos advindos de sua suplementação dietética.

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF), Brasil, pelo apoio financeiro ao projeto.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). The World Health Report. Geneve 1998: 5-203.
2. Warren S. The Immediate Causes Of Death In Cancer. Am J Med Sci. 1932;184:610.
3. Boente PC, Brandão MR, Aguiar ER & Sampaio C. Terapia Nutricional Em Pacientes Oncológicos. Rev Bras Nutr Clin. 1997;12: 49-54.
4. Kern KA & Norton JA. Cancer Cachexia. J Parenteral Enteral Nutr. 1988;12:28-95.
5. Mainous MR & Deitch E. Nutrition And Infection. Surg Clin North Am. 1994;74(3):659-676.
6. Kirk SJ & Barbul A. Role Of Arginine In Trauma, Sepsis And Immunity. J Parenteral Enteral Nutr. 1990; 14(5):226s-229s.
7. Oka T, Ohwada K, Mitsuihiro N & Kitazato K. Effect Of Arginine-Enriched Total Parenteral Nutrition On The Host-Tumor Interaction In Cancer-Bearing Rats. J Par Enter Nutr. 1993; 17(4): 375-383.

8. Pisters PW & Pearlstone DB. Protein And Amino Acid Metabolism In Cancer Cachexia: Investigative Techniques And Therapeutic Interventions. *Crit Rev In Clin Lab Sciences*. 1993; 30(3):223-272.
9. Mitchell EP & Schein PS. Gastrointestinal Toxicity Of Chemotherapeutic Agents. *Semin Oncol*. 1982; 9:52.
10. Furst P. New Parenteral Substrates In Clinical Nutrition. Part I Introduction. New Substrates In Protein Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 1994; 48(9):607-616.
11. Brittenden J, Heys SD & Eremin O. L-Arginine And Malignant Disease: A Potential Therapeutic Role? *European Journal Of Surgical Oncology*. 1994; 20:189-92.
12. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauph AK, Baier J, Windele J, Neumann H & Zumtobel V. Early Post-Operative Enteral Nutrition With Arginine- $\omega$ -3 Fatty Acids And Ribonucleid Acid-Supplemented Diet Versus Placebo In Cancer Patients: An Immunologic Evaluation Of Impact. *Crit Care Med*. 1995; 23(4):652-659.
13. Langstein NH & Norton JA. Mechanisms Of Cancer Cachexia. *Hematol/ Oncol. Clin Nutr Am*. 1991; 5:103-123.
14. Stovroff MC, Fraker DL, Swedenborg JA & Norton JA. Cachectin/Tumor Necrosis Factor: A Possible Mediator Of Cancer Anorexia In The Rat. *Cancer Research*. 1988; 48:4567-4572.
15. Bach JS & Lasnitzki I. Some Aspects Of The Role Of Arginine And Arginase In Mouse Carcinoma 63. *Enzymology*. 1953; 12:198-205.
16. Levy HM, Montanez G & Feaver ER. Effect Of Arginine On Tumor Growth In Rats. *Cancer Res*. 1954; 14: 198-200.
17. Seifter E, Rettura G & Barbul A. Arginine: An Essential Amino Acid For Injured Rats. *Surgery*. 1978; 84:224-230.
18. Featherston WR, Rogers QR & Freedland RA. Relative Importance Of Kidney And Liver In Synthesis Of Arginine By The Rat. *Am J Physiol*. 1973;224(1):127-129.
19. Borman A, Wood TR, Black HC, Anderson EG, Oesterling MJ, Womack M & Rose WC. The Role Of Arginine In Growth With Some Observations On The Effect Of Arginic Acid. *J Biol Chem*. 1946;166: 585-594.
20. Heys SD, Segar A, Payne S, Bruce DM, Kernohan N & Eremin O. Dietary Supplementation With L-Arginine: Modulation Of Tumor-Infiltrating Lymphocytes In Patients With Colorectal Cancer. *British Journal Of Surgery*. 1997; 84:238-241.
21. Tozer GM, Prise VE & Chaplin DJ. Inhibition Of Nitric Oxide Synthase Induces A Selective In Tumor Blood Flow That Is Reversible With L-Arginine. *Cancer Research*. 1997; 57:948-955.
22. Debiase MA & Wilmore DW. What Is Optimal Nutrition Support? *New Horiz*. 1994; 2 (2):122-130.
23. Beard HH. The Effect Of Parenteral Injection Of Synthetic Amino Acids Upon The Appearance, Growth And Disappearance Of Emge Sarcoma In Rats. *Arch Biochem*. 1943;1:177-186.
24. Cho-Chung YS, Clair T & Bodwin JS. Arrest Of Mammary Tumor In vivo By L-Arginine: Stimulation Of NAD-Dependent Activation Of Adenylate Cyclase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980; 95:1306-1310.
25. Weisburger JH, Yamamoto RS & Glass RM. Prevention By Arginine Glutamate Of The Carcinogenicity Of Acetamide In Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969;14:163.
26. Takeda Y, Tominaga T & Tei N. Inhibitory Effect Of L-Arginine On Growth Of Rat Mammary Tumors Induced By 7/12-Dimethylbenzyl Anthracene. *Cancer Res*. 1975; 35(9):2390-2393.
27. Ma Q, Hoper M, Anderson N & Rowlands BJ. Effect Of Supplemental L-Arginine In A Chemical-Induced Model Of Colorectal Cancer. *World J Surg*. 1996; 20:1087-1091.
28. Milner JA & Stepanovich LV. Inhibitor Effect Of Dietary Arginine On Growth Of Ehrlich Ascites Tumor Cells In Mice. *J Nutr*. 1979; 109(3):489-494.
29. Pryme IF. The Failure Of Growth Of A Mouse Myeloma Tumor During The Course Of Oral Administration Of L-Arginine-Hydrochloride. *Cancer Lett*. 1978;5(1):19-23.
30. Tachibana L, Mukai K, Moriguchi S, Takama, S & Kishino Y. Evaluation Of The Effect Of Arginine-Enriched Amino Acid Solution On Tumor Growth. *J Parenter Enteral Nutr*. 1985; 9:428-434.
31. Hester JE & Fee WE. Effect Of Arginine On Growth Of Squamous Cell Carcinoma In The C3h/Km Mouse. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1995; 121 (2):193-196.
32. Edwards PD, Topping D, Kontaridis MI, Moldawer LL, Copeland EM & Lind DS. Arginine-Enhanced Enteral Nutrition Augments The Growth Of A Nitric Oxide-Producing Tumor. *J Parenteral Enteral Nutr*. 1997; 21(4): 215-219.
33. Yeatman JT, Risley GL & Brunson ME. Depletion Of Dietary Arginine Inhibits Growth Of Metastatic Tumor. *Arch Surg*. 1991;126:1376-1382.
- 34a. Grossie VB Jr. Citrulline And Arginine Increase The Growth Of The Ward Colon Tumor In Parenterally Fed Rats. *Nutr Cancer*. 1996; 26(1):91-97.
- 34b. Grossie VB Jr, Nishioka K, Ajani JA & Ota DM. Substituting Ornithine For Arginine In Total Parenteral Nutrition Eliminates Enhanced Tumor Growth. *J Surg Oncol*. 1992; 50(3):161-167.
- 35a. Barbul A, Wasserkrug HL & Feaver ER. Immunostimulatory Effects Of Arginine In Normal And Injured Rats. *J Surg Res*. 1980; 29:223-227.
- 35b. Barbul A. Arginine: Biochemistry, Physiology And Therapeutic Implications. *J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10:227-238.
36. Hibbs JB, Vavrin Z & Taintor RR. L-Arginine Is Required For Expression Of The Activated Macrophage Effector Mechanism Causing Selective Metabolic Inhibition In Target Cells. *J Immunol*. 1987; 138:550-555.
37. Reynolds JV, Daly JM, Shou J, Sigal R, Ziegler MM & Naji A. Immunological Effects Of Arginine Supplementation In Tumor Bearing And Non Tumor Bearing Hosts. *Ann Surg*. 1990; 211:202-210.
38. Saito H, Trocki O, Wang S, Gonce SJ, Joffe SN & Alexander JW. Metabolic And Immune Effects Of Dietary Arginine Supplementation After Burn. *Arch Surg*. 1987; 122:784-789.
39. Ziegler TR, Gatzel C & Wilmore DW. Strategies For Attenuating Protein-Catabolic Responses In The Critically Ill. *Annu Rev. Med*. 1994; 45:459-480.
40. Sigal RK, Shou J & Daly JM. Parenteral Arginine Infusion In Humans: Nutrient Substrate Or Pharmacologic Agent? *J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(5):423-428.
41. Park KGM, Hayes PD, Garlick PJ, Sewell H & Eremin O. Stimulation Of Lymphocyte Natural Cytotoxicity By L-Arginine. *Lancet*. 1991; 337:645-646.

42. Senkal M., Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J & Zumtobel V. 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(2):115-122.
43. Saunders C, Nishikama R & Wolfe B. Surgical Nutrition: A Review. *J. R. Coll Surg Edin.* 1993; 38(4):195-204.
44. Heyland DK, Cook DJ & Guyatt GH Does The Formulation Of Enteral Feeding Products Influence Infectious Morbidity And Mortality Rates In The Critically Ill Patient? A Critical Review Of The Evidence. *Crit Care Med.* 1994; 22(7):1192-1202.
45. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF & Lucia M. Enteral Nutrition During Multimodality Therapy In Upper Gastrointestinal Cancer Patients. *Ann Surg.* 1995; 221(4):327-338.
46. Bower RH, Cerra FB & Bershadsky B. Early Enteral Administration Of A Formula (Impact) Supplemented With Arginine Nucleotides And Fish Oil In Intensive Care Unit Patients: Results Of A Multicenter Prospective Randomised Clinical Trial. *Crit Care Med.* 1995; 23:436-449.
47. Braga M. Artificial Nutrition After Major Abdominal Surgery: Impact Of Route Of Administration And Composition Of The Diet. *Crit Care Med.* 1998; 26(1): 24-30.
48. Ford C, Whitlock JA & Pietsch JB. Glutamine-Supplemented Tube Feedings Versus Total Parenteral Nutrition In Children Receiving Intensive Chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs.* 1997; 14(2):68-72.
49. Theologides, A. Pathogenesis Of Cachexia In Cancer: A Review And A Hypothesis. *Cancer.* 1972; 20:484-488.
50. Grant JP. Nutrition Support In Critically Ill Patients. *Ann Surg.* 1994; 220(5):610-616.
51. Konur A, Krause SW, Reahli M, Kreutz M & Andreesen R. Human Monocytes Induce A Carcinoma Cell Line To Secrete High Amounts Of Nitric Oxide. *Journal of Immunology.* 1996; 2110-2115.
52. Carmo A, Lopes C, Santos M, Proença R, Cunha-Vaz J & Carvalho A. Nitric Oxide Synthase Activity And L-Arginine Metabolism In The Retinas From Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *General Pharmacology.* 1998; 30(3):319-324.

Recibido: 25-02-1999

Aceptado: 13-09-1999