

Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer

Pharmacology of L-arginine in cancer patients

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes¹, Fabiani Lage Rodrigues Beal²

Resumo

O câncer tem sido uma das principais causas de morte em todo o mundo e é considerado um sério problema de saúde pública. A suplementação de L-arginina no suporte nutricional do portador de câncer tem sido avaliada como substrato para o implemento do sistema imunológico de portadores de câncer. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise crítica das pesquisas publicadas, em periódicos indexados nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI e Cochrane que avaliaram os efeitos farmacológicos da L-arginina em pacientes com câncer. Os efeitos da suplementação com L-arginina em estudos experimentais têm sido promissores, porém as investigações clínicas são insuficientes e controversas para se afirmar que esse aminoácido exerça efeito benéfico no sistema imunológico, no tempo de sobrevivência, no ganho ponderal, no menor crescimento tumoral e na incidência de metástase em portadores de câncer. A realização de estudos clínicos controlados são necessários para estabelecer os critérios para a utilização terapêutica da L-arginina em pacientes com diferentes tipos de câncer.

Palavras-chave: L-arginina; Neoplasias; Farmacologia; Suplementação alimentar.

Abstract

Cancer has been one of the main causes of death in the world and it is considered a serious public health problem. The use of amounts of arginine in the nutritional support of the cancer patient has been evaluated not only as a simple nitrogen enhancer, but also considering the pharmacological effects of this amino acid. The aim of this work is to develop a critical analysis of papers published in indexed journals (Medline, Lilacs, NCBI and Cochrane databases) which evaluated pharmacological effects of arginine in patients with cancer. Although the effects of arginine supplementation in experimental studies are already known, the clinical investigation are insufficient and controversial to affirm that the formulas containing this amino acid generate beneficial effects in the immunological system, in the time of survival, in the weight increase, in the tumor growth and in the incidence of metastasis in cancer patients. Controlled clinical studies are needed to establish criteria for the therapeutical use of arginine in patients with different types of cancer.

Key words: Arginine; Neoplasms; Pharmacology; Supplementary feeding.

¹ Profa. Dra. da Faculdade de Medicina, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ Professora-orientadora da Pós-graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. E-mail: ritanovaes@ig.com.br

² Mestranda em Nutrição Clínica, Universidade de Brasília. Docente da Universidade Católica de Brasília. Nutricionista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil. E-mail: fabianibeal@yahoo.com.br

Endereço para correspondência: M.R.C.G.N. - SHIS QI 13- CONJ. 03- CASA 06- Lago Sul- Brasília-DF- Cep: 71.000.000. E-mail: ritanovaes@ig.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer tem sido mostrado como uma das maiores causas de morte da humanidade no decorrer dos anos e, ainda hoje, esse perfil não modificou consideravelmente, tanto que, o câncer tem sido considerado um sério problema de saúde pública no mundo.

Muitas investigações têm sido realizadas na prevenção, tratamento e cura do câncer, com o objetivo de aumentar o tempo de sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente¹. A busca desses objetivos tem estimulado a pesquisa de terapias alternativas e farmacológicas, coadjuvantes ou não às tradicionais. Através dessa busca, podem ser citados alguns nutrientes com ação estimulante no sistema imunológico, dentre eles, tem se destacado a L-arginina, aminoácido que parece estimular a produção de Linfócitos T, poliaminas, citocinas, interleucinas e óxido nítrico². Na imunidade celular, o reconhecimento das sub-populações linfocitárias e a identificação de citocinas e interleucinas responsáveis por suas ativações específicas acabaram por possibilitar a síntese de substâncias que mudaram a história dos imunossuppressores³.

Estudos reportam que a suplementação dietética com L-arginina em pacientes adultos com câncer apresenta possíveis efeitos, através da diminuição do crescimento tumoral, do aparecimento metástases e do aumento do tempo de sobrevida dos enfermos, porém muitos estudos ainda não são conclusivos e nem consensuais^{2,4}.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise crítica das pesquisas publicadas, em periódicos indexados nas bases de dados do Medline, Lilacs, NCBI e Cochrane, que avaliaram os efeitos imunológicos da arginina em pacientes com câncer, sendo selecionados além de estudos experimentais em animais, estudos randomizados, controlados, duplo-cegos, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0,05$.

QUÍMICA E BIOQUÍMICA DA L-ARGININA

A L-arginina é um aminoácido condicionalmente essencial para humanos, pois, em determinadas condições metabólicas, deixa de ser sintetizado pelo organismo em quantidade suficiente para suprir sua necessidade⁵.

A L-arginina, ácido(L)-2-amino-5-guanidinovalérico é um sólido (cristalino e branco), praticamente sem odor, de alto ponto de fusão, devido aos dois grupos polares, solúvel em água e sensível à luz^{2,6,7}.

A L-arginina na forma hidrolisada é melhor metabolizada porque não necessita ser digerida e é absorvida diretamente por via sistêmica. Em hospitais,

a L-arginina pode ser prescrita para fins terapêuticos na forma de peptídeos, tripeptídeos ou, ainda, ionizada⁸.

Esse aminoácido tem sido relacionado ao aumento da imunidade, através do aumento da produção de hidroxiprolina e da função dos linfócitos-T. Esse aumento parece estar relacionado à maior liberação do hormônio do crescimento, que agiria por meio do ganho de massa muscular e pela melhora da resposta cicatricial em feridos⁹⁻¹³.

A L-arginina tem um importante papel como reguladora da função cardiovascular por ser precursora do óxido nítrico, potente neurotransmissor que tem função vital na dilatação e constrição de pequenos vasos sanguíneos no cérebro¹³. O óxido nítrico desempenha uma importante função na modulação da resposta imune, possivelmente através da regulação da síntese de citocinas, macrófagos e outros tipos celulares que podem induzir a formação de interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF- γ) e lipopolissacarídeo bacteriano. O óxido nítrico regula moléculas próprias do organismo, tais como citocinas e poliaminas, que previnem efeitos de deterioração potencial como a sepse e o choque¹⁵.

A L-arginina tem demonstrado melhorar a condição clínica dos portadores do Mal de Alzheimer, pela promoção do aumento dos níveis de poliamina, que tem papel fundamental na proliferação celular^{2,6,14}.

FONTES ALIMENTARES E REQUERIMENTOS NUTRICIONAIS

Até a presente data, o *National Research Council's Food and Nutrition Board* ainda não estabeleceu a recomendação diária de L-arginina (RDA - *Recommended Dietary Allowance* - Requerimento Mínimo Diário). Cada indivíduo possui necessidades diferentes de suplementos de aminoácidos, os quais são afetados pela dieta, sexo e ambiente^{15,16}.

SEIFTER et al., 1978, demonstraram que o conteúdo de 0,3 a 0,6 % de L-arginina, com relação ao volume final, encontrado na maioria das soluções de aminoácidos pode não ser suficiente para exercer efeito terapêutico em condições especiais, tais como câncer, trauma e sepse. Os dados obtidos nos experimentos com ratos sugerem que ao menos 1% de L-arginina do valor calórico total é requerido para exercer efeito farmacológico em animais com câncer^{11,17,18}.

A L-arginina é encontrada no chocolate, germe de trigo, granola, derivados do leite (queijo cottage, ricota, iogurte), castanhas (coco, nozes, amêndoas, amendoim), sementes (abóbora, girassol), carnes (frango, boi, porco e peru), frutos do mar (lagosta, salmão, camarão, atum) e soja cozida¹⁹.

A deficiência de L-arginina produz sintomas de astenia, semelhantes à distrofia muscular e diminui a produção de insulina, alterando o metabolismo da glicose e lipídeos no fígado^{7,16}.

TOXICIDADE, CONTRA-INDICAÇÕES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nível de toxicidade dos aminoácidos é de 50 a 500 vezes a faixa de dose terapêutica, que os estudos mostram ser entre 30 mg e 60 mg por dia para um indivíduo adulto, e essa dosagem irá variar de acordo com o peso do indivíduo e o grau de severidade do stress ou trauma sofrido. A suplementação com altas doses de L-arginina pode resultar em diarreia e, por vezes, em dores estomacais e de cabeça. Esses efeitos colaterais foram corrigidos através da redução da dosagem ingerida¹⁰.

Como a L-arginina pode acelerar a replicação viral, não é aconselhado a utilização de suplementos que contenham esse aminoácido aos pacientes com herpes. Ainda não há estudos sobre a utilização de L-arginina em pacientes portadores de HIV e de outros tipos de viroses, como hepatite viral¹⁶.

Pacientes diagnosticados com esquizofrenia devem evitar a suplementação de L-arginina em quantidade maior do que 30 mg/dia. A suplementação com L-arginina também não é aconselhada em gestantes ou nutrízes²⁰.

Foram descritas na literatura interações medicamentosas clinicamente relevantes. Em pacientes que foram submetidos ao transplante renal, encontrou-se um aumento na excreção de sódio depois de uma infusão intravenosa com L-arginina, podendo indicar que esse aminoácido diminuiu o efeito da ciclosporina²⁰. Em outra investigação, foi relatado que a suplementação dietética contendo L-arginina e lisina exacerbou o efeito da L-arginina, observando-se a liberação de hormônio de crescimento em quantidade quatro vezes maior⁷.

EFEITO DA L-ARGININA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO DE PORTADORES DE CÂNCER: ESTUDOS CLÍNICOS

Em 1981, BARBUL et al., em um estudo de caso-controle, conduziram experimentos com humanos sadios, administrando 30 mg de arginina HCl por sete dias, procurando demonstrar que a L-arginina tem um papel fundamental na reabilitação metabólica e imunológica de seres humanos gravemente feridos. Efeitos colaterais mínimos foram observados, como náuseas e diarreia, os quais foram corrigidos através da redução da dosagem ingerida. A suplementação dietética de L-arginina estimulou fortemente a reatividade dos

linfócitos *in vitro*, estimulando sua aplicação em pacientes com imunossupressão devido ao câncer, trauma cirúrgico, desnutrição ou sepse¹⁰.

Em 1981, CHO-CHUNG et al., em um estudo *in vitro*, realizado no Instituto Nacional do Câncer dos EUA, observaram que células cancerosas em cultura inibiram o seu crescimento após receberem uma suplementação diária de 1 mg/ml de L-arginina. Esse aminoácido, agindo sinergicamente com o AMP-cíclico, provocou a parada completa da replicação celular em dois dias de tratamento²¹.

Os resultados do estudo *in vitro* confirmaram as descobertas anteriores de CHO-CHUNG et al., 1980, que o AMP-cíclico dibutil e a L-arginina inibem o crescimento de tumores mamários, sugerindo que esses componentes têm um potencial terapêutico para o tratamento do câncer de mama em humanos²².

Num estudo de coorte, a suplementação de L-arginina por via enteral em pacientes portadores de trauma operatório, câncer ou queimados aumentou a ativação dos linfócitos-T e melhorou a imunidade celular. Entretanto, no mesmo estudo, pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal suplementados com L-arginina por via parenteral como única fonte nitrogenada não apresentaram aumento da proliferação dos linfócitos. A L-arginina, quando administrada isoladamente, não estimulou os linfócitos, tornando necessária a administração concomitante de calorias e demais aminoácidos²².

Em pacientes com trauma cirúrgico, a suplementação parenteral com L-arginina reduziu as perdas nitrogenadas em 60% dos casos num estudo de coorte. Além disso, dados clínicos mostram que a suplementação enteral de L-arginina também pode estar associada à diminuição do tempo de hospitalização de pacientes, no pós-operatório de intervenções cirúrgicas de grande porte por câncer²³.

Em estudo randomizado com 220 pacientes gravemente enfermos, foram avaliados os efeitos de uma dieta enteral hiperprotéica suplementada com L-arginina, fibra e antioxidantes em comparação com uma dieta hiperprotéica padrão. Concluiu-se que a dieta suplementada teve maiores efeitos benéficos com relação à incidência de sepse no catéter²⁴.

Em 2001, pesquisadores estudaram o efeito da nutrição enteral suplementada com L-arginina no estado nutricional, resposta imunológica, complicações pós-operatórias e sobrevida de 49 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a cirurgia. Constatou-se que houve aumento do tempo de sobrevida dos pacientes que receberam nutrição enteral suplementada com L-arginina²⁵.

Acredita-se que a suplementação de L-arginina possa oferecer uma forma nutricional segura de melhorar a recuperação e a função tímica de pacientes traumatizados¹⁸.

EFEITO DA L-ARGININA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO DE ANIMAIS COM CÂNCER

WU et al., 2000, num estudo experimental, reportaram que uma pequena dose de suplementação oral de L-arginina (50 mg/Kg de peso corporal/dia), durante o período de um ano, provocou o decréscimo do número total de tumores e aumentou a sobrevida em ratos. Outros estudos mostraram que a suplementação de L-arginina (1% em água potável) durante o estágio inicial de carcinogênese provocou a diminuição da produção de tumor colorretal e da hiperproliferação de células mortas. Porém, a suplementação de L-arginina estimulou o crescimento de tumor colorretal⁷.

No modelo experimental de NOVAES et al., 2000, a suplementação com L-arginina a 6% do valor calórico total, inibiu a disseminação de células tumorais, embora o crescimento tumoral e o tempo de sobrevida não tenham sido afetados significativamente em animais com tumor sólido de Walker 256. Foi observada diminuição de peso corpóreo dos animais após a administração de L-arginina. Os resultados sugerem que a suplementação de L-arginina a 6% apresentou algum efeito benéfico no tumor sólido de Walker 256 que ultrapassa o efeito nutricional^{14, 28}.

Em estudo de OCHOA et al., 2001, foram obtidos linfócitos de baço de ratos e induzida sua proliferação com anti-CD3 na presença de diferentes concentrações de L-arginina (de 0 a 1.000 µmol/l). Em conclusão, observou-se que os efeitos da L-arginina na proliferação estimulada de linfócitos T variam de acordo com a subpopulação estudada; tais efeitos podem se dever ao aumento da produção de IL-2²¹.

SILVA et al., 2001, estudando os efeitos da terapia nutricional enteral e da terapia nutricional enteral enriquecida com L-arginina administradas a ratos Wistar inoculados com tumor de Walker no rim direito verificaram que houve, nos dois grupos, ganho de peso corporal e preservação do estado nutricional. Além disso, não houve modificação no volume do rim direito, permitindo concluir que a oferta de nutrientes exógenos não estimulou o crescimento tumoral²⁷.

Embora nos trabalhos revistos haja controvérsias quanto ao efeito da L-arginina sobre o câncer experimental, alguns autores sugerem que a suplementação com L-arginina pode reduzir o crescimento de tumores

transplantáveis e a tumorigenicidade de carcinógenos, possivelmente através de redução na síntese protéica; aumento na produção de hormônios e síntese de poliaminas, liberação de citocinas ou através do ciclo metabólico do óxido nítrico^{5, 29-31}.

CONCLUSÃO

Nos artigos revistos verificou-se que quantidades suplementares de L-arginina na terapia nutricional tem propiciado o aumento da imunidade nos portadores de câncer através de diversos mecanismos, tais como: liberação do hormônio de crescimento, estímulo na produção do óxido nítrico, hidroxiprolina, citocinas e poliaminas. Entretanto, os efeitos desta suplementação com L-arginina no sistema imunológico de portadores de câncer parecem ser menos significativos em humanos do que em modelos experimentais, uma vez que há divergências nos resultados dos estudos clínicos, principalmente quanto à dosagem desse aminoácido e a eficácia terapêutica. A elucidação dos mecanismos regulatórios do metabolismo desse aminoácido em tecidos tumorais constitui-se de fundamental importância para a avaliação de elementos terapêuticos que efetivamente previnam a tumorigênese.

REFERÊNCIAS

1. Willet WC. Diet, nutrition, and the prevention of cancer. In: Shils. Modern nutrition in health and disease. 9a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1243-53.
2. Novaes MRG. Efeitos da suplementação nutricional com L-arginina no tumor de Walker 256 [tese]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 1999.
3. Duarte AC. Semiologia imunológica nutricional. Rio de Janeiro: Axcel Books; 2003. p. 255.
4. 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.
5. Vissers YL, Dejong CH, Van der Hulst RR, Deutz NE, Luiking YC, Fearon KC, et al. Plasma arginine concentrations are decreased in gastrointestinal cancer. Clin Nutr. 2003;22 Suppl 1:67s.
6. Novaes MRCG, Lima LAM, Sousa MV. Maillard's reaction in parenteral solutions supplemented with arginine. Arch Latinoam Nutr. 2001;5(3):265-87.
7. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2000;3:59-66.
8. Novaes MRCG, Lima LAM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico: uma revisão de literatura. Arch Latinoam Nutr. 1999;49(4):301-6.

9. Curley SA, Bomalaski JS, Ensor CM, Holtsberg FW, Clark MA. Regression of hepatocellular cancer in a patient treated with arginine deiminase. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(53):1214-6.
10. Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery*. 1981;90:244-51.
11. De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Arranz M, Fernandez N, et al. Effect of c-reactive protein and interleukins blood levels in postsurgery arginine-enhanced enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(1):96-9.
12. Atkinson F, Sieffer TE, Bihari D. A prospective, randomised, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med*. 1998;26(7):1164-72.
13. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998;336:1-17.
14. Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Sousa MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com L-arginina em ratos com tumor sólido de Walker 256. *Arch Latinoam Nutr*. 2000;50(3):230-6.
15. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10:227-38.
16. Wheatley DN, Campbell E. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 3 deficient utilisation of citrulline by malignant cells. *Br J Cancer*. 2003;89(3):573-6.
17. Barbul A, Rettura G, Levenson SM, Seifter E. Wound healing and thymotropic effects of arginine: a pituitary mechanism of action. *Am J Clin Nutr*. 1983;37:786-94.
18. Scrimshaw NS, Sangiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:464-77.
19. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery*. 1990;108:331-7.
20. Barbul A, Hurson M. Arginine. In: Zaloga GP. *Nutrition critical care*. St. Louis: Mosby;1994. p. 107-21.
21. Cho-Chung YS, Clair T, Bodwin JS, Berghoffer B. Growth arrest and morphological change of human breast cancer cells by dibutyryl cyclic AMP and L-arginine. *Science*. 1981;214:77-9.
22. Cho-Chung YS, Clair T, Bodwin JS, Hill DM. Arrest of mammary tumor growth in vivo by L-arginine: stimulation of NAD-dependent activation of adenylate cyclase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980;95(3):1306-13.
23. Heys SD, Ogston K, Miller I, Hutcheon AW, Walker LG, Sarker TK. Potentiation of the response to chemotherapy in patients with breast cancer by dietary supplementation with L-arginine: results of a randomised controlled trial. *Int J Oncol*. 1998;12(1):221-5.
24. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber and antioxidants compared with a standard high-protein diet: the effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25(6):229-308.
25. Van Bokhorst-de Van der Schueren MA, Quak JJ, Von Blombertg-Van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):323-32.
26. Izzo F, Marra P, Beneduce G, Castello G, Vallone P, De Rosa V, et al. Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: results from phase I/II studies. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1815-22.
27. Silva LFG, Fé DMM, Cavalcante JLBG, Soares FSD, Moraes MO, Vasconcelos PRL. Effects of arginine-enriched enteral nutrition on Walker tumor bearing rats in the kidney. *Braz J Urol*. 2001;27(2):178-85.
28. Novaes MRCG, Beal F. Suporte nutricional com L-arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *SBRAFH*. 2003;(1):14-9.
29. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com L-arginina a 6% em tumores experimentais. *Rev Metabol Nutr*. 2003;7(2):52-6.
30. Novaes MRCG, Pantaleão CM. Efeitos farmacológicos da suplementação nutricional de L-arginina em pacientes com câncer gastrointestinal. *Rev Bras Nutr Clin*. 2004;9(1):26-31.
31. Silva LF, Moraes MO, Soares FSD, Fé DMM, Cavalcante JLBG, Anselmo JN, et al. Effects of L-arginine-enriched total enteral nutrition on body weight gain, tumor growth, and in vivo concentrations of blood and tissue metabolites in rats inoculated with Walker tumor in the kidney. *Nutrition*. 2004;20:225-9.