

Leiliane Moreira de Oliveira<sup>1</sup>  
Camila Kellen de Souza Cardoso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Goiás, Brasil.

✉ **Leilane Oliveira**  
Praça Universitária, 1440, Setor Leste  
Universitário, Goiânia, Goiás  
CEP: 74605-010  
📧 leilimoreira@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A lesão por pressão (LPP) é um dano localizado na pele e/ou no tecido mole subjacente que ocorre normalmente em pacientes acamados, com declínio do estado nutricional e da imunidade. Portanto, tem-se, o processo de cicatrização prejudicado e o uso de alguns imunomoduladores pode melhorar esse quadro, como a arginina. **Objetivo:** Identificar na literatura científica o efeito e o mecanismo de ação da arginina isolada ou associada na cicatrização de LPP. **Material e Métodos:** Revisão sistemática da literatura científica, com pesquisas nas bases de dados PubMed, Trip Data Base, Scielo, Science Direct e Scopus entre agosto de 2018 e abril de 2019, com recorte temporal de 2008 a 2018. Foram adotados os descritores e termos de pesquisa arginina, úlcera por pressão, cicatrização e tratamento. **Resultados:** A busca resultou em 11 artigos que atenderam aos critérios do presente estudo. Esses evidenciaram que a suplementação de arginina, isolada ou associada a nutrientes antioxidantes, possui resultados significativos no tratamento de LPP que levam a considerável diminuição do tempo de internação e dos custos hospitalares. **Conclusão:** O uso de arginina isolada ou associada a nutrientes antioxidantes têm efeitos promissores na cicatrização de LPP.

Palavras-chaves: Arginina; Lesão por Pressão; Cicatrização.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pressure ulcer (PU) is localized damage to the skin and/or underlying soft tissue that normally occurs in hospitalized patients with declining nutritional status and immunity. Therefore, one has, the process of impaired healing and use some immunomodulators may better this picture, such as arginine. **Objective:** To identify in the scientific literature the effect and mechanism of action of arginine alone or associated in the healing of PU. **Material and Methods:** Systematic review of the scientific literature, with searches in the databases PubMed, Trip Data Base, Scielo, Science Direct and Scopus between August 2018 and April 2019, with a temporal cut from 2008 to 2018. The following descriptors and terms were adopted arginine, pressure ulcer, healing and treatment. **Results:** The search resulted in 11 articles that met the criteria of the present study. These evidenced that arginine supplementation, alone or associated with antioxidant nutrients, has significant results in the treatment of LPP that lead to a considerable reduction in length of stay and hospital costs. **Conclusion:** The use of arginine alone or associated with antioxidant nutrients has promising effects on the healing of PU.

Key-words: Arginine; Pressure Ulcer; Healing.

Submetido: 25/06/2019  
Aceito: 18/12/2019



## INTRODUÇÃO

A lesão por pressão (LPP) é um dano localizado na pele e/ou no tecido mole subjacente, geralmente, em uma proeminência óssea, como cotovelos, calcanhares e quadris de pacientes acamados, hospitalizados ou não.<sup>1</sup> Esse tipo de lesão ocorre em resultado de uma pressão intensa ou prolongada em fricção ao leito ou equipamentos médicos, potencializada pela desnutrição, comorbidades e envelhecimento.<sup>1-3</sup> Trata-se de uma condição que resulta em hipóxia tecidual, danos endoteliais, obstrução linfática e acúmulo de metabólitos produzidos pela morte celular e pela necrose tissular do músculo, do tecido subcutâneo e da derme.<sup>4,5</sup>

De acordo com a National Pressure Ulcer Advisory Panel – NPUAP,<sup>1</sup> a LPP é classificada em estágios de 1 a 4, LPP não estádiável e LPP tissular profunda. Tais lesões podem levar a inúmeras implicações na vida do paciente como dor intensa, dificuldade de mobilidade no leito e desconforto. Além de sofrimento emocional, dependência dos familiares e o aumento do risco de desenvolver infecção, osteomielite, artrite séptica e sepse.<sup>2,5-7</sup>

Em adição, tem-se também os custos hospitalares no tratamento da LPP que são elevados devido ao uso de medicamentos, apoio de profissionais capacitados, realização de desbridamento, curativos, bem como maior tempo de hospitalização.<sup>7,8</sup> Alguns estudos nacionais demonstraram uma incidência de LPP nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), de 11% a 59,5% dos pacientes hospitalizados, sendo que o principal fator de risco foi o tempo de internação maior que 9,5 dias.<sup>9-13</sup>

Dessa forma, sabe-se que o estado nutricional interfere diretamente na recuperação do tecido lesado e na cicatrização, a maioria dos pacientes internados com LPP são desnutridos demonstrando assim, uma dificuldade em atingir suas necessidades nutricionais. A desnutrição está associada a redução da produção de fibroblastos e a síntese de colágeno, interferindo em todo processo cicatricial. Por isso, é indicado uma dieta hipercalórica (30 a 35kcal/kg/dia) e hiperproteica (1,2 a 1,5g/kg/dia).<sup>14,15</sup>

A oferta calórica adequada evita que o organismo utilize proteínas no processo de cicatrização e sim carboidratos na forma de glicose evitando maior carência proteica e desnutrição.<sup>14</sup> A carência proteica, normalmente presente nesses pacientes, aumenta a fase inflamatória e o risco de infecção. Logo, o tratamento também pode ser realizado com uso de fórmulas especializadas, em especial com os nutrientes imunomoduladores, como, por exemplo, a arginina.<sup>14,15</sup>

Nesse sentido, alguns estudos vêm avaliando a cicatrização da LPP por meio da modulação de arginina, um aminoácido que produz metabólitos como óxido nítrico (ON), prolina e poliaminas que são fundamentais em todas as fases da cicatrização.<sup>16-18</sup> Dessa maneira,

considerando a incidência das LPPs nos pacientes acamados, suas complicações e custos hospitalares elevados, torna-se importante o estudo de estratégias nutricionais eficazes para sua prevenção e tratamento. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi identificar na literatura científica o efeito e o mecanismo de ação da arginina isolada ou associada na cicatrização de LPP.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado em forma de revisão sistemática da literatura científica, com pesquisas em bases de dados como PubMed, Trip Data Base, Scielo, Science Direct e Scopus. A busca ocorreu entre agosto de 2018 e abril de 2019, utilizando os seguintes descritores em saúde (DECs): arginine e pressure ulcer. Também foram empregados os termos de pesquisa: healing e treatment.

Para serem incluídos no presente estudo, os artigos deveriam ser ensaios clínicos randomizados ou não, realizados entre os anos de 2008 a 2018 (máximo 20% de períodos anteriores), em humanos, com idade superior a 18 anos, com LPP em uso de arginina isolada ou associada. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, estudos observacionais (transversal, coorte e caso-controle), bem como pesquisas in vitro e em animais.

A identificação e seleção dos artigos foram realizadas da seguinte forma, conforme figura 1: após a pesquisa nas bases de dados e identificação dos artigos, foi realizada a leitura dos títulos e a exclusão daqueles que não se aplicaram à proposta do estudo; os que se aplicaram a proposta teve seu resumo lido e excluídos os que não referiram ao objetivo do estudo; o restante foi realizado a leitura na íntegra e excluídos aqueles que não atenderam os critérios.

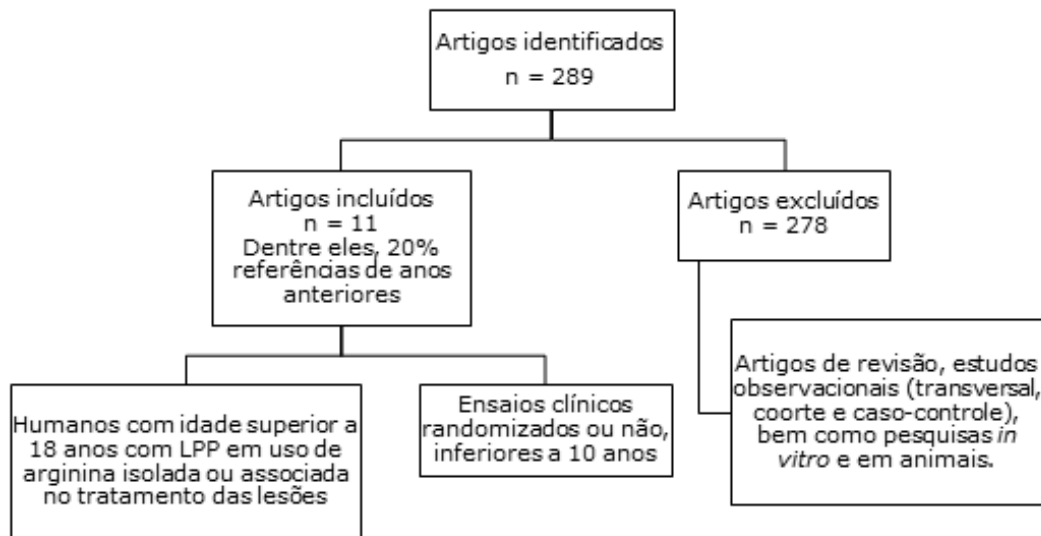
## RESULTADOS

A incidência de LPP segundo estudos nacionais, em maioria realizados em unidades de terapia intensiva (UTIs), demonstraram uma incidência que variou de 11% a 59,5% dos pacientes hospitalizados, sendo que o principal fator de risco foi o tempo de internação maior que 9,5 dias.<sup>9-13</sup> Os custos hospitalares elevam-se, proporcionalmente, conforme a incidência de LPP em pacientes, devido ao maior tempo de hospitalização, tratamento de infecções e complicações.<sup>19,20</sup> Na tentativa de reverter ou minimizar essa condição, estudos têm avaliado o uso de arginina e associações (quadro 1).

## DISCUSSÃO

### Cicatrização: compreendendo o processo

A cicatrização é uma sequência de eventos celulares,



**Figura 1:** Fluxograma de busca e seleção dos artigos utilizados para o quadro de resultado.

moleculares e bioquímicos com resposta imediata e dinâmica à uma lesão tecidual, afim de restaurar a anatomia, estrutura e função do tecido lesado.<sup>33,34</sup> O processo de cicatrização foi reclassificado por Clark em três fases, sendo elas: fase inflamatória, fase de proliferação ou de granulação e fase de remodelação ou de maturação.<sup>35</sup>

A fase inflamatória inicia imediatamente após a lesão e dura em torno de quatro a cinco dias, sendo caracterizada pela ativação do sistema imune afim de combater os microrganismos presentes na ferida. Nesta fase, há a liberação de substâncias vasoconstritoras como a tromboxana A2 e prostaglandinas. As plaquetas estimulam a cascata de coagulação e a liberação de fatores de crescimento que atraem neutrófilos para a ferida. Em seguida, os macrófagos migram para a ferida, tendo papel fundamental na secreção de citocinas como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que ativam a óxido nítrico sintase (NOS), resultando na sintetização e liberação de ON.<sup>33,34,36</sup>

Na fase proliferativa, que se inicia no quinto dia após a lesão, ocorre a secreção de fatores de crescimento que estimulam as quatro etapas fundamentais desse processo. A epitelização, é estimulada pelo fator de crescimento epidérmico (EGF- $\alpha$ ) e pelo fator transformador alfa (TGF- $\alpha$ ); a angiogênese, é estimulada pelo TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$  e pelo fator fibroblástico. Tem-se também, a formação de tecido de granulação, na qual há a proliferação e ativação dos fibroblastos estimulados pelo fator derivado das plaquetas (PDGF), IL-1 e fator de transformação beta (TGF- $\beta$ ). E a última, que é a deposição de colágeno na qual há a liberação de TGF- $\beta$  que estimula os fibroblastos a produzirem colágeno do tipo I e transformarem em miofibroblastos promovendo a contração da ferida.<sup>34,36</sup>

Já na fase de remodelação, o processo mais importante

é a deposição de colágeno na ferida de maneira organizada. Sendo assim, fibroblastos e leucócitos secretam collagenases que promovem a quebra da matriz celular antiga, afim de manter o equilíbrio entre a formação de nova matriz e a lise da antiga para finalização do processo de cicatrização. Esse processo ocorre lentamente podendo levar meses até mesmo anos, porém, a cicatriz cutânea formada possui de 70% a 80% da resistência de uma pele normal.<sup>34,36,37</sup>

Vários são os fatores que podem afetar o processo de cicatrização de uma ferida, como idade, genética, estado nutricional, perfusão tecidual, infecção, edema, imunidade, doenças crônicas, deficiências nutricionais, alteração na coagulação, pressão tecidual elevada e uso de drogas.<sup>11,12,34</sup> Levando em consideração que a desnutrição é altamente prevalente no paciente com LPP, o processo cicatricial não é bem sucedido, pois a desnutrição proteica pode prolongar a fase inflamatória, diminuir a síntese e proliferação de fibroblastos, a angiogênese e a síntese de colágeno. Além disso, o paciente com LPP, possui perfusão tecidual e imunidade diminuída, sendo mais susceptível a infecções, e normalmente está em uso de polifarmácia e com a nutrição prejudicada.<sup>24,34</sup>

### Arginina: compreendendo o mecanismo

A arginina é um aminoácido condicionalmente essencial, que em situações de estresse metabólico deixa de ser sintetizado em quantidades adequadas, sendo necessário a ingestão.<sup>9,24</sup> Tal aminoácido está presente em todo o processo cicatricial, desde a fase inflamatória até a fase de remodelação. Sabe-se que a fase inflamatória é caracterizada pela ativação do sistema imune, sendo assim, a arginina estimula a produção de anticorpos, a proliferação de linfócitos T, a produção de linfócitos

**Quadro 1:** Efeito da suplementação de arginina isolada ou associada na cicatrização de LPP.

Autor/ ano	Tipo de estudo	População/ amostra	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusão
Leigh et al <sup>21</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado	23 pacientes internados com LPP estágio 2, 3 e 4  Idade entre 31 e 92 anos Idade média GI1:69,8±5,2 anos GI2: 67,5±4,9 anos	GI1 (n=12): Dieta hospitalar padrão + 4,5g de arginina (1 sachê de Arginaid)  GI2 (n=11): Dieta hospitalar padrão + 9g de arginina (2 sachês de Arginaid)  GC histórico (n= 6): dieta padrão do hospital <sup>22</sup>  Duração: 3 semanas	GI1 e GI2: ↓↓ severidade da LPP pelo escore de <i>PUSH</i> ao longo do tempo (p<0,001)	Benefícios clínicos similares na cura de LPP com uma dosagem mais baixa de arginina, que pode traduzir em melhora significativa de custos
Desneves et al <sup>22</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado	16 pacientes internados com LPP de estágio 2, 3 ou 4  Idade entre 37 e 92 anos Idade média GC: 63,0±9,9 anos GI1: 75,6±5,9 anos GI2: 83,2±1,1 anos	GI1 (n= 5): Dieta padrão do hospital + 500kcal + vitamina C e zinco  GI2 (n= 5): Dieta padrão do hospital + 9g de arginina + 500kcal + vitamina C e zinco (Resource Arginaid Extra)  GC (n= 6): Dieta padrão  Duração: 3 semanas	GI2: ↓ escore de <i>PUSH</i> entre <i>baseline</i> x final (9,4±1,2 x 2,6±0,6; p<0,01) GC: ↓ escore de <i>PUSH</i> entre <i>baseline</i> x final (8,7±1,0 x 7,0±1,5; p<0,05)	Suplementos contendo arginina, vitamina C e zinco melhorou significativamente a taxa de cicatrização das feridas e podem também reduzir significativamente custos, bem como diminuir a dor e o desconforto do paciente
Wong et al <sup>23</sup>	Ensaio clínico randomizado placebo Controlado duplo- cego	23 pacientes internados com LPP estágio 2, 3 ou 4 em um hospital de cuidados agudos  >21 anos de idade	GI (n= 11): dieta padrão + 14g de arginina + mix de <i>HMB</i> e glutamina GC (n= 12): dieta padrão + mix de cálcio e carboidrato  Duração: 2 semanas	GI: ↑ tecido viável (p<0,001), ↓ escore de <i>PUSH</i> (p= 0,001) GC: ↑ tecido viável (p=0,004), ↓ escore de <i>PUSH</i> (p= 0,009) GI x GC: ↑↑ tecido viável no GI (p= 0,02)	A aminoácidos especializados podem melhorar a viabilidade tecidual e melhorar condições gerais a longo prazo de suplementação

Cereda et al <sup>24</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado cego multicêntrico	200 pacientes adultos, desnutridos com LPP estágio 2, 3 e 4  Idade média GI: 81,1±10,8 anos GC: 81,7±10,7 anos	GI (n= 101): 400mL da fórmula Cubitan (6g de arginina + zinco e vitamina C [↑])  GC (n= 99): fórmula padrão (sem arginina + zinco e vitamina C [↓])  Duração: 8 semanas	GI e GC: cicatrização eficiente da LPP (p<0,001)  Análise 8 semanas (Todos - intenção de tratar) GI: ↓ área de LPP x GC (p=0,017), redução ≥ 40% na área de LPP x GC (p= 0,018)  Análise 8 semanas (Permanência mínima de 4 semanas) GI (n=78): ↓ área de LPP x GC (n=79) (p=0,005), redução ≥ 40% na área de LPP x GC (p= 0,002), ↑ da taxa de cicatrização completa da LPP x GC (p= 0,042)	A suplementação de uma fórmula enriquecida de arginina, zinco e antioxidantes durante 8 semanas em pacientes desnutridos, mostraram melhora na cicatrização completa de LPP
Van Anholt et al <sup>25</sup>	Ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado duplo-cego	43 indivíduos com LPP estágio 3 e 4  Idade entre 18 e 90 anos Idade média GI: 76,2±3,2 anos GC: 73,0±3,3 anos	GI (n= 22): 600mL de Cubitan (9g de arginina + vitamina A + vitamina C + vitamina E + carotenoides + zinco + selênio + cobre + ácido fólico) GC (n= 21): placebo não calórico  Duração: máximo de 8 semanas	GI: ↓ área de LPP x GC (p=0,006) ↓ escore de PUSH x GC (p=0,011) ↓ uso de curativos/semana (p=0,003) ↓ tempo gasto na troca de curativos/semana (p=0,006)	A suplementação nutricional específica acelerou a cicatrização das LPPs e diminuiu a intensidade dos cuidados nas feridas em pacientes não desnutridos, o que provavelmente reduzirá os custos gerais do tratamento
Brewer et al <sup>26</sup>	Ensaio clínico comparado com uma coorte histórica	18 pacientes com lesão medular que viviam em comunidade com LPP estágios 2, 3 ou 4  17 pacientes da coorte histórica >18 anos de idade	GI (n= 18): 9g de arginina, carboidrato, vitamina C e vitamina E (Arginaid) GC (n= 17): controle histórico. Sem intervenção  Duração: até cicatrização total	GI: ↓ no tempo de cicatrização de LPP em comparação ao GC (Semanas: 10,5±1,3 x 21,1±3,7; p=0,006)	Há benefício promissor da suplementação de arginina na cicatrização de LPP para indivíduos com lesão medular que vivem na comunidade

Cereda et al <sup>27</sup>	Ensaio clínico controlado randomizado	28 indivíduos idosos com LPP estágio 2, 3 e 4  Idade média GI: 82,1±9,6 anos GC: 81,4±9,9 anos	GI (n= 13) Dieta oral (n= 4): 400mL/ dia de Cubitan (6g de arginina + proteína + vitamina C + zinco) + dieta hospitalar padrão Dieta enteral (n= 9): 1000mL/dia de Cubison (8,5g de arginina + proteína + vitamina C + zinco) + Nutrison  GC (n= 15) Dieta oral (n= 6): hospitalar padrão Dieta enteral (n= 9): Nutrison  Duração: 12 semanas	GC e GI: melhora significativa da LPP (p<0,001)  GI x GC: ↓ escore de <i>PUSH</i> (-6,1±2,7 vs -3,3±2,4, p<0,05), ↓ área da LPP (72% vs 45%, p<0,005)	A taxa de cicatrização de LPP parece ser acelerada quando em uso de uma fórmula enriquecida com arginina, proteína, zinco e vitamina C
Soriano et al <sup>28</sup>	Ensaio clínico multicêntrico prospectivo de grupo único	112 pacientes (22 com LPP estágio 2 e 3; 90 com UV)  Idade entre 35 e 94 anos (média 74,2±12,0 anos)	GI (n= 112): 2 comprimidos/dia de Balnimax (248mg de arginina + ácido lipoico + metionina + vitamina E + complexo B + selênio)  Duração: 8 semanas	GI: ↓ área da LPP (19,04±25,25cm <sup>2</sup> x 3,51±14,20cm <sup>2</sup> ), ↑ cicatrização da LPP em 81,91±23,0% (p≤ 0,001)	O suplemento parece ter um efeito promissor sobre a cicatrização de LPP
Yatabe et al <sup>29</sup>	Ensaio clínico não controlado	5 pacientes com LPP  Idade média 84,5±6,2 anos	GI (n= 5): Arginaid (4g de arginina + carboidrato + fósforo + zinco + cobre)  Duração: 3 meses	GI: ↓ área de LPP (19,7±8,4 x 14,8±8,1 cm <sup>2</sup> ; p=0,03) ↓ perímetro de LPP (19,8±4,2 x 16,2±4,8 cm; p=0,02) ↓ escore de <i>PUSH</i> (13,7±0,7 x 11,3±1,1; p=0,03)	A suplementação de arginina melhorou a cicatrização de LPP o que pode ser útil para a prevenção e tratamento da LPP
Heyman et al <sup>30</sup>	Ensaio clínico de grupo único	245 pacientes com LPP estágio 2, 3 e 4  Idade média 82,2±10,1 anos	GI (n= 245): ±460mL Cubitan (6,9 g de arginina + proteína + vitamina C + vitamina E + zinco)  Duração: 9 semanas	GI: ↓ de 53% da área de LPP (15,8±37,4cm <sup>2</sup> para 7,4±18,1cm <sup>2</sup> , p<0,0001)	Um suplemento nutricional oral com proteína elevada enriquecido com arginina, vitamina C, vitamina E e zinco, reduziu a área da lesão a longo prazo

Chapman et al <sup>31</sup>	Ensaio clínico	34 pacientes com LPP estágio 2, 3 e 4  >18 anos Idade média GI1: 43,8±3,5 anos GI2: 49,1±3,8 anos	GI (n= 34): 474mL Resource Arginaid Extra (9g de arginina + proteína + vitamina C + zinco)  GI1 (n= 20): intervenção até a cicatrização completa  GI2 (n= 14): pararam a intervenção antes da cicatrização completa  Duração: até a cicatrização da LPP	GI1 x GI2: tempo de cicatrização completa 2,5 vezes menor (8,5±1,1 x 20,9±7,0 semanas; p=0,04)  GI1 x literatura: tempo de cicatrização mais curto de LPP estágio 3 (6,5±0,8 x 18,2 semanas) e LPP estágio 4 (11,4±2,0 x 22,1 semanas) p<0,001 <sup>32</sup>	O presente estudo demonstrou eficácia no tratamento de LPP com o uso de suplemento nutricional especializado para diminuir o tempo de cicatrização completa das lesões
-----------------------------	----------------	--	---	--	--

Notas: GC = Grupo controle; GI = Grupo Intervenção; LPP = Lesão por Pressão; PUSH = Pressure Ulcer Scale for Healing; HMB = β-hidroxi-metilbutirato; UV = Úlcera Venosa; ↓ = diminuição significativa; ↑ = aumento significativo; ↓↓ = diminuição muito significativa; ↑↑ = aumento muito significativo; [ ] = concentração.

B e a secreção de citocinas e fatores de crescimento. No mais, a arginina ingerida produz importantes metabólitos envolvidos na cicatrização como ON, pela ação da enzima NOS; ornitina, pela enzima arginase; prolina pela ornitina aminotransferase; e poliaminas pela ornitina descarboxilase.<sup>33,34,36,38</sup>

Nesse contexto, há duas isoformas de NOS para a produção de ON, a NOS constitutiva (c-NOS) que é dependente de íons de cálcio e de calmodulina e a NOS induzível (i-NOS) que é induzida por macrófagos, linfócitos T, células endoteliais, hepatócitos, neutrófilos, plaquetas e citocinas. A c-NOS compreende a NOS neuronal (n-NOS), normalmente presentes nos neurônios e a NOS endotelial (e-NOS), presente nas células endoteliais vasculares e nas plaquetas. A c-NOS é estimulada pela arginina na presença de oxigênio molecular, produzindo radicais livres gasosos, ON e citrulina.<sup>39,40</sup>

A produção de ON pela c-NOS é menor e tem como principal função promover a vasodilatação, manutenção do tônus vascular, regulação da pressão sanguínea, prevenção da agregação plaquetária, de monócitos e neutrófilos no endotélio vascular. Já a i-NOS produz maior quantidade de ON e possui ação citotóxica e citostática, que promove a destruição de microrganismos, parasitas e células tumorais, sendo importante na fase inflamatória da cicatrização, porém essa citotoxicidade pode atingir a própria célula produtora de ON e aquelas ao seu redor. Sendo assim, o ON pode participar de reações inflamatórias ou anti-inflamatórias, conforme produção de origem e o estímulo existente.<sup>39,40</sup>

Por conseguinte, na fase de proliferação ou granulação da cicatrização, a arginina, bem como o ON, estimulam fatores de crescimento que participam nas quatro etapas fundamentais dessa fase: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Dessa forma, os metabólitos da arginina são essenciais, uma vez que as poliaminas exercem papel fundamental na divisão celular, na replicação de ácido desoxirribonucleico (DNA) e na regulação do ciclo celular, importante processo na etapa de epitelização. Enquanto isso, a prolina favorece a síntese de colágeno, sendo importante na fase de remodelação, que é seguida de deposição dessa proteína para finalização do processo cicatricial.<sup>33,34,36,38</sup>

### Escore de PUSH, tecido viável, área da lesão

O escore de Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) é o sistema de pontuação mais utilizado nos estudos encontrados para avaliar a cicatrização de LPP.<sup>21-23,25,27,29</sup> Tal instrumento, avalia três parâmetros: 1) a área da ferida, comprimento x largura em cm<sup>2</sup>, no qual pode variar entre 0 a >24cm<sup>2</sup> e escores de 0 a 10; 2) a quantidade de exsudato presente na ferida classificado em nenhum, escasso, moderado ou abundante (escores de 0 a 3); e 3) aparência da ferida, observando o tipo de

tecido presente, como tecido cicatrizado, de epitelização, de granulação, desvitalizado e tecido necrótico (escores de 0 a 4). Os escores podem ser acompanhados dia-a-dia e marcados em um gráfico, que varia de 0 a 17, no qual escores decrescentes demonstram melhora da LPP.<sup>41-44</sup>

Na LPP pode haver perda de pele com exposição da derme, tecido adiposo, tecido muscular, tendão, ligamento, cartilagem e até mesmo tecido ósseo.<sup>1</sup> Ao aplicar o escore de PUSH e avaliar a área de pele perdida pode-se classificar a gravidade da LPP e também seu processo de cicatrização. Diante disso, muitos estudos aplicam esse instrumento, para avaliar a cicatrização associada a suplementação de arginina, no qual foi verificado melhora significativa na diminuição desse escore.<sup>21-23,25,27,29</sup> Alguns estudos aplicaram parâmetros isolados como a diminuição da área em cm<sup>2</sup>,<sup>24,25,27-30</sup> perímetro em cm<sup>29</sup> e aumento de tecido viável, sendo classificado em viável quando com granulação ou epitelização, e não viável quando apresentavam tecido necrótico ou escamoso.<sup>23</sup>

### Taxa e tempo de cicatrização

Outros estudos obtiveram resultados significativos no aumento da taxa de cicatrização no grupo intervenção com suplementação de arginina associada. A taxa de cicatrização foi representada pelo percentual da diminuição da área de LPP.<sup>24,28</sup> Já Brewer et al<sup>26</sup> e Chapman et al<sup>31</sup> avaliaram o tempo para cicatrização completa das feridas e observaram diminuição significativa nesse período quando em uso da suplementação, tanto comparado ao grupo intervenção quanto aos dados da literatura.<sup>31</sup> O tempo para cicatrização completa variou de 8,5 a 10,5 semanas segundo os estudos apresentados.<sup>26,31</sup>

### Demanda de curativos e tempo de troca

O tratamento da LPP consiste em cuidados com a ferida como uso de medicamentos, curativos e realização de desbridamento, e ainda, controle das doenças associadas e recuperação do estado nutricional via terapia.<sup>9</sup> A troca frequente de curativos é ideal para manter um ambiente fisiologicamente saudável e auxiliar na diminuição do tempo de cicatrização da ferida.<sup>2</sup> Já o desbridamento é um procedimento padrão de tratamento da ferida quando há presença de tecido necrótico, podendo ser realizado por método cirúrgico/cortante, cortante conservador, autolítico, enzimático e mecânico para retirada do material necrótico.<sup>2,45</sup>

Van Anholt et al<sup>25</sup> obtiveram um resultado significativamente menor na quantidade de curativos utilizada e no tempo para troca após uso de fórmula rica em arginina e associações. Trata-se de uma variável importante, entre outros motivos, devido aos custos hospitalares no tratamento da LPP.



Portanto, com a diminuição do tempo para troca de curativos e quantidade de materiais necessários, há, conseqüentemente, a redução dos custos hospitalares, menor tempo para cicatrização das feridas e menor tempo de hospitalização.<sup>19,25</sup> Segundo estudo brasileiro, com 40 pacientes, realizado na unidade de Cuidados Paliativos e Prolongados de um hospital de extra porte de Minas Gerais, foi calculado um custo mensal médio R\$ 36.629,95 ou seja R\$ 915,75 por paciente/mês com curativos e hidrogel para cuidado de LPP.<sup>19</sup>

### Arginina e associações: mecanismo de ação

Vale discutir também, que a maioria dos estudos utilizou a arginina associada a nutrientes como vitamina C, A, E, zinco e selênio,<sup>21,22,24-31</sup> outros utilizaram associação com glutamina e  $\beta$ -hidroxi-metilbutirato (HMB),<sup>23</sup> ácido lipoico e metionina,<sup>28</sup> além de fósforo.<sup>29</sup> Sabe-se que, as vitaminas são utilizadas como cofatores em diversos processos na cicatrização, a vitamina C atua na hidroxilação da prolina e da lisina, aminoácidos essenciais na síntese de colágeno e na proliferação de fibroblastos.<sup>13,46</sup> A vitamina A tem papel importante na manutenção da epiderme, na síntese de glicoproteínas e proteoglicanas, sua carência pode interferir na síntese de colágeno e pode retardar o processo de epitelização.<sup>13,29</sup> A vitamina E, por sua vez, é um importante agente estabilizador da integridade da membrana celular, protege as células das lesões causadas pelos radicais livres, está relacionada no processo de reparo e regeneração tecidual, bem como auxilia no sistema imunológico.<sup>13,46</sup>

Nesse sentido, os minerais também têm papel importante como antioxidantes que podem contribuir para o processo de cicatrização, destacando o zinco e o selênio. O zinco é um mineral eficaz na proliferação celular, na síntese de DNA, de ácido ribonucleico (RNA) e de proteínas essenciais nesse processo.<sup>24,46</sup> A deficiência desse mineral está relacionada a perda de força tênsil da cicatriz, diminuição de linfócitos, declínio do sistema imunológico, redução do processo de epitelização, da síntese de colágeno e da função fibroblástica.<sup>13,46</sup> Já o selênio, é o componente essencial da glutatona peroxidase, um potente sistema antioxidante endógeno, e ainda, é um redutor de radica livres atuando como protetor das membranas biológicas, aumenta a resistência do sistema imunológico e sua deficiência pode estar relacionada a imunossupressão.<sup>47</sup>

Outro nutriente empregado foi a glutamina, um aminoácido condicionalmente essencial, assim como a arginina, que em condições de estresse metabólico apresenta redução de sua concentração plasmática.<sup>11</sup> Quando presente no intestino pode ser metabolizada em citrulina, a qual é absorvida e transformada em arginina no ciclo renal. Este aminoácido tem papel fundamental no sistema imunológico na produção e proliferação linfocitária, atuando como substrato energético para os

linfócitos.<sup>11,46,48</sup> Já o HMB é um metabolito da leucina, aminoácido essencial, e tem papel inibitório da proteólise muscular modulando o turnover proteico e o aumento da produção de colágeno.<sup>49</sup>

Por fim, o ácido alfa lipoico presente na intervenção de Soriano et al,<sup>28</sup> é uma coenzima endógena que possui ação antioxidante, vasodilatadora e anti-inflamatória inibindo a expressão de interleucina 6 (IL-6), possuindo papel importante na cicatrização. A metionina, também presente em Soriano et al,<sup>28</sup> é um aminoácido essencial que está envolvido na síntese de tecido conjuntivo e de colágeno.<sup>50</sup> Já o fósforo, usado na intervenção de Yatabe et al,<sup>29</sup> é um mineral que exerce papel estrutural, estando presente na composição da membrana celular, formando os fosfolípidos.<sup>51</sup>

### Efeitos colaterais e recomendações

Alguns autores relataram efeitos adversos como intolerância e desconforto gastrointestinal com o uso de Cubitan e Resource Arginaid Extra.<sup>24,25,31</sup> Nos estudos, a diferença entre as doses suplementadas para tratar LPPs dificulta a definição de recomendações que sejam consenso. A variação encontrada nos estudos apresentados no quadro 1 foi de 248mg a 14g/dia de arginina. Porém, existem algumas recomendações na literatura variando de 8g/dia e de 15-30g/dia de arginina para pacientes em geral,<sup>9,52</sup> não especificamente para aqueles com LPP.

### CONCLUSÃO

Foi possível observar que o mecanismo de ação da arginina pode influenciar positivamente em todo o processo de cicatrização, resultando em um bom prognóstico para o tratamento da LPP. Entretanto, não se pode afirmar que a arginina possui efeito isolado e independente na aceleração da cicatrização de LPP, visto que quando associada à vitaminas, minerais, glutamina, o HMB e o ácido alfa-lipoico, essa combinação pode apresentar efeitos promissores no processo cicatricial, dentro de um contexto alimentar adequado. Além do mais, são necessários mais estudos sobre o uso dos metabólitos da arginina no processo de cicatrização como o ON e a prolina, e ainda, determinar a recomendação mais eficaz e específica para tratamento da LPP e seus estágios. Bem como, avaliar o efeito da suplementação de acordo com o estado nutricional do paciente, sendo que foi uma limitação da revisão de não haver a diferenciação, nos estudos, entre pacientes eutrofos e desnutridos, além de uma oferta energética individualizada.

### REFERÊNCIAS

1. National Pressure Ulcer Advisory Panel. Washington: Pressure ulcer stages revised; 2016 [citado em 2018 Sept 14]. Disponível

em: <http://www.npuap.org/about-us/>.

2. Lobato CP, Santos LF, Teixeira NGSC, Agostinho MR, Souza TS, Gomes KW et al. Telecondutas: lesão por pressão. Núcleo de Telesaúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
3. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Protocolo prevenção de lesão por pressão, 2017.
4. Black J, Fletcher J, Harding K, Moore Z, Ohura N, Romanelli M et al. London: role of dressings in pressure ulcer prevention. World Union of Wound Healing Societies; 2016. [citado em 2018 Sept 14]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/wuwhs/view/consensus-document-role-of-dressings-in-pressure-ulcer-prevention/other-BR>.
5. Luz SR, Lopacinski AC, Fraga R, Urban CA. Úlceras por pressão. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2010; 4(1):36-43.
6. Moraes JT, Borges EL, Lisboa CR, Cordeiro DCO, Rosa EG, Rocha NA. Conceito e classificação de lesão por pressão: atualização do National Pressure Ulcer Advisory Panel. Enferm. Cent O Min. 2016; 6(2):2292-306. doi: 10.19175/recom.v6i2.1423
7. Santos CT, Almeida MA, Lucena AF. The nursing diagnosis of risk for pressure ulcer: content validation. Rev Latino-Am Enfermagem. 2016; 24(1):1-8.
8. Carson D, Emmons K, Falone W, Preston AM. Development of pressure ulcer program across a university health system. J Nurs Care Qual. 2012; 27(1):20-7.
9. Campanili TCGF, Santos VLCG, Strazzieri-Pulido KC, Thomaz PBM, Nogueira PC. Incidência de úlceras por pressão em pacientes de unidade de terapia intensiva cardiopneumológica. Rev Esc Enferm USP. 2015; 49(Esp):7-14.
10. Borghardt AT, Prado TN, Bicudo SDS, Castro DS, Bringuento MEO. Pressure ulcers in critically ill patients: incidence and associated factors. Rev Bras Enferm. 2016; 69(3):460-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690307i>
11. Rogenski NMB, Kurcgant P. The incidence of pressure ulcers after the implementation of a prevention protocol. Rev Latino-Am Enfermagem. 2012; 20(2):333-9.
12. Matos LS, Duarte NLV, Minetto RC. Incidência e prevalência de úlcera por pressão no CTI de um hospital público do DF. Rev Eletr Enf. 2010; 12(4):719-26. doi: 10.5216/ree.v12i4.8481
13. Araújo TM, Araújo MFM, Caetano J. Comparison of risk assessment scales for pressure ulcers in critically ill patients. Acta Paul Enferm. 2011; 24(5):695-700.
14. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Associação Brasileira de Nutrologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Terapia nutricional para portadores de úlceras por pressão. 2011.
15. Silva EWNL, Araújo RA, Oliveira EC, Falcão VTFL. Applicability of a pressure ulcers protocol in intensive care unit. Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(2):175-85.
16. Montenegro S. Proteína e cicatrização de feridas. Revista Nutricias. 2012; 1(14):27-30.
17. Schols JM, Heyman H, Meijer EP. Nutritional support in the treatment and prevention of pressure ulcers: an overview of studies with an arginine enriched oral nutritional supplement. J Tissue Viability. 2009; 18(3):72-9.
18. Bottoni A, Bottoni A, Rodrigues RC, Celano RMG. Papel da nutrição na cicatrização. Rev Ciênc em Saúde. 2011; 1(1):1-5.
19. Costa AM, Matozinhos ACS, Trigueiro PS, Cunha RCG, Moreira LR. Custos do tratamento de úlceras por pressão em unidade de cuidados prolongados em uma instituição hospitalar de Minas Gerais. Rev Enferm. 2015; 18(1):1-17.
20. Lima ACB, Guerra DM. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. Ciênc Saúde Colet. 2011; 16(1):267-77.
21. Leigh B, Desneves K, Rafferty J, Pearce L, King S, Woodward MC et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. J Wound Care. 2012; 21(3):150-6.
22. Desneves K, Todorovic B, Cassar A, Crowe T. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. Clin Nutr. 2005; 24(6):979-87. doi:10.1016/j.clnu.2005.06.011
23. Wong A, Chew A, Wang CM, Ong L, Zhang SH, Young S. The use of a specialised amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. J Wound Care. 2014; 23(5):259-69.
24. Cereda E, Klersy C, Seriola M, Crespi A, D'Andrea FA. Nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers. Ann Intern Med. 2015; 162(3):167-74.
25. Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. Nutrition. 2010; 26(9):867-72.
26. Brewer S, Desneves K, Pearce L, Mills K, Dunn L, Brown D et al. Effect of na arginine-containing nutritional supplement on pressure ulcer healing in community spinal patients. J Wound Care. 2010; 19(7):311-6.

27. Cereda E, Gini A, Pedrolli C, Vanotti A. Diseasespecific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(8):1395-402.
28. Soriano JV, Gómez TS, Martínez MB, Casanova PL, Bellón JÁ, Herrero JMC, et al. Efecto de un suplemento nutricional específico (Balmimax®) en la cicatrización de úlceras de la extremidad inferior de etiología venosa y úlceras por presión. *Gerokomos.* 2015; 27(1):27-32.
29. Yatabe J, Saito F, Ishida I, Sato A, Hoshi M, Suzuki K et al. Lower plasma arginine in enteral tube-fed patients with pressure ulcer and improved pressure ulcer healing after arginine supplementation by arginaidwater. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15(4):282-6.
30. Heyman H, Van de Looverbosch DEJ, Meijer EP, Schols JMGA. Benefits of an oral nutritional supplement on pressure ulcer healing in long-term care residentes. *J Wound Care.* 2008; 17(1):476-80.
31. Chapman BR, Mills KJ, Pearce LM, Crowe TC. Use of an arginine-enriched oral nutrition supplement in the healing of pressure ulcers in patients with spinal cord injuries: an observational study. *Nutr Diet.* 2011; 68(1):208-13. doi: 10.1111/j.1747-0080.2011.01536.x
32. Bennett G, Dealey C, Posnett J. The cost of pressure ulcers in the UK. *Age Ageing.* 2004; 33(3):230-5. doi: 10.1093/ageing/afh086
33. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999; 341(10):738-46.
34. Campos ACL, Borges-Branco A, Groth AK. Cicatrização de feridas. *Arq Bras Cir Dig.* 2007; 20(1):51-8.
35. Clark RAF. Wound repair. In: Kumar, Robbins, Cotran: pathologic basis of disease. Saunders, 2005. 112p.
36. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(Suppl. 7):12-34.
37. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2005; 41(1):27-51.
38. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20(1):52-61.
39. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras.* 2002; 17(6):417-23.
40. Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol Med Lab.* 2003; 39(4):343-50.
41. National Pressure Ulcer Advisory Panel. PUSH Tool 3.0 (versão web). Washington; 1998. [citado em 2018 Nov 8]. Disponível em: <http://www.npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/PUSH-tool/PUSH-tool/>.
42. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool: the PUSH task force. *Adv Wound Care.* 1997; 10(5):96-101.
43. Santo PFE, Almeida SA, Silveira MM, Salomé GM, Ferreira LM. Uso da ferramenta Pressure Ulcer Scale for Healing para avaliar a cicatrização de úlcera crônica de perna. *Rev Bras Cir Plást.* 2013; 28(1):133-41.
44. Santos VLCG, Azevedo MAJ, Carvalho VMJ, Carvalho VF. Adaptação transcultural do pressure ulcer scale for healing (PUSH) para a língua portuguesa. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2005; 13(3):305-13.
45. National Pressure Ulcer Advisory panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Cambridge Media: Osborne Park; 2014.
46. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin N Am.* 2003; 83(3):571-96.
47. Cominetti C, Cozzolino SMF (Org). Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: selênio. International Life Sciences Institute; 2009.
48. Novaes MRCG, Pantaleão CM. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. *Rev Ciênc Méd.* 2005; 14(1):65-75.
49. Kuhls DA, Rathmacher JÁ, Musngi MD, Frisch DA, Nielson J, Barber A et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2007; 62(1):125-31. doi: 10.1097/TA.0b013e31802dca93
50. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition.* 2010; 26(1):862-6.
51. Monteiro TH, Vannucchi H (Org). Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: fósforo. International Life Sciences Institute, 2010.
52. Patel JJ, Miller KR, Rosenthal C, Rosenthal MD (Org). When is it appropriate to use arginine in critical illness? *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(4):438-44.