



## ***Efeitos da suplementação com L-arginina em indivíduos com Doença Falciforme***

Niuhelen Sara da Silva <sup>1</sup>, Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos <sup>1</sup>, Raquel de Araújo Santana <sup>1</sup>, Ana Paula Rocha de Melo <sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p700-713>

Artigo recebido em 05 de Abril e publicado em 15 de Maio de 2025

### REVISÃO NARRATIVA

#### RESUMO

A doença falciforme é um grupo de doenças hereditárias, decorrente da mutação monogênica, na cadeia  $\beta$ -globínica da hemoglobina. Atualmente, o tratamento não farmacológico proposto é constituído de suplementos de aminoácidos por via oral ou intravenosa. Objetivo: avaliar os efeitos da suplementação com arginina em portadores da doença falciforme, em diferentes faixas etárias. Metodologia: revisão narrativa com busca de artigos nas bases de dados Pubmed, Scopus, Scielo e Lilacs, com publicações dos últimos 11 anos, sendo excluídos estudos *in vitro*, com animais, TCCs, editorial, dissertações, teses e revisões. Resultados: foram encontradas 528 publicações, que após análise dentro dos critérios de inclusão, apenas 10 foram selecionados. Foi detectado uso de diferentes protocolos de tratamentos, utilizando exclusivamente L-arginina ou associada ao medicamento hidroxiureia. O 1º protocolo, foi aplicado em crianças e adolescentes hospitalizados, por 5 a 7 dias, com administração via oral e/ou intravenosa; enquanto o 2º protocolo, foi usado durante 6 semanas a 4 meses, em adultos ou crianças, em estado clínico estável, com uso L-arginina por via oral. Os efeitos do 1º protocolo foram, a redução de 54% nos níveis de dor, do uso de opioides, melhora da função mitocondrial e da função cardiopulmonar. Enquanto o 2º protocolo, promoveu redução do estresse oxidativo, melhora da função hepática, da glicemia de jejum e da inflamação. Os efeitos foram observados em ambas as vias de administração. Conclusão: a suplementação com L-arginina, tanto por via oral, quanto intravenosa, evidenciou potencial como terapia adjuvante na doença falciforme. No entanto, mais estudos são necessários, com maior número de pacientes e maior tempo de tratamento, para melhor entendimento dos efeitos da suplementação com L-arginina, bem como sua segurança e eficácia.

**Palavras-chave:** doença falciforme; anemia falciforme; arginina; suplementação

## Effects of L-arginine supplementation in individuals with Sickle Cell Disease

### ABSTRACT

Sickle cell disease is a group of hereditary disorders resulting from a monogenic mutation in the  $\beta$ -globin chain of hemoglobin. Currently, the proposed non-pharmacological treatment consists of amino acid supplementation, administered orally or intravenously. Objective: To evaluate the effects of arginine supplementation in individuals with sickle cell disease across different age groups. Methodology: A narrative review was conducted with a literature search in the PubMed, Scopus, Scielo, and Lilacs databases, covering publications from the last 11 years. In vitro studies, animal studies, undergraduate theses, editorials, dissertations, theses, and reviews were excluded. Results: A total of 528 publications were identified, of which only 10 met the inclusion criteria after analysis. Different treatment protocols were identified, involving the exclusive use of L-arginine or its combination with hydroxyurea. The first protocol was applied to hospitalized children and adolescents for 5 to 7 days, with oral and/or intravenous administration. The second protocol was used for 6 weeks to 4 months in adults and children with stable clinical conditions, administered orally. The effects of the first protocol included a 54% reduction in pain levels and opioid use, along with improvements in mitochondrial function and cardiopulmonary performance. The second protocol resulted in a reduction in oxidative stress, improved liver function, fasting blood glucose levels, and decreased inflammation. These effects were observed with both routes of administration. Conclusion: L-arginine supplementation, whether oral or intravenous, demonstrated potential as an adjuvant therapy for sickle cell disease. However, further studies with larger patient cohorts and longer treatment durations are necessary to better understand the effects, safety, and efficacy of L-arginine supplementation.

**Keywords:** sickle cell disease; sickle cell anemia; arginine; supplementation

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - Brasil - PE

Autor correspondente: Niuhsara Sara da Silva [niuhsarasara15@gmail.com](mailto:niuhsarasara15@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **Introdução**

Doença falciforme (DF) é um grupo de doenças genéticas causada por mutação no gene que codifica a cadeia beta da hemoglobina (Nader *et al.*, 2020). Em 1910 houve a primeira publicação americana relacionada a células sanguíneas que possuíam um formato diferente (Walia *et al.*, 2024). O gene falciforme é mais frequente em populações de origem africana, em que a malária foi ou é endêmica, pois a presença do traço falciforme (herança de um único gene com mutação) tem efeito protetor contra a forma grave do parasita *Plasmodium falciparum* (Elendu *et al.*, 2023; Esoh; Wonkam, 2021). A estimativa é que, no mundo, 5% da população carregue a mutação da hemoglobina S (Brasil, 2024).

A mutação do gene falciforme chegou ao Brasil durante o período colonial, com a chegada de escravos africanos (Carneiro-proietti *et al.*, 2018). A miscigenação espalhou o gene falciforme por todo o território nacional (Brasil, 2024a). Atualmente, nascem cerca de 3.000 crianças por ano, no país, com a doença (Cançado; Jesus, 2007). Um estudo de Cordovil *et al.* (2023), demonstrou que, no Brasil, no período de 1996-2019 ocorreram 9.808 óbitos por DF, sendo mais frequente em indivíduos adultos portadores da homozigose do alelo alelo  $\beta^S$  (HbSS) e com idade entre 20 a 39 anos. Por muito tempo a DF foi negligenciada devido ao racismo estrutural e institucional (Brasil, 2024).

A mutação ocorre pela substituição da base nitrogenada adenina pela timina na posição 6 da cadeia, levando a formação de uma hemoglobina anormal que em estado desoxigenado altera sua forma que passa a se assemelhar a uma foice (Neto; Pitombeira, 2003). É classificada em 2 grupos: homozigose do gene (HbSS) e heterozigose composta. A homozigose (HbSS) leva à anemia falciforme, apresentação mais grave da doença, porém a combinação genética pode se dar por heterozigose composta, que é a associação da HbS com outras hemoglobinopatias (HbSC, HbS $\beta$ -talassemia, HbS $\alpha$ -talassemia e HbSD), que leva as mesmas complicações, porém com variabilidade clínica. (Brasil, 2024).

A alteração na forma do eritrócito ocorre devido a polimerização da hemoglobina falciforme que se agrega formando um precipitado fibroso. As consequências são perda de deformabilidade, desidratação celular, diminuição da vida útil do eritrócito e alteração na reologia sanguínea (comportamento de fluxo e deformação do sangue e dos elementos que o compõe) (Sunnd *et al.*, 2018; Hamlin; Benedik, 2014).



As hemácias se tornam mais suscetíveis à hemólise, principalmente do tipo intravascular, liberando produtos considerados padrões moleculares associados a dano eritrocitário [eDAMPs] que ativam vias inflamatórias, de coagulação, contribuem para disfunção endotelial e estresse oxidativo. (Sunnd *et al.*, 2018). A perda de deformabilidade acarreta em dificuldade de fluxo nos pequenos vasos, bloqueando a passagem sanguínea, causando dano tecidual por isquemia-reperfusão, resultando em crises de dor aguda (Elendu *et al.*, 2023).

A vaso-oclusão e a hemólise crônica estão associadas à dano a órgãos alvo. As crises vaso-oclusivas são os motivos mais frequentes de hospitalização e aumentam a morbi-mortalidade da doença. Atualmente as terapias utilizadas para estes episódios incluem hidratação, uso de opioides, anti-inflamatórios não esteroides, porém ainda não existe terapia eficaz que atinja os mecanismos da dor. (Bakshi; Morris, 2016).

A L-arginina é a forma livre do aminoácido utilizada como substrato das enzimas produtoras do óxido nítrico, importante vasodilatador produzido no endotélio vascular (Bakshi; Morris, 2016; Aso *et al.*, 2020). Durante as crises falciformes, a enzima arginase é encontrada em elevadas concentrações, depletando rapidamente o óxido nítrico no plasma (Onalo *et al.*, 2022). A baixa concentração de arginina tem sido associada ao aumento da severidade da dor em crianças e adultos, mortalidade precoce, disfunção endotelial, complicações pulmonares, risco de desenvolvimento de úlceras nos membros inferiores e vaso-oclusão (Bakshi; Morris, 2016).

Este estudo que, se propõe a revisar a literatura dos últimos 11 anos, com publicações que evidenciem a influencia da suplementação de L-arginina, na redução de complicações agudas e crônicas da DF. Com base na literatura científica, este estudo poderá sugerir o aprimoramento do cuidado direcionado aos portadores da doença.

## **Metodologia**

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de revisão narrativa, com busca de artigos disponibilizados nas bases de dados Pubmed, Scopus, Scielo e Lilacs, publicados no período de 2013 a 2024. Utilizaram-se as palavras chaves de acordo com o descritor em ciências da saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings (MeSH)* em português e inglês, sendo: Doença falciforme, *Sickle cell disease*, Anemia falciforme, *Sickle cell anaemia*, Arginina, *Arginine*, *supplementation* e suplementação associadas ao operador booleano *AND*.



Foram incluídos nesta revisão os artigos encontrados nos idiomas inglês e português que, se encontravam disponíveis eletronicamente nas bases de dados citadas acima, sem limite de data. Aqueles realizados em crianças e/ou adultos, com uso ou não de hidroxiureia durante ou por período anterior ao estudo. Os critérios de exclusão foram: estudos envolvendo animais ou in vitro, suplementação associada a outra medicação que não fosse a hidroxiureia, resumos, TCC, monografias, dissertações, teses, editorial, opiniões, casos clínicos, revisões de literatura e estudos com textos inconsistentes. Artigos duplicados foram considerados uma vez.

## **Resultados e Discussão**

Na busca inicial foram encontrados 528 artigos, sendo 300 na plataforma Scopus, 228 na Pubmed, 0 na Scielo e 0 na Lilacs. Foram analisados cada título e/ou resumo, restando 22 artigos para análise detalhada. Após leitura do texto completo 10 foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Os artigos foram sintetizados em tabelas, dependendo do tempo do uso da L-arginina como suplemento

A tabela 1 descreve os estudos realizados em crianças e adolescentes apresentando complicações agudas da DF que necessitaram de hospitalização e administração de opioides por via parenteral. As principais complicações observadas foram Episódios vaso-oclusivos dolorosos e Síndrome torácica aguda. A administração oral e intravenosa ocorreram 3 vezes ao dia (a cada 8 horas). Os dois estudos que randomizaram 3 doses diferentes de L-arginina realizaram no seguinte esquema: um grupo recebeu dose de 100 mg/kg/dose (dose padrão), o segundo grupo recebeu dose de ataque com 200 mg/kg seguida por dose padrão e o terceiro grupo recebeu a dose de ataque seguida por 300 mg/kg em infusão contínua.

**Tabela 1.** Descrição dos estudos relacionados à suplementação com L-arginina, por 5 a 7 dias, em crianças e adolescentes com DF.

|   | Título                                                                                                                                                                     | Autor, Ano, País                           | Método      | Amostra                                                                                  | Principais Resultados                                                                        |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo sobre a terapia com L-arginina para o tratamento de crianças com DF hospitalizadas com episódios de dor vaso-oclusiva. | Morris <i>et al</i> , 2013, EUA            | Prospectivo | 36 crianças e adolescentes ambos os sexos.<br>Dose IV ou oral: 100 mg/kg                 | Após 5 dias: ↓ 54% opioides; ↓ escores de dor. ↓ reticulócitos                               |
| 2 | Impacto da terapia com L-arginina na função mitocondrial em crianças com DF durante eventos vaso-oclusivos.                                                                | Morris <i>et al</i> , 2020, EUA            | Prospectivo | 12 crianças e adolescentes ambos os sexos.<br>Dose randomizada em 3 doses diferentes. IV | Após 7 dias: ↑ complexos V. ↑ do complexo IV e da citrato sintase para dose 2. e 3.          |
| 3 | Terapia com L-arginina e hemodinâmica cardiopulmonar em crianças hospitalizadas com AF.                                                                                    | Onalo <i>et al</i> , 2022, Nigéria         | Prospectivo | 47 crianças e adolescentes. Ambos os sexos.<br>oral: 100 mg/kg                           | Após 5 dias: ↓ TRV, ↓ concentração s de NT-proBNP. Correlação positiva entre o ↑ [R] e a TRV |
| 4 | Impacto da terapia com L-arginina na quitorfina em crianças com DF e dor vaso-oclusiva                                                                                     | Korman <i>et al</i> , 2024, Estados Unidos | Prospectivo | 13 crianças Ambos os sexos.<br>Dose randomizada em 3 doses diferentes. IV                | 2 horas após IV: ↑ [R] e quitorfina<br>Correlação inversa entre os níveis de dor e [R].      |

**Legenda:** [R] concentração plasmática de arginina; (TRV) velocidade de regurgitação da válvula tricúspide; (NTproBNP) N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; (IC) infusão contínua; (IV) intravenosa; (AF) anemia falciforme; (DF) doença falciforme.

Os estudos da tabela 2 foram realizados em crianças e adultos em estado estável, tendo como critério a ausência de episódios vaso-oclusivos dolorosos e de transfusão sanguínea antes do início do estudo.

**Tabela 2 .** Descrição dos estudos relacionados à suplementação com L-arginina, por 6 semanas a 4meses, em crianças e adultos com DF

|   | Título                                                                                                            | Autor, Ano, País                     | Método        | Amostra                                                    | Principais Resultados                                             |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1 | Suplementação com L-arginina melhora atividade antioxidante e a integridade dos eritrócitos em indivíduos com AF. | Kehinde <i>et al</i> , 2015, Nigéria | Caso controle | 28 adultos. ambos os sexos. Dose oral: 1g/dia<br>6 semanas | ↑ [R], ↑ [TAE], ↑ resistência à lise osmótica, ↓ [MDA] e ↓ (%ISC) |



## Efeitos da Suplementação com L-arginina em indivíduos com Doença Falciforme

Silva et. al.

|   |                                                                                                                                                          |                                        |                                |                                                                  |                                                       |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 2 | Suplementação com L- arginina estabiliza arginina plasmática e metabólitos do óxido nítrico, suprime elevação das enzimas hepáticas e peroxidação na AF. | Jaja <i>et al</i> , 2016, Nigeria      | Caso controle                  | 40 adultos. ambos os sexos. Dose oral: 1g/dia<br><br>6 semanas   | ↓ das enzimas hepáticas, ↑ [R], ↑ NOx, ↓ [MDA] e [TB] |
| 3 | Níveis de L-arginina e óxido nítrico em crianças com DF em estado estável no Hospital Universitário Federal de Gombe, nordeste da Nigeria.               | Abubakar <i>et al</i> , 2018, Nigeria  | Caso controle                  | 60 crianças ambos os sexos. Dose oral: 350 mg<br><br>8 semanas   | ↑ [R] e ↑ óxido nítrico                               |
| 4 | L-arginina melhora os níveis de metais traço no sangue e reduz estresse oxidativo em pacientes com AF em estado estável.                                 | Ogungbemi <i>et al</i> , 2018, Nigeria | Caso controle                  | 61 adultos. ambos os sexos. Dose oral: 1g/dia<br><br>6 semanas   | ↑ enzimas antioxidantes ↑ [R], ↑ Zn e Mn.<br>↓ [MDA]  |
| 5 | Ensaio-clínico duplo- cego da suplementação com L- arginina no tratamento de pacientes adultos com AF.                                                   | Eleutério <i>et al</i> , 2019, Brasil  | Ensaio clínico, randomizado    | 50 adultos. ambos os sexos. Dose oral: 500 mg/dia<br><br>4 meses | ↑ de nitrato/nitrito<br>↓ na frequência de dor        |
| 6 | Suplementação com L- arginina aumentou a expressão do transportador de glicose (GLUT 1) em indivíduos com AF em estado estável.                          | Saka <i>et al</i> , 2022, Nigéria      | Ensaio clínico não randomizado | 80 adultos. ambos os sexos. Dose oral: 1g/dia<br><br>6 semanas   | ↑ de GLUT 1,<br>↓ Glicemia de jejum.                  |

**Legenda:** [TAE] atividade total de enzimas antioxidantes; [MDA] concentração de malondialdeído; (%ISC) porcentagem de hemácias irreversivelmente falcizadas; [TB] concentração plasmática de bilirrubina total; (NOx) metabólitos do óxido nítrico; (HU) hidroxiúreia; (AF) anemia falciforme; (DF) doença falciforme.

O estudo de Morris *et al.* (2013), observaram o efeito da suplementação de L- arginina em 54 episódios vaso-oclusivos distintos e independentes, por um período de 8 anos. Dos 36 indivíduos da amostra, 13 se inscreveram mais de 1 vez no estudo, com período de reinscrição de 11 meses a 1 ano e 2 meses após a primeira participação no estudo. Em relação aos parâmetros analisados, não houve diferença significativa no tempo de internação, apesar de haver uma tendência de redução de 17 horas no grupo que utilizou arginina. Foi observado redução de 54% no uso de opioides e os escores de dor, no momento da alta, foram significativamente menores no grupo de utilizou arginina. Houve tendência a redução na contagem de reticulócitos e aumento na saturação de oxigênio.



No ano de 2020 Morris *et al.* realizaram um estudo em crianças e adolescentes HbSS ou HbS- $\beta^0$  talassemia, com randomização de doses de L-arginina, comparando a crianças e adolescentes HbSS em uso de HU. Antes de suplementação as plaquetas do grupo arginina possuíam atividade reduzida do complexo V, sem alterações no complexo IV e citrato sintase. Após suplementação foi observado aumento da atividade do complexo V e para aqueles que receberam dose de ataque, aumento na atividade do complexo IV e da citrato sintase, sem relação com aumento do número de mitocôndrias. Foi observado também redução de malondialdeído (produto da peroxidação lípidica) e carbonilos proteicos, marcadores de estresse oxidativo.

Onalo *et al.* (2022) analisaram parâmetros como (TRV), ferramenta de triagem não invasiva capaz de identificar o risco de hipertensão pulmonar, e pressão arterial pulmonar média (mPAP). A administração do suplemento e do placebo (sacarose) foi por via oral dissolvido em suco de uva vermelha. TRV elevado ( $> 2,5$  m/s) foi observado em 40 indivíduos, antes da suplementação e foi associado a maior tempo de internação. Onze indivíduos necessitaram de oxigênio suplementar. A suplementação com L-arginina reduziu em 18,4% TRV mediano, enquanto no grupo placebo a redução foi de apenas 3,8%. A concentração de NT-proBNP (marcador de função cardíaca) reduziu após 5 dias, de forma mais acentuada no grupo que recebeu L-arginina. A redução do TRV foi associada ao aumento da [R], demonstrando efeito positivo da suplementação na hemodinâmica cardiopulmonar.

Korman *et al.* (2024) avaliaram a relação entre arginina e a síntese endógena de quitorfina na dor aguda, nestes dois genótipos HbSS ou HbS- $\beta^0$  talassemia, em 1 grupo de pesquisa. A L-arginina foi administrada por via intravenosa por 30 minutos, em seguida o sangue foi coletado em 6 pontos temporais com a última amostra sendo coletada 8 horas após infusão. Houve correlação significativa entre os níveis de arginina plasmática e quitorfina, com picos de concentração após 1 hora de infusão, retornando à níveis basais após 4 horas. Sendo assim, a relação entre a arginina e a redução dos escores de dor e no uso de opioides pode estar associada ao aumento da quitorfina que possui propriedades analgésicas.

Kehind *et al.* (2015) verificaram que a suplementação com L-arginina aumentou a [R], a [TAE], reduziu as [MDA], a densidade do eritrócito, a concentração de hemoglobina e a (%ISC). Os parâmetros alterados estão relacionados ao estresse oxidativo e reologia sanguínea. A redução da fragilidade dos eritrócitos reduz a hemólise intravascular e conseqüentemente os eventos que levam a disfunção endotelial e inflamação.



suplementação os valores das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP) eram mais elevados no grupo AF, bem como as concentrações de malondialdeído e bilirrubina total, enquanto as concentrações de arginina plasmática e dos metabólitos do óxido nítrico eram menores. Após suplementação a concentração das enzimas hepáticas, do malondialdeído e da bilirrubina total diminuíram e a [R] e NOx aumentaram, em ambos os grupos. ALT e AST tiveram redução percentual mais significativa no grupo com AF, e foram relacionadas a dano às células hepáticas e hemólise, enquanto a ALP reduziu mais no grupo sem AF e foi relacionada à destruição do ducto biliar ou ao metabolismo ósseo. O aumento da [R] e NOx foram mais significativas no grupo com AF.

Sabe-se que a DF está associada a dano hepático (sobrecarga de ferro, lesão por isquemia - reperfusão, danos virais) e alterações do metabolismo ósseo (Brasil, 2024a). A redução da [TB] foi associada a redução da hemólise, visto que ela é resultado da degradação de hemoglobina que está aumentada na DF (Jaja et al., 2016).

Abubakar *et al.* (2018) publicaram resultados divergentes anteriores, ao identificar valores baixos de L-arginina plasmática e NO, no grupo único de crianças e adolescentes, clinicamente estável. A suplementação com L-arginina em baixa dose, por tempo prolongado, aumentou as concentrações plasmáticas do aminoácido e do NO, podendo ser utilizada para reduzir complicações vasculares na DF.

O estudo de Ogungbemi *et al.* (2018) comparou a suplementação com L-arginina em 33 indivíduos sem AF e 28 com AF, nos seguintes parâmetros: níveis de metais traço e enzimas antioxidantes Catalase (CATx), Superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx). Antes da suplementação os indivíduos com AF apresentavam menores concentrações de  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ , [R], CAT, SOD e GPx e maiores concentrações de malondialdeído comparado ao grupo controle. Foi observado aumento dos parâmetros em cada grupo, além do aumento de  $Cu^{2+}$ . O  $Mn^{2+}$  diminuiu no grupo controle e aumentou no grupo com AF. A variação nos níveis de metais traço e enzimas antioxidantes foram mais pronunciadas no grupo com a doença. Esses achados demonstram que a L-arginina pode ter impacto positivo no estresse oxidativo.



O estudo realizado no Hemocentro do Ceará, por Eleutério *et al.* (2019), avaliou dois grupos de AF, ambos em uso de (HU), medicação que fazia parte do protocolo de tratamento da instituição. As amostras foram colhidas antes da suplementação (M0), após 2 meses de tratamento (M2) e após 4 meses (M4). A suplementação com L-arginina não alterou parâmetros hematológicos. Indivíduos que receberam L-arginina e HU apresentaram aumento nos níveis de nitrato/nitrito (produtos estáveis do metabolismo do óxido nítrico), entre M0 e M4, com valores mais significativos a partir do M4, enquanto os que receberam placebo não apresentaram alterações neste parâmetro. Pacientes do grupo arginina apresentaram redução da frequência de dor. Houve uma possível correlação entre o aumento de nitrato/nitrito e redução da frequência de dor.

Saka *et al.* (2022) identificaram que, quando estáveis, indivíduos com AF possuem níveis baixos do transportador de glicose 1 (GLUT 1), níveis elevados de glicemia de jejum e insulina de jejum. O estudo foi constituído por dois grupos, sendo um com AF e outro sem a doença, sem histórico de diabetes mellitus. A suplementação com L-arginina aumentou a expressão de GLUT 1 em ambos os grupos. A [R] e dos NOx se correlacionaram positivamente com a expressão de GLUT 1. Também foi possível observar, redução da glicemia em jejum e insulina em jejum no grupo com AF, enquanto a insulina em jejum aumentou no grupo sem a doença. Um menor valor de hemoglobina glicada foi relacionado a um menor tempo de vida útil da hemoglobina.

A influência da L-arginina nos parâmetros de função hepática pode estar relacionado a um tempo maior de suplementação, visto que Jaja *et al.* (2016) observaram redução nas concentrações de enzimas hepáticas e bilirrubina total, enquanto Morris *et al.* (2013) mesmo utilizando doses maiores de L-arginina, por um período de 5 dias, não observaram diferenças significativas nas concentrações de AST, ALT e bilirrubina total.

Os estudos da Tabela 1 utilizaram doses mais altas de L-arginina, quando comparado ao estudos da Tabela 2, visto que eram 3 doses por dia de acordo com o peso de cada indivíduo. Não foram observados eventos adversos graves, com o uso do suplemento de L-arginina, apesar de um participante ter desenvolvido urticária, porém já possuía histórico de alergia a fita adesiva, que foi utilizada no estudo. Nenhum estudo observou melhora nos parâmetros hematológicos, com exceção na redução da contagem de reticulócitos por Morris *et al.* (2013). O único estudo a definir dosagem máxima por administração (10g/dose) foi o de Morris *et al.* (2013), sendo está por via oral ou IV.



Por outro lado, em 2014 Morris, sugeriu que quando necessárias o uso de doses entre 30-60g/dia de L-arginina suplementar, seriam bem toleradas em humanos, sendo a via intravenosa preferível.

Esta revisão teve como limitação a baixa quantidade de estudos relacionados a suplementação exclusiva com L-arginina ou associada a HU, nos indivíduos com DF. Os estudos encontrados possuíam uma baixa coorte e foram limitados a um ou dois centros de pesquisa. O estudo de Eleutério *et al.* (2019) foi o único a avaliar os efeitos da L-arginina por mais de 8 semanas. Apenas um estudo avaliou a suplementação com L-arginina, por tempo prolongado, em crianças (Abubakar *et al.*, 2018). Seria importante compreender os efeitos da L-arginina, em baixa dose, por período maior que os apresentados nos estudos desta revisão, além de compreender a segurança e eficácia em crianças e adolescentes.

## Conclusão

A suplementação com L-arginina pode ser utilizada como terapia complementar na DF. Dosagens maiores (30- 60g/dia) podem ser utilizadas em casos de hospitalização, com objetivo de reduzir os escores de dor, diminuir o uso de opioides e melhorar a hemodinâmica cardiopulmonar, bem como função mitocondrial (Tabela 1), preferencialmente por via intravenosa. Enquanto baixas dosagens (500 - 1000 mg/dia) podem ser utilizadas rotineiramente, via oral por no mínimo 4 meses, para redução estresse oxidativo, inflamação e frequência de dor em crianças e adultos (Tabela 2). Até o momento a terapia tem se mostrado segura, eficaz e de baixo custo (Onalo *et al.*, 2022). Estudos multicêntricos, randomizados, com maior número amostral e maior tempo de observação são necessários, para entender melhor os múltiplos efeitos da suplementação com L-arginina, bem como sua segurança e eficácia em crianças e adultos com DF.

## Referências

ABUBAKAR, S. et al. L- Arginine and nitric oxide levels among children with sickle cell disease in a steady state in federal teaching hospital gombe, northeastern Nigeria. *International Blood Research & Reviews*. v. 8, n. 1, p. 1-7, mar 2018.

ASO, K. et al. Orally administrated D-arginine exhibits higher enrichment in the brain and milk than L-arginine in ICR mice. *Journal of Veterinary Medicine Science*. v. 82, n. 3, p. 307- 331, mar 2020.

BAKSHI, N; MORRIS, C. R. The role of the arginine metabolome in pain: implications for sickle cell disease. *Journal of pain research*. v. 9, p. 167-175, mar 2016.

BRASIL. portaria conjunta saes/sectics nº 16, de 01 de novembro de 2024. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença falciforme. Ministério da Saúde. Brasília, DF, nov. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcd/arquivos/2018/doenca-falciforme.pdf>  
Volume 7, Issue 5 (2025), Page 700-713.



falciforme-pcddt.pdf/view> Acesso em: 30 nov. 2024.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. v. 29, n. 3, p. 203 - 206, set. 2007.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi- centre sickle cell disease cohort in Brazil. *British Journal Haematology*. v. 182, n.6, p. 895-908, set. 2018.

CORDOVIL, K. et al. Desigualdades sociais na tendência temporal de mortalidade por doença falciforme no Brasil, 1996-2019. *Cadernos de Saúde pública*. v. 39, n. 1, 2023.

ELENDU, C. et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine*. v. 102, n. 38, n. 35237, 2023.

ELEUTÉRIO, R. et al. Double-Blind Clinical Trial of Arginine Supplementation in the Treatment of Adult Patients with Sickle Cell Anaemia. *Advances in hematology*. v.2019, n. 4397150, 2019.

ESOH, K; WONKAM, A. Evolutionary history of sickle-cell mutation: implications for global genetic medicine. *Human Molecular Genetics*. v. 30, n. R1, p.R119-R128, jan. 2021.

HAMLIN, S. K; BENEDIK, P. S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. v. 26, n. 3, p. 337-344, set. 2014.

JAJA, S. I. et al. Supplementation with l-arginine stabilizes plasma arginine and nitric oxide metabolites, suppresses elevated liver enzymes and peroxidation in sickle cell anaemia. *Pathophysiology*. v. 23, n. 2, p. 81-85, 2016.

KEHINDE, M.O. et al. L-Arginine supplementation enhances antioxidant activity and erythrocyte integrity in sickle cell anaemia subjects. *Pathophysiology*. v. 22, n. 3, p. 137-142, set. 2015.

KORMAN, R. et al. Impact of arginine therapy on kyotorphin in children with sickle cell disease and vaso-occlusive pain. *Blood Advances*. v. 8, n. 12, p. 3267-3271, jun. 2024.

MORRIS, C. R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of arginine therapy for the treatment of children with sickle cell disease hospitalized with vaso-occlusive pain episodes. *Haematologica*. v. 98, n. 9, p. 1375-1382, set. 2013 .

MORRIS, C. R. Alterations of the arginine metabolome in sickle cell disease: a growing rationale for arginine therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. v. 28, n. 2, p. 301-321, abr. 2014.

MORRIS, C. R. et al. Impact of arginine therapy on mitochondrial function in children with sickle cell disease during vaso-occlusive pain. *Blood*. v. 126, n. 12, p. 1402-1406, set. 2020.



NADER, E; ROMANA, M; CONNES, P. The red blood cell: inflammation vicious circle in sickle cell disease. *Frontiers in Immunology*. v. 11, n. 454, p. 1 - 10, mar. 2020.

NETO, G.C.G; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003.

ONALO, R. et al. Arginine therapy and cardiopulmonary hemodynamics in hospitalized children with sickle cell anemia: a prospective, double-blinded, randomized Placebo-controlled clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. v. 206, n. 1, p. 70-80, 2022.

OGUNGBEMI, S. I. et al. L-arginine enhances blood trace metals and reduces oxidative stress burden in sickle cell anaemia subjects in the steady state. *Journal of African Association of Physiological Sciences*. v. 6, n. 2, p. 145-152, dez. 2018.

SAKA, W. A. et al. L-Arginine supplementation enhanced expression of glucose transporter (GLUT- 1) in sickle cell anaemia subjects in the steady state. *Current Research in Physiology*. v. 6, n. 100096, dez. 2022.

SUNDD, P; GLADWIN, M.T; NOVELLI, E.M. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual Review of Pathology*. v. 14, p. 263-292, out. 2018.

WALIA, R; FERTRIN, K. Y; SABATH, D. E. History, advances, and challenges of sickle cell disease treatment. *Clinics in Laboratory Medicine*. v. 44, n. 4, p. 679-691, dez. 2024