

**Impacto da Suplementação
Nutricional com Arginina e HMB na
Cicatrização de Feridas Crónicas**
*Impact of Nutritional Supplementation
with Arginine and HMB on Chronic
Wound Healing*

Mariana Barbedo Costa Soares de Almeida

ORIENTADO POR: DR.ª ANA TERESA ALMEIDA

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2025



Resumo

A cicatrização de feridas crónicas representa um desafio clínico e de saúde pública, com impactos significativos na qualidade de vida dos doentes. Este processo complexo é frequentemente comprometido por fatores como a desnutrição, comum em doentes com feridas, e comorbilidades como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença vascular. A hiperglicemia e a disfunção vascular associadas à DM2 agravam a cicatrização, promovendo inflamação crónica e má perfusão tecidual. A presença de défices nutricionais específicos, incluindo micronutrientes e proteínas, também prejudicam as fases de cicatrização, desde a angiogénese à síntese de colagénio. Neste contexto, a suplementação nutricional surge como uma estratégia de suporte. A arginina, um aminoácido semi-essencial, é fundamental para a síntese de óxido nítrico, que promove a vasodilatação, angiogénese e deposição de colagénio. O β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), metabolito da leucina, atua na redução da degradação muscular e na promoção da síntese proteica, contribuindo para a preservação da massa magra, essencial à reparação tecidual. A investigação sobre a suplementação combinada de arginina e HMB tem revelado resultados promissores em subgrupos específicos. Contudo, a evidência é por vezes inconsistente, sugerindo que o benefício pode depender da fórmula e da população. A integração antecipada e eficaz do nutricionista na equipa multidisciplinar é essencial para individualizar a intervenção. É necessário alargar o foco da investigação, com estudos mais robustos, para consolidar a evidência e otimizar as estratégias de suplementação em feridas crónicas.

Palavras-Chave

Feridas; Desnutrição; Cicatrização; Suplementação; Diabetes Mellitus.

Abstract

Chronic wound healing represents a clinical and public health challenge, with significant impacts on patients' quality of life. This complex process is frequently compromised by factors such as malnutrition, common in wound patients, and comorbidities like obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), and vascular disease. Hyperglycemia and vascular dysfunction associated with DM2 worsen healing, promoting chronic inflammation and poor tissue perfusion. Specific nutritional deficiencies, including micronutrients and proteins, also impair healing phases, from angiogenesis to collagen synthesis. In this context, nutritional supplementation emerges as a supportive strategy. Arginine, a semi-essential amino acid, is fundamental for nitric oxide synthesis, which promotes vasodilation, angiogenesis, and collagen deposition. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), a leucine metabolite, acts in reducing muscle degradation and promoting protein synthesis, contributing to the preservation of lean mass, essential for tissue repair. Research on combined arginine and HMB supplementation has shown promising results in specific subgroups. However, the evidence is sometimes inconsistent, suggesting that the benefit may depend on the formula and the population. The early and effective integration of the nutritionist into the multidisciplinary team is essential for individualizing the intervention. It is necessary to broaden the focus of research, with more robust studies, to consolidate the evidence and optimize supplementation strategies in chronic wounds.

Keywords

Wounds; Malnutrition; Healing; Supplementation; Diabetes Mellitus.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AOP - Aterosclerose Obstrutiva Periférica

DAP - Doença Arterial Periférica

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

EPUAP - European Pressure Ulcer Advisory Panel

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

HMB - β -hidroxi- β -metilbutirato

HTA - Hipertensão Arterial

IMC - Índice de Massa Corporal

Kcal - kilocaloria

mL - mililitro

NPUAP - National Pressure Ulcer Advisory Panel

OMS - Organização Mundial de Saúde

ON - Óxido Nítrico

PPPIA - Pan Pacific Pressure Injury Alliance

PUSH - Pressure Ulcer Scale for Healing

SPCNA - Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação

ULSSJ - Unidade Local de Saúde São João

UP - Úlcera de Pressão

UPD - Úlcera do Pé Diabético

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Sumário	iv
Introdução.....	1
Objetivos	7
Metodologia	7
Desenvolvimento	8
Discussão	14
Conclusões	15
Referências	16

Introdução

A cicatrização de feridas, independentemente do tecido afetado, desenvolve-se segundo uma sucessão ordenada de acontecimentos celulares e moleculares que visam restaurar a integridade do tecido danificado.^(1, 2) No entanto, em determinadas situações, este mecanismo falha, originando as designadas feridas crónicas. Uma ferida crónica é aquela que não progride através de uma sequência normal, ordenada e atempada de reparação, ou cujo processo de reparação falha em restaurar a integridade anatómica e funcional após três meses.⁽²⁾ Ao contrário das feridas agudas, as crónicas – úlceras de pressão (UP), úlceras venosas dos membros inferiores e úlceras do pé diabético (UPD) – caracterizam-se por uma alteração profunda dos processos fisiológicos de reparação. A perpetuação da fase crónica pode ser atribuída a um ou vários fatores, tais como uma resposta inflamatória exacerbada associada à maior atividade de enzimas proteolíticas, a degradação acentuada da matriz extracelular, a migração deficiente dos fibroblastos aliada à redução da síntese de colagénio e o retardamento do restabelecimento do epitélio.⁽³⁾

A nível global, a Organização Mundial de Saúde (OMS) alerta para o aumento silencioso da prevalência das feridas crónicas, qualificando-as como 'uma epidemia escondida' e estimando que existam aproximadamente 20 milhões de feridas.⁽⁴⁾ Em Portugal, o último relatório da Infarmed de 2023 revelou que quase um terço dos doentes internados nos serviços de saúde diferenciados (33%) apresenta algum tipo de ferida, enquanto nos cuidados de saúde primários a frequência global é de 2,2 por mil habitantes. Mais especificamente, as lesões crónicas afetam 1,6 indivíduos por mil habitantes, subdividindo-se em úlceras de

pressão (0,7/1000 hab.), feridas venosas (0,7/1000 hab.), úlceras do pé diabético (0,15/1000 hab.) e lesões de origem maligna (0,1/1000 hab.).⁽⁴⁾ As feridas crónicas acarretam graves consequências para a saúde do doente, incluindo infeção, dor contínua e uma deterioração assinalável da qualidade de vida, que frequentemente resultam em hospitalizações prolongadas e aumento do risco de reinternamento. Em casos mais graves, podem culminar em complicações nefastas, como a amputação do membro afetado.^(5, 6) Adicionalmente, do ponto de vista fisiológico, as feridas, tanto crónicas quanto agudas, estão associadas à perda de proteínas, restrição da função imunológica e da neogénese tecidual, podendo ainda induzir um estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo.⁽⁵⁾ O impacto económico também é considerável, com os custos hospitalares de doentes com feridas crónicas a excederem o dobro dos totais registados em doentes sem estas lesões.⁽⁶⁻⁸⁾ Consequentemente, um tratamento eficaz das feridas é crucial para melhorar o prognóstico do doente e mitigar estas repercussões negativas.

Deste modo, no contexto da fisiologia cutânea, regeneração tecidular, e suporte sobre estes impactos negativos, a nutrição assume uma função fundamental. Isto deve-se ao facto de a neossíntese de colagénio e das proteínas estruturais ser diretamente condicionada pela disponibilidade de substratos proteicos e energéticos em quantidades suficientes.⁽⁹⁾ A cicatrização de feridas pode ser, então, negativamente influenciada por vários fatores nutricionais, tais como uma perda de peso recente, um baixo índice de massa corporal (IMC), a ingestão insuficiente de proteínas e a presença de um défice alimentar.⁽⁹⁻¹²⁾

A desnutrição, no contexto clínico, tem consequências vastas que estão interligadas, nomeadamente para as feridas: aumenta a suscetibilidade a

infecções, a perda de massa muscular, o atraso na sua cicatrização e a extensão do tempo de hospitalização. Tal situação potencia a deterioração da qualidade de vida tanto para o doente quanto para o cuidador, culminando num aumento da morbilidade e mortalidade.^(9, 13) Esta correlação é observável, por exemplo, na investigação de Herberger *et al.*, que identificou que um terço dos noventa doentes com feridas crónicas apresentava risco de desnutrição ou já se encontrava desnutrido.⁽⁵⁾

A idade geriátrica é também um fator contribuinte no risco de desnutrição, sendo esta situação agravada na presença de feridas crónicas. A nível Europeu, segundo uma revisão sistemática, abrangendo 196 estudos, as taxas de prevalência de desnutrição podem oscilar entre 20% e 65,7%,^(9, 13, 14) conforme a faixa etária, com maior incidência em internamentos hospitalares, seguidos por estruturas residenciais para idosos.⁽¹³⁾ Torna-se, assim, imperativo assegurar um estado nutricional adequado para uma cicatrização eficaz das feridas e para a prevenção das mesmas.⁽¹⁵⁾

A literatura científica demonstra que as necessidades nutricionais para a cicatrização variam entre feridas agudas e crónicas, exigindo um aporte nutricional individual a cada doente e, frequentemente, suplementação quando justificado.⁽⁹⁾ Além disso, as feridas estão frequentemente associadas a défices nutricionais específicos, como deficiência em zinco, ferro, ácido fólico, tiamina, vitamina B12 e água, que comprometem o decorrer das diversas fases do processo de cicatrização.^(9, 12, 16)

Do lado oposto à desnutrição, a obesidade está associada a várias comorbilidades, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), doença coronária e hipertensão arterial

(HTA), que atuam como fatores prejudiciais no processo de cicatrização de feridas.^(1, 12) A prevalência global de excesso de peso e obesidade tem demonstrado um aumento contínuo nos últimos anos, afetando aproximadamente um terço da população mundial.⁽¹⁾ No contexto nacional, dados de um estudo da Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação (SPCNA) revelaram que em Portugal, na faixa etária adulta (18-93 anos), 38,2% das mulheres e 64,5% dos homens apresentam pré-obesidade e obesidade.⁽¹⁷⁾ O impacto prejudicial da obesidade na cicatrização de feridas decorre de múltiplos fatores fisiológicos, nomeadamente, induz um estado inflamatório crónico de baixo grau, caracterizado pelo aumento da libertação de adipocinas, citocinas e quimiocinas pelo excesso de tecido adiposo, prolongando e contribuindo para a fase inflamatória da cicatrização da ferida. Adicionalmente, o excesso de tecido adiposo promove o aumento da pressão tecidual e uma diminuição da vascularização, bem documentada neste tipo de tecido. Estes fatores têm um impacto negativo na angiogénese e no processo de cicatrização.⁽¹⁾

No que diz respeito à DM2, esta doença demonstra uma prevalência crescente a nível mundial, o que acarreta repercussões desfavoráveis para os sistemas de saúde. Uma das comorbilidades mais notáveis associadas a esta patologia é o seu impacto negativo no processo de cicatrização de feridas, pelas complicações macro e microvasculares típicas nestes doentes. ^(1, 18, 19)

A doença vascular, particularmente a doença arterial periférica (DAP), compromete gravemente a cicatrização de feridas ao reduzir o fornecimento de oxigénio e nutrientes essenciais. Nos doentes diabéticos, a doença vascular é uma comorbilidade significativa, predispondo-os a complicações nos membros

inferiores e contribuindo para uma cicatrização deficiente em mais de 60% dos casos, podendo ocorrer o desenvolvimento de gangrena e a necessidade de amputação. A disfunção microvascular, comum na diabetes, afeta os mecanismos reguladores da cicatrização, fazendo com que as feridas permaneçam na fase inflamatória/proliferativa.⁽²⁰⁾

Existem várias diretrizes internacionais - European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) e Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA) - com o objetivo de promover um estado nutricional adequado no doente e otimizar a cicatrização. Estas orientações sublinham a importância da suplementação nutricional no tratamento de feridas, referindo o uso de suplementos orais ou por via entérica artificial, que sejam ricos em energia, proteínas, arginina, zinco e outros nutrientes, destinados a doentes desnutridos ou em risco de desnutrição, particularmente naqueles com úlceras de pressão.⁽²¹⁾ Contudo, a adesão a estas recomendações ainda é um desafio na prática clínica. Por exemplo, Eglseer *et al.* observou que foram prescritos suplementos orais a uma percentagem reduzida de doentes - apenas 5,1% dos em risco de úlceras de pressão e 8,5% dos que já as apresentavam.⁽⁶⁾

Entre os nutrientes essenciais nos suplementos nutricionais, destaca-se a arginina, um aminoácido semi-essencial, que atua na modulação do sistema imunitário, na secreção hormonal e na função endotelial, além de ser precursora da síntese de prolina e deposição de colagénio. Diversos estudos indicam que a suplementação com arginina impacta favoravelmente o tratamento de feridas, influenciando também o tempo de internamento e a mortalidade.⁽²²⁻²⁵⁾

O B-hidroxi-B-metilbutirato (HMB), precursor da leucina, por sua vez, um aminoácido essencial, diminui a degradação muscular, estimula a síntese proteica e aumenta a oxidação de gordura. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ As recomendações da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) de 2023 sugerem que o HMB, juntamente com aminoácidos como arginina e glutamina, pode ser suplementado por via oral para acelerar a cicatrização de feridas em doentes com úlceras de pressão.⁽¹⁵⁾

Consequentemente, uma intervenção nutricional apropriada e a otimização do estado nutricional são essenciais para promover a cicatrização de feridas. No entanto, a referenciação destes doentes para a consulta de nutrição em ambiente hospitalar permanece significativamente abaixo das necessidades e recomendações, como demonstrado por Roberts et al., que verificaram que apenas 29% dos 241 doentes com úlceras por pressão foram encaminhados para estes profissionais.⁽²⁹⁾

Apesar das recomendações e do reconhecimento da importância da suplementação nutricional, a literatura ainda apresenta lacunas e controvérsias específicas quanto ao impacto da suplementação combinada de arginina e HMB na cicatrização de feridas em populações vulneráveis, como doentes com patologia vascular e/ou diabetes em contexto hospitalar.

Posto isto, a presente revisão de literatura tem como objetivo principal rever criticamente a evidência científica disponível sobre o efeito da suplementação com arginina e HMB na cicatrização de feridas em contexto hospitalar, com especial foco em doentes com patologia vascular e/ou diabetes, explorando os

mecanismos fisiológicos, o papel de comorbilidades e sistematizando a evidência atual como estratégia terapêutica nutricional.

Objetivos

- **Objetivo principal:**

O presente trabalho tem como objetivo rever criticamente a literatura científica e evidência sobre o impacto da suplementação com arginina e HMB na cicatrização de feridas em contexto hospitalar.

- **Objetivos específicos:**

- Explorar os mecanismos fisiológicos da cicatrização de feridas e os nutrientes implicados;
- Identificar o papel da desnutrição, DM2 e doença vascular no processo de cicatrização;
- Sistematizar a evidência existente sobre arginina e HMB como estratégia terapêutica nutricional.

Metodologia

Na realização da presente revisão temática procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scopus*. Os termos de pesquisa utilizados foram os seguintes: “*chronic wound*”, “*pressure ulcer*”, “*diabetes mellitus*”, “*diabetic foot*”, “*vascular disease*”, “*malnutrition*” “*arginine supplementation*”, “*HMD supplementation*”, “*nutritional intervention*”.

Deu-se preferência a revisões, em inglês, tendo sido incluídos 6 artigos da pesquisa inicial e mais 30 artigos pertinentes mencionados nos iniciais. Assim, somou-se um total de 36 artigos, datados entre 2002 e 2024.

Desenvolvimento

Cicatrização e fatores nutricionais

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo e metabolicamente exigente, que requer uma sequência coordenada de eventos celulares e moleculares para restaurar a integridade tecidual após uma lesão. A nutrição desempenha um papel fundamental na otimização deste processo, sendo a sua importância reconhecida há séculos.⁽¹²⁾ Défices nutricionais são mais prevalentes em doentes com feridas crónicas, e a desnutrição pode alterar a resposta inflamatória, a síntese de colagénio e a força tensional da ferida, fatores cruciais para a sua recuperação. O estado catabólico associado a feridas aumenta a utilização de proteínas e necessidades energéticas.⁽¹²⁾ Em doentes com feridas crónicas, a perda de peso, um baixo IMC, e a ingestão insuficiente de proteínas e outros nutrientes, estão associados a atrasos na cicatrização ou ao desenvolvimento de úlceras de pressão. Mesmo indivíduos com obesidade podem apresentar défices nutricionais, sendo a desnutrição proteico-calórica um fator de risco significativo para a formação de feridas crónicas. A presença de um estado inflamatório e de infeção agrava o metabolismo, aumentando as necessidades nutricionais e exacerbando a perda de massa magra.⁽⁹⁾ Assim, as necessidades nutricionais ajustadas aos doentes com ferida crónicas são:

- Energia: as necessidades energéticas vão depender do doente em questão (idade, sexo, estado nutricional, comorbilidades, atividade física, quantidade e tipo de feridas e nível de infeção). Tendo em conta que a cicatrização é um processo anabólico, essencialmente na síntese de colagénio, é necessário que o aporte energético seja adequado e individualizado a cada doente.^(9, 30)

- Proteína: É essencial para o crescimento e renovação celular, reparação tecidual, função imunitária, síntese de enzimas e colagénio, e coagulação sanguínea.⁽⁹⁾ A depleção proteica prolonga a fase inflamatória e reduz a formação de colagénio.⁽¹²⁾ Doentes com feridas de grande dimensão e com exsudado significativo são particularmente suscetíveis a apresentarem um défice proteico.⁽¹²⁾ As recomendações apontam para uma ingestão proteica entre 1,25 a 1,5 g/Kg/dia em adultos com úlceras por pressão desnutridos ou em risco de desnutrição.^(9, 21)
- Hidratos de Carbono: São a principal fonte de energia, sustentando a elevada atividade metabólica necessária para a regeneração tecidual. A sua adequação evita que o organismo utilize proteínas para fins energéticos. As necessidades recomendadas situam-se entre 45-55% do valor energético total.^(9, 12, 31)
- Lípidos e Ácidos gordos essenciais: O défice de ácidos gordos essenciais pode atrasar a cicatrização. Os ácidos gordos ómega-3 possuem ação anti-inflamatória, enquanto os ómega-6 são pró-inflamatórios, e a sua proporção pode influenciar a resposta à cicatrização. As necessidades de lípidos variam entre 15 a 40% das necessidades energéticas diárias.
- Micronutrientes: As vitaminas hidrossolúveis C e do complexo B, as vitaminas lipossolúveis A, E e K, e os minerais cobre, ferro, selénio, zinco, atuam como cofatores enzimáticos, antioxidantes e moduladores da resposta imunitária, sendo essenciais para a proliferação celular, síntese de colagénio e integridade tecidual. O zinco, por exemplo, é fundamental para a formação de colagénio e tecido de granulação, e a vitamina C é um cofator essencial na síntese de colagénio. Os

défices destes micronutrientes podem comprometer significativamente a cicatrização.^(9, 12, 31, 32)

Para além dos macro e micronutrientes, recomenda-se a ingestão de 1mL/kcal de água por dia, com ajustes para perdas excessivas.^(12, 31)

Doença vascular e diabetes mellitus tipo 2

A DM2 e as doenças vasculares são fatores de risco interligados para a formação e atraso na cicatrização de feridas crónicas, como as úlceras do pé diabético (UPD), que afetam cerca de 25% dos pacientes com DM2 e contribuem para amputações e elevados custos.⁽¹⁹⁾ A hiperglicemia persistente na DM2 agrava a aterosclerose obstrutiva periférica (AOP), aumentando o risco de úlceras isquémicas em 4 vezes.⁽³³⁾ A disfunção endotelial e a má vascularização do tecido adiposo são consequências diretas da hiperglicemia, comprometendo a angiogénese e cicatrização dos tecidos^(1, 18, 19). A neuropatia diabética agrava as feridas ao causar perda de sensação, deformidades e pele seca.⁽¹⁹⁾ Além disso, a inflamação crónica e deficiências na angiogénese são características marcantes das feridas diabéticas.^(18, 19) A anemia, frequente em doentes com UPD, também tem sido associada a úlceras mais graves e com piores resultados na sua resolução. Estes fatores criam um ambiente sistémico e local que dificulta a cicatrização de feridas em doentes com patologia vascular e diabetes.⁽¹⁹⁾

Arginina

A L-arginina, um aminoácido semi-essencial, é fundamental para o processo de cicatrização de feridas, atuando através de diversas vias metabólicas.^(23, 25) Existem dois mecanismos de cicatrização de feridas que envolvem a arginina, a via do óxido nítrico (ON) e a via da arginase. A arginina é substrato primário para

a síntese de ON pela enzima sintase do óxido nítrico. O ON desempenha um papel crucial na cicatrização, influenciando a vasodilatação e o fluxo sanguíneo para a ferida, a atividade antimicrobiana, a proliferação celular (nomeadamente de queratinócitos e fibroblastos), a angiogénese e a deposição de colagénio.^(22, 23, 25) Além da via do ON, a arginina pode ser metabolizada pela enzima arginase-1, gerando ornitina e ureia.^(23, 25) A ornitina, por sua vez, é precursora da prolina, essencial para a síntese de colagénio, e de poliaminas, que estimulam a proliferação celular, contribuindo diretamente para a reparação tecidual.⁽²³⁾ O défice nutricional de L-arginina tem sido associado a atrasos na cicatrização em modelos experimentais de feridas, enquanto a sua suplementação demonstrou melhorar a deposição de colagénio e a força tensional da ferida em modelos animais e humanos.⁽²⁵⁾ Vários estudos indicam que a suplementação com arginina impacta favoravelmente o tratamento de feridas, influenciando também o tempo de internamento e a mortalidade.⁽²³⁾ O uso de suplementos nutricionais enriquecidos com arginina tem revelado benefícios na cicatrização de diferentes tipos de feridas crónicas, incluindo úlceras por pressão, úlceras arteriais e venosas, e úlceras do pé diabético, mesmo em doentes que não apresentam desnutrição.⁽³⁾

HMB

O HMB é um metabolito do aminoácido essencial leucina, conhecido pelas suas propriedades anabólicas no metabolismo proteico.^(26, 27, 34) É reconhecido por atenuar a degradação do músculo esquelético e por promover a síntese de proteínas musculares, principalmente através da estimulação de vias de sinalização anabólicas e da inibição de vias catabólicas. Este composto demonstra-

se particularmente eficaz em condições de stresse metabólico ou quando há perda muscular exacerbada, como no envelhecimento (sarcopenia) ou em estados de caquexia.⁽³⁴⁾ Embora a evidência direta do seu papel exclusivo na cicatrização de feridas seja por vezes estudada em combinação com outros nutrientes, a sua capacidade de preservar a massa muscular e de modular o balanço proteico torna-o um adjuvante valioso no suporte nutricional de doentes com feridas, onde a integridade muscular e a síntese de novo tecido são cruciais para o processo de reparação.

Suplementação em Arginina e HMB

A complexidade da cicatrização de feridas, especialmente em condições crónicas ou em doentes com comorbilidades, exige uma abordagem nutricional multifacetada. Neste contexto, a suplementação com uma combinação de arginina e HMB, frequentemente em conjunto com glutamina, tem sido investigada devido ao seu potencial para otimizar a reparação tecidual.^(28, 35) A justificação para esta abordagem combinada reside nas ações complementares e, por vezes, sinérgicas destes nutrientes. A glutamina, embora não seja o foco principal desta revisão, complementa estes compostos uma vez que é usada como uma fonte de energia para células em proliferação, incluindo células do sistema imunitário. Alguns estudos demonstram que a glutamina melhora a cicatrização de feridas visto que permite a produção de ON quando não há arginina extracelular e aumenta a concentração de arginina e citrulina (precursora da arginina).⁽²³⁾

Estudos têm explorado a eficácia desta combinação em diversas populações com feridas crónicas, embora os resultados nem sempre sejam uniformes.^(28, 35) Um ensaio clínico randomizado e controlado, que incluiu 270 participantes com

úlceras do pé diabético, investigou os efeitos da suplementação oral com arginina, glutamina e HMB. Globalmente, o estudo não identificou diferenças significativas na taxa de encerramento total da ferida ou no tempo de cicatrização em comparação com o grupo controlo na população geral do estudo. No entanto, uma análise *post-hoc* revelou que, em subgrupos específicos de doentes com níveis séricos de albumina ≤ 40 g/L e/ou índice tornozelo-braquial < 1.0 (indicadores de risco de desnutrição e/ou perfusão deficiente dos membros), uma proporção significativamente maior de doentes no grupo suplementado alcançou a cicatrização da ferida. Nestes subgrupos de alto risco, os doentes suplementados apresentaram 1.70 e 1.66 vezes mais probabilidade de cicatrizar, respetivamente. Estes resultados sugerem que a suplementação combinada pode ser particularmente benéfica para doentes com úlceras do pé diabético que apresentam comprometimento nutricional e/ou vascular.⁽³⁶⁾

Apesar destes resultados promissores em subgrupos, uma revisão sistemática recente aponta que fórmulas com arginina, glutamina e HMB não demonstraram consistentemente efeitos significativos na cicatrização de feridas crónicas, com alguns estudos a reportar resultados nulos.⁽³⁵⁾ Um estudo de caso-controlo retrospectivo de longo prazo (mais de 20 semanas) em adultos idosos acamados com úlceras de pressão e múltiplas comorbilidades, a realizar suplementação de HMB/arginina/glutamina, não encontrou diferenças significativas nas taxas de cicatrização relativas ou nos scores PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing). Contudo, o tempo mediano para a cicatrização completa foi significativamente menor no grupo suplementado (170.0 dias) em comparação com o controlo (218.0 dias).^(28, 35) Estas variações nos resultados podem ser atribuídas a fatores como a

duração da intervenção, a composição exata da fórmula, a adesão do doente e a heterogeneidade das populações estudadas.⁽³⁵⁾

Discussão

A cicatrização de feridas crónicas, um processo complexo com impacto significativo na saúde e qualidade de vida, é profundamente influenciada pelo estado nutricional e por comorbilidades como obesidade, DM2 e doença vascular. A desnutrição e as patologias associadas comprometem a reparação tecidual via inflamação alterada e perfusão deficiente.^(5, 9, 19, 29) A arginina e o HMB, com ações complementares na síntese proteica, óxido nítrico e preservação muscular, surgem como nutrientes-chave.^(3, 28, 34) A evidência da suplementação combinada de arginina e HMB é multifacetada. Estudos em UPD revelam benefícios em subgrupos com baixo nível de albumina sérica ou perfusão deficiente, sugerindo individualização da terapia nutricional.⁽³⁶⁾ No entanto, noutros contextos, os resultados são menos consistentes, com algumas revisões a questionar o impacto significativo desta combinação na população geral, preferindo fórmulas hiperenergéticas e hiperproteicas ricas em antioxidantes e zinco.^(28, 35) No âmbito deste tema, tive a oportunidade de recolher dados e observar diretamente o impacto da suplementação nutricional com arginina e HMB em doentes com feridas crónicas no serviço de cirurgia vascular da ULLSJ, onde foi visível que o acompanhamento nutricional individualizado e a otimização do suporte contribuem positivamente para o processo de cicatrização destes doentes. Futuras investigações devem focar-se em ensaios robustos, em populações de alto risco, de forma a clarificar o papel da suplementação e promover a integração do nutricionista na equipa multidisciplinar, com foco no impacto específico da

arginina e do HMB na cicatrização de feridas crônicas, a fim de se consolidar a evidência e otimizar as estratégias de intervenção nutricional.

Conclusões

A suplementação com arginina e HMB, isoladamente ou em combinação, demonstra ser uma estratégia promissora na cicatrização de feridas crônicas. A arginina promove a formação de colagénio e vascularização via ON, enquanto o HMB contribui para a preservação da massa muscular, ambos essenciais para a integridade do tecido e para a resposta anabólica necessária à cicatrização. A evidência sugere benefícios em subgrupos vulneráveis, como pacientes com úlceras do pé diabético e comprometimento nutricional ou vascular, e na redução do tempo de cicatrização em úlceras de pressão em idosos, embora os resultados gerais possam ser inconsistentes. Apesar do reconhecimento da importância do suporte nutricional em recomendações internacionais , a sua implementação prática e a requisição de nutricionistas para fazer o acompanhamento ainda não vai ao seu encontro. De forma a otimizar a cicatrização, é fundamental que a intervenção nutricional seja precoce, individualizada e caso necessário, baseada em suplementos completos, hiperenergéticos, hiperproteicos e ricos em micronutrientes. No futuro, a necessidade de realizar mais investigação, com estudos focados em populações de alto risco e com padronização de formulações, é evidente. A integração eficaz do nutricionista na equipa multidisciplinar é igualmente fundamental para traduzir o conhecimento científico em prática clínica de excelência, visando melhorar o bem-estar e o prognóstico de doentes com feridas crônicas.

Referências

1. Cotterell A, Griffin M, Downer MA, Parker JB, Wan D, Longaker MT. Understanding wound healing in obesity. *World Journal of Surgery*. 2024; 48(2):347-55.
2. Bowers S, Franco E. Chronic wounds: evaluation and management. *American Family Physician*. 2020; 101(3):159-66.
3. Neyens J, Cereda E, Rozsos I, Molnár Á, Rondas A, van Leen M, et al. Effects of an arginine-enriched oral nutritional supplement on the healing of chronic wounds in non-malnourished patients: a multicenter case series. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*. 2017; 6(2):420-20.
4. Infarmed IP, Direção de Avaliação das Tecnologias de S. Relatório Público de Avaliação: BioBag (Larvas vivas de *Lucilia sericata* no primeiro e segundo estádios larvares). INFARMED, I.P.; 2023. [atualizado em: 2023/11/03]. (DATS) Avaliação prévia de BioBag para desbridamento de feridas crônicas ou com dificuldades de cicatrização (larvas vivas de *Lucilia sericata*, 1.º e 2.º estádios larvares).
5. Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K. Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. *International Wound Journal*. 2020; 17(5):1246-54.
6. Eglseer D, Hödl M, Lohrmann C. Nutritional management of older hospitalised patients with pressure injuries. *International Wound Journal*. 2019; 16(2):226-32.
7. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019; 29(1):8-15.
8. Khalatbari-Soltani S, Marques-Vidal P. The economic cost of hospital malnutrition in Europe; a narrative review. 2015(2405-4577 (Electronic))
9. Alves P TA, Albuquerque L, Borges C, Magalhães B, Mendes D, Ramos P. White Paper: Nutrição e Feridas. Associação Portuguesa de Terapêutica de Feridas; 2021. Disponível em: APTFeridas - WhitePaper Nutrição e Feridas.pdf.
10. Oliveira KDLd, Haack A, Fortes RC. Nutritional therapy in the treatment of pressure injuries: a systematic review. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2017; 20(4):562-70.
11. Barber GA, Weller CA-O, Gibson SA-O. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review. (1365-2648 (Electronic))
12. Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. 2022(1879-1131 (Electronic))
13. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, Borkent JW, Guaitoli PR, Pelgrim T, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019; 126:80-89.
14. Barker LA, Gout Bs Fau - Crowe TC, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. (1660-4601 (Electronic))

15. Wunderle C, Gomes F, Schuetz P, Stumpf F, Austin P, Ballesteros-Pomar MD, et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid medical inpatients. (1532-1983 (Electronic))
16. Sherman AR, Barkley M. Nutrition and wound healing. 2021(0969-0700 (Print))
17. A.Galvão-Teles. Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto: Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; 2018.
18. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(7):1419-33.
19. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina*. 2021; 57:1072-72.
20. Gibbons GW, Shaw PM. Diabetic Vascular Disease: Characteristics of Vascular Disease Unique to the Diabetic Patient. *Seminars in Vascular Surgery*. 2012; 25:89-92.
21. European Pressure Ulcer Advisory P, National Pressure Injury Advisory P, Pan Pacific Pressure Injury A. Prevenção e tratamento de lesões / úlceras por pressão: Guia de consulta rápida (edição Portuguesa). Lisboa, Portugal: Associação Portuguesa Tratamento de Feridas (APT Feridas); 2019.
22. Witte MB, Thornton FJ, Tantry U, Barbul A. L-Arginine Supplementation Enhances Diabetic Wound Healing: Involvement of the Nitric Oxide Synthase and Arginase Pathways. *Metabolism*. 2002; 51(10):1269-73.
23. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients*. 2021; 13(8):2498-98.
24. Ellinger S. Micronutrients, Arginine, and Glutamine: Does Supplementation Provide an Efficient Tool for Prevention and Treatment of Different Kinds of Wounds? *Advances in Wound Care*. 2014; 3(11):691-707.
25. Curran S, Cereda E, Rozsos I, Molnár Á, Rondas A, van Leen M, et al. Biological fate and clinical implications of arginine metabolism in tissue. *Wound Repair and Regeneration*. 2006; 14(1):63-73.
26. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. El β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB) como suplemento nutricional (I): metabolismo y toxicidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31(2):590-96.
27. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015; 61(2):168-75.
28. Kisil I, Gimelfarb Y. Long-term supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine for pressure ulcer in sedentary older adults: a retrospective matched case-control study. 2023(2799-8010 (Electronic))
29. Roberts SA, Chaboyer W, Desbrow B. Nutrition care-related practices and factors affecting nutritional intakes in hospitalised polymorbid medical inpatients: a European multicentre study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2015; 28(4):357-65.
30. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. 2010(1941-2452 (Electronic))

31. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JMGA, Haesler E. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations. *Advances in Skin & Wound Care*. 2020; 33(3):123-36.
32. Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA. Nutrition and Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2014; 3(11):691-707.
33. Komai H. Vascular Disease and Diabetes. *Annals of Vascular Diseases*. 2024; 17(2):109-13.
34. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017; 8(2190-6009 (Electronic)):529-41.
35. Espírito Santo ACSd, Sugizaki CSdA, Morais Junior ACd, Costa NA, Bachion MM, Mota JF. Impact of oral nutritional supplement composition on healing of different chronic wounds: a systematic review. *Nutrition*. 2024; 124(-):112449--.
36. Armstrong DG, Hanft Jr Fau - Driver VR, Driver Vr Fau - Smith APS, Smith Ap Fau - Lazaro-Martinez JL, Lazaro-Martinez Jl Fau - Reyzelman AM, Reyzelman Am Fau - Furst GJ, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound

