

O uso de imunonutrientes em pacientes adultos com câncer

BRENDA DHANDRA GONÇALVES GOMES
CAIO ROSSINI VASCONCELOS CAVALCANTE

LUCAS RIBEIRO NAZARÉ

NATALY KAUANNA DE BRITO ARAÚJO

*Bacharéis de Nutrição/ Centro Universitário do Norte – UNINORTE - SER
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil*

NAYARA SOUSA CASTRO

Docente orientadora do curso de Nutrição.

Centro Universitário UNINORTE-SER

Manaus, Estado do Amazonas. Brasil

Resumo

O estado nutricional do paciente com câncer é afetado diretamente tanto pelos efeitos da própria doença, quanto pelo tratamento administrado, exigindo manejo especial. Atualmente, fórmulas enterais contendo imunonutrientes vêm sendo utilizadas com o intuito de auxiliar na melhora da função imune, aumentando a sobrevida e melhorando o prognóstico do paciente. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura, acerca do efeito de nutrientes imunomoduladores no tratamento do câncer. Trata-se de um estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica a partir das bases de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane, datados a partir de 2008. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados, metanálise, entre outros. Verificou-se que o uso de fórmulas enterais enriquecidas com arginina, glutamina, ácidos graxos n-3 e nucleotídeos podem reduzir as complicações infecciosas; exercer benefícios nos mecanismos de defesa imunitária e na modulação da resposta inflamatória; melhorar a cicatrização de feridas operatórias, e conseqüentemente diminuir o tempo de internação hospitalar. Ademais, os resultados evidenciam a vantagem no uso das fórmulas imunomoduladoras em relação às fórmulas padrão nesses pacientes.

Palavras-chave: *Terapia nutricional; Câncer; Imunomoduladores.*

1 INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. O Câncer é caracterizada pelo crescimento celular anormal e incontrolável. O desenvolvimento de suas variadas formas envolve alterações do DNA celular, que se acumulam com o tempo. Quando essas células lesadas escapam dos mecanismos envolvidos na proteção do organismo contra o crescimento e a disseminação de tais células, é estabelecida uma neoplasia (BOZZETTI et al., 2009).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018, sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, e esse número deve subir para mais de 21 milhões de pessoas em 2030. Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorreram 625 mil casos novos de câncer (FERLAY et al., 2013; INCA, 2018).

As formas mais comuns de tratamento antineoplásico incluem quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea. Tais tratamentos administrados, bem como a própria doença, têm efeitos agressivos para o hospedeiro. O risco de desenvolver agravo da condição clínica é eminente em qualquer momento durante o tratamento antineoplásico, especialmente pela maior suscetibilidade do sistema imune e debilidade orgânica, associadas às toxicidades das drogas e outras complicações terapêuticas. Na vigência desse quadro, há a necessidade de um tratamento intensivo de suporte, que inclui, entre outros, o suporte nutricional (GARÓFOLO, 2005).

Os agentes quimioterápicos têm impacto na diminuição da ingestão alimentar e promovem perdas nutricionais por toxicidade renal e gastrointestinal, principalmente por vômitos persistentes e incoeríveis. Ademais, a depleção do estado nutricional também colabora para a diminuição da função imune, sendo assim, indivíduos desnutridos com câncer têm aumento no risco de adquirir infecções e, portanto, maior morbidade do que os eutróficos (GARÓFOLO et al., 2010; DI LEO et al., 2014).

O suporte nutricional no tratamento do câncer objetiva a prevenção ou correção de deficiências nutricionais e a minimização da perda de peso, melhorando a atividade do sistema imune, aumentando a sobrevida e melhorando o prognóstico do paciente (OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010; DUTRA; SAGRILLO, 2014).

Atualmente, a utilização de certos nutrientes imunomoduladores, tais como, glutamina, arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega-3, vem sendo discutida e testada em vários estudos. Os principais resultados das pesquisas apontam efeito potencial na caquexia, melhora da função imune, diminuição da resposta inflamatória pós-cirúrgica, melhora no processo de cicatrização de feridas e redução de complicações infecciosas. Os achados clínicos são encorajadores, em termos de diminuição das complicações e da internação hospitalar, em especial para pacientes oncológicos operados que recebem nutrição enteral precoce (OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010). Nesse sentido, tendo em vista os efeitos que as neoplasias podem provocar, tanto pelo tratamento administrado, quanto pela própria doença, da necessidade de um aporte nutricional adequado para diminuir esses efeitos indesejáveis e auxiliar na melhoria da qualidade de vida desses indivíduos, o presente estudo foi delineado.

Ademais, é de fundamental importância o levantamento de pesquisas sobre a eficácia da imunonutrição no tratamento de pacientes oncológicos, uma vez que proporciona base científica e incentiva na realização de investigações futuras, de forma a contribuir para ampliar o conhecimento e reduzir a lacuna de informações compiladas existentes na área.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica com abordagem qualitativa, através do levantamento de dados encontrados na literatura já existente em bases de dados como Scielo, PubMed e Lilacs, dando preferência para pesquisas realizadas nos últimos dez anos. Foram consultadas pesquisas envolvendo apenas seres humanos adultos, ensaios clínicos randomizados, controlados, meta-análises e estudos *guidelines*. As palavras chaves para busca foram: terapia nutricional, câncer e imunomoduladores, em português e *immunomodulators, cancer and nutritional therapy*, em inglês.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Nutrientes Imunomoduladores

O sistema imunológico é a principal defesa do corpo contra patógenos invasores, componentes não-seguros e células cancerosas. As características envolvidas neste processo incluem o processo inflamatório, liberação de citocinas pró-inflamatórias e a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010).

Alguns nutrientes específicos demonstraram, em diversos estudos, possuir a capacidade de modular as respostas imunológica e inflamatória em animais e seres humanos. Nesses casos, a nutrição não se resume ao simples aporte de macro e micronutrientes (SILVEIRA, 2008; OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010). Imunonutrição, dietas imunomoduladoras ou ainda fármacos nutrentes são alguns dos termos que têm sido usados para indicar o uso desses nutrientes. Dentre os substratos conhecidos, os que são mais pertinentes e que possuem maior ação imunomoduladora são: glutamina, arginina, ácidos graxos e nutrientes antioxidantes, como vitaminas e elementos traço. Embora extensas pesquisas demonstrarem as propriedades de alguns desses componentes dietéticos, em muitos casos, os mecanismos exatos de ação permanecem sendo desvendados (BARNI; SANTOS, 2011; PÉREZ-CANO et al., 2012).

Em circunstâncias normais, este aminoácido é sintetizado endogenamente a partir da citrulina. No entanto, em situações de estresse como as verificadas durante o crescimento, enfermidades ou estresse metabólico, a produção endógena se torna insuficiente para atingir as demandas corporais. Nessas condições, a suplementação exógena é requerida para o ótimo funcionamento do sistema imune (SILVEIRA, 2008). Estudos clínicos e laboratoriais demonstram que a suplementação com arginina aumenta a função imunológica em modelos humanos e animais, atuando na defesa do hospedeiro, processo inflamatório, cicatrização e uma série de adaptações fisiopatológicas (CHIARLA et al., 2005).

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, sendo também encontrado em concentrações relativamente altas em vários tecidos humanos, e é utilizada em altas taxas por células de divisão rápida, incluindo leucócitos para fornecer energia e estimular a biossíntese de nucleotídeos (KIM, 2011). A glutamina e nucleotídeos atuam sinergicamente na promoção da diferenciação e proliferação de células epiteliais intestinais. Ela possui um papel fundamental no transporte de nitrogênio e na manutenção do equilíbrio ácido-base; além disso, participa nos mecanismos de defesa antioxidantes (SILVEIRA, 2008; KIM, 2011; NEU et al., 2013).

Durante o estresse catabólico (trauma, sepse, queimadura), a glutamina é rapidamente liberada para a massa muscular e os níveis séricos e intracelulares desse aminoácido diminuem. Portanto, a glutamina torna-se condicionalmente essencial sob essas condições. Como resultado, ocorre alteração no balanço nitrogenado, diminuição na síntese proteica, mudanças na permeabilidade intestinal ou, ainda, diminuição da sensibilidade à insulina (BARNI; SANTOS, 2011).

Os ácidos graxos dietéticos, como o ácido linoleico (w-6) e o ácido linolênico (w-3), são considerados “essenciais” porque não são formados endogenamente. Uma vez ingeridos, os ácidos graxos essenciais são convertidos em ácidos graxos de cadeia mais longa, altamente insaturados, incluindo o ácido araquidônico (ARA) derivado do w-6, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaenoico (DHA) do w-3. A modulação

das respostas imune e inflamatória está relacionada ao equilíbrio entre os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) ômega-6 e ômega-3. Esses nutrientes, tanto podem influenciar a capacidade das células para produzir citocinas, quanto a capacidade dos tecidos alvo para responder às mesmas (BARNI; SANTOS, 2011; NEU et al., 2013).

No processo celular de obtenção de energia (cadeia respiratória) ocorre uma sequência de reações geradoras de eletronegatividade, sendo o oxigênio o aceptor final de elétrons. Dessa sequência oxidativa resultam as espécies reativas de oxigênio (ERO), dentre estas o ânion superóxido, e os radicais peróxido de hidrogênio e hidroxila que, de forma conjunta, são considerados radicais livres. Entende-se por radicais livres átomos ou moléculas que apresentam um ou mais elétrons não pareados nas suas órbitas exteriores, constituindo-se espécies instáveis. O aumento destes radicais pode desencadear a liberação de citocinas de células do sistema imunológico, ativando cascatas inflamatórias e aumentando a adesão molecular (BARNI; SANTOS, 2011).

Os antioxidantes podem agir diretamente na neutralização da ação dos radicais livres ou participar indiretamente de sistemas enzimáticos com essa função. Dentre os antioxidantes estão as vitaminas (A, C e E), e os minerais selênio, zinco e cobre (BARNI; SANTOS, 2011).

Na imunonutrição, quantidades supranormais destes nutrientes são fornecidas para atingir os efeitos farmacológicos através da nutrição oral, enteral ou parenteral. É importante salientar, que a combinação destes imunonutrientes pode ter efeitos sinérgicos da função fisiológica e imunológica dos nutrientes individuais (KIM, 2011).

3.2 Impacto de Dietas Imunomoduladoras nos Pacientes Oncológicos

Recentemente, várias abordagens foram realizadas para suprir de modo mais satisfatório as necessidades dos pacientes sem estimular de forma excessiva o crescimento do tumor. Já está bem estabelecida, na comunidade científica, principalmente de países europeus e norte-americanos, a importância do uso de imunomoduladores caracterizados pela glutamina, arginina, ácidos graxos ômega 3, nucleotídeos e antioxidantes em algumas condições patológicas (OLIVEIRA et al., 2015).

A imunonutrição atua no equilíbrio e na melhora da resposta a alterações causadas pelo tumor, tratamento ou procedimentos cirúrgicos aos quais o paciente seja submetido (ZHANG et al., 2012). Quanto maior a cirurgia e o tipo de trauma, mais graves são as alterações nos mecanismos de defesa, que fazem os pacientes altamente suscetíveis à sepse e complicações inflamatórias (DI LEO et al., 2014).

Estudos apontam que a suplementação com imunonutrientes é muito mais comum em pacientes portadores de câncer de esôfago, pâncreas e estômago, haja vista que existe uma predisposição a complicações sépticas no período pós-operatório. Ademais, o efeito deletério do processo cirúrgico na imunidade é combinado com a desnutrição calórico-proteica e anorexia, variável de acordo com a extensão e a localização do tumor nesses pacientes (NOVAES; PANTALEÃO, 2012).

A desnutrição em pacientes hospitalizados é um dos principais problemas associados ao aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória. Segundo Nascimento et al.(2014), pacientes desnutridos submetidos a cirurgias para retirada de tumor têm maior incidência de complicações, aumento da mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares. Estudos demonstram que a suplementação pré-operatória pode restaurar níveis de normalidade bioquímica e imunológica não apenas

em pacientes desnutridos, mas também em pacientes sem distúrbios nutricionais (ZHANG et al., 2012). Sendo assim, a imunonutrição surge como uma terapia para promover a restauração da homeostase normal pós-operatória e a redução de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6 e FNT- α (FORTES; WAITZBERG, 2011).

O uso de AGs N-3 na prevenção do câncer ainda é controverso. No entanto, o aumento da sua ingestão deve ser estimulado na tentativa de oferecer uma dieta, do ponto de vista lipídico, melhor balanceada (CARMO; CORREIA, 2009).

A suplementação dietética de ácidos graxos n-3 em pacientes com câncer tem efeito potencial na caquexia. Moses et al. (2007), descreveram melhora na qualidade de vida e ganho de peso em pacientes portadores de câncer de pâncreas e caquexia debilitante, ao usarem suplemento hipercalórico (610 kcal), hiperproteico (32,2g de proteína) e contendo 2,2g de EPA e 0,96g de DHA. Em contrapartida, os pacientes que receberam suplemento sem os AGs n-3 não apresentaram ganho de peso.

A utilização dos AGs n-3 nos pacientes cirúrgicos tem sido foco de poucos trabalhos. O potencial benefício da utilização dos AGs n-3 nesses pacientes é a diminuição da magnitude da resposta inflamatória típica do trauma (CARMO; CORREIA, 2009).

Braga et al. (2005), são dos poucos autores que têm estudado o papel da imunonutrição no preparo pré-operatório de pacientes com câncer abdominal. No entanto, nesses estudos foram utilizadas fórmulas contendo outros nutrientes como arginina, glutamina, nucleotídeos, além do AG n-3. Seus resultados apontam para a importância de tal terapêutica na diminuição de complicações, dias de internação e custos.

Resultados de várias metanálises têm demonstrado importante redução de complicações infecciosas e do tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos a diversos tipos de intervenções cirúrgicas com a utilização de terapia imunomoduladora nos pré, peri ou pós-operatórios.

Uma das complicações mais frequentes em pacientes com câncer e subnutridos é a demora na cicatrização das feridas cirúrgicas. Farreras et al. (2005), conduziram estudo com o objetivo de verificar os efeitos da imunonutrição no pré-operatório de pacientes que seriam submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico. Foram avaliados 60 pacientes, randomizados em dois grupos para receber imunonutrição no pré-operatório (fórmula suplementada com arginina, AG n-3 e nucleotídeos) ou suplemento isocalórico e isonitrogenado. Os pacientes que receberam a imunonutrição mostraram níveis locais maiores de hidroxiprolina e menor número de complicações relacionadas à ferida cirúrgica, quando comparados com o grupo que recebeu a fórmula controle.

Osland et al. (2014), analisaram 21 estudos que compararam o uso de dietas imunomoduladoras com dietas padrão em pacientes com malignidades gastrointestinais submetidos a cirurgias, foram encontradas diferenças significativas na redução de complicações infecciosas e tempo de internação quando a suplementação ocorreu nos períodos peri ou pós-operatórios. A suplementação pré-operatória não mostrou vantagem sobre a nutrição padrão em nenhum desfecho clínico, evidenciando a importância do momento que deve ser administrada a dieta imunomoduladora nesses pacientes.

Zheng et al. (2007), observou efeito positivo significativo na taxa de infecção pós-operatória e no período de permanência hospitalar, bem como na melhoria da função imune, por aumentar significativamente a contagem total de linfócitos, os níveis

de CD4 e IgG, e reduzir os níveis de IL-6 em pacientes que receberam imunonutrição perioperatória em relação ao grupo de controle. Quanto à mortalidade pós-operatória, a imunonutrição não teve efeito significativo. Dois estudos comprovaram menor custo hospitalar em pacientes com imunonutrição em comparação ao grupo controle.

3.3 Tempo de Administração e Quantidades Mais Utilizadas de Dietas Imunomoduladoras no Câncer

Não existem consenso e recomendações quanto à dose de administração de dietas imunomoduladoras, porém a maior parte dos estudos administra de 500 a 1.000 ml/dia. O tempo de início mínimo adotado para administração das dietas suplementadas com imunomoduladores varia desde 4 horas após o procedimento cirúrgico, sendo administrado 25mL/h durante 20 horas por dia, com progressão sucessiva de 25mL a cada dia, até 75mL/h, por um período de 10 a 15 dias (OLIVEIRA; BONETI; PIZZATO, 2010).

A capacidade de suplementação nutricional em melhorar o estado nutricional e reduzir a morbidade e mortalidade após a cirurgia, porém incapaz de reverter a resposta catabólica à agressão, sugere que o seu efeito é otimizado se iniciado logo no período pré-operatório, especificamente entre 5 e 14 dias antes da intervenção cirúrgica (FORTES, WAITZBERG, 2011; ZHANG et al., 2012).

Uma metanálise conduzida por Waitzberg et al. (2006), envolvendo 17 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a morbidade pós-operatória de pacientes submetidos a suporte nutricional pré, peri e pós-operatório com a fórmula imunomoduladora Impact®, concluiu que a dose de 0,5 a 1L/dia de dieta e a utilização da suplementação no período de 5a 7 dias antes dos procedimentos cirúrgicos eletivos foram capazes de contribuir positivamente para menores taxas de complicações pós-operatórias.

Wu et al. (2006), suplementaram com dieta enteral 25 pacientes, iniciando com 50mL/h, atingindo as necessidades calóricas dos pacientes em 72 horas, por um período mínimo de uma semana. Este estudo observou melhora significativa da resposta imunológica em pacientes oncológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos, uma vez que houve aumento da maturidade de linfócitos totais. Entretanto não encontrou significância estatística em relação à melhora do estado nutricional, embora ambas as dietas tivessem sido bem toleradas.

Fujitani et al. (2012), avaliaram os efeitos da suplementação pré-operatória em pacientes com tumores gastrointestinais, candidatos a cirurgias eletivas. Os pacientes foram divididos em grupos nos estudos, e um deles recebeu de 900 ml/dia a 1.000 ml/dia de dieta imunomoduladora por cinco a sete dias consecutivos antes do procedimento cirúrgico. Em nenhum dos estudos foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação às taxas de complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar.

Outro estudo conduzido por Barbosa et al. (2015), envolveu 20 pacientes que receberam suplemento imunomodulador (400 ml/dia) por cinco a sete dias consecutivos antes do procedimento cirúrgico (grupo 1), e 30 pacientes que não foram suplementados (grupo 2). Os autores também concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa quanto às complicações infecciosas pós-operatórias e tempo de permanência hospitalar.

A proposição do uso de quantidades suplementares de arginina no suporte nutricional de portadores de câncer tem sido avaliada não apenas como simples

implementos de substrato nitrogenado, mas, especialmente por seu efeito farmacológico, que amplia os mecanismos de defesa dos sistemas imunológicos envolvidos e, conseqüentemente, melhoram o prognóstico do paciente.

A arginina é bem tolerada em doses farmacológicas de até 500mg/kg/dia. Alguns estudos sugerem a administração de doses diárias de 30 a 60g de arginina oral, ou ainda a suplementação oral ou intravenosa de 10 a 30g por dia (SILVA et al., 2017). A ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) recomenda o uso de arginina apenas para pacientes sem maiores critérios de gravidade, APACHE II menor que 15 (SINGER, et al., 2009). No entanto, ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) desencoraja o uso de arginina em todos os pacientes sépticos (MARTINDALE, et al., 2009).

A reposição dos ácidos graxos ômega-3 EPA e DHA é capaz de atenuar a resposta metabólica, diminuir a perda muscular, prevenir o estresse oxidativo e modular a resposta inflamatória de pacientes críticos. A indicação clínica da dose, tempo e formulação, ideais para sua reposição permanecem indefinidas, porém, vários estudos clínicos demonstraram benefícios em seu uso em pacientes graves (JONES; HEYLAND, 2008).

Atualmente, vários estudos avaliando os efeitos da imunonutrição no desfecho clínico de pacientes oncológicos submetidos a diversos tipos de cirurgias vêm sendo realizados. Contudo, pode-se observar que eles apresentam diferenças quanto ao tamanho da amostra, diagnóstico da doença, localização da cirurgia, idade e estado nutricional dos pacientes, momento de início e duração da suplementação, quantidade total diária de suplemento fornecido aos pacientes e composição do suplemento. Isso possivelmente corrobora os diferentes resultados encontrados nesses estudos, dificultando o entendimento de qual população se beneficiaria mais dessa terapêutica e em que momento. A Tabela 1 descreve as principais características dos estudos revisados.

Tabela 1: Características dos estudos revisados

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Amostra	Imunonutrição	Intervenção	Principais desfechos
ZHANG, Y. et al. 2012(Meta-análise)	Revisão Sistemática	Avaliar os efeitos da Imunonutrição perioperatória para câncer gastrointestinal	Neoplasias TGI n = 2331 (19 estudos)	L-arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina e ácido ribonucleico (RNA)	Via oral, 750mL / dia ou de acordo com as necessidades individuais (2kcal / kg / dia) por dias, pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico reduzido em complicações infecciosas e tempo de internação
BARBOSA, M. V. et al., 2015	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado	Avaliar o impacto do uso de dieta imunomoduladora em pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgias eletivas com abreviação de jejum pré-operatório.	Câncer colorretal n = 50 controles = 30 imunomodulando =20	L-arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega-3	Via oral, 400mL/dia durante 5 a 7 dias, pré-cirúrgico	Nenhum benefício significativo foi percebido
FARRERAS et al., 2005	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo cego	Avaliar o efeito da imunonutrição enteral pós-operatória precoce no processo de cicatrização de feridas em pacientes submetidos a cirurgia de câncer gástrico	Câncer gástrico n=50 controles = 30 imunomodulando = 30	L-arginina, ácidos graxos ômega-3 e ácido ribonucleico (RNA)	Via jejunostomia, por sete dias, pós-cirúrgico	Melhores níveis de hidroxiprolina, linfócitos, proteínas totais, albumina e pré-albumina; menores complicações e menor tempo de estadia hospitalar pós-operatórias, melhor tolerância à fórmula enteral.
ZHENG, Y. et al., 2007 (Meta-análise)	Revisão sistemática	Avaliar a validade clínica e econômica da imunonutrição perioperatória e o efeito sobre a imunidade pós-operatória em pacientes com câncer gastrointestinal.	Neoplasias TGI n = 1269 (13 estudos)	L-arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina e ácido ribonucleico (RNA)	Imunonutrição por 1 a 9 dias, pós-cirúrgico (10); pré-cirúrgico (3)	Efeito significativo sobre a diminuição da taxa de infecção pós-operatória, diminuição do tempo de internação hospitalar e melhora da função imune.
FUJITANI, K. et al. 2012	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, controlado	Avaliar os efeitos clínicos da imunonutrição enteral no pré-operatório em pacientes bem nutridos com câncer gástrico submetidos à	Câncer gástrico n=244 controles = 117 imunomodulando = 127	L-arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina e ácido ribonucleico (RNA)	Via oral, 1000mL/dia por 5 dias, pré-cirúrgico	Nenhum benefício significativo foi percebido

TAKEUCHI et al. 2007	Ensaio clínico, retrospectivo, controlado	gastrectomia total. Avaliar se fórmulas imunomoduladoras podem reduzir complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à esofagectomia para carcinoma espinocelular de esôfago torácico	Câncer esofágico n = 40 controle = 20 imunomodulando= 20	L-arginina, ácidos graxos ômega-3 e ácido ribonucleico (RNA)	Via oral, cinco dias antes da cirurgia, e via jejunostomia 14 dias após a cirurgia	Maior contagem de linfócitos; menor incidência de infecção da ferida operatória; menor duração da síndrome da resposta inflamatória sistêmica
OSLAND, E. et al., 2014 (Meta-análise)	Revisão sistemática	Atualizar meta-análises publicadas anteriormente e elucidar os benefícios potenciais de fornecer imunonutrição com arginina dominante em pacientes cirúrgicos.	Neoplasias TGI n = 2005 (21 estudos)	L-arginina, ácidos graxos ômega-3 e ácido ribonucleico (RNA)	Pré-cirúrgico (5), perioperatório (2) ou pós-cirúrgico (1)	Na administração perioperatória e pós-operatória foi verificada redução de complicações infecciosas, e tempo de internação hospitalar. Na administração pré-operatória nenhum benefício significativo foi percebido.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas têm demonstrado que pacientes oncológicos, submetidos ao tratamento cirúrgico, que se beneficiam de terapia nutricional enteral com nutrientes imunomoduladores, como arginina, glutamina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos, apresentaram respostas positivas no que tange à modulação de processos imunológicos, metabólicos e inflamatórios. Consequentemente, esses efeitos são determinantes na melhora do prognóstico e na diminuição do tempo de permanência hospitalar. Ademais, os resultados evidenciam a vantagem no uso das fórmulas imunomoduladoras em relação às fórmulas padrão nesses pacientes. Ainda não existe um consenso sobre tempo de administração de fórmulas enriquecidas com imunonutrientes e os tipos de neoplasias que mais se beneficiam. Nesse contexto, novos estudos são necessários para confirmar a utilidade clínica de tais fórmulas nos períodos pré e pós-operatório e nas diversas fases de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOZZETTI, F. et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *ClinNutr*, v.26, n.6, p.698-709. 2009.
- BARBOSA, M. V. et al. Impacto do Uso de Dieta Imunomoduladora em Pacientes com Câncer Colorretal Submetidos a Cirurgias Eletivas com Abreviação de Jejum Pré-operatório. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 3, n. 61, p. 217-225. 2015.
- BARNI, G. C.; SANTOS, Z. A. Imunonutrição em pacientes com sepse. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 21, n. 3, p. 143-151, ago. 2011.
- BRAGA, M. et al. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and n-3 fatty acids supplementation on costs. *Nutrition*, n. 21, p. 1078-86. 2005.
- CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. D. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 3, n. 55, p. 279-287. 2009.
- CHIARLA, C.; GIOVANNINI, I.; SIEGEL, J. H. Plasma arginina and correlations in trauma and sepsis. *AminoAcids*, v.30, n.1, p.81-6, jan. 2005.
- DI LEO, A. et al. Gastric Stump Cancer after total gastrectomy for benign disease: clinicopathological features and surgical outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, New York, v. 21, n. 8, p. 2594-2600, 2014.
- DUTRA, I. K. A.; SAGRILLO, M. R. Terapianutricional para pacientes oncológicos com caquexia. *DisciplinarumScientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 14, n. 1, p. 155-169, 2013.
- FARRERAS, N. et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *ClinNutr*, v.1, n. 24, p. 55-65. 2005.
- FORTES, R. C.; WAITZVERG, D. L. Efeitos da imunonutrição enteral em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal. *RevBrasNutrClin*, v. 4, n. 26, p. 255-263. 2011.
- FUJITANI, K. et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*, v. 5, n.99, p. 621-29. 2012.
- GARÓFOLO, A. Diretrizes para terapia nutricional em crianças com câncer em situação crítica. *Rev. Nut.*, Campinas, v. 4, n. 18, p. 513-527. 2005.
- GARÓFOLO, A. et al. Suplementos orais artesanais desenvolvidos para pacientes com câncer: análise descritiva. *Rev. Nut.*, Campinas, v. 4, n. 23, p. 523-533. 2010.

- GUI, S. et al. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, China, feb. 2013. Disponível em: <<http://www.jra.sagepub.com/content/early/2013/02/22/1470313475910>>. Acesso em: 15 mar. 2013.
- INCA. **Incidência de Câncer no Brasil**. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>>. Acesso em: 15 jul. 2018.
- JONES, N. E.; HEYLAND, D. K. Pharnaconutrition: a new paradigm. **Curr Opin Gastroenterol**. n. 24, p.215-22. 2008.
- KIM, W. Glutamine as an Immunonutrient. **Yonsei Med J**, Korea, v. 52, n. 6, nov. 2011.
- LUIS, D. A.; ALLER, R.; IZAOLA, O. Nutrición artificial perioperatoria. **An Med Interna**. v. 6, n. 25, p. 297-300. 2008.
- MARIMUTHU, K. et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. **Ann Surg**. v. 6, n. 255, p. 1060-8. 2012.
- MARTINDALE, R. G. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine and american society for parenteral and enteral nutrition: executive summary. **Crit Care Medicine**, New York, v. 37, n. 5, p. 1757-1761, 2009.
- NEU, J. et al. Intestinal mucosal defense system, part 1. Consensus Recommendations for immunonutrients. **The Journal of Pediatrics**, March. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.054>>. Acesso em: 15 jul. 2013.
- NOVAES, M. R. C. G.; PANTALEÃO, C. M. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. **Rev de Ciências Médicas**, Campinas, v. 14, n. 1, p. 65-75, 2012.
- OLIVEIRA, H. S. D.; BONETI, R. S.; PIZZATO, A. C. Imunonutrição e o tratamento do câncer. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 3, n. 2, p. 59-64, jul./dez. 2010.
- OLIVEIRA, V. A. et al. Immunonutrition effects in the treatment of cancer patients and its complications – a review. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, n. 2, p. 107-116, jan/jun. 2015.
- OSLAND, E. et al. Effect of timing of pharnaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**. v.1, n.38, p. 53-69. 2014.
- PEREZ-CANO, F. J. et al. Immunonutrition in early life: Diet and immune development. **Clinical and Developmental Immunology**, V. 1, 2012.
- SILVA, A. F. et al. Imunonutrição no Tratamento de Pacientes Críticos: Uma Revisão Integrativa. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 4, n. 1, art. 7, p. 94-108, jan./jul.2017.
- SILVEIRA, G. R. M. **Efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**. 2008. 96 f. Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro, 2008.
- SINGER, P. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 28, n. 2, p. 387-400, 2009.
- USCÁTEGUI, H.C. Imunonutrición: enfoque en el paciente quirúrgico. **Rev Chil Cir**. v.1, n. 62, p. 87-92. 2010.
- WAITZBERG, D. L. et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. **World J Surg**. v. 8, n. 30, p.1592-604. 2006.
- WU, G. H.; LIU, Z. H.; WU Z. H.; WU, Z. G. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 12, n. 15, p. 2441, 2006.
- ZHANG, Y. et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. **Surgical Oncology**, Oxford, v. 21, p. 87-95, 2012.
- ZHENG, Y. et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a metaanalysis of randomized controlled trials. **Asia Pac J Clin Nutr**. v. 1, n. 16, p. 253-7. 2007.