

Suplementação imunomoduladora na evolução do estado nutricional e resposta imune de pacientes em tratamento oncológico: revisão integrativa

Immunomodulating supplementation in the evolution of patients' nutritional status and immune response in oncologic treatment: integrative revision

DOI: 10.37111/braspenj.2023.38.1.13

Giovana Alves Carvalho¹
Edileuda da Silva²
José Henrique Santos Silva³
Luis Eduardo Werneck de Carvalho⁴

Unitermos:

Terapia Nutricional. Suplementos Nutricionais. Câncer. Quimiorradioterapia.

Keywords:

Nutrition Therapy. Dietary Supplements. Cancer. Chemoradiotherapy.

Endereço para correspondência:

Giovana Alves Carvalho
Av. Visconde de Souza Franco, 570 – Reduto – Belém, PA, Brasil – CEP: 66053-000
E-mail: giovana.carvalho@ics.ufpa.br

Submissão:

17 de junho de 2022

Aceito para publicação:

17 de março de 2023

RESUMO

Introdução: A desnutrição é prevalente entre pacientes oncológicos e pode favorecer resultados indesejáveis, como a diminuição da resposta orgânica e o aumento dos efeitos adversos relacionados ao tratamento. Desse modo, esta revisão integrativa resume as evidências recentes sobre o efeito dos imunonutrientes em pacientes com câncer submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia. **Método:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Health Information from the National Library of Medicine (PUBMED), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Science Direct. Os estudos publicados entre janeiro de 2017 e maio de 2022 que obedeciam aos critérios de inclusão foram identificados, selecionados, recuperados e a extração de dados foi realizada. **Resultados:** Dos onze estudos que foram incluídos, sete eram ensaios clínicos randomizados, três eram estudos retrospectivos e apenas um era um estudo observacional sem grupo de comparação. Dez dos onze estudos relataram melhora ou manutenção do estado nutricional ou imunológico com suplementação de imunonutriente isolado ou em conjunto. A suplementação com glutamina não reduziu a incidência geral de mucosite, mas diminuiu o aparecimento de mucosite moderada-grave, com incidência significativamente menor. **Conclusão:** A suplementação com imunonutrientes em pacientes com câncer durante radioterapia e/ou quimioterapia pode melhorar ou manter o estado nutricional/imunológico. A suplementação com glutamina pode retardar o aparecimento da mucosite oral e reduzir a incidência de mucosite grave. Mais investigações são necessárias, com intervenção no período, dosagem e duração da suplementação.

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition is prevalent among cancer patients and may favor undesirable outcomes such as decreased organ response and increased treatment-related adverse effects. Thus, this integrative review summarizes the recent evidence on the effect of immunonutrients in cancer patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. **Methods:** A literature search was conducted in the databases Health Information from the National Library of Medicine (PUBMED), Virtual Health Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Science Direct. Studies published between January 2017 and May 2022 that met the inclusion criteria were identified, selected, retrieved, and data extraction was performed. **Results:** Eleven studies were included, seven were randomized clinical trials, three were retrospective studies and only one was an observational study with no comparison group. Ten of the eleven studies reported improvement or maintenance of nutritional or immune status with immunonutrient supplementation alone or in combination. Glutamine supplementation did not reduce the overall incidence of mucositis, but did decrease the onset of moderate-to-severe mucositis, with a significantly lower incidence. **Conclusions:** Most men and women were eutrophic in relation to BMI, as well as albumin index. Important changes were identified in relation to the normality of the other criteria. A set of indicators for identifying nutritional risk is important.

1. Graduanda, Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.
2. Nutricionista, Especialista em Oncologia, Oncológica do Brasil, Belém, PA, Brasil.
3. Enfermeiro, Especialista em Oncologia, Oncológica do Brasil, Belém, PA, Brasil.
4. Médico, Doutor em Ciências da Saúde, Oncológica do Brasil, Belém, PA, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, destacando-se no grupo das quatro principais causas de morte prematura antes dos 70 anos de idade¹. A incidência e mortalidade pela doença vem aumentando no Brasil, tendo sido evidenciado a estimativa de 625 mil casos novos para cada ano do triênio 2020-2022, sendo o câncer de pele não melanoma o mais incidente, seguido pelas neoplasias malignas de mama e próstata, cólon e reto, pulmão e estômago¹.

A etiologia da doença concentra-se nas falhas dos processos normais de controle do comportamento celular, gerando uma célula mutante que se torna a progenitora de um grupo de células que compartilham atributos ou capacidades alteradas, sendo esse processo resultado do acúmulo de danos ao material genético ao longo do tempo². Para tentar frear o comportamento mutagênico das células cancerígenas, existem três principais modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, as quais podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto, dependendo da localização e estadiamento do tumor³. Na maioria dos casos, seja qual for a modalidade terapêutica, o tratamento oncológico causa efeitos adversos citotóxicos, como xerostomia, disfagia, odinofagia, mucosite, anorexia, náuseas, vômitos e outros⁴.

Os efeitos do próprio tumor juntamente ao tratamento antineoplásico afetam negativamente o apetite e a absorção de nutrientes desses pacientes, causando diferentes níveis de desnutrição a partir do desequilíbrio entre a ingestão e necessidades nutricionais⁵. Devido ao comprometimento metabólico instalado, é comum a ocorrência de deterioração das funções imunológicas, permitindo a produção de citocinas pró-inflamatórias que agravam o quadro de desnutrição e diminuem a eficácia de performance do tratamento⁵.

Esse perfil de pacientes deve possuir atenção especial, por apresentarem maior risco de morbimortalidade e pior qualidade de vida, sendo necessárias ações que otimizem o estado nutricional de indivíduos com câncer realizando tratamento⁶. A partir disso, dentre as estratégias de otimização, a terapia nutricional (TN) está indicada, para diminuir a resposta metabólica ao estresse, melhorar o balanço nitrogenado e modular a resposta imunoinflamatória⁷. As propriedades da TN também são relevantes nesse caso, uma vez que estudos apontam que imunonutrientes têm mostrado benefícios no fortalecimento da resposta imunológica em pacientes oncológicos, proporcionando influência significativa no perfil bioquímico, diminuição da incidência de complicações e custo do tratamento⁸. A partir disso, o objetivo do estudo é avaliar a produção científica acerca da eficácia da suplementação imunomoduladora na manutenção do estado nutricional e inflamatório de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico.

MÉTODO

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura⁹, a qual foi estruturada a partir das seguintes fases: concepção da hipótese norteadora; busca ativa de estudos nas bases de dados; coleta de dados; avaliação crítica dos estudos encontrados; discussão dos resultados e apresentação da revisão.

Para formulação da pergunta norteadora, utilizou-se a estratégia PICO¹⁰. A palavra representa um acrônimo para paciente, intervenção, controle ou comparação e desfecho. No estudo atual, definiu-se como grupo de pacientes aqueles com algum tipo de câncer, realizando quimioterapia e/ou radioterapia; a intervenção buscada foi a suplementação nutricional imunomoduladora; a comparação deu-se a partir dos pacientes não suplementados e o desfecho foi definido com base na verificação se houve ou não manutenção ou recuperação do estado nutricional a partir das evidências científicas.

Para busca dos artigos, utilizou-se as seguintes palavras-chaves: *cancer; chemotherapy; nutrition therapy; nucleotides; glutamine; arginine e Fatty Acids e Omega-3*, de acordo com os descritores em ciências da saúde (Decs/MeSH) e aplicação do operador booleano "AND". A combinação das palavras-chave resultou na seguinte estratégia de busca: "*cancer AND chemotherapy AND nutrition therapy AND nucleotides*"; "*cancer AND chemotherapy AND nutrition therapy AND glutamine*"; "*cancer AND chemotherapy AND nutrition therapy AND arginine*"; "*cancer AND chemotherapy AND nutrition therapy AND Fatty Acids, Omega-3*". As bases de dados utilizadas foram: *Health Information from the National Library of Medicine (PUBMED)*, *Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Science Direct*.

Foram considerados como critérios de inclusão que os artigos fossem obrigatoriamente estudos originais, ensaios clínicos e coortes, realizados com pacientes oncológicos, em um período de 5 anos (2017-2022). Excluiu-se estudos que tratavam do uso de imunonutrientes em casos que não fossem a quimioterapia e/ou radioterapia.

A coleta de dados foi realizada durante os meses de abril e maio de 2022, conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, Figura 1)*¹¹. Após isso, foi realizada a avaliação crítica das informações coletadas, com organização dos dados em planilha do Microsoft Excel® e, por fim, confecção de figuras e tabelas para exposição dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura identificou 579 estudos. Artigos ineligíveis por critérios de inclusão foram removidos por

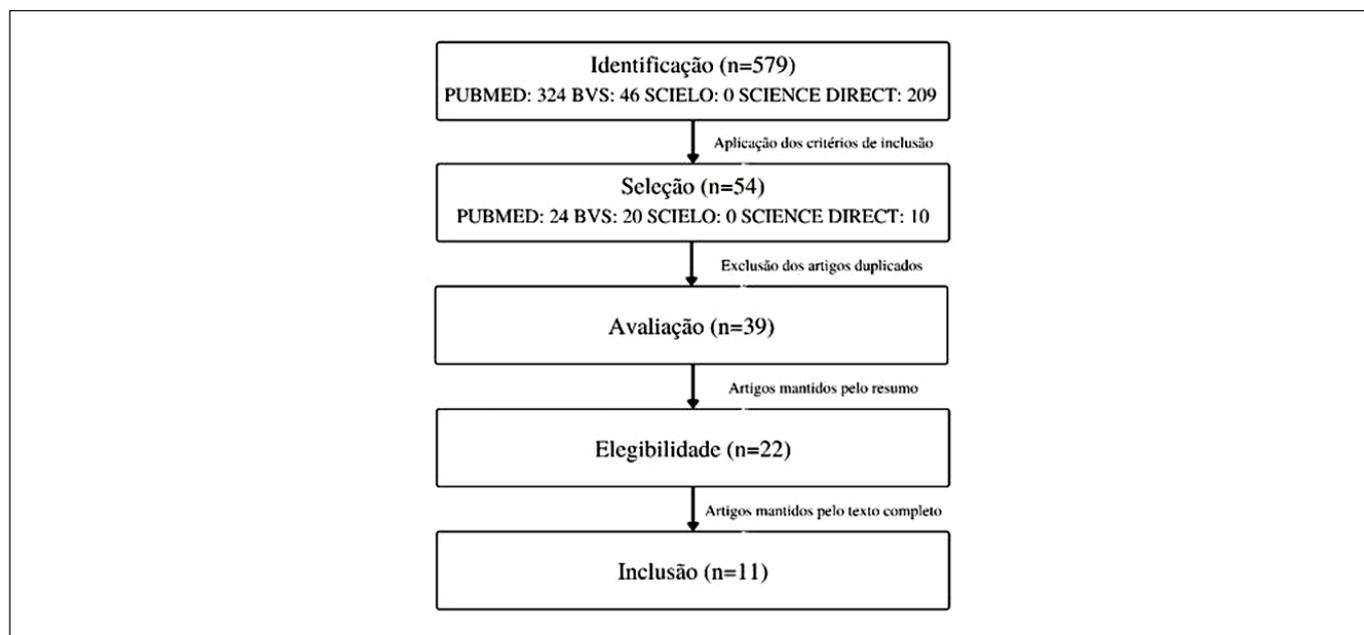


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa, de acordo com segundo PRISMA.

meio de identificação manual. Os 54 estudos restantes foram selecionados com base no título e resumo; 15 artigos foram excluídos por duplicação. Os textos completos de 39 artigos foram então recuperados e avaliados; 17 estudos foram excluídos por se tratarem de intervenções concomitantes à radio e/ou quimioterapia ou outro tipo de terapia oncológica. Finalmente, um total de 11 artigos foram incluídos nesta revisão. A Figura 1 exibe o diagrama esquemático da seleção dos dados do atual estudo.

As descrições dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. O tamanho da amostra dos estudos variou entre 35 a 172. Os estudos foram categorizados por ano de publicação.

Seis estudos envolveram a suplementação isolada de ômega-3 e um estudo a suplementação isolada de glutamina, enquanto quatro estudos envolveram a suplementação combinada de imunonutrientes (arginina, nucleotídeos e ômega). Os sítios tumorais dos estudos avaliados incluíram mama, pulmão, sistema gastrointestinal, útero e cabeça e pescoço.

Esta revisão sistemática investiga evidências recentes sobre o efeito da suplementação com imunonutrientes em pacientes com câncer submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia no estado nutricional, imunológico, bioquímico, toxicidades relacionadas ao tratamento, qualidade de vida e sobrevida global.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos que avaliaram a suplementação imunomoduladora na evolução clínica de pacientes oncológicos durante radio e/ou quimioterapia.

Autor	Objetivo	Amostra	Delineamento metodológico	Intervenção	Resultados / Conclusão
Paixão et al. (2017) ¹²	Investigar se a suplementação com ômega-3, imediatamente após o diagnóstico de câncer, mas antes do tratamento, teria um impacto positivo nos parâmetros nutricionais e imunológicos	45 pacientes com câncer de mama, virgens de tratamento, entre 18 e 70 anos, com classificação de imagem mamográfica 4C ou superior Grupo suplementado: n=18 Grupo placebo: n=19	Ensaio clínico, randomizado duplo cego	Grupo suplementado: Ingestão de 2g de óleo de peixe (2 cápsulas) diariamente, por 30 dias. Cada grama de concentrado de óleo de peixe continha 470 mg de EPA, 390 mg de DHA Grupo placebo: Ingestão de 2g por dia de óleo mineral da mesma cor e cheiro do suplemento de óleo de peixe, dividido em 2 cápsulas de 1 g cada	Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos parâmetros antropométricos. Os níveis plasmáticos de proteína C reativa de alta sensibilidade e as porcentagens de linfócitos T CD4 + foram mantidos no grupo suplementado, enquanto que nos pacientes placebo houve um aumento significativo de proteína C reativa e redução significativa no percentual de linfócitos, sugerindo benefícios sobre o sistema imunológico

Continuação Tabela 1 – Caracterização dos estudos que avaliaram a suplementação imunomoduladora na evolução clínica de pacientes oncológicos durante radio e/ou quimioterapia.

Autor	Objetivo	Amostra	Delineamento metodológico	Intervenção	Resultados / Conclusão
Gul et al. (2017) ¹³	Avaliar a eficácia da suplementação oral de glutamina na prevenção de esofagite e suas complicações	122 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, maiores de 18 anos, tratados com quimiorradioterapia Grupo suplementado: n=56 Grupo controle: n=66	Estudo observacional retrospectivo	Grupo suplementado recebeu glutamina oral em pó na dose de 30 g/dia (10g a cada 8 horas), começando 1 semana antes do tratamento e continuando por 2 semanas após a conclusão das sessões. Grupo controle: não recebeu o não recebeu o suplemento.	Foi observado que o desenvolvimento de esofagite grave foi significativamente menor no grupo suplementado. Os pacientes do grupo controle demonstraram significativamente maior perda de peso, demonstrando que a suplementação reduz a esofagite de grau 2-3 e a perda de peso
Lu et al. (2018) ¹⁴	Analisar os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos graxos ômega-3 sobre índices bioquímicos, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (ANSCLC) avançado	137 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, com idades entre 20 e 75 anos Grupo suplementado: n=77 Grupo controle: n=60	Estudo observacional retrospectivo	Grupo suplementado recebeu cápsulas de ômega-3 por via oral (510 mg de EPA e 200 mg de DHA) por um total de 6 semanas, fracionado uma vez ao dia, durante o período de tratamento de quimiorradioterapia. Grupo controle: não recebeu o suplemento	Verificou-se que os pacientes que receberam suplementação de ômega-3 apresentaram valores significativamente menores de proteína C reativa e interleucina-6. No entanto, quanto ao estado nutricional e qualidade de vida não houve diferença entre os grupos
Feijó et al. (2019) ¹⁵	Estudar o efeito da suplementação de ômega-3 no estado nutricional e nos perfis imunológico e inflamatório durante o pré-tratamento antineoplásico	68 pacientes com câncer gástrico, com idades entre 40 e 65 anos Grupo suplementado: n=77 Grupo controle: n=60	Ensaio clínico randomizado	Grupo suplementado: Suplementação oral de fórmula enriquecida com ômega-3 (3,2 g/dia de EPA/DHA), fracionada em duas etapas de 200 ml cada. Grupo controle: Suplementação com fórmula padrão sem ômega-3	O grupo suplementado foi capaz de aumentar o ganho de peso, manter o estado nutricional e imunológico. O grupo controle obteve aumento da proteína C reativa e interleucina-6 e piora de parâmetros antropométricos. Os achados demonstram que a suplementação com ômega-3 leva ao ganho de peso, redução do perfil inflamatório e manutenção do perfil nutricional e imunológico
Aredes et al. (2019) ¹⁶	Avaliar a eficácia da suplementação de ômega-3 no estado nutricional, quantidade e qualidade do músculo esquelético e toxicidade para o tratamento	40 pacientes com câncer do colo do útero, virgens de tratamento, entre 19 e 59 anos Grupo suplementado: n=20 Grupo placebo: n=20	Ensaio clínico randomizado triplo-cego	Grupo suplementado: Ingestão de 2,5 g de ômega-3 (2 g de EPA e 450 mg de DHA) + suplemento oral em pó normocalórico por 45 dias Grupo placebo: Ingestão de quatro cápsulas por dia, idênticas ao suplemento, compostas por azeite + suplemento oral em pó normocalórico por 45 dias	O grupo intervenção conseguiu manter o peso corpóreo e melhorar o escore de avaliação subjetiva global. Foi observada redução significativa no índice muscular esquelético em ambos os grupos, porém foi percebida alta infiltração de gordura intramuscular nos pacientes placebo. Por fim, as toxicidades da quimioterapia foram significativamente menores no grupo de intervenção, sugerindo que a suplementação é eficaz nos parâmetros avaliados

Continuação Tabela 1 – Caracterização dos estudos que avaliaram a suplementação imunomoduladora na evolução clínica de pacientes oncológicos durante radio e/ou quimioterapia.

Autor	Objetivo	Amostra	Delineamento metodológico	Intervenção	Resultados / Conclusão
Camargo et al. (2019) ¹⁷	Avaliar a suplementação de óleo de peixe como resposta ao tratamento oncológico	51 pacientes com câncer do trato gastrointestinal inferior, entre 18 e 70 anos Grupo suplementado: n=26 Grupo placebo: n=25	Ensaio clínico randomizado triplo-cego	Grupo suplementado: Ingestão de duas cápsulas por dia de óleo de peixe, contendo 1,55 g/dia de EPA e DHA, durante 9 semanas Grupo placebo: Ingestão de 2 cápsulas/dia de suplemento placebo contendo azeite de oliva extra virgem, durante 9 semanas	Não houve diferenças entre os grupos para resposta ao tratamento e presença de eventos adversos, assim como não foi observada diferenças na peroxidação lipídica e atividade de enzimas antioxidantes
Boisselier et al. (2020) ¹⁸	Avaliar os efeitos da fórmula imunomoduladora oral na prevenção de mucosite e sobrevida livre de progressão e sobrevida global	172 pacientes com câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, com idade de 18 a 75 anos Grupo suplementado: n=86 Grupo controle: N=86	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Grupo suplementado: Ingestão de 3 sachês de 74g de fórmula imunomoduladora oral enriquecida com L -arginina, ômega-3 e ácidos ribonucleicos, durante 5 dias, antes de cada ciclo de quimioterapia Grupo controle: Ingestão de 3 sachês de 74g de fórmula isocalórica de mesma composição, exceto para os imunonutrientes, durante 5 dias, antes de cada ciclo de quimioterapia	Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nas taxas de mucosite oral aguda entre os 2 grupos após suplementação. Diferentemente, a sobrevida global em 3 anos melhorou significativamente no grupo de imunonutrientes em comparação com os controles, bem como sobrevida livre de progressão
Chitapanarux et al. (2020) ¹⁹	Investigar o efeito da suplementação oral com arginina, glutamina e óleo de peixe durante a quimiorradioterapia sobre as toxicidades agudas, adesão ao tratamento e sobrevida global de 2 anos	88 pacientes (40 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, 28 pacientes com câncer de esôfago e 20 pacientes com câncer do colo do útero), com idade superior a 18 anos Grupo suplementado: n=44 Grupo controle: n=44	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Grupo suplementado: Ingestão diária via enteral de 3 sachês de suplemento contendo L-arginina, 11,4 g/d; nucleotídeos, 1,35 g/d; e ômega-3 3 g/d Grupo controle: Ingestão diária via enteral de 3 sachês de suplemento polimérico, normocalórico e normoproteico	Observou-se toxicidade hematológica significativamente maior no grupo controle, assim como menor taxa de conclusão de quimiorradioterapia nesses pacientes e sobrevida global menor, sugerindo benefícios na suplementação
Chao & Lin, (2020) ²⁰	Investigar o efeito da suplementação com arginina, ácido graxo ômega-3 e nucleotídeos sobre o estado nutricional de pacientes submetidos a quimiorradioterapia	88 pacientes com câncer de cabeça e pescoço ou esôfago, com idades entre 18 e 80 anos Grupo suplementado: n=44 Grupo controle: n=44	Estudo observacional retrospectivo	Grupo suplementado: Aconselhamento nutricional + fórmula com óleo de milho, triglicerídeo de cadeia média, óleo de peixe, arginina e glutamina, 2 vezes ao dia (1 hora antes e após a sessão de radioterapia) Grupo controle: Dieta regular + aconselhamento nutricional	Constatou-se melhora significativa no índice de risco nutricional de pacientes do grupo suplementado. Além disso, uma diferença significativa no peso entre os dois grupos foi observada, com aumento no grupo que recebeu imunonutrição e diminuição no grupo controle, oferecendo evidências da fórmula enriquecida na recuperação do estado nutricional

Continuação Tabela 1 – Caracterização dos estudos que avaliaram a suplementação imunomoduladora na evolução clínica de pacientes oncológicos durante radio e/ou quimioterapia.

Autor	Objetivo	Amostra	Delineamento metodológico	Intervenção	Resultados / Conclusão
Dechaphunkul et al. (2020) ²¹	Avaliar os benefícios da imunonutrição em pacientes recebendo quimioradioterapia quanto à prevenção de mucosite oral grave e outras toxicidades, alterações do estado nutricional, tolerância ao tratamento e sobrevida	110 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com idades entre 18 e 65 anos Grupo suplementado: n=55 Grupo controle: n=55	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Grupo suplementado: Ingestão de 1 sachê de 74g de fórmula imunomoduladora oral enriquecida com L -arginina, ômega-3 e ácidos ribonucleicos, durante 5 dias, antes de cada ciclo de quimioterapia Grupo controle: Ingestão de 1 sachê de 74g de fórmula isocalórica de mesma composição, exceto para os imunonutrientes, durante 5 dias, antes de cada ciclo de quimioterapia	Não houve diferença na proporção de pacientes com mucosite oral grave e redução de sintomas entre os dois grupos; também não houve diferenças nas alterações do peso corporal e marcadores inflamatórios séricos. Em relação à sobrevida, taxas maiores foram observadas no grupo suplementado, porém sem diferenças significativas
Izaola et al. (2021) ²²	Avaliar a eficácia de um suplemento oral enriquecido com ômega-3 nos parâmetros nutricionais e na qualidade de vida	35 pacientes com câncer em locais variados, com tratamento suspenso por mais de três meses, com idades entre 30 e 70 anos	Estudo observacional	Todos os pacientes ingeriram 2 sachês por dia de suplemento oral contendo 590 mg de ácido eicosapentaenóico (EPA), durante três meses	A maior parte dos pacientes avaliados demonstrou diminuição de risco nutricional, aumento dos níveis de proteínas totais, albumina e transferrina, assim como aumento significativo do escore de qualidade de vida

O tratamento do câncer é complexo e as principais metas envolvem a remissão da doença, prolongamento da vida e melhora na qualidade de vida³. As principais modalidades terapêuticas envolvem cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, imunoterapia³. Embora a cirurgia seja o tratamento de primeira escolha usado para tumores locais e não metastáticos, os medicamentos quimioterápicos são a escolha atual em diversos casos de cânceres, principalmente aqueles com características metastáticas, uma vez que são capazes de alcançar toda a extensão corporal²³. A quimioterapia é dividida em algumas fases, conforme sua finalidade: poliquimioterapia; quimioterapia adjuvante; quimioterapia neoadjuvante e radioquimioterapia, realizada concomitante à radioterapia com o propósito de intensificar a resposta local às intervenções²⁴. Os efeitos colaterais mais frequentes durante ou após a quimioterapia consistem em náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, neuropatia, nefropatia, alopecia e mielosupressão²⁵. Esses sintomas, em conjunto ou mesmo isolados, promovem perda de apetite e menor oferta de alimentos ao organismo, prejudicando o estado nutricional e qualidade de vida dos pacientes.

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (ácido α -linolênico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA)) possuem funções essenciais na sinalização e estrutura celular, bem como fluidez das membranas, sendo importante na manutenção da integridade das células. Além disso, esses ácidos desempenham efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos, proporcionando efeitos positivos contra complicações relacionadas ao câncer, como dor, síndrome paraneoplásica, depressão e síndrome de caquexia-anorexia²⁶. A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial durante situações de estresse metabólico, sendo o nutriente preferencial, tanto para células linfocitárias quanto para o trato gastrointestinal, desempenhando um papel importante na defesa contra infecções e para auxiliar na formação das mucosas gástricas. Ela também pode ser utilizada na redução de danos causados pelo processo de radioterapia²⁷. A arginina está envolvida na síntese de variados aminoácido, possuindo função essencial na modulação da função imune, regulação do fluxo sanguíneo, processo de angiogênese e cicatrização de feridas²⁸.

A presente revisão demonstrou que, geralmente, a suplementação de imunonutrientes pode melhorar ou

manter o estado nutricional, assim como perfil imunológico e sobrevida global em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. Três dos seis estudos que implementaram a suplementação isolada com ácido graxo ômega-3 durante a quimiorradiação relataram resultados positivos quanto ao estado nutricional e imunológico^{15,16,22}. Diferentemente, dois deles observaram diferenças significativas apenas em relação ao estado imunológico^{12,14} e apenas um estudo não observou quaisquer diferenças significativas entre os grupos intervenção e controles¹⁷. Os sítios tumorais e indicadores utilizados para mensurar o estado nutricional diferem muito entre os estudos, não sendo possível homogeneizar as conclusões dos estudos obtidos, no entanto, a maioria apontou benefícios quanto ao desempenho na tolerância do tratamento a partir do uso desse imunonutriente. Quanto à utilização de glutamina, foi observado que a suplementação reduziu a esofagite e a perda de peso durante o tratamento radioterápico de pacientes com câncer de pulmão¹³. A mucosite é o efeito colateral mais comum que ocorre em pacientes submetidos à radioterapia, causando inflamação dolorosa e ulceração, que podem afetar a capacidade dos pacientes de se alimentar, beber e falar. Consequentemente, isso pode resultar em deficiências nutricionais que propagam a perda de peso e diminuição da qualidade de vida e resultados de saúde²⁹. Dos estudos avaliados que implementaram combinações de imunonutrientes, três de quatro estudos relataram melhora significativa na sobrevida global dos pacientes que receberam a suplementação. No entanto, não perceberam alterações significativas no peso corporal^{18,19,21}. Somente um dos estudos constatou melhora significativa no índice de risco nutricional, no qual os autores avaliavam pacientes com câncer de cabeça e pescoço²⁰.

CONCLUSÃO

Os achados nesse estudo não são conclusivos quanto à recomendação de utilização e doses. Porém, os efeitos positivos da imunonutrição em pacientes oncológicos realizando radioquimioterapia (com a fórmula enriquecida com imunonutrientes ou suplementação de imunonutriente único) podem ser observados por meio da diminuição da resposta inflamatória e do risco nutricional, assim como sobrevida global e diminuição de toxicidades ao tratamento. Ainda é necessário que mais estudos se aprofundem nesse tema. Com base nos achados da revisão integrativa atual, estudos futuros devem se concentrar em ensaios clínicos randomizados, com o objetivo de investigar os efeitos de diferentes dosagens e imunonutrientes no estado nutricional, imunológico e funcional, bem como o momento e a duração da imunonutrição, de modo a otimizar ainda mais a assertividade e resposta orgânica ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global – um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). ABC do Câncer - Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
4. Mittelman SD. The role of diet in cancer prevention and chemotherapy efficacy. *Annu Rev Nutr.* 2020;23(40):273-97.
5. Cordeiro ALO, Fortes RC. Estado nutricional e necessidade de intervenção nutricional em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *ACM Arq Catarin Med.* 2015;44(4):96-108.
6. Martin 2nd RCG, Agle S, Schlegel M., Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):772-9.
7. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso nacional de nutrição oncológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
8. Gomes ALM, Magalhães JA, Neves JP, Silva LRL, Gomes RVS, França RGO, et al. Efeitos da suplementação de arginina, glutamina e ômega-3 sobre a resposta inflamatória e estado nutricional de pacientes oncológicos. *RSD.* 2020;9(5):e193953285.
9. Souza MTD, Silva MDD, Carvalho RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8:102-6.
10. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2007;15:508-11.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
12. Paixão EMS, Oliveira ACM, Pizato N, Muniz-Junqueira MI, Magalhães KG, Nakano EY, et al. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr J.* 2017;16(1):71.
13. Gul K, Mehmet K, Meryem A. The effects of oral glutamine on clinical and survival outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1022-8.
14. Lu Y, Chen RG, Wei SZ, Hu HG, Sun F, Yu CH. Effect of omega 3 fatty acids on C-reactive protein and interleukin-6 in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e11971.
15. Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of ω -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019;61:125-31.
16. Aredes MA, Camara AO, Paula NS, Fraga KYD, Carmo MDGT, Chaves GV. Efficacy of ω -3 supplementation on nutritional status, skeletal muscle, and chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients: a randomized, triple-blind, clinical trial conducted in a middle-income country. *Nutrition.* 2019;67-68:110528.
17. Camargo CQ, Mocellin MC, Brunetta HS, Chagas TR, Fabre MES, Trindade EBSM, et al. Fish oil decreases the severity of treatment-related adverse events in gastrointestinal

- cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, triple-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;31:61-70.
18. Boisselier P, Kaminsky MC, Thézenas S, Gallocher O, Lavau-Denes S, Garcia-Ramirez M, et al. A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(6):1523-31.
 19. Chitapanarux I, Traisathit P, Chitapanarux T, Jiratrachu R, Chottaweesak P, Chakrabandhu S, et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a randomized control study. *Current Problems Cancer*, 2020;44(1):100482.
 20. Chao PC, Lin FCF. Improved nutritional support with immunomodulating formula in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing radiochemotherapy: a retrospective clinical study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(3):462-8.
 21. Dechaphunkul T, Arundon T, Raungkhajon P, Jiratrachu R, Geater SL, Dechaphunkul A. Benefits of immunonutrition in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation: a phase II randomized, double-blind study. *Clin Nutr*. 2020;41(2):433-40.
 22. Izaola O, Martín DP, Gómez JJJ, Torres BT, Hoyos EG, Román DAL. Estudio en vida real de un suplemento oral enriquecido con ácidos grasos ω -3 en pacientes ambulatorios oncológicos: efecto sobre la calidad de vida y los parámetros nutricionales. *Nutr Hosp*. 2021;38(6):1132-7.
 23. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93:52-79.
 24. Ferreira RG, Franco LFR. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. *Rev Univ Vale do Rio Verde*. 2017;15(2):633-8.
 25. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(2):407-19.
 26. Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients*. 2019;11(5):945.
 27. Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients*. 2020;12(6):1675.
 28. Tan SE, Satar NFA, Majid HA. Effects of Immunonutrition in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment – a systematic review. *Front Nutr*. 2022;9:821924.
 29. Davy C, Heathcote S. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(4):2187-202.

Local de realização do estudo: Oncológica do Brasil – Centro Avançado de Ensino, Pesquisa e Tratamento do Câncer, Belém, PA, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.