
ARTIGO DE REVISÃO

Imunonutrição e o tratamento do câncer

Immunonutrition and the cancer treatment

Helena Simões Dutra de Oliveira¹, Rochele da Silva Boneti²,
Alessandra Campani Pizzato³

RESUMO

Introdução: O binômio dieta e nutrição tem relação com causas e consequências do câncer. O estado nutricional é afetado diretamente tanto pelo tumor, quanto pelo tratamento administrado, exigindo manejo especial. Quando há depleção do estado nutricional, associa-se diminuição da função imune, o que favorece o avanço da doença. Para isso a imunonutrição poderia colaborar com a diminuição da taxa de infecções e do tempo de hospitalização no tratamento de pacientes com câncer.

Objetivo: Revisar o papel da imunonutrição na melhora da resposta ao tratamento do câncer.

Materiais e Métodos: Realizou-se estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica a partir das bases de dados PubMed e LILACS, datados a partir de 1998, com os termos de indexação: imunomoduladores, câncer, terapia nutricional. Foram incluídas obras bibliográficas do tema em questão e outros artigos de relevância.

Resultados: Foi realizada a revisão com sete estudos. Foram incluídos nesta revisão cinco capítulos de obras bibliográficas e outros três artigos de relevância do assunto. Os resultados foram organizados em uma categoria e três temas: imunonutrição no tratamento ao câncer, abrangendo conceito e características, tempo de administração de dietas imunomoduladoras e as neoplasias nas quais imunonutrição está mais envolvida.

Conclusões: Poucas pesquisas com resultados significativos são encontradas quando comparadas a dietas-padrão, não sendo possível afirmar com segurança sobre os benefícios da imunonutrição no tratamento dos pacientes oncológicos em relação ao tempo de administração de fórmulas enriquecidas com esses imunomoduladores. Contudo, os benefícios relacionados a diminuição da taxa de infecções e ao tempo de hospitalização estão associados ao tipo de tratamento cirúrgico do câncer.

Palavras-chave: imunomoduladores; câncer; terapia nutricional.

ABSTRACT

Introduction: The binomial diet and nutrition is related with the causes and the consequences of cancer. Although the exact mechanisms are still unknown, nutrition can modify the process of treating cancer at any stage. The nutritional status is affected directly by both tumor and administered treatment, requiring special handling. When there is depletion of nutritional status, decreased immune function is associated, which promotes the advance of the disease. Therefore, the immunonutrition could collaborate decreasing the rate of infections and the duration of hospitalization.

Objective: To review the role of immunonutrition in improving the response to cancer treatment.

Materials and Methods: We have performed an exploratory literature review study using the databases PubMed and LILACS, dating from 1998, using the following indexing terms: immunomodulators, cancer and nutrition therapy. Bibliographic literature material based in the subject in question and other articles of relevance were included.

Results: The review was conducted with seven studies. Also, it was included five chapters from bibliographic material and three other relevant articles in the same field. The results were organized in one category and three themes: immunonutrition in the cancer treatment, including concept and characteristics, time of immunomodulatory administration diets and malignancies in which immunonutrition is more involved.

Conclusions: Few studies with significant results were found when compared to standard diets, indicating that it's not possible to state with certainty the benefits of immunonutrition, related to the administration time of fortified formulas with these immunomodulators, in the treatment of cancer patients. The benefit related to the decreased rate of infections and the duration of hospitalization is associated to the type of surgical treatment of cancer.

Keywords: immunomodulators; cancer; nutritional therapy.

¹Nutricionista. Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral pela Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia (FAENFI/PUCRS). Nutricionista assistencial do Grupo Hospitalar Conceição - Hospital Fêmima.

²Nutricionista. Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral pela FAENFI/PUCRS. Nutricionista assistencial do Hospital São Lucas da PUCRS.

³Nutricionista. Doutora em Ciências Médicas: Nefrologia (UFRGS). Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral da FAENFI/PUCRS. Professora do Curso de Graduação em Nutrição da FAENFI/PUCRS.

INTRODUÇÃO

O câncer pode ser definido como uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células. Sua prevenção tem tomado uma dimensão importante no campo da ciência em virtude da redução da qualidade de vida dos pacientes. Seu desenvolvimento 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. A neoplasia pode ser definida como uma doença multicausal crônica, tendo tomado uma proporção importante na comunidade científica, pois se destaca como uma das principais causas de morte do mundo¹⁻⁴.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano o câncer atinge pelo menos nove milhões de pessoas, sendo hoje a segunda causa de morte por doença na maioria dos países⁴. No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte por doença, apenas superada pelas doenças cardiovasculares⁵. Por isso ele precisa ser visto diferentemente da maioria dos outros desafios encontrados na nutrição clínica, em virtude da magnitude das alterações físicas e psíquicas que provoca no paciente. O manejo dessa condição patológica é determinado por muitas variáveis, como idade do paciente, localização e tipo de tumor^{1,2}.

O sistema imune é a defesa primária do corpo contra patógenos invasores, componentes não-seguros e células cancerosas. Processo inflamatório, liberação de citocinas pró-inflamatórias e a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, são as características envolvidas neste processo. A imunomodulação, portanto, é uma abordagem terapêutica na qual tentamos intervir nos processos de autorregulação do sistema de defesa, já a imunossupressão é o ato de reduzir a atividade ou eficiência do sistema imunológico³.

O estado nutricional também é afetado diretamente tanto pelo tumor, quanto pelo tratamento administrado, exigindo cuidados especiais do estado nutricional⁵. As drogas quimioterápicas diminuem a ingestão alimentar e promovem perdas nutricionais por toxicidade renal e

gastrointestinal, principalmente por vômitos persistentes e incoercíveis⁴. Quando acontece a depleção do estado nutricional, ocorre também a diminuição da função imune, constatada por alterações de testes da função imunológica. No entanto outros fatores não nutricionais também podem estar implicados causando a imunossupressão⁵.

Um diagnóstico secundário comum em pacientes com doença neoplásica avançada é a desnutrição energético-protéica. A perda de peso e a alteração no estado nutricional são evidentes em 50% dos pacientes com câncer no momento do diagnóstico. Estudo prévio demonstrou que até as pequenas quantidades de perda de peso (inferiores a 5% do peso corpóreo) ocorridas antes da terapia foram associadas a um mau prognóstico, reforçando a importância da avaliação nutricional precoce e da intervenção como uma medida preventiva⁶. Os objetivos da terapia nutricional em pacientes com câncer são a prevenção ou correção das deficiências nutricionais e a minimização da perda de peso. A intervenção precoce é essencial e deve ser feita a avaliação do risco nutricional no momento do diagnóstico, devendo continuar a monitoração do estado nutricional durante o tratamento^{3,5}.

Pressupostos teóricos e resultados de estudos com animais dão base à hipótese de que o uso de dietas enterais contendo nutrientes imunomoduladores com ácidos graxos ômega-3, arginina, glutamina e os nucleotídeos, seriam benéficos aos pacientes desnutridos, especialmente àqueles acometidos por doenças críticas. Muitos estudos clínicos têm resultados encorajadores, em termos de redução do tempo de hospitalização e da taxa de infecções, em especial para pacientes oncológicos cirúrgicos que recebem dieta enteral precoce⁸⁻¹¹.

Em virtude dos efeitos que as neoplasias podem provocar nos pacientes, da necessidade de uma nutrição adequada para diminuir os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida, foi delineado o presente estudo com o objetivo de revisar as evidências disponíveis sobre o papel da imunonutrição no tratamento do paciente oncológico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica orientado por uma questão norteadora: Qual o papel da imunonutrição no tratamento ao câncer?

A revisão foi realizada utilizando-se as bases de dados *PubMed* e *LILACS* nos idiomas português, inglês e espanhol datados a partir de 1998 até o presente momento. Buscaram-se pesquisas envolvendo apenas seres humanos adultos, ensaios clínicos randomizados, controlados, meta-análises e estudos *guidelines* com as palavras-chave indexadas pela Bireme: imunomoduladores, câncer, terapia nutricional (*immunomodulators, cancer, nutritional therapy, inmunomoduladores, el cáncer, la terapia de la nutrición*).

Os dados foram analisados segundo Gil⁷ através de quatro leituras: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. Através da leitura exploratória, os resultados obtidos através da busca na base de dados foram analisados de acordo com os objetivos da pesquisa. Ao realizar a leitura seletiva, foram selecionados apenas aqueles que de fato interessam à pesquisa. Com base nos artigos selecionados, foi realizada a leitura analítica, tendo como finalidade ordenar e resumir as informações contidas nas fontes, de forma que possibilitassem a obtenção de respostas às questões de pesquisa. A leitura interpretativa constituiu a última etapa do processo de leitura das fontes bibliográficas, relacionando o que o autor afirmava com as questões propostas neste estudo. Adotou-se atitude de objetividade, imparcialidade e respeito evitando qualquer tentativa de julgamento em função das idéias das pesquisadoras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca dos dados foram encontrados 14 artigos, sendo excluídos 4 através das leituras seletiva e analítica por não se adequarem à questão da pesquisa do presente estudo, por envolverem crianças, estudos experimentais e outras patologias. A leitura interpretativa foi realizada em 10 artigos relacionando o seu conteúdo com as questões de pesquisa. Também

foram incluídos nesta revisão 5 capítulos de obras bibliográficas.

Os estudos envolveram o universo de participação de 43 a 154 pacientes. O período de pesquisa variou de 15 dias a 3 anos. Os 10 artigos que preenchiem os critérios supracitados são datados a partir de 1998 até o ano de 2007, sendo todos da base de dados *PubMed*. Não foram encontrados artigos nas demais bases de dados. Dos artigos encontrados, todos estão relacionados a pesquisas de universidades norte-americanas e de países da Europa, com exceção de uma pesquisa realizada em Sydney, Austrália e outra na China^{10,12}.

A grande maioria dos estudos fez uso de imunonutrição via enteral com administração de dieta via jejunostomia, pois garante a integridade da mucosa intestinal e impede a translocação bacteriana⁸. Entretanto, dois artigos fizeram uso dos imunomoduladores via oral^{13,15}. Os pacientes estudados apresentavam idades que variaram dos 16 aos 80 anos. Observou-se que o Índice de Massa Corporal (IMC) e avaliação subjetiva global, foram alguns dos critérios de inclusão e de monitoramento dos pacientes eleitos por todos os estudos.

Os resultados foram organizados em uma categoria e três temas: categoria (1 Imunonutrição no tratamento ao câncer) e temas (1.1 Conceito e características; 1.2 Tempo de administração de dietas imunomoduladoras e seus impactos nos pacientes oncológicos; 1.3 Neoplasias nas quais imunonutrição está mais envolvida).

1 Imunonutrição no tratamento ao câncer

1.1 Conceito e características

A imunonutrição foi definida por Hallay et al.⁸ como uma forma de alimentação artificial que objetiva a renovação das células para resposta imune. Isso envolve aminoácidos específicos como a glutamina, arginina e fibras. Apesar de já existirem artigos versando sobre os benefícios da glutamina, ainda não há um consenso no mundo científico sobre os reais benefícios na terapia nutricional enteral⁸.

A maior parte dos pacientes que apresentam neoplasias de cabeça, pescoço, esôfago e laringe pode ser caracterizada como desnutrida e incapaz de manter adequada ingestão oral no período pré-operatório⁹. A imunonutrição administrada via enteral, no período que antecede a cirurgia, pode ser aconselhável para esses pacientes, que, no passado, a recebiam na forma de nutrição parenteral total. A via enteral preserva a estrutura e função intestinal, além de reduzir o tempo de internação hospitalar⁸.

A glutamina é um aminoácido não-essencial, sendo também o aminoácido livre mais abundante no corpo. É um precursor de nucleotídeos e proteínas, sendo fonte de energia para enterócitos e linfócitos e participa na regulação do equilíbrio ácido-básico. Existem hipóteses de que, em circunstâncias como depleção nutricional grave ou estresse, a produção de glutamina se torna insuficiente tornando-a um aminoácido condicionalmente essencial. Os sistemas orgânicos que necessitam de glutamina, como o sistema imunológico ou intestino, podem receber aportes insuficientes de glutamina, o que aumenta as complicações nesses pacientes com depleção grave. Estudos apontam que dietas enriquecidas com glutamina aumentam a permeabilidade intestinal e melhoram o balanço nitrogenado^{8,10,11}.

Quanto maior a cirurgia e o tipo de trauma, mais severas são as alterações dos mecanismos de defesa, tornando os pacientes altamente susceptíveis à sepse e a complicações inflamatórias. Por isso dietas enterais suplementadas com glutamina, arginina e ácido graxo ômega-3 têm demonstrado melhora na resposta no período que sucede operações de grande porte por reduzirem o risco de sepse e trauma¹²⁻¹⁴.

Para Read et al.¹³, o uso do ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido contendo proteínas e densa energia, suplementado via oral, mostra redução da perda de peso e aumento da massa magra melhorando a capacidade funcional, o estado nutricional e a qualidade de vida¹³.

1.2 Tempo de administração de dietas imunomoduladoras e seus impactos nos pacientes oncológicos

O que se tem demonstrado é que, para a maioria dos pacientes com tumores malignos de pâncreas, estômago e esôfago, o reforço com dieta imunomoduladora reduz a incidência de complicações por infecção e permanência hospitalar. Uma meta-análise confirmou o efeito protetor da imunonutrição no combate ao desenvolvimento de infecções, mas não há estudos que demonstrem a eficácia no combate à mortalidade⁹.

Segundo Garófolo et al.¹⁴, o uso da imunonutrição pode melhorar, mas não reverte o catabolismo e a resposta imunológica ao trauma. Iniciar com imunonutrição no pré-operatório mantém o estado nutricional e reduz complicações no pós-operatório^{14,15}. O tempo de início mínimo adotado para administração das dietas suplementadas com imunomoduladores varia desde 4 horas após o término da cirurgia, sendo administrados 25mL/h durante 20 horas por dia, com aumentos sucessivos de 25mL a cada dia, até 75mL/h, por período de 10 a 15 dias⁹.

Outro estudo foi iniciado com a administração de dieta via jejunostomia a 20mL/h, sendo cuidadosamente aumentado para dose máxima 80ml/h da dieta suplementada contra 100mL/h da dieta-padrão, administradas durante 10 dias de pós-operatório. Nesse estudo, conduzido por Hallay et al.⁸, a dieta-padrão foi mais bem tolerada, o que reforça a importância do monitoramento constante no momento da administração de dieta suplementada. Além disso, os pesquisadores não conseguiram demonstrar estatisticamente melhora clínica da dieta enriquecida com glutamina⁸.

Wu et al.¹² 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 toleradas¹².

Já Senkal¹⁵ suplementou com arginina e ácidos graxos ômega-3 por via oral os pacientes com

neoplasias de trato gastrointestinal alto durante os 5 dias que antecederam a cirurgia de ressecção dos tumores com 100mL/dia de suplemento, misturados a diferentes sabores. Após 12 horas de pós-operatório, os pacientes receberam nutrição enteral suplementada por 5 dias, quando, então, era iniciada a dieta via oral com líquidos claros. Tanto a suplementação via oral, quanto a nutrição enteral foram bem toleradas pelos pacientes. O número de pacientes que apresentaram complicações após o quinto dia de pós-operatório foi sugestivamente mais baixo nos pacientes suplementados do que nos do grupo controle. Apesar dessa redução, os resultados não foram significativos¹⁵.

1.3 Neoplasias nas quais imunonutrição está mais envolvida

Dos estudos pesquisados, observou-se a suplementação com imunonutrientes nos pacientes portadores de câncer de esôfago, pâncreas e estômago, com a justificativa de que esses estão predispostos a complicações sépticas no período pós-operatório. Além disso, o efeito deletério do processo cirúrgico na imunidade é combinado com a desnutrição calórico-protéica que é característica desse tipo de paciente, combinada com anorexia, variável conforme o grau e local da doença^{8,9}.

A lesão provocada pelo procedimento cirúrgico no paciente acometido pela neoplasia gástrica causa depleção do estoque de gordura corporal e massa magra. Quanto maior a cirurgia e o tipo de trauma, mais severas são as alterações dos mecanismos de defesa tornando os pacientes altamente suscetíveis a sepse e às complicações inflamatórias^{2,5,12,15}.

Além disso, a suplementação nos pacientes submetidos à esofagectomia total é de suma importância no período pós-operatório imediato, visando cessar o catabolismo induzido pelo procedimento cirúrgico^{8,9,15}. Os pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal alto podem ser sujeitos de suplementação, uma vez que alguns trabalhos apontam para a hipótese de que apenas alguns dias de alimentação com imunonutrição no pré-operatório já sejam benéficos por reduzirem infecções no pós-

operatório, embora ainda não esteja totalmente documentado^{9,11,14,15}.

Assim, recentemente, várias abordagens foram exploradas 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 e fibras em algumas condições patológicas.

Em virtude do alto nível de variáveis envolvidas nos pacientes oncológicos que envolvem desde o tempo de descoberta da doença, localização, tipo de tumor, idade, medicação e tipo de tratamento, é extremamente difícil conduzir estudos os quais os desfechos não sejam confundidos pela ampla variedade desses fatores.

Através da análise dos dados encontrados, não há um consenso nas pesquisas sobre tempo de administração de fórmulas enriquecidas com imunomoduladores e os tipos de neoplasias que mais se beneficiariam. Mas é claro o benefício do uso da dieta imunomoduladora em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, no pré-operatório de cirurgias de grande porte abdominal, diminuindo complicações sépticas e inflamatórias no período pós-operatório e consequentemente associando ao tempo de internação hospitalar, mas não a mortalidade.

REFERENCIAS

1. Marigo C. Epidemiologia. In: Estratégias para o controle de câncer. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1994. p. 20-9.
2. Stump SE. Nutrição relacionada ao Diagnóstico e Tratamento. 5ª ed. São Paulo: Manole; 2007.
3. Bozzetti F. Nutritional support in adult cancer patients, Clin Nutr 1992; 11: 167-69.
4. Vannucchi H, Marchini JS. Nutrição e Metabolismo: nutrição clínica. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2007.
5. Pinho N, Pacheco S, Baluz K, Oliveira A. Manual de nutrição oncológica: bases clínicas. São Paulo: Atheneu; 2004.
6. Garófalo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros M E, Silva SRJ, Taddei JAAC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Nutr Campinas 2004; 17(4): 491-505.
7. Gil AC. Como delinear uma pesquisa bibliográfica In: Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo: Atlas; 2002. p. 59-85.

8. Hallay J, Kovács G, Kiss Sz S, Farkas M, Lakos G, Sipka S, Bodolay E, Sápy P. Changes in nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutrients. *HepatoGastroenterology*. 2002 Nov-Dec; 49(48):1555-59.
9. Lobo DL, Williams R, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin Nutr*. 2006; 25(5):716-26.
10. Gabriel DA, Shea TC, Serody JS, Moore DT, Kirby SL, Harvey D, Krasnov C. Cytoprotection by Amifostine during Autologous Stem Cell Transplantation for Advanced Refractory Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec; 11(12):1022-30.
11. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice review of published data and recommendations for future directions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997; 21:133-56.
12. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2001 Jun; 7(3):357-62.
13. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA) – containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer*. 2007; 15(3):301-7.
14. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega 3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Nutr Campinas* 2006; 19(5):611-21.
15. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 1999 Dec; 134(12):1309-16.

Endereço para correspondência:

Rochele da Silva Boneti
Rua Dr. Murinho 979/207
Porto Alegre/RS - CEP: 91420-070
Telefone: +55 51 30864273
E-mail: rocheleboneti@hotmail.com