

**Efeitos da suplementação de arginina, glutamina e ômega-3 sobre a resposta
inflamatória e estado nutricional de pacientes oncológicos**
**Effects of arginine, glutamine and omega-3 supplementation on the inflammatory
response and nutritional status of cancer patients**
**Efectos de la suplementación con arginina, glutamina y omega-3 sobre la respuesta
inflamatoria y el estado nutricional de pacientes con cáncer**

Recebido: 27/03/2020 | Revisado: 28/03/2020 | Aceito: 03/04/2020 | Publicado: 05/04/2020

Amanda Lauwilsa Miranda Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5684-6780>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: amandagomes50100@gmail.com

Julianne Alana Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1548-0126>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: juliannealana@hotmail.com

Júlia Passos Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-3206>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: julia.neves_8@hotmail.com

Luana Rafaela Liarte da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-5090>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: luanaliarte12@gmail.com

Railana Vitória de Sousa Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9537-2170>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: railanavitoria15@gmail.com

Ruan Guilherme de Oliveira França

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2870-8401>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ruanguilhermefranca@gmail.com

Thaís Rodrigues Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2401-033X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: thaisnogueiranutri@gmail.com

Resumo

O objetivo desse estudo foi revisar na literatura os efeitos da suplementação de nutrientes imunomoduladores, na terapia nutricional de pacientes com câncer, destacando impactos sobre a resposta inflamatória e estado nutricional. Realizou-se a busca nas bases de dados Lilacs, Scielo e PubMed, recuperando publicações de 2009 a 2019. Foram encontrados 158 artigos na busca preliminar e apenas 5.7% (n=9) foram incluídos. Constatou-se associação positiva entre o uso de imunomoduladores e melhora do quadro geral de pacientes oncológicos em 100% (n=9) dos estudos. Especificamente, 55.6% (n=5) observaram que a suplementação de ômega-3 e arginina teve efeitos positivos sobre o perfil inflamatório e nutricional. Demonstrou-se que o ômega-3 e fórmulas enriquecidas com glutamina, arginina, TCM, carnitina e taurina, contribuíram para manutenção da massa muscular em 22.2% (n=2) dos achados, mas somente em um deles observou também redução nos níveis de cortisol e PCR. Outros dois estudos verificaram que a suplementação de ômega-3 reduziu o risco de complicações pós-operatórias, e em um deles, o uso de glutamina favoreceu os processos de cicatrização. Concluiu-se que a suplementação de arginina, glutamina e ômega-3 foi eficaz para a melhora da resposta ao tratamento, de quadros de desnutrição e estado inflamatório de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Imunomoduladores; Suplementos nutricionais; Pacientes; Câncer.

Abstract

The objective of this study was to review in the literature the effects of supplementation of immunomodulatory nutrients on the nutritional therapy of cancer patients, highlighting impacts on the inflammatory response and nutritional status. The Lilacs, Scielo and PubMed databases were searched, retrieving publications from 2009 to 2019. 158 articles were found in the preliminary search and only 5.7% (n=9) were included. A positive association was found between the use of immunomodulators and an improvement in the overall condition of cancer patients in 100% (n=9) of the studies. Specifically, 55.6% (n=5) observed that supplementation of omega-3 and arginine had positive effects on the inflammatory and nutritional profile. It has been shown that omega-3 and formulas enriched with glutamine, arginine, TCM, carnitine and taurine, contributed to the maintenance of muscle mass in 22.2% (n=2) of the findings, but only in one of them did a reduction in levels of cortisol and PCR. Two other studies found that omega-3 supplementation reduced the risk of postoperative complications, and in one of them, the use of glutamine favored healing processes. It was concluded that the supplementation of arginine, glutamine and omega-3 was

effective in improving the response to treatment, malnutrition and inflammatory status in cancer patients.

Keywords: Immunomodulators; Nutritional supplements; Patients; Cancer.

Resúmen

El objetivo de este estudio fue revisar en la literatura los efectos de la suplementación de nutrientes inmunomoduladores en la terapia nutricional de pacientes con cáncer, destacando los impactos en la respuesta inflamatoria y el estado nutricional. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Lilacs, Scielo y PubMed, recuperando publicaciones de 2009 a 2019. Se encontraron 158 artículos en la búsqueda preliminar y solo se incluyó el 5.7% (n=9). Se encontró una asociación positiva entre el uso de inmunomoduladores y una mejora en la condición general de los pacientes con cáncer en el 100% (n=9) de los estudios. Específicamente, el 55.6% (n=5) observó que la suplementación de omega-3 y arginina tuvo efectos positivos sobre el perfil inflamatorio y nutricional. Se ha demostrado que los omega-3 y las fórmulas enriquecidas con glutamina, arginina, TCM, carnitina y taurina contribuyeron al mantenimiento de la masa muscular en el 22.2% (n=2) de los resultados, pero solo en uno de ellos se redujeron los niveles de cortisol y PCR. Otros dos estudios encontraron que la suplementación con omega-3 redujo el riesgo de complicaciones postoperatorias, y en uno, el uso de glutamina favoreció los procesos de curación. Se concluyó que la suplementación de arginina, glutamina y omega-3 fue efectiva para mejorar la respuesta al tratamiento, la desnutrición y el estado inflamatorio en pacientes con cáncer.

Palabras clave: Inmunomoduladores; Suplementos nutricionales; Pacientes; Cáncer.

1. Introdução

O câncer configura-se como um grave problema de saúde pública, estando ainda entre as principais causas de morte nos cenários nacional e mundial. No Brasil, a última estimativa do INCA (Instituto Nacional de Câncer) determinou um quantitativo de 31.270 casos de câncer, para cada ano do biênio 2018-2019, dentre os quais 18.740 eram em indivíduos do sexo masculino e 12.530, do sexo feminino (Souza, et al., 2019).

Por definição, as neoplasias surgem especialmente em decorrência de alterações progressivas, consistentes e cumulativas ao DNA celular. As células lesadas e não participantes dos mecanismos de proteção do organismo, são responsáveis pela replicação desregrada, e pelo crescimento desordenado, que por sua vez, gera risco elevado para eventos

de invasão a tecidos e órgãos, caracterizando assim o câncer (Milani, et al., 2018; Nogueira & Lima, 2018).

Segundo características fisiopatológicas, o câncer está condicionado à inflamação principalmente devido a indução das vias inflamatórias, que são capazes de transformar células pré-malignas, em malignas. Logo, na doença, não só a inflamação pode causar o câncer, como também o câncer causa a inflamação (Nogueira, et al., 2020). A literatura ainda sugere que os próprios mediadores secretados (citocinas, quimiocinas e prostaglandinas) no microambiente tumoral, coordenam respostas pró-inflamatórias, em diferentes níveis celulares, dentro e fora do tecido tumoral (Nogueira, et al., 2019).

O sistema imunológico, nesse contexto, exerce importante papel sobre a manutenção da homeostase celular, sendo responsável por diversos mecanismos que impedem a formação e o crescimento tumoral, bem como, a remoção de elementos potencialmente carcinogênicos, supressão de reações inflamatórias e a eliminação de células tumorais (Facundo & Silva, 2019).

Diante do quadro inflamatório do câncer, a imunonutrição é apontada como terapêutica eficaz nos processos de autorregulação do sistema de defesa, visto que este encontra-se bastante comprometido em decorrência da inflamação, da liberação de citocinas pró-inflamatórias (Nogueira, et al., 2020), e formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. A utilização de imunomoduladores permite ao sistema imunológico a criação de uma resposta direcionada, evitando que células sadias sejam comprometidas (Nogueira & Lima, 2018).

Os benefícios do uso de dietas imunomoduladoras em pacientes com câncer, envolvem principalmente a redução da incidência de complicação infecciosa de pós-operatórios, intensidade de resposta inflamatória, tempo de internação e custo do tratamento, proporcionando resultados significativos sobre a resposta imunológica, e influência positiva no perfil bioquímico, melhorando concentrações de pré-albumina e proteína ligadora do retinol e transferrina (Souza & Gallon, 2017).

Em se tratando da imunonutrição em pacientes oncológicos, a literatura ainda versa sobre a realidade de uma abordagem complexa, haja vista que a qualidade de vida é amplamente influenciada por aspectos nutricionais e de composição corporal. Partindo desse pressuposto, várias fórmulas de suplementos são lançadas no mercado, com o objetivo de diminuir a perda de peso e/ou o índice de complicações do tratamento. Os suplementos mais utilizados são fórmulas enterais imunomoduladoras a base de arginina, glutamina, ômega-3,

nucleotídeos e outros componentes, considerados importantes objetos de pesquisas atualmente (Ferreira, et al., 2019).

Com base no exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar evidências na literatura em relação ao uso dos nutrientes imunomoduladores arginina, glutamina e ômega 3 na terapia nutricional de pacientes com câncer, destacando seus efeitos sobre a resposta inflamatória e estado nutricional.

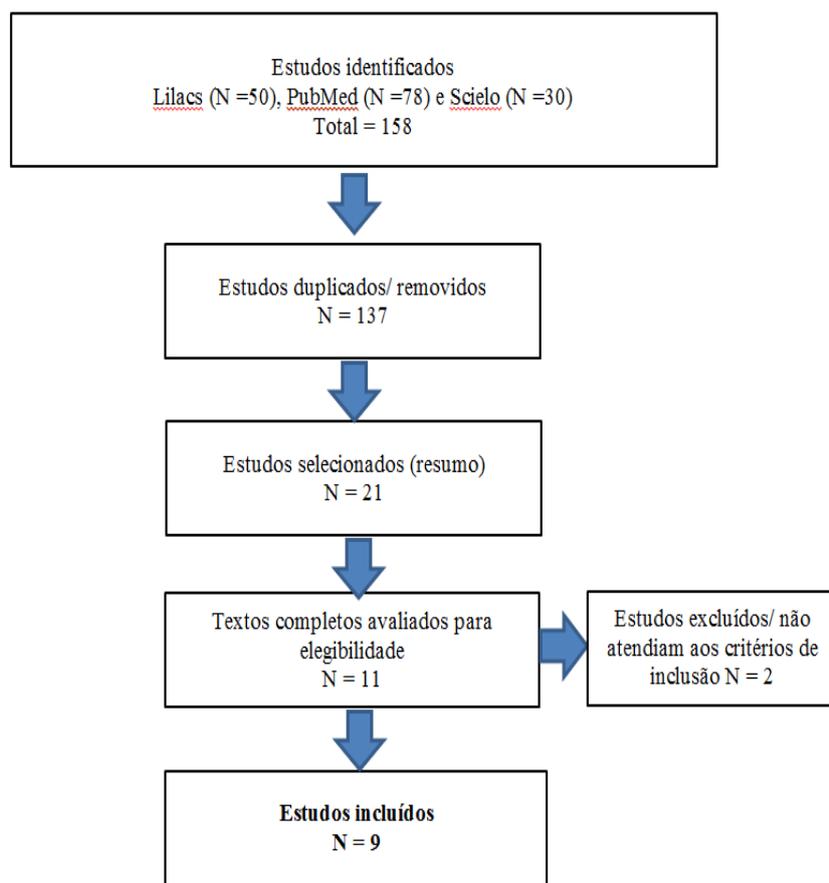
2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de outubro a novembro de 2019, e conduzida utilizando as seguintes etapas: escolha do tema, definição dos critérios de elegibilidade, caracterização dos estudos, análise dos resultados (identificando semelhanças e conflitos), apresentação e discussão dos achados da revisão (Mowbray, et al., 2014).

De maneira independente, dois revisores (JAM e ALG) realizaram a busca dos artigos, com base nos critérios de inclusão estabelecidos. A etapa de seleção foi realizada mediante a leitura prévia e a análise dos títulos e resumos de todos os estudos identificados. Em seguida, procedeu-se com a leitura integral dos incluídos, a qual possibilitou que outros textos também fossem excluídos por não atenderem à proposta da revisão. Além dos dois revisores, um terceiro (TRN) avaliou a veracidade dos achados compilados no banco de dados. Todas as discordâncias na seleção, e a decisão de incluir ou excluir, foram expostas, discutidas e sanadas por consenso e/ou respeitando a decisão do pesquisador mais experiente.

A busca foi realizada por consulta as bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs. Os seguintes descritores foram cruzados com operadores booleanos: “glutamina” AND “câncer”, “ômega 3” AND “câncer”, “arginina” AND “câncer”, “imunomodulação”, “câncer” AND “estado nutricional”. Foram incluídos estudos publicados em português e inglês, no período de 2009 a 2019. Foram considerados elegíveis, ensaios clínicos, realizados em humanos que avaliaram o efeito da suplementação de arginina, glutamina e ômega 3 isolados e associados. Estudos de revisão, transversais, experimentais realizados em animais, bem como pesquisas publicadas em anos inferiores a 2009 foram consideradas inelegíveis. Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 158 artigos. A Figura 1 abaixo apresenta o fluxograma que detalha os processos de busca e seleção dos artigos do estudo.

Figura 1. Busca e seleção dos estudos para revisão integrativa.



FONTE: Dados da Pesquisa. Teresina, 2019.

A figura acima ilustra o número total de artigos obtidos nas respectivas bases de dados, bem como quantitativo de estudos inelegíveis. Observa-se que foram excluídos 137 por serem duplicados, de revisão, e não abordarem a temática do estudo. Foram selecionados 21 artigos para a leitura do resumo, e destes, 10 foram descartados por serem de delineamento experimental e tangenciarem a proposta. Após leitura na íntegra dos 11 artigos, considerou-se apenas 9 para análise final e discussão.

3. Resultados

Todos os artigos selecionados configuram-se como estudos de intervenção e foram avaliados quanto a suplementação de arginina, glutamina e ômega 3 no tratamento oncológico. No quadro exposto abaixo, encontram-se os dados de caracterização dos estudos, que incluem nome dos autores, ano de publicação, objetivo, tipo, tamanho amostral, dose e tempo de suplementação com imunomoduladores.

Os estudos de Felekis, et al. (2010) e Luis, et al. (2013), observaram que a suplementação combinada de arginina e ômega-3 em pacientes oncológicos, em pré e pós operatório, reduziu significativamente complicações operatórias, além da melhora do peso e aumento dos níveis de proteínas e linfócitos. Campos, et al. (2016) avaliaram o estado nutricional de pacientes onco-hematológicos em quimioterapia e suplementados com glutamina, e sugeriram que o seu uso contribuiu para a manutenção do estado nutricional, considerando as alterações na classificação realizada pela Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP) e ausência de prejuízos aos parâmetros antropométricos.

Cháidez, et al. (2019) obtiveram resultados positivos decorrentes da suplementação de glutamina em pacientes com diagnóstico primário de câncer. Os benefícios incluíram melhora da função gastrointestinal, diminuição da diarreia, dor abdominal e distensão, que tão logo, favoreceram a absorção nutricional, como também, o estado nutricional. O estudo sugere ainda que a glutamina tem um efeito positivo nas concentrações de pré-albumina, linfócitos e monócitos, o que se reflete uma melhora do estado nutricional.

Finocchiaro, et al. (2012) demonstraram que a suplementação de ω -3 foi eficaz para o ganho de peso, e significativamente para a redução dos processos inflamatórios e oxidativos, como também, Urbina, et al. (2017) evidenciaram que a suplementação de glutamina melhorou o perfil inflamatório, sobretudo pela redução da expressão de genes pró-inflamatórios. Marques, et al., (2013) reforçou ainda o papel da suplementação de ácidos graxos ω -3 especialmente em pacientes de neoplasia gastrointestinal, demonstrando benefícios sobre o estado nutricional, a qualidade de vida e a perda ponderal, além da redução dos níveis de Proteína-C-Reativa (PCR) e cortisol. Lu, et al. (2018), em conformidade, concluíram que os ácidos graxos ω -3 podem afetar os níveis séricos de PCR e Interleucina-6 (IL-6), fazendo com que diminuam.

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos. Teresina, 2019.

Autor/ ano	Objetivo	Tipo de estudo	Amostra	Dose e tempo de suplementação	Principais resultados/conclusões
Felekis, et al., 2010.	Verificar se a dieta enteral perioperatória, enriquecida com arginina e ω -3, melhora o perfil de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a cirurgias.	Ensaio clínico randomizado, controlado por grupo placebo.	N = 40 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.	Grupo 1 não recebeu suporte nutricional pré-operatório. Grupo 2 recebeu formula oral com arginina, RNA e ω -3. Pós-cirurgia: Grupo 1 recebeu fórmula enteral padrão, e Grupo 2, fórmula enteral enriquecida.	A taxa de complicações no pós operatório foi significativamente reduzida nos pacientes imunonutridos
Finocchiaro, et al., 2012.	Investigar o efeito de componentes de óleo de peixe sobre a condição inflamatória e os estados oxidativo e nutricional em pacientes com câncer de pulmão.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	N = 33 pacientes com câncer de pulmão, 18 a 70 anos, ambos os sexos e com perda de peso $\leq 10\%$ em 3 meses.	Grupo placebo recebeu uma dose diária de 4 cápsulas com 850mg de placebo (azeite) e o grupo n-3 uma dose diária de 4 cápsulas contendo 510mg de EPA e 340mg de DHA por 66 dias.	Os valores de EROs e PCR reduziram significativamente no grupo n-3 se comparados ao grupo placebo. Ainda, ocorreu um aumento de peso estatisticamente significativo no grupo suplementado.
Barbosa, et al., 2013.	Avaliar os efeitos da imunonutrição em pacientes com câncer do trato gastrointestinal em fases pré e pós-operatória.	Ensaio clínico randomizado, simples cego e controlado	N = 22 pacientes com câncer do trato gastrointestinal, separados em três grupos.	Grupo 1 recebeu fórmula imunomoduladora enriquecida com glutamina, arginina, TCM, carnitina e taurina. O grupo 2, foi suplementado com arginina, nucleotídeos, e	Os pacientes submetidos à imunonutrição verificou-se a tendência a minimizar as perdas de massa muscular e tecido adiposo.

				ω -3.	
Luis, et al., 2013.	Investigar se a suplementação de ω -3 e arginina melhoraria parâmetros nutricionais de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado	N = 37 pacientes ambulatoriais pós-cirúrgicos com câncer de boca e laringe com perda recente de peso	Orientou-se o consumo de 2-3 latas/dia de ω -3 e um suplemento aumentado de arginina por 12 semanas. O Grupo 1 consumiu 2 latas do suplemento por dia e o Grupo 2, consumiu 3 por dia.	Houve melhora na concentração de proteínas no sangue e os níveis de linfócitos. O grupo 3 apresentou melhora no peso.
Marques, et al., 2013.	Avaliar o efeito da suplementação de ω -3 sobre o estado nutricional, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	N = 21, adultos e idosos de ambos os sexos com câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares.	Grupo (S) recebeu a dose diária de ω -3 em cápsulas de óleo de peixe e linhaça. Grupo (P) recebeu, cápsulas de óleo de soja por duas semanas.	O consumo do suplemento ω -3 foi capaz de estabilizar a perda ponderal de massa corporal e redução dos níveis proteína C reativa e cortisol.
Campos, et al., 2016.	Avaliar o impacto da suplementação oral de glutamina sobre o estado nutricional de pacientes com neoplasia hematológica em quimioterapia.	Ensaio clínico randomizado e cego	N = 17, pacientes com idade ≥ 18 anos, ambos os sexos, IMC $< 34,9 \text{ kg/m}^2$ e com leucemias e linfomas.	Dois grupos suplementados com glutamina, sendo o grupo 1 com dose mínima de 0,3g/Kg/dia e grupo 2 com dose máxima de 0,65g/Kg/dia durante 30 dias.	Após a suplementação com glutamina certificou-se a alteração da classificação de desnutrição moderada para bem nutrido em 50% no grupo 1 e 11,1% no grupo 2.
	Avaliar o efeito da administração de		N = 43, pacientes com > 18 anos, sexo	O grupo glutamina recebeu 30 g/ dia de	A glutamina foi capaz de diminuir a expressão de

Urbina, et al., 2017.	glutamina sobre marcadores de inflamação e autofagia nos pacientes em tratamento radioterápico.	Teste piloto duplo cego, randomizado e controlado	masculino, com câncer abdominal/ pélvico previstos para radioterapia.	glutamina oral e o grupo placebo recebeu 30 g/dia de caseína inteira pura por mais de 50 dias.	mediadores inflamatórios durante a resposta de cicatrização abdominal nos pacientes oncológicos.
Lu, et al., 2018.	Investigar os efeitos anti-inflamatórios dos AG ômega 3 em pacientes com câncer de pulmão.	Ensaio clínico	N = 137, pacientes, de 20 a 75 anos de idade, ambos os sexos, com câncer de pulmão.	77 pacientes receberam ω -3 e foram designados para grupo de tratamento. 60 pacientes não receberam ω -3 e foram para um grupo controle durante 6 semanas.	Diminuição significativa de PCR e IL-6, exceto no TNF-a e PGE2 no grupo intervenção. Não houve melhora no estado nutricional.
Cháidez, et al., 2019.	Avaliar o efeito da glutamina parenteral em pacientes com câncer gastrointestinal submetidos à cirurgia.	Ensaio clínico randomizado	N= 70, idade >18 anos, ambos os sexos, com câncer, feito cirurgia, hospitalizado e em NPT mínimo de sete dias.	Foi suplementada via intravenosa 0,4 g/kg/dia de glutamina, na forma de N(2)-L-alanil-L-glutamina. O estado nutricional foi avaliado a cada 7 dias, com NPT após a cirurgia.	Houve melhora significativa no estado nutricional, pré-albumina e função gastrointestinal no grupo suplementado com glutamina.

LEGENDA: EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; PCR: Proteína C Reativa; EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosahexaenoico; TCM: Triglicerídeo de Cadeia Média; IMC: Índice de Massa Corporal; IL-6: Interleucina 6; Grupo (S): Grupo Suplementado; Grupo (P): Grupo Placebo; ω -3: Ômega-3; AG: Ácidos graxos; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa; PGE2: Prostaglandina E2; TNP: Terapia Nutricional Parenteral; NPT: Nutrição Parenteral Total. FONTE: Dados da Pesquisa. Teresina, 2019.

4. Discussão

Em situações específicas, como no câncer, a concentração de muitos aminoácidos essenciais é avaliada como deficiente, e prejudicial ao estado nutricional, perfil metabólico, fisiológico, inflamatório e funcional dos sistemas. A redução da efetividade desses imunonutrientes tem sido a principal justificativa para a recomendação do aporte complementar por meio da imunonutrição (Barbosa, et al., 2017).

Segundo o estudo de Luis, et al. 2013, foi possível observar melhora no ganho de peso dos pacientes que receberam suplementação combinada de arginina e ômega 3, por exemplo. Semelhantemente, os dados de Souza & Gallon (2017), identificaram que doses de arginina e ácido graxo ômega-3 melhoraram percentuais de massa magra e massa gorda.

Os mesmos autores ainda reforçam o papel que a arginina exerce sobre a promoção de células T, melhora da cicatrização após cirurgias, evidenciando também seu potencial como agente terapêutico. Paralelamente, outra demonstrou que o mesmo aminoácido estimulou o hormônio do crescimento que participa dos processos de cicatrização, e inibição da perda de massa muscular, destacando a eficácia da arginina no tratamento de pacientes oncológicos com déficits energéticos (Ferreira, et al., 2019)

Além disso, o risco de complicações inflamatórias e sepse em indivíduos com câncer, está diretamente ligado ao tipo de trauma e complexidade da cirurgia, haja vista que esses aspectos comprometem o perfil imunológico. Logo, observa-se que dietas enterais suplementadas com glutamina, arginina e ácido graxo ômega-3 têm melhorado a ação cicatrizante, sobretudo de pacientes recém submetidos a intervenções cirúrgicas, como relatado nos estudos de Luis, et al., (2013) e Felekis, et al., (2010).

No que se refere à glutamina, algumas literaturas evidenciam a sua atuação não somente no fornecimento de substratos para enterócitos, colonócitos, macrófagos e linfócitos, como também no transporte de aminoácidos e bom balanço nitrogenado (Fortes & Waitzberg, 2011; Ferreira, et al., 2019). Em concordância, os achados de Campos, et al. (2016) e Cháidez, et al. (2019), os quais apresentaram resultados que mostraram melhora tanto no

estado nutricional, quanto no número de linfócitos através da suplementação deste aminoácido, e conseqüentemente melhorando o sistema imune.

Resultados semelhantes foram encontrados por Boligon & Huth (2011), que ao administrarem 20g de glutamina/dia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante 60 dias de radioquimioterapia, observaram que o grupo suplementado, o qual não apresentou diminuição significativa do Índice de Risco Nutricional (IRN) em comparação ao grupo controle, sugerindo que a glutamina pode auxiliar na manutenção do estado nutricional.

O interesse em dietas com suplementação de glutamina tem crescido devido ao seu potencial de reduzir a liberação de citocinas pró inflamatórias (Tsai, et al., 2011). Como evidenciado no estudo de Urbina, et al. (2017), que observaram melhora nos parâmetros inflamatórios de pacientes durante o período pós-tratamento, onde os níveis de RNAm do TLR4 foram significativamente mais baixos no grupo da glutamina em comparação com o grupo do placebo.

Kozjek, et al. (2017) também avaliaram a influência da glutamina enteral na resposta inflamatória em pacientes com câncer retal, com dose diária de 30g de glutamina durante 5 semanas e observaram diminuição nos parâmetros inflamatórios, tais como IL-6 e cortisol.

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (eicosapentaenóico - EPA e docosahexaenóico - DHA), presentes em peixes ricos em gordura, têm grande impacto no câncer, uma vez que podem modificar o processo de carcinogênese, como a supressão da biossíntese dos eicosanóides, que resulta na alteração da resposta imunológica das células tumorais e na modulação da inflamação (Carmo & Correia, 2009). Finocchiaro, et al. (2012), Marques, et al., (2013) e Lu, et al. (2018) evidenciaram que a suplementação de ômega 3 em pacientes oncológicos é capaz de atenuar a inflamação gerada pelo câncer. Nos três estudos há um consenso sobre a diminuição do marcador inflamatório proteína C reativa.

Wei, et al. (2014), observaram a redução de marcadores inflamatórios tais como IL-1b, IL-6 e TNF α ao avaliar pacientes com neoplasia gástrica pós cirúrgicos que receberam 0,2g/kg/dia de ômega-3 durante seis dias por NPT, sugerindo, assim como os estudos supracitados o potencial anti-inflamatório deste imunomodulador.

5. Considerações Finais

Os estudos majoritariamente sugerem que a suplementação com imunomoduladores, especialmente, arginina, glutamina e ômega-3 associa-se positivamente com o tratamento de

pacientes oncológicos, tendo efeitos sobre aspectos nutricional e inflamatório, destacando ainda benefícios sobre a função intestinal, em resposta a suplementação de glutamina.

Além disso, teve grande evidência o potencial cicatrizante dos aminoácidos suplementados que contribuiu significativamente para redução do tempo de internação e risco de traumas. Vale ressaltar que, embora o uso da imunonutrição recupere o paciente de condições catabólicas e traumáticas, estas não são revertidas por completo. A suplementação requer supervisão periódica, e portanto, avaliação continuada de variáveis clínicas e bioquímicas no pré, pós-operatório e até alta hospitalar, não anulando a influência de condições associadas.

Apesar dos estudos desta revisão serem em unanimidade, de intervenção, o que prediz maior acurácia, considera-se ainda oportuna a contribuição de outros modelos de estudos, sobretudo no que tange aos tipos específicos de câncer e suas repercussões fisiometabólicas, na relação com o uso suplementado desses e/ou outros aminoácidos.

Referências

Barbosa, L.B.G., Fortes, R.C., & Toscano, B.A.F. (2013). Efeitos da imunonutrição em pacientes com câncer do trato gastrointestinal: um ensaio clínico randomizado cego e controlado. *Rev Bras Nutr Clin*, 28(3), 171-178.

Barbosa, L.B.G., Fortes, R.C., & Toscano, B.A.F. (2017). Impacto de fórmulas enterais imunomoduladoras em pacientes com câncer do trato gastrointestinal enteral: uma revisão de literatura. *J Health Sci Inst. Brasília*, 35(1), 49-54.

Boligon, C.S., & Huth, A. (2011). O impacto do uso de glutamina em pacientes com tumores de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico e quimioterápico. *Rev. Bras. Cancerol*, 57(1), 31-38.

Campos, M.B., Peixoto, A.R.B., Alves, M.M., Carvalho, A.P.P.F., Brasil, A.R.C., & Carvalho, N.D.M. (2016). Avaliação nutricional de pacientes onco-hematológicos em quimioterapia suplementados com glutamina. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 20(4), 319-326.

Carmo, M.C.N.S., & Correia, M.I.T.D. (2009). A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(3), 279-287.

Cháidez, Y.L.B., Barretero, D.Y.R., Merino, M.V.F., Alpizar, E.J., Torres, V.Y.A., & García, M.V.D. (2019). Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Nutrición hospitalaria*, 36(1), 5-12.

Ferreira, K.C.A., Cavalcante, A.M., & Cabral, F.O. (2019). Avaliação dos efeitos da glutamina na toxicidade da quimioterapia no tratamento do câncer colorretal. *Revista Científica Multidisciplinar UNIQ-ReUniQ*, 1(1), 120-135.

Facundo, A.N., & Silva, I.M.C. (2019). Imunoterapia: Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer. *Rev. Mult. Psic*, 13(47), 556-562.

Felekis, D., Eleftheriadou, A., Papadakos, G., Bosinakou, I., Ferekidou, E., Kandiloros, D., Katsaragakis, S., Charalabopoulos, K., & Manolopoulos, L. (2010). Effect of perioperative immune-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr Cancer*. 62(8), 1105-12.

Ferreira, C.C., Araújo, W.H.A., Silva, T.B., Assis, A.L.N., Brito, R.H., Feliciano, J.P., Rocha, P.V., Ferreira, H.R., & Korte, R. (2019). Suplementação com arginina na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 27, 1-8.

Finocchiaro, C., Segre, O., Fadda, M., Monge, T., Scigliano, M., Schena, M., Tinivella, M., Tiozzo, E., Catalano, M.G., Pugliese, M., Fortunati, N., Aragno, M., Muzio, G., Maggiora, M., Oraldi, M., & Canuto, R.A. (2012). Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*, 108(2), 327-333.

Fortes, R.C., & Waitzberg, D.L. (2011). Efeitos da imunonutrição enteral em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia do trato gastrintestinal. *Rev Bras Nutr Clin*, 26(4), 255-63.

Hallay, J., Kovács, G., Kiss, Sz.S., Farkas, M., Lakos, G., Sipka, S., Bodolay, E., & Sápy, P. (2002). Changes in nutritional state and immune-serological parameters of esophagectomized patients fed jejunely with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. *Hepato Gastroenterology*, 49(48), 1555-1559.

Kozjek, R.N., Kompan, L., Zagar, T. & Mrevlje, Z. (2017). Influence of enteral glutamine on inflammatory and hormonal response in patients with rectal cancer during preoperative radiochemotherapy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 671-673.

Lu, M.M.Y., Chen, M.B.R-G., Wei, M.B.S-Z., Hu, M.B.H-G., Sun, M.B.F., & Yu, M.B.C-H. 2018. Effect of omega 3 fatty acids on C-reactive protein and interleukin-6 in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine*, 97(37), 1-4.

Luis, D.A., Izaola, O., Cuellar, L., Terroba, M.C., Fuente, B., & Cabezas, G. (2013). A randomized clinical trial with two doses of a omega 3 fatty acids oral and arginine enhanced formula in clinical and biochemical parameters of head and neck cancer ambulatory patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(8), 1090-1094.

Marques, D.C., Stringhini, M.L.F. & Fornés, N.A.S. (2013). Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado. *Rev Med Minas Gerais*, 23(1), 39-46.

Mowbray, P.K., Wilkinson, A., & Tse, H.H.M. (2014). An integrative review of employee voice: identifying a common conceptualization and research agenda. *Int J Manage Rev*, 16(3), 1-19.

Milani, J., Pereira, E.M.S., Barbosa, M.H., & Barichello, E. (2018). Antropometria versus avaliação subjetiva nutricional no paciente oncológico. *Acta Paul Enferm*, 31(3), 240-246.

Nogueira, H.S., & Lima, W.P. (2018). Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. *Corpoconsciência*, 22(1), 40-52.

Nogueira, T.R., Caldas, D.R.C., Araújo, C.G.B., Silva, M.C.M., Nogueira, N.N., & Rodrigues, G.P. (2019). Potencial inflamatório da dieta e risco de câncer de mama. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 22, 1-8.

Nogueira, T.R., Araújo, C.G.B., Caldas, D.R.C., Maciel, E.M., Silva, M.C.M., & Rodrigues, G.P. (2020). Obesidade e Câncer de mama: Algumas evidências científicas e vias de interação. *Research, Society and Development*, 9(4), 1-18.

Souza, B.J., Mesquita, A.U., Meireles, A.R., Brito, J.G., Bandeira, T.E., & Rocha, J.A. (2019). Relação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão. *Rev Med UFC*, 59(2), 9-14.

Souza, J.A., & Gallon, C.W. (2017). Impacto do uso de dieta imunomoduladora e dieta enteral em adultos, durante a quimioterapia e radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura. *BRASPEN*, 32(3), 273-281.

Tsai, P.H., Liu, J.J., Chiu, W.C., Pai, M.H., & Yeh, S.L. (2011). Effects of dietary glutamine on adhesion molecule expression and oxidative stress in mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Clinical Nutrition*, 30(1), 124-129.

Ulian, D.M.F., Botura, G.T., Teixeira, M.K.P., & Campos, C.D. (2014). Uso de imunomoduladores e antioxidantes na terapia nutricional em câncer. *Rev Fun Ciên*, 2(3), 68-81.

Urbina, J.J.O., San-Miguel, B., Vidal-Casariago, A., Crespo, I., Sánchez, D.I., Mauriz, J.L., Culebras, J.M., González-Gallego, J., & Tuñón, M.J. (2017). Effects of oral glutamine on inflammatory and autophagy responses in cancer patients treated with abdominal radiotherapy: a pilot randomized trial. *International Journal of Medical Sciences*, 14(11), 1065.

Wei, Z., Wang, W., Chen, J., Yang, D., Yan, R., & Cai, Q. (2014). A prospective, randomized, controlled study of ω -3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors. *Nutrition journal*, 13.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Amanda Lauwilsa Miranda Gomes – 24%

Julianne Alana Magalhães – 24%

Júlia Passos Neves – 7%

Luana Rafaela Liarte da Silva – 7%

Railana Vitória de Sousa Gomes – 7%

Ruan Guilherme de Oliveira França – 7%

Thaís Rodrigues Nogueira – 24%