

EFEITOS DOS IMUNOMODULADORES NA ONCOLOGIA: REVISÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

EFFECTS OF NUTRITIONAL IMUNOMODULADORE IN ONCOLOGY: REVIEW OF SCIENTIFIC EVIDENCE

Lorena Pereira de Souza Rosa¹, Daiany de Jesus Cruz²

Nutricionista, Doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás¹; Nutricionista, graduada pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás²

Abstract

Cancer is the name given to a group of diseases that have in common the disordered growth of cells that may or may not invade the adjacent organs and tissues. To review the scientific evidences about the use of immunomodulators in oncology. It is a review article in which the data collection was made through retrospective analysis of scientific publications, understood between 2004 to 2014. For that it was utilized pertinent legislation, journals and scientific works disclosed on the data bases: PubMed, Scielo, Science Direct, Bireme and Lilacs. The utilization of glutamine reduces the incidence of mucositis and diarrhea in patients under chemotherapy. The arginine must be offered associated to other immunonutrients for better effectiveness. The omega 3 is effective because it is capable of inhibit proteolysis inducing factor and it works on the decrease of levels of inflammatory interleukins. Conclusion: The benefits of immunomodulatory diet to the oncologic patients are evident, specially when associations are used. Studies about specific doses, just as administration routes, still have to be made since there is not consensus about these questions.

Key words: Nutrition therapy; Neoplasm; Glutamine; Arginine.

Resumo

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que podem ou não invadir os tecidos e órgãos adjacentes. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi revisar as evidências científicas sobre o uso de imunomoduladores na oncologia. Trata-se de um artigo de revisão em que o levantamento de dados foi realizado por meio de análises retrospectivas de publicações científicas, compreendidas no período de 2004 a 2014. Para tanto foi utilizada legislação pertinente, revistas e trabalhos científicos divulgados nas bases de dados: PubMed, Scielo, Science Direct, Bireme e Lilacs. A utilização de glutamina diminui a incidência de mucosite e diarreia em pacientes em tratamento quimioterápicos. A arginina deve ser oferecida associada a outros imunonutrientes para melhor efetividade. O ômega 3 é eficaz pois é capaz de inibir o fator de indução a proteólise e atua na diminuição dos níveis de interleucinas inflamatórias. São evidentes os benefícios que a administração de dieta imunomoduladora proporciona aos pacientes oncológicos, principalmente quando utilizados associados. Estudos sobre dosagens específicas, assim como vias de administração, ainda devem ser realizados já que não existe consenso sobre esses quesitos.

Palavras chave: Terapia Nutricional, Neoplasia, Glutamina, Arginina.

Introdução

O câncer é definido como uma doença crônica não transmissível (DCNT) de causa multifatorial, sendo caracterizado pelo crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo. As causas do câncer podem ser externas ou internas ao organismo, sendo as causas externas relacionadas aos hábitos da população e ao meio ambiente e as causas internas, na maioria das vezes são geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas¹.

Segundo estimativas mundiais, houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de mortes por câncer no ano de 2012. No Brasil, esta é a segunda causa de morte por doença, ficando atrás somente das doenças cardiovasculares². O INCA estima-se para o ano de 2030, 21,4 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo e 13,2 milhões de morte em decorrência do câncer^{1,2}.

Destaca-se que o câncer tem se tornado um grande problema de saúde pública. O aumento na incidência de câncer é decorrente da mudança do estilo de vida da população proporcionado pelo processo de industrialização ocorrido nos últimos séculos. Juntamente com esta mudança, ocorreu também alterações no perfil epidemiológico da população. Houve diminuição da incidência de doenças infecciosas, em contrapartida ocorreu aumento da incidência das doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o câncer^{3,4}.

Dentre os fatores que podem causar câncer, a dieta inadequada tem se destacado como um dos principais. Identifica-se que 35% das neoplasias diagnosticadas tem como fator etiológico hábito alimentar. Outros fatores relevantes são os maus hábitos de vida como o sedentarismo e o tabagismo. Ainda merecem destaque a obesidade, e a exposição a substâncias carcinogênicas como o amianto e produtos do carvão⁴.

Associado a nutrição, o sistema imune também tem papel significativo na recuperação de pacientes com câncer, uma vez que ele constitui a defesa do organismo contra agentes agressores, porém na maioria das vezes os pacientes com câncer estão com a imunidade muito baixa.

Muitos estudos tem demonstrado que ocorre uma melhora na função imunológica tão logo o quadro de desnutrição seja revertido.

Outra opção é o direcionamento da nutrição para a modulação do sistema imune utilizando nutrientes com ação imunomoduladora como a arginina, glutamina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, com o intuito de melhorar também de efeitos colaterais do tratamento (quimioterapia e radioterapia)⁵.

Diante da influência da imunonutrição no estado nutricional e no tratamento do câncer, esta pesquisa tem o objetivo de revisar as evidências científicas sobre o uso de imunomoduladores na oncologia.

Método

Trata-se de um artigo de revisão em que o levantamento de dados foi realizado por meio de análises retrospectivas de publicações científicas, compreendidas no período de 2004 à 2014. Para tanto foi utilizada legislação pertinente, revistas e trabalhos científicos divulgados nas bases de dados: PubMed, Scielo, Science Direct, Bireme e Lilacs. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em português: Terapia Nutricional, Neoplasia, Glutamina, Arginina; e em inglês: Nutrition Therapy, Neoplasm, Glutamine, Arginine; e em espanhol: Terapia Nutricional, Neoplasia, Glutamina, Arginina.

O material foi identificado a partir dos descritores acima relacionados e foram utilizados estudos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, compreendendo artigos de revisão, ensaios clínicos, metanálises e estudos de coorte.

Os dados foram analisados através de leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa de textos completos.

A leitura analítica teve por finalidade ordenar e destacar as informações de forma a responder as questões abordadas no estudo, já a leitura interpretativa constituiu na relação entre o que o autor abordava e as indagações do trabalho em questão focando na escrita do trabalho.

Resultados

Durante a leitura seletiva foram identificados os artigos de maior interesse à pesquisa e excluídos os artigos que incluíam pesquisas com animais, artigos anteriores a 2004, artigos que abordam o uso de imunomoduladores associada a outras

patologias, estudos com recém-nascidos e crianças. Foram encontrados inicialmente utilizando PubMed: 44 artigos; Science direct: 64 artigos; Lilacs: 7 artigos; Bireme: 1 artigos; Scielo: 3 artigos com as palavras-chave. Ao todo foram encontrados 119 artigos, e destes, foram excluídos 99 artigos por não se enquadrarem nos requisitos anteriormente citados. E utilizados para discussão do tema 20 referências.

Discussão

Em torno de 80% dos pacientes diagnosticados com câncer, apresentam desnutrição calórico-proteica no momento do diagnóstico, devido à ingestão alimentar baixa associada ao aumento da taxa metabólica basal. E ainda sintomas como vômitos, diarreia e falência renal contribuem para má absorção de nutrientes agravando o estado de desnutrição. Foi encontrada uma prevalência de 80% a 85% de desnutrição em pacientes com câncer de esôfago, pâncreas e estômago. Enquanto, para os outros tipos de câncer como o de mama, pulmão, linfoma, sarcomas, cólon, próstata, a prevalência varia entre 30% e 60%^{6,9}.

No sentido de minimizar as complicações destes pacientes, intensifica-se o estudo da imunonutrição que tem sido definida como uma terapia nutricional que objetiva renovar as células do sistema imune utilizando nutrientes que otimizam este processo como glutamina, arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos¹⁰.

A glutamina é um aminoácido considerado condicionalmente essencial, uma vez que é sintetizado pelo organismo, mas em situações de intenso catabolismo, como ocorre no câncer, há uma maior demanda deste nutriente que o organismo não é capaz de prover, tornando-o essencial. Além de ser o principal substrato para os enterócitos, a glutamina também é conhecida por favorecer a ação do sistema imune auxiliando na proliferação de células T, na diferenciação de células β , fagocitose de macrófagos, apresentação de antígenos e produção de citoquinas^{10,11}.

Em um estudo feito com 16 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço que realizam terapia quimioterápica e radioterápica, recebendo 20g de glutamina diluída em 40 ml de água, verificou-se que os pacientes suplementados tiveram melhor prognóstico em relação ao tratamento, uma vez que houve diminuição dos efeitos colaterais do tratamento,

tais como, diarreia e mucosite¹².

Outro estudo incluindo 117 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em radioterapia, avaliou-se uma provável relação entre a ingestão de glutamina oral e a diminuição do risco e gravidade de mucosite oral e esofagite induzida por radiação aguda nestes pacientes¹³.

Ainda sobre a ação da glutamina, um estudo incluindo 50 pacientes com câncer gastrointestinal no pós-operatório, teve como objetivo investigar o efeito da modulação inflamatória de fórmula de nutrição parenteral total enriquecida com glutamina. Estes pacientes foram divididos em grupo de intervenção que recebeu fórmula enriquecida com glutamina e grupo controle que recebeu fórmula padrão, com 25 pacientes cada, durante 7 dias. Ao fim do estudo, o grupo controle apresentou 4 casos de complicações infecciosas pós-operatória, enquanto que no grupo de intervenção não houveram complicações. Também, quando comparadas as análises bioquímicas dos dois grupos, notou-se resultados mais favoráveis no grupo de intervenção do que no grupo controle. Assim, o estudo concluiu que a administração desta fórmula enriquecida com glutamina pode ser favorável para a melhoria do estado inflamatório e a diminuição de morbidades infecciosas no pós-operatório¹⁴.

Outro nutriente que tem se destacado como modulador do sistema imunológico é a L-arginina, pois esta tem a capacidade de otimizar a produção de linfócitos T, citocinas e outros componentes do sistema imune. Além disto, há evidências, embora inconclusivas, de que a suplementação com L-arginina possivelmente interfere no crescimento tumoral, o que resulta em maior sobrevida dos pacientes¹⁵.

Assim como a glutamina, a L-arginina também é um aminoácido condicionalmente essencial. E em uma situação patológica como o câncer, a L-arginina e óxido nítrico, um dos produtos metabólicos deste aminoácido, tem importante participação no processo carcinogênico e na biologia tumoral, uma vez que fatores próprios da inflamação causada pelo tumor induzem o transporte de L-arginina através da membrana tumoral, acarretando assim a deficiência deste aminoácido, tornando necessária a suplementação¹⁶.

Em um estudo de coorte, foi encontrado um aumento da imunidade celular devido a maior ativação dos linfócitos T após suplementação com este aminoácido em pacientes com câncer, trauma operatório e queimados¹⁷.

Outro estudo envolvendo 32 pacientes com câncer de cabeça e pescoço gravemente desnutridos que foram suplementados com altas doses de arginina por via enteral no intra-operatório, evidenciou que houve maior sobrevida dos pacientes livre de recidivas¹⁸. Entretanto, esta ação imunomoduladora da arginina é utilizada na maioria das vezes quando administrada em conjunto com outros aminoácidos e calorias aumentando a síntese de proteína muscular⁷.

Outro imunonutriente que merece destaque é o ômega-3, este é considerado essencial para o organismo, uma vez que não ocorre síntese endógena destes e há relação entre a deficiência deste nutriente e síndromes que podem levar a morte. É um ácido graxo de cadeia longa e seu consumo tem sido relacionado a diversos efeitos benéficos para a saúde, por isso tem sido utilizado na prevenção e tratamento de diversas doenças¹⁹.

Em pacientes oncológicos, tem-se notado que ácido graxo ômega-3 alteram o processo de carcinogênese, interferindo na diferenciação celular e conseqüentemente no crescimento tumoral, além de auxiliar na ação dos medicamentos quimioterápicos. Este nutriente pode ser utilizado também no tratamento da caquexia nestes pacientes, uma vez que pacientes portadores de câncer de pâncreas e caquexia apresentaram melhora neste quadro e aumento de peso após suplementar ômega-3 na dieta. Além destas funções, este ácido ao sofrer conversão enzimática em eicosanoides, age sobre a resposta inflamatória e imunológica, demonstrando assim sua ação imunomoduladora, pois inibe o fator indutor de proteólise, justificando a melhora da caquexia^{9,19}.

Embora todos os nutrientes citados apresentem ação imunomoduladora quando usados separadamente, nota-se que a maioria dos estudos encontrados utiliza dieta suplementada com a combinação destes nutrientes a fim de potencializar sua ação. Em estudos que utilizaram dieta imunomoduladora contendo arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina e RNA, foi visto de uma forma geral, que houve melhora no quadro clínico dos pacientes, além de diminuição no tempo de internação e custos¹⁹.

Considerando a associação de imunonutrientes, foi realizado um estudo com 39 pacientes com câncer oral e de laringe para investigar a ação de um suplemento oral contendo arginina e glutamina frente às complicações pós-cirúrgicas, observou-se

aumento nos níveis de albumina, pré-albumina e transferrina, além de aumento de proteínas séricas e diminuição da taxa de mucosite oral nos pacientes²⁰.

Em outro estudo realizado com 40 pacientes com carcinoma gástrico submetidos a cirurgia de grande porte, a fim de avaliar a ação de imunonutrição entérica, foi oferecido fórmulas contendo glutamina, arginina e ômega-3 e ao final do estudo os pacientes apresentavam níveis mais elevados de imunoglobulina, células CD4 e IL-2, e níveis reduzidos de TNF- α e IL-6. Diante disto, observou-se que a imunonutrição enteral foi eficaz após uma grande cirurgia eletiva promovendo comprovada melhora nos parâmetros imunológicos, enfatizando a importância da combinação dos imunonutrientes nos pacientes oncológicos²¹.

Conclusão

Diante de tais achados são evidentes os benefícios que a administração de dieta imunomoduladora proporciona aos pacientes oncológicos, principalmente quando utilizados associados. É importante ressaltar que a recomendação desses imunomoduladores devem ser exclusivas de médicos e nutricionistas, e que o uso não deve ser indiscriminado.

Estudos sobre dosagens específicas, assim como vias de administração ainda devem ser realizados já que não existe consenso sobre esses quesitos, no sentido da quantidade que deve ser prescrita para cada caso, assim como o tempo que deve ser utilizado para a obtenção de bons efeitos.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil): Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. 2014.
2. Ministério da Saúde (Brasil): Instituto Nacional de Câncer, 2014. Disponível em: < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee> > acesso em: 15 de junho de 2016.
3. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAAC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Rev Nutr. 2004; 17(4): 491-505.
4. Guerra RM, Gallo CVM, Mendonça GA.

- Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(3): 227-34.
5. Novaes MRC, Pantaleão CM. Arginina: Bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. *Rev Ciênc Méd.* 2005; 14(1): 65-75.
 6. Santos ALB, Marinho RC, Lima PNM, Fortes RC. Avaliação nutricional subjetiva proposta pelo paciente versus outros métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes oncológicos. *Rev Bras Nutr Clin.* 2012; 27(4): 243
 7. Smiderlle CA, Gallon CW. Desnutrição em oncologia: revisão de literatura. *Rev Bras Nutr Clin.* 2012; 27(4).
 8. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2006; 52(1): 59-77.
 9. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr.* 2006; 19(5): 611-21.
 10. Oliveira HSD, Boneti RS, Pizzato AC. Imunonutrição e o tratamento do câncer. *Rev Ciênc Saú* 2010; 3(2): 59-64.
 11. Macedo DR, Almeida ECP, Ribeiro RL. O uso da glutamina na terapia nutricional no transplante de medula óssea. [Revisão] *Saúd Amb.* 2008; 3(11): 49-56.
 12. Boligon CS, Huth A. O impacto do uso de glutamina em pacientes com tumores de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico e quimioterápico. *Rev Bras Cancerol.* 2011; 57(1): 31-8.
 13. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernandéz A, Ballesteros-Pomar MD, Cano-Rodríguez I. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis. [Estudo Retrospectivo] *Nutr Cancer.* 2013; 65(3): 424-9.
 14. Lu CY, Shih YL, Sun CL, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM, et al. The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg.* 2011; 77(1): 59-64
 15. Novaes MRG, Beal FLR. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2004; 50(4): 321-5.
 16. Lira FS, Gonçalves D, Silvério R, Zanchi NE, Nicastro H, Yamashita AS, et al. Estratégias nutricionais no tratamento da síndrome da caquexia associada ao câncer. [Revisão] *Inova Saúde.* 2012; 1: 146-65.
 17. Cho-Chung YS, Clair T, Bodwin JS, Hill DM. Arrest of mamary tumor growth in vivo by L-arginine: stimulation of NAD-dependent activation of adenylate cyclase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980; 95(3): 1306-13. Apud Novaes MRG, Beal FLR. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. *Rev Bras Cancerol.* 50(4): 321-5
 18. Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Leemans CR, Kuik DJ, Vermeulen MA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1151-6.
 19. Carmo MCNS, Correia MITD. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2009; 55(3):279-87.
 20. Izaola O, Luís DA, Cuellar L, Terroba MC, Ventosa M, Martin T, et AL. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck câncer. *Nutr Hosp.* 2010; 25(5): 793-6.
 21. Chen DW, Wei Fei Z, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J. Surg.* 2005; 28(2): 121-4.

Endereço para Correspondência

A/C Daiany de Jesus Cruz

Rua Agenor Vigário da Costa, Qd. 06, Lote 22, s/n
Res. das Acácias, Goiania, Goiás – Brasil

Telefone: (62) 8275-4447

E-mail: daianylmb@hotmail.com

Recebido em 05/05/2016

Aprovado em 09/07/2016

Publicado em 18/07/2016