



USO DE SUPLEMENTAÇÃO IMUNOMODULADORA NO CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THAINÁ DE FÁTIMA MOURA COSTA, MAURO CASTRO DE ALBUQUERQUE FILHO, LUIZA MARIA GUIMARÃES DE SOUZA LEITE

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico é caracterizado pela multiplicação de células de forma desordenada, correspondendo a quarta neoplasia mais incidente no mundo e a segunda de maior mortalidade. A imunonutrição caracteriza-se pelo uso de suplementos que apresentem nutrientes como arginina, ácidos graxos ômega 3, glutamina e nucleotídeos, buscando auxiliar no período perioperatório de cirurgias no trato gastrointestinal e contribuir no sistema imunológico e na modulação da resposta inflamatória de pacientes oncológicos. **Objetivo:** Neste trabalho, objetiva-se avaliar se a suplementação imunomoduladora pode trazer benefícios ao tratamento de pacientes com neoplasia gástrica. **Material e Método:** Foi realizada procura nas plataformas MEDLINE, LILACS e SciELO, utilizando os termos “imunomodulação”, “câncer gástrico” e “alimentação”, e na base de dados PubMed, sendo utilizados os termos “*immunomodulation*”, “*stomach neoplasms*” e “*food*”, sendo encontrados 94 artigos. Posteriormente, foram filtrados os artigos publicados nos últimos 5 anos e os ensaios clínicos randomizados, os quais, após leitura de títulos e resumos, foram selecionados 3 estudos, sendo associados a mais 2 estudos encontrados por meio de pesquisa independente em jornais e revistas internacionais, totalizando 5 ensaios para esta revisão. **Resultados:** Evidenciou-se que o índice de complicações e de mortalidade precoce nos grupos sujeitos a terapia imunomoduladora foi menor em relação ao grupo de controle, porém sem diferença significativamente estatística. Entretanto, não foram comprovadas diferenças na mortalidade a médio e longo prazo. Além disso, foram encontradas alterações em marcadores anti- inflamatórios envolvendo principalmente os grupos de intervenção, porém sem demonstrar influência significativa no câncer gástrico. **Conclusão:** Pode-se concluir que a terapia imunomoduladora no manejo do câncer gástrico necessita de mais evidências para recomendar o seu uso de forma rotineira, pois, embora alguns dos ensaios analisados tenham referido menor taxa de complicações e mortalidade pós-operatória precoce, são necessários novos artigos para avaliar a efetividade da suplementação terapêutica em um número maior de pacientes, por um tempo prolongado, melhores nutridos e utilizando outras dosagens de terapia imunomoduladora.

Palavras-chave: imunomodulação; câncer gástrico; alimentação

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico apresenta etiologia multifatorial e é caracterizado pela multiplicação de células de forma desordenada, correspondendo a quarta neoplasia mais incidente no mundo e a segunda de maior mortalidade (LEE; CESARIO, 2019; MACHLOWSKA *et al.*, 2020). No Brasil, são esperados para cada ano do triênio 2020-2022 cerca de 13.360 casos novos de câncer de estômago na população masculina e 7.870 na população feminina, correspondendo a um risco equivalente de 12,81 para cada 100 mil homens e 7,34 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

A imunonutrição caracteriza-se pelo uso de suplementos via oral ou enteral que apresentam na composição nutrientes como arginina, ácidos graxos ômega 3, glutamina e nucleotídeos, cuja estratégia é auxiliar no período perioperatório de cirurgias no trato gastrointestinal e contribuir no sistema imunológico e na modulação da resposta inflamatória de pacientes oncológicos (INCA, 2016; SOUSA *et al.*, 2020).

De acordo com os *guidelines* da Aspen (2016), as fórmulas imunomoduladoras atuam no processo de desnutrição, influenciando positivamente em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, como no processo de cicatrização e na redução dos efeitos adversos provocados pelo tratamento do câncer.

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar se a suplementação imunomoduladora pode trazer benefícios ao tratamento de pacientes com neoplasia gástrica.

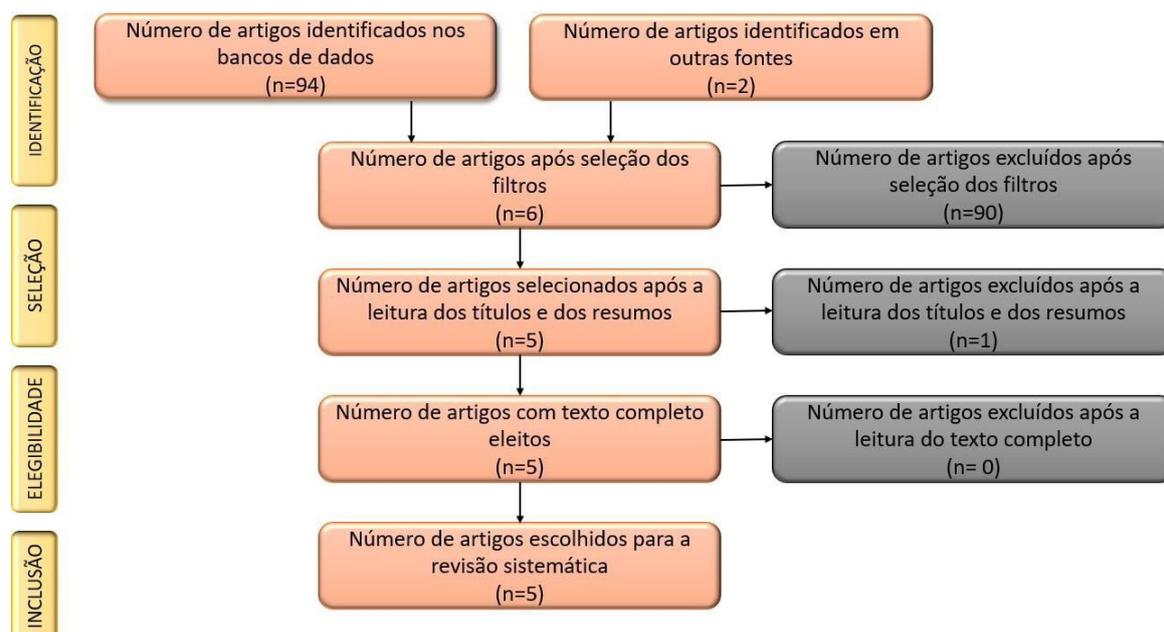
2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, utilizando os descritores de procura: “imunomodulação”, “câncer gástrico” e “alimentação”, incluídos na ferramenta de organização de descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), como também foi incluída a base de dados PubMed, sendo utilizados os termos “*immunomodulation*”, “*stomach neoplasms*” e “*food*”, avaliados na biblioteca MeSH (*Medical Subject Heading Terms*), sendo utilizado o operador booleano AND para cruzamento dos descritores de busca. Além disso, foram realizadas buscas em jornais e revistas nacionais e internacionais que obtivessem dados científicos disponíveis, com o objetivo de ampliar a abrangência de artigos disponíveis para esta revisão.

Como critérios de inclusão durante a filtragem dos estudos, fazia-se necessário que o estudo tivesse sido publicado nos últimos 5 anos e correspondesse a um ensaio clínico randomizado. Após cruzamento dos descritores, foram encontrados 94 estudos, os quais, após aplicação dos filtros de seleção, foram selecionados 4 trabalhos para a leitura dos títulos e resumos. Estes foram lidos posteriormente por

dois revisores independentes, sendo então confrontadas as análises e as divergências foram resolvidas sem a necessidade de um terceiro revisor, sendo selecionados 3 artigos que atenderam aos objetivos do trabalho, conforme consta no fluxograma I, gerado de acordo com a metodologia do PRISMA (MOHER *et al.*, 2009). Ademais, foram eleitos 4 artigos baseados na pesquisa em jornais e revistas nacionais e internacionais que, seguindo os revisores, atendiam ao propósito do trabalho, sendo então incluídos neste estudo para análise.

Os dados foram coletados com base no acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e *outcome* - desfecho) e trazidos para este estudo conforme consta no quadro I.



Fluxograma I – Representação dos critérios de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, adaptados conforme o método PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste artigo foram incluídos três ensaios clínicos randomizados duplo cego e dois ensaios clínicos randomizados abertos que analisaram os efeitos da terapia imunomoduladora no câncer gástrico. Os trabalhos foram publicados em cinco países diferentes, sendo eles: China, Estados Unidos, Polônia, Reino Unido e Taiwan. Três trabalhos analisaram somente pacientes adultos com câncer gástrico submetidos a gastrectomia, enquanto outros dois estudos utilizaram pacientes com outras neoplasias além do câncer gástrico, sendo um deles com participantes com câncer esofagogástrico e pancreatobiliar, e outro que incluiu pacientes submetidos a ressecção esofágica, pancreática, colorretal ou hepática, além da ressecção gástrica.

Um dos estudos intervencionistas com randomização e aberto utilizaram pacientes gástricos

submetidos à ressecção cirúrgica comparou a dieta imunomoduladora complementada com arginina, glutamina e ácidos graxos ômega 3 com uma dieta placebo, composta por uma nutrição padrão, apresentando oligopeptídeos, baixo teor de gordura, isocalórica e sem resíduos, a uma taxa de 10 a 20 mL/hora, com volume aumentado em 20 mL/hora a cada 24 horas, chegando a 90-100 mL/hora no 5º dia, sendo administradas até o 6º dia de pós-operatório (SCISLO *et al.*, 2018). Por outro lado, o outro estudo aberto utilizou a imunonutrição por via oral, instruindo os pacientes a tomar 3 porções por dia, contendo aproximadamente 750 mL/dia, por 5 dias antes da cirurgia, sendo comparados a dieta padrão, utilizando pacientes com ressecção esofágica, gástrica, pancreática, colorretal ou hepática devido a neoplasias do trato gastrointestinal (LEWIS *et al.*, 2018).

O trabalho duplo cego, randomizado e prospectivo, que utilizou pacientes com adenocarcinoma gástrico ou GIST (tumor estromal gastrointestinal) gástrico submetidos a gastrectomia, estabeleceram como grupo de intervenção pacientes que receberam alimentação oral com dieta padrão associada a 400 mL/dia, cerca de 400 kcal/dia) da dieta imunomoduladora por 3 a 5 dias antes da cirurgia. Posteriormente, no 3º dia de pós-operatório, iniciou-se nutrição enteral com glicose a 5% e água com 20 mL/hora através de jejunostomia se adenocarcinoma ou sonda nasogástrica se GIST. Após isso, no 4º dia de pós-operatório, os pacientes receberam dieta semilíquida associada a 400 mL/dia da dieta imunomoduladora, e, do 5ª ao 14º dia ou até a alta hospitalar, receberam 1200 mL/dia da dieta imunomoduladora, sendo comparados com a dieta padrão (MA *et al.*, 2018).

Outro estudo utilizou como estratégia de intervenção a alimentação por via jejunostomia após 4 horas de pós-operatório a uma taxa de 25 mL/hora neste primeiro dia, 50 mL/hora no dia posterior e 75 mL/hora após, com bomba de infusão durante 20 horas/dia por 10 a 15 dias após a cirurgia, sendo comparados a alimentação de controle isocalórica em pacientes adultos submetidos a ressecção em neoplasias esofagogástrica e pancreatobiliar (ADIAMAH *et al.*, 2021). Por outro lado, um ensaio utilizou uma fórmula imunomoduladora enriquecida com arginina, glutamina, ácidos graxos ômega 3 e ômega 6, comparando com fórmula padrão somente com ômega 3 e ômega 6, empregando uma taxa de infusão de 16 mL/hora nas primeiras 24 horas, aumentando gradualmente 40 mL/hora e 50 mL/hora no dia 2, respectivamente, e 56 mL/hora e 70 mL/hora no dia 3. Posteriormente, a alimentação foi continuada com 80 mL/hora e 100 mL/hora no máximo, respectivamente, nos dias 4 e 5 do pós-operatório (LI *et al.*, 2020). No ensaio aberto que comparou a terapia imunomoduladora e a nutrição padrão em pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção cirúrgica evidenciou menor frequência de complicações no grupo de intervenção, entretanto a diferença não foi significativa (26.7% vs. 29.6%; $p=0,744$). No entanto, a taxa de complicações relacionadas ao sistema respiratório, excluindo pneumonia, foi definitivamente

menor no grupo que empregou a terapia imunomoduladora (0% vs. 9,3%; $p=0,044$), como também a taxa de óbitos precoces ($p=0,037$), porém sem melhora significativa da sobrevivência de 6 meses a 1 ano após a cirurgia (SCISLO *et al.*, 2018). Em associação a isso, o estudo que utilizou pacientes com adenocarcinoma gástrico ou GIST gástrica submetidos a gastrectomia eletiva evidenciou que a fórmula imunomoduladora não obteve efeito anti-inflamatório significativo, não sendo observada diferença significativa em infecções (0% vs. 11,8%; $p=0,485$), não infecciosas (11,8% vs. 29,4%; $p=0,398$) ou em todas as complicações (11,8% vs. 35,3%, $p=0,225$) entre o grupo de intervenção e o grupo de controle (MA *et al.*, 2018).

Somando-se a isso, corroborando com o exposto, o estudo que comparou a terapia imunomoduladora por jejunostomia com a dieta padrão em pacientes submetidos à ressecção eletiva para neoplasias esofagogástrica e pancreatobiliar não apresentou diferenças estatísticas na mortalidade em qualquer um dos períodos de tempo analisados ao longo de 20 anos (ADIAMAH *et al.*, 2021). Além disso, no ensaio que comparou a terapia imunomoduladora com a dieta padrão associada ao ômega 3 e ômega 6, mas sem outros imunonutrientes, não foi evidenciada uma diferença significativa relacionada a frequência de sintomas de intolerância, assim como não houve diferenças significativas nas taxas de IL-6 ($p=0,82$) ou de procalcitonina ($p=0,83$) entre grupos de comparação. Entretanto, a concentração de glóbulos brancos no 3º dia de pós-operatório ($p=0,03$) e 5º dia de pós-operatório ($p<0,001$) foi significativamente maior no grupo de intervenção em relação ao grupo placebo, refletindo uma recuperação mais rápida dos glóbulos brancos no grupo que utilizou a imunonutrição, contudo não foi demonstrada que a terapia imunomoduladora proporciona a maior eficácia da função imunológica e anti-inflamatória em pacientes com câncer gástrico (LI *et al.*, 2020).

Por outro lado, o estudo randomizado e aberto que utilizou pacientes com ressecções devido a neoplasias do trato gastrointestinal evidenciou maior taxa de complicações nos pacientes com dieta padrão em comparação a terapia imunomoduladora (52% vs. 31%; $p=0,03$), principalmente as relacionadas a vazamento de anastomose, infecção de ferida operatória, infecção do trato urinário, pneumonia, sepse e morte, sendo a mortalidade duas vezes maior nos pacientes com dieta padrão considerando os 30 dias de pós-operatório. Entretanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados no número de dias passados em unidade de terapia intensiva (UTI) ou hospitalizados (LEWIS *et al.*, 2018).

Quadro I - Estudos incluídos nesta revisão sistemática

UTOR/ ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO
ADIAMAH <i>et al.</i> , 2021	Pacientes adultos submetidos à ressecção eletiva para câncer esofagogástrico e pancreatobiliar	Terapia imunomoduladora por jejunostomia (n=54)	Alimentação de controle isocalórica (n=54)	Não houve diferenças estatisticamente significativas na mortalidade em qualquer um dos períodos de tempo analisados quando os dois grupos foram comparados. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida a longo prazo e pelo 20º ano de seguimento.
LEWIS <i>et al.</i> , 2018	Pacientes com ressecção esofágica, gástrica, pancreática, colorretal ou ressecções hepáticas devido neoplasia do trato gastrointestinal	Imunonutrição (n=48)	Padrão (n=47)	Porcentagem de complicações foi significativamente maior (P = 0,03) no grupo padrão (52%) do que no de imunonutrição (31%). Não houve diferença na incidência de fístula intestinal ou abscesso abdominal. O número de dias no grupo de intervenção do que no grupo padrão (9,4 vs. 9,3 dias, respectivamente). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no número de dias passados na UTI. A morte em 30 dias de pós-operatório foi duas vezes maior para aqueles no grupo controle.
LI <i>et al.</i> , 2020	Pacientes com idade entre 18 e 80 anos com câncer de estômago diagnosticado histologicamente submetidos a gastrectomia total ou subtotal	Imunonutrição enteral (n=60)	Fórmula padrão + ômega 3 e ômega 6 (n=58)	A fórmula imunomoduladora propicia melhora a função imunológica e reduz inflamação após a operação quando comparado com a fórmula padrão. Entretanto, não foi possível demonstrar que ocorre melhora da função imunológica e anti-inflamatória em pacientes com câncer gástrico.
MA <i>et al.</i> , 2018	Pacientes com adenocarcinoma gástrico ou GIST com ≥ 20 anos que foram submetidos a gastrectomia radical subtotal ou total eletiva	Dieta oral padrão + dieta imunomoduladora antes da cirurgia e posteriormente dieta imunomoduladora por nutrição enteral (n=17)	Dieta padrão (n=17)	Em ambos os grupos houve uma redução estatisticamente significativa no IMC, albumina, pré-albumina, colesterol e HDL e um aumento estatisticamente significativo na contagem de leucócitos, IL-6 e PCR foram detectados após o tratamento (todos P < 0,05). Além disso, foi encontrado aumento significativo de TG e redução de LDL no grupo controle e redução significativa de sódio no grupo estudo. Apesar de mais complicações no grupo controle, não foi observada diferença estatisticamente significativa. A fórmula imunomoduladora não teve efeito anti-inflamatório significativo em pacientes submetidos a cirurgia eletiva para câncer gástrico.

SCISLO <i>et al.</i> , 2018	Pacientes com câncer gástrico submetidos a ressecção cirúrgica	Terapia imunomoduladora enteral (n=44)	Placebo (n=54)	Menos complicações no grupo imunomodulador do que no grupo padrão (diferença não significativa estatisticamente), com maior percentual de pacientes sem complicações no grupo imunomodulador. A diferença de óbitos precoces entre os grupos foi estatisticamente significativa, sendo menor no grupo de intervenção, porém não melhorou a sobrevivência de 6 meses a 1 ano.
-----------------------------	--	--	----------------	--

GIST: tumor estromal gastrointestinal; HDL: colesterol de alta densidade (“colesterol bom”); IL-6: interleucina 6; IMC: índice de massa corporal; LDL: colesterol de baixa densidade (“colesterol ruim”); PCR: proteína C reativa; TG: triglicérides; UTI: unidade de terapia intensiva.

4 CONCLUSÃO

A terapia nutricional corresponde importante ferramenta no manejo clínico, terapêutico e de recuperação do paciente oncológico. Entretanto, pode-se concluir, baseado no exposto, que a terapia imunomoduladora no manejo do câncer gástrico necessita de mais evidências para recomendar o seu uso de forma rotineira, pois, embora alguns dos ensaios analisados tenham referido menor taxa de complicações e mortalidade pós-operatória precoce, são necessários novos artigos para avaliar a efetividade da suplementação terapêutica em um número maior de pacientes, por um tempo prolongado, melhores nutridos e utilizando outras dosagens de terapia imunomoduladora.

REFERÊNCIAS

ADIAMAH, A.; ROLLINS, K. E.; KAPELERIS, A.; WELCH, N. T.; IFTIKHAR, S. Y.; ALLISON, S. P.; LOBO, D. N. Postoperative arginine-enriched immune modulating nutrition: Long-term survival results from a randomised clinical trial in patients with oesophagogastric and pancreaticobiliary cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 11, p. 5482-5485, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Consenso nacional de nutrição oncológica**. 2. ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 112 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120 p.

LEE, O. P.; CESARIO, F. C. Relação entre escolhas alimentares e o desenvolvimento de câncer gástrico: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2640- 2656, 2019.

LI, K.; XU, Y.; HU, Y.; LIU, Y.; CHEN, X.; ZHOU, Y. Effect of enteral immunonutrition on immune, inflammatory markers and nutritional status in gastric cancer patients undergoing

gastrectomy: a randomized double-blinded controlled trial. **Journal of Investigative Surgery**, v. 33, n. 10, p. 950-959, 2020.

MA, C.; TSAI, H.; SU, W.; SUN, L.; SHIH, Y.; WANG, J. Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): A prospective, randomized, double-blind study. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 64, n. 3, p. 155, 2018.

MACHLOWSKA, J.; BAJ, J.; SITARZ, M.; MACIEJEWSKI, R.; SITARZ, S. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 1-20, 2020.

MCCLAVE, S. A.; TAYLOR, B. E.; MARTINDALE, R. G.; WARREN, M. M.; JOHSON, D. R.; BRAUNSCHWEIG, C.; MCCARTHY, M. S.; DAVANOSA, E.; RICE, T. W.; CRESCI, G. A.; GERVASIO, J. M.; SACKS, G. S.; ROBERTS, P. R.; COMPHER, C.; SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE; AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). **Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 159- 211, 2016. Disponível em: <<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0148607115621863>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. 1-6, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>>. Acesso em: 24 abr. 2022.

SCISLO, L.; PACH, R.; NOWAK, A.; WALEWSKA, E.; GADEK, M.; BRANDT, P.; PUTO, G.; SZCZEPANIK, A. M.; KULIG, J. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients—Randomized Clinical Trial. **Nutrition and cancer**, v. 70, n. 3, p. 453-459, 2018.

SOUSA, F. C. A.; SILVA, M. F.; SILVA, W. C.; ANDRADE, E. W. O. F.; SILVEIRA, F. D. R.; SANTOS, M. J. S.; SOUSA, K. A. A.; BEZERRA, A. K. F.; MAGALHAES, J. M.; ALBUQUERQUE, K. R. Imunonutrição em pacientes oncológicos: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. 1-17, 2020.