

EFEITO DE IMUNOMODULADORES NO TRATAMENTO DO CÂNCER, UMA REVISÃO DA LITERATURA

Yuri Hyago Sousa de Sá¹; Ramon da Costa Porto²; Faculdade Mauricio de Nassau,
Elijackson Davidson da Silva Nascimento³; Faculdade Integradas de Patos; Orientador (a)
Thayse Fernanda Pereira da Nóbrega

Faculdade Mauricio de Nassau; e-mail: yuridesa7@gmail.com

Resumo: O câncer é uma doença crônica não transmissível (DCNT) é uma doença multifatorial isso quer dizer que podem existir várias causas para o seu desenvolvimento e é caracterizado pelo crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo, dentre os fatores observados que podem causar câncer esta a alimentação inadequada que tem se destacado como uma das principais causas, estima-se que 35% das neoplasias é desencadeada pelo hábito alimentar, já esta bem estabelecido nas ciências médicas os benefícios promovidos pela nutrição ao sistema imunológico, o sistema imune tem papel significativo na recuperação de pacientes com câncer. **Objetivo:** evidenciar a importância terapêutica dos imunomoduladores no tratamento do câncer. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, com 21 publicações que atenderam a todos os critérios de seleção e compõem o presente estudo, conduzida a partir de artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis nas bases de dados pubmed, Scielo, sciencedirect. O período das publicações correspondeu entre 2000 a 2016. Os descritores utilizados foram: "Cancer", "immunomodulators", "Nutrition and cancer", "nutrientes and cancer". **Resultados:** estudos com L-arginina em pacientes adultos com câncer apresentaram possíveis efeitos benéficos pela diminuição do crescimento tumoral do aparecimento de metástase e do aumento do tempo de sobre vida desses pacientes, há sistemas orgânicos que necessitam de glutamina, como sistema imunológico ou intestino, e que podem receber aportes insuficientes de glutamina, o que aumenta as complicações nesses pacientes com depleção grave, os estudos apontam que dietas enriquecidas com glutamina aumentam a permeabilidade intestinal e melhoram o balanço nitrogenado, Senkal et al, 1995 encontraram resultados benéficos em 42 pacientes com a administração de uma dieta enteral suplementada com 13g de Arginina, RNA e ácidos graxos Ômega-3 em pacientes com câncer gastrointestinal no pós-operatório, foi observado nesse mesmo estudo a estimulação da resposta imunológica e a diminuição da produção de citocinas que são importantes mediadores do aparecimento da caquexia IL-1, IL-2, IL-6 e TNF-alfa.

Palavras-chave: Imunonutrientes, Imunomoduladores,
Nutrição e Câncer, glutamina, Arginina.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica não transmissível (DCNT) é uma doença multifatorial isso quer dizer que podem existir várias causas para o seu desenvolvimento e é 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 pessoais ao meio ambiente ou quaisquer fatores externos ao organismo que possa desencadear a doença e as causas internas na maioria das vezes são geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

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, a segunda maior causa de mortes por doença são de pacientes diagnosticados com câncer, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares, segundo o INCA a estimativa para o ano de 2030, será de 21,4 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo e 13,2 milhões de mortes em decorrência do câncer. (INCA, 2014)

O câncer vem se tornando um grande problema para a saúde pública, sugere-se que o aumento de novos casos em todo o mundo seja decorrente das mudanças no estilo de vida da população, com rotinas mais extensas, cansativas e estressantes além do pouco tempo para realizar exercícios físicos e uma boa alimentação, também a exposição constante a fatores de risco para a doença, como por ex: hábitos alimentares, substâncias químicas, tabagismo, alcoolismo, medicamentos, radiação solar, etc... (GARÓFOLO A., ET AL, 2004), Dentre os fatores observados que podem causar câncer está à alimentação inadequada que tem se destacado como uma das principais causas estima-se que 35% das neoplasias são desencadeadas pelo hábito alimentar entre os outros fatores estão listados os maus hábitos de vida como sedentarismo,

tabagismo, obesidade, e exposição a substâncias cancerígenas. (GERRA RM., ET AL, 2005)

Já esta bem estabelecido nas ciências médicas os benefícios promovidos pela nutrição ao sistema imunológico, o sistema imune 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, muitas pesquisas demonstraram que ocorre melhora da função imunológica após a melhora do quadro nutricional, além de ser possível modular as respostas imunológicas através da nutrição, utilizando nutrientes com ação imunomoduladora como a arginina, glutamina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, com o intuito da melhora também de efeitos colaterais do tratamento (quimioterapia e radioterapia). (NOVAES MRC., ET AL, 2005)

Diante da grande preocupação em relação à incidência de novos casos de câncer em todo o mundo, e a influência da imunonutrição no estado nutricional e no tratamento do câncer, esta pesquisa tem como objetivo evidenciar a importância terapêutica dos imunomoduladores no tratamento do câncer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com 21 publicações que atenderam a todos os critérios de seleção e compõem o presente estudo, conduzida a partir de artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis nas bases de dados pubmed, Scielo, sciencedirect. O período das publicações correspondeu entre 2000 a 2016. Os descritores utilizados foram: "Cancer", "immunomodulators", "Nutrition and cancer", "nutrientes and cancer", e seus respectivos nomes em português. Como critério de inclusão, foram selecionadas publicações originais e revisões de literatura que disponibilizavam o trabalho na íntegra; estudos que abordavam o uso de imunonutrientes no tratamento do câncer. Foram excluídas as publicações que não apresentavam o trabalho completo e que não mostraram associação de nutrição, nutrientes no tratamento do câncer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Definição de Imunonutrição é dita uma forma de alimentação artificial com o objetivo de modular respostas imunológicas de um organismo contra agentes estranhos pela renovação celular, Isso envolve aminoácidos específicos como a glutamina, arginina, fibras e ômega-3, porem apesar de existirem muitos trabalhos científicos sobre os benefícios da glutamina ainda não há consenso no meio científico ao seu respeito sobre os reais benefícios na terapia nutricional enteral. (HALLY J., ET AL, 2002)

A glutamina é definida como um aminoácido não-essencial ou seja um aminoácido que em condições normais o organismo tem a capacidade de sintetizar em quantidades adequadas, porem 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, 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 (TJADER I., ET AL, 2007) há sistemas orgânicos que necessitam de glutamina, como sistema imunológico ou intestino, e que podem receber aportes insuficientes de glutamina, o que aumenta as complicações nesses pacientes com depleção grave, os estudos apontam que dietas enriquecidas com glutamina aumentam a permeabilidade intestinal e melhoram o balanço nitrogenado. (ALBERTINI SM., ET AL, 2001)

A L-arginina é um aminoácido condicionalmente essencial para humanos, pois, em determinadas condições metabólicas, como, estresse, depleção nutricional grave, condição patológica deixa de ser sintetizado pelo organismo em quantidade suficiente para suprir suas necessidades fisiológicas (VISSERS YL., ET AL, 2003) os estudos com L-arginina em pacientes adultos com câncer apresentaram possíveis efeitos benéficos pela diminuição do crescimento tumoral do aparecimento de metástase e do aumento do tempo de sobre vida desses pacientes, porem existem estudos ainda inconclusivos a respeito da sua eficácia contra o câncer e em um estudo randomizado com 220 pacientes enfermos, onde foi avaliada uma dieta enteral hiperproteica

suplementada com L-arginina, fibra e antioxidantes foi verificado que teve maiores efeitos benéficos em comparação com uma dieta hiperproteica padrão. (NOVAES MRCG., ET AL, 2003)

Em um estudo que avaliou 42 pacientes com a administração de uma dieta enteral suplementada com 13g de Arginina, RNA e ácidos graxos Ômega-3 em pacientes com câncer gastrointestinal no pós-operatório, foi observado nesse mesmo estudo a estimulação da resposta imunológica e a diminuição da produção de citocinas que são importantes mediadores do aparecimento da caquexia IL-1, IL-2, IL-6 e TNF-alfa. (TISDALE MJ., ET AL, 2001)

Um consenso publicado estabeleceu que a dieta imunomoduladora (aquela que possui em sua composição glutamina, arginina, cisteína, glicina, ácidos graxos ômega-3, ácidos graxos de cadeia curta, vitamina A, vitamina E, vitamina C, selênio, zinco, nucleotídeos e nucleosídeos) deve ser iniciada, quando possível, antes do trauma cirúrgico, como já foi mencionado existem relatos sobre pacientes alimentados com dieta imunomoduladora no período pré-operatório ou pós operatório que são realmente beneficiados, A meta-análise realizada por (WAITZBERG., ET AL, 2006) aponta resultados favoráveis em relação a complicações infecciosas e permanência hospitalar. A Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION – ASPEN) aponta com nível de evidência ao uso de fórmula imunomoduladoras no pré-operatório de cirurgias abdominais. (ASPEN BOARD OF DIRECTORS PRACTICE GUIDELINES., 2002) outras evidências epidemiológicas relacionam o consumo de óleo de peixe (rico em ácidos graxos ômega-3 DHA e EPA) com baixa incidência de vários tipos de câncer, papel anticancerígeno dos ácidos graxos ômega-3 também foi substanciado por estudos dietéticos em diferentes tipos celulares. (SLAVIERO KA., ET AL, 2003)

Vários mecanismos podem explicar os potenciais efeitos preventivos dos níveis séricos elevados da relação EPA: AA contra a carcinogênese e a proliferação do câncer, resultados anteriores expandiram o conceito de que a inflamação é um componente crítico da incidência e progressão do câncer. (COUSSENS LM., ET AL, 2002) O EPA apresenta um

papel importante em suprimir as respostas inflamatórias, (WALL R., ET AL, 2010)

EPA dá origem a uma família diferente de mediadores de eicosanóides, incluindo a prostaglandina de série 3 e o Leucotrieno B₅, que são considerados menos inflamatórios do que os eicosanóides derivados do Acido Araquidônico. (BAGGA D., ET AL, 2003), Além disso, os próprios Eicosanóides derivados do Acido Araquidônico promovem o crescimento e a progressão de células cancerosas por vários processos biológicos, incluindo atividade carcinogênica. (MONJAZEB AM., ET AL, 2006) Enquanto o EPA exerce outros efeitos anticarcinogênicos através da redução a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, um incremento da sensibilidade à insulina, (BISTRIAN BR., ET AL, 2003) o que sugere a hipótese de que o equilíbrio entre EPA e AA é importante para regular a produção de mediadores e subsequente carcinogêneas e proliferação de câncer, além disso, o EPA pode ser importante para o desenvolvimento do câncer, porque o EPA, mas não o Acido Araquidônico, tendeu a estar associado ao risco de câncer.

Inúmeros trabalhos científicos abordam as fibras dietéticas como um fator de prevenção de vários tipos de canceres e têm chamado atenção por reduzir o risco de câncer de mama. (WILLETT WC., ET AL, 2001) sugerindo que um aumento do consumo de fibras, ou seja, frutas, vegetais e grãos integrais, podem reduzir o risco deste tipo de câncer. (PRENTICE LR., ET AL, 2000)

CONCLUSÃO

A terapia imunomoduladora com nutrientes específicos como Ácidos graxos Ômega-3, Glutamina, Arginina se mostrou eficaz em diversos tipos de canceres, diminuindo a progressão do tumor, melhorando o tempo de sobrevida dos pacientes, promovendo bem está físico e psicológico, além de regular funções orgânicas, o que sugere que a terapia pós-operatório se torna mais evidente em efeitos benéficos em relação ao seu uso no pré-operatório, os pacientes que tiveram como tratamento a imunonutrição apresentaram um quadro nutricional melhor, menor quadro de desnutrição, melhores respostas imunológicas, e que com base nos trabalhos revisados podem supor que para o tratamento com imunomoduladores é necessário utiliza-los de

maneira simultânea já que aparentemente utilizados de forma individual não apresentarem benefícios significativos em estudos que evidenciaram seu so individual.

REFERENCIAS

1. Albertini SM, Ruiz M A. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia 2001; 23(1): 41-7.
2. Aspen Board of Directors Practice Guidelines. JPEN. 26:82Sa83Sa, 2002.
3. Bagga D., Wang L., R. Farias-Eisner, Glaspy JA, Reddy ST Efeitos diferenciais da prostagandina derivados de ácidos graxos poliinsufaturados ômega-6 e ômega-3 na expressão de COX-2 e secreção de IL-6. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100 : 1751–1756.
4. Bistrrian BR. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism: Jonathan Rhoads lecture. JPEN. 2003; 27(3):168
5. Coussens LM, Werb Z. Inflamação e câncer. Natureza. 2002; 420 : 860-867.
6. 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.
7. 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.
8. Hallay J, Kovács G, Kiss Sz S, Farkas M, Lakos G, SipkaS, Bodolay E, Sápý 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. Ministério da Saúde (Brasil): Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. 2014.
10. 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.
11. Monjaze AM, KP Alto, Connoy A., Hart LS, Koumenis C., Chilton FH Expressão gênica induzida por ácido araquidônico em células de câncer de cólon. *Carcinogênese*. 2006; 27 : 1950-1960.
12. Novaes MRC, Pantaleão CM. Arginina: Bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. *RevCiênc Méd*. 2005; 14(1): 65-75.
13. NOVAES MRCG, Lima LAM, Souza MV. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com L-arginina a 6% em tumores experimentais. *Ver Metab Nutri*. 2003 7(2):52-6
14. Prentice LR. Future possibilities in the prevention of breast cancer fat and fiber and breast cancer research. *Breast Cancer Res*. 2000;2(4):268-76.
15. TJADER, I.; BERG, A.; WERNERMAM, J. Exogenous glutamine - compensating a shortage? *Crit Care Med*; 35 (9): S553-S6, 2007.

16. Vissers YL, Dejong CH, Van der Hulst RR, Deutz NE, Luiking YC, Fearon KC, et al. Plasma arginine concentrations are decreased in gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.* 2003;22 Suppl 1:67s.
17. SLAVIERO KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognized source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2003; 4(4):224-32.
18. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition.* 2001; 17:438-42
19. Wall R., Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Ácido graxo de peixe: o potencial antiinflamatório dos ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa. *Nutr Rev.* 2010; 68 : 280–289.
20. Willett WC. Diet and breast cancer. *J Intern Med.* 2001;249:395-411
21. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD et al. Postsurgical Infections are reduced with specialized nutrition support. *World J. Surg.* 2006; 30:1-13