

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**  
**FACULDADE DE NUTRIÇÃO**  
**MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

**IMUNONUTRIÇÃO EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO:  
EFEITOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS**

**MARÍLIA DE MELO FREIRE LYRA**

**MACEIÓ-2020**

**MARÍLIA DE MELO FREIRE LYRA**

**IMUNONUTRIÇÃO EM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO: EFEITOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Nutrição da  
Universidade Federal de Alagoas  
como requisito à obtenção do título  
de Mestre em Nutrição.

Orientador (a): **Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Glaucivane da Silva Guedes**

Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

Co-orientador: **Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno**

Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas

**MACEIÓ-2020**

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de**  
**Alagoas Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 –  
1767

- L992i Lyra, Marília de Melo Freire.  
Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais / Marília de Melo Freire Lyra. – Maceió, 2020.  
113 f.
- Orientadora: Glaucevane da Silva Guedes.  
Co-orientador: Nassib Bezerra Bueno.  
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2020.
- Bibliografia: f. 77-94.  
Apêndice: f. 96-99.  
Anexo: f. 101-113.
1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Imunomodulação. 3. Glutamina. 4. Arginina. 5. Ácidos graxos ômega-3. 6. Quimiorradioterapia. I. Título.

CDU: 612.39:616-006:611.91/93



**MESTRADO EM NUTRIÇÃO**  
**FACULDADE DE NUTRIÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões  
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins  
Maceió-AL 57072-970  
Fone/fax: 82 3214-1160

---

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE  
DISSERTAÇÃO**

**“IMUNONUTRIÇÃO EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO:  
EFEITOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS”**

por

***Marília de Melo Freire Lyra***

A Banca Examinadora, reunida aos 02 dias do mês de julho do ano de  
2020 considera a candidata **APROVADA**.

*Glaucevane da Silva Guedes*

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Glaucevane da Silva Guedes  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Orientador)

*Fabiana Andrea Moura*

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Andrea Moura  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Examinadora interna)

*Patrícia Brazil Pereira Coelho*

---

Dr<sup>a</sup>. Patrícia Brazil Pereira Coelho  
Unidade de Nutrição Clínica  
Hospital Universitário Professor Alberto Antunes  
(Examinadora externa)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por mais essa conquista.

Agradeço à minha família que fez o possível para que eu pudesse concluir mais essa etapa.

Agradeço a todo corpo da FANUT em especial a professora Glaucevane Guedes e ao professor Nassib Bueno pela excelente orientação desse trabalho e pelo exemplo de profissionalismo.

Agradeço à nutricionista Junia Meira pela parceria e acolhimento.

Agradeço às alunas Kariny Sobral e Catarina Mendoza pela contribuição e dedicação em nosso projeto anterior.

Agradeço aos meus amigos e colegas de turma que tornaram todo o processo mais leve.

Agradeço à FAPEAL pela concessão da bolsa.

Agradeço às bancas de qualificação e defesa pelas importantes contribuições a esse projeto.

Por fim, agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para que essa defesa fosse possível.

## RESUMO

O termo câncer de cabeça e pescoço (CCP) refere-se a um conjunto de neoplasias que podem se apresentar na cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide e glândulas salivares que incluem uma variedade de tumores histopatológicos. Entre as opções de tratamento existem a cirurgia, radiação e/ou quimioterapia, sendo a cirurgia a principal opção de tratamento. Porém, dependendo da localização e estadiamento da doença, a ressecção cirúrgica pode comprometer funções importantes, assim radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas. Contudo, assim como na cirurgia, estes tratamentos também estão associados a efeitos adversos importantes, que favorecem o surgimento da desnutrição. Pacientes desnutridos apresentam pior prognóstico e deficiência na função imune. Por sua vez, a função imune vem ganhando um papel significativo no câncer, dando origem a um campo de pesquisas, que inclui o estudo de nutrientes específicos, capazes de modular as ações do sistema imunológico e influenciar resultado clínico, conhecido como imunonutrição. Imunonutrientes como glutamina, arginina e ômega 3 tem recebido grande enfoque em pacientes cirúrgicos estando relacionados a um menor número de complicações pós-operatórias, aumento de sobrevida e recuperação do peso. Entretanto, estudos durante a quimiorradioterapia ainda são limitados nessa população. Visando contribuir com a discussão do problema, esta dissertação está dividida em dois tópicos: uma revisão da literatura, tratando dos principais pontos relacionados ao CCP, ao papel do sistema imune no câncer e aspectos relacionados a imunonutrição, com enfoque nos imunonutrientes arginina, glutamina e ômega 3. O segundo tópico refere-se a uma metanálise que avaliou os efeitos da suplementação de glutamina, arginina e

ômega 3 na tolerância ao tratamento, estado nutricional e função imune no CCP durante a quimiorradioterapia. Foi evidenciado que a glutamina pode atuar na gravidade da mucosite durante a quimiorradioterapia e que o ômega 3 pode ser promissor na melhora do estado nutricional. No entanto, os resultados para função imune foram limitados. Esses resultados devem ser interpretados com cuidado dadas as diferenças entre os tipos de suplementação ofertada e a falta de rigor metodológico em parcela importante dos estudos. Investigações focadas em elucidar a contribuição de cada imunonutriente durante a quimiorradioterapia merecem ser aprofundadas.

**Palavras-chave:** Neoplasias de Cabeça e Pescoço, Imunomodulação, Glutamina, Arginina, Ácidos Graxos Ômega 3, Quimiorradioterapia.

## **ABSTRACT**

The expression head and neck cancer (HNC) refers to a group of neoplasms that may be present in the oral cavity, pharynx, larynx, nasal cavity, paranasal sinuses, thyroid and salivary glands that include a variety of histopathological tumors. Among the treatment options, there are surgery, radiation and / or chemotherapy, with surgery being the main one. However, depending on the tumor site and the disease stage, surgical resection can compromise important functions; thus, radiotherapy and chemotherapy appear as alternatives in the treatment. Malnourished patients have a worse prognosis and impaired immune function. Regarding the immune function, it has gained a significant role in cancer and this importance has given rise to a research field, which included the study of specific nutrients, capable of modulating the actions of the immune system and of influencing clinical outcome, known as immunonutrition. The triad glutamine, arginine and omega 3 has received a great focus in surgical patients, being related to a lower number of postoperative complications, increased survival, and body weight recovery. However, studies during chemoradiotherapy are still limited in this population. In order to contribute to the problem discussion, this dissertation is divided into two topics: The first one is a literature review, addressing the main points related to the HNC, the role of the immune system in cancer and aspects related to immunonutrition, focusing on the immunonutrients arginine, glutamine and omega 3. The second topic refers to a systematic review with meta-analysis that assessed the effects of glutamine, arginine and omega 3 supplementation on treatment tolerance, nutritional status and immune function in HNC during chemoradiotherapy. It was shown that glutamine can act on the severity of mucositis during chemoradiotherapy and that



omega 3 can be promising in recovering nutritional status. However, results for immune function were limited. These results must be interpreted with care, given the differences between the supplementation regimen and the lack of methodological rigor in an important portion of the studies. Investigations focused on elucidating the contribution of each immunonutrient during chemoradiotherapy deserve further investigation.

**Keywords:** Head and Neck Neoplasm; Immunomodulation; Glutamine; Arginine; Fatty Acids, Omega-3; Chemoradiotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

Página

### Artigo de resultados

Figura 1	Fluxograma de seleção dos artigos.....	49
Figura 2	Metanálise da suplementação com glutamina na gravidade da mucosite.....	58
Figura 3	(A) Metanálise da suplementação de ômega 3 na perda de peso (B) Metanálise da suplementação de ômega 3 na força de prensão palmar.....	60

## LISTA DE QUADROS

### Revisão de literatura

Quadro 1	Alterações metabólicas mais comuns presentes na caquexia.....	26
----------	---	----

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo de resultados**

Tabela 1	Características populacionais dos estudos.....	50
Tabela 2	Síntese dos resultados ordenados de acordo com o tipo de suplementação.....	51
Tabela 3	Risco de viés dos estudos incluídos.....	56
Tabela 4	Análise do perfil de evidência baseado no sistema GRADE.....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AG**-Ácido graxo;
- ALA**- Ácido  $\alpha$ -linolênico;
- ARA**- Ácido araquidônico;
- ASG**- Avaliação subjetiva global;
- CB**- Circunferência do braço;
- CCP**- Câncer de cabeça e pescoço;
- CIR**- Cirurgia;
- CoQ10**- Coenzima Q10;
- D**- Dia;
- DHA**- Ácido docosahexaenóico;
- EPA**- Ácido eicosapentaenóico;
- ERAS**- *Enhanced recovery after surgery*;
- ESPEN**- *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*;
- EV**- Endovenosa;
- F**- Feminino;
- FPP**- Força de preensão palmar;
- GABA**- Ácido  $\gamma$ -aminobutírico;
- GALT**- Tecido linfoide associado a mucosa;
- GC**- Grupo controle;
- GI**- Grupo intervenção;
- GLA**- Ácido gama-linolênico;
- GRADE**- *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*;
- HNC**- *Head and Neck câncer*;
- HMB**-  $\beta$ -hidroximetilbutirato;
- IFN- $\gamma$** - Interferon-gama;
- IL-10**- Interleucina-10;
- IL-1 $\beta$** - Interleucina-1-beta;
- IL-6**- Interleucina-6;
- IMC**- Índice de massa corporal;
- M**- Masculino;
- MHC**- *Major Histocompatibility Complex*;

**MLG-** Massa livre de gordura;

**NE-** Nutrição enteral;

**NF-Kb-** Fator nuclear kappa B;

**NRI-** *Nutritional Risk Index*;

**NRS-** *Nutritional Risk Screening*;

**OMS-** Organização Mundial da Saúde;

**PCT-** Proteína de choque térmico;

**PIF-** Fator indutor de proteólise;

**PRISMA-** *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement*;

**QT-** quimioterapia;

**QT/RxT-** quimiorradioterapia;

**RxT-** Radioterapia;

**SDA-** Ácido estearidônico;

**SEM-** Semanas;

**TNF- $\alpha$ -** Fator de necrose tumoral alfa;

**VO-** Via oral.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
<b>3 ARTIGO DE RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>74</b>
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>76</b>
<b>6 APÊNDICES.....</b>	<b>95</b>
<b>7 ANEXOS.....</b>	<b>100</b>

**1 INTRODUÇÃO GERAL**



A redefinição dos padrões de vida a partir da uniformização das condições de trabalho, mudanças nos padrões de alimentação e de consumo desencadeada pelo processo global de industrialização, teve reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações. Somado a isso, o prolongamento da expectativa de vida com o envelhecimento populacional vem promovendo um aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, entre as quais destaca-se o câncer, uma enfermidade caracterizada pelo crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos e órgãos adjacentes e/ou espalhar-se para outras regiões do corpo (BRASIL, 2013; FACINA, 2014).

Atualmente o câncer é considerado um problema de saúde pública, com uma estimativa para o ano de 2025 de 20 milhões de novos casos no mundo (FORMAN et al., 2014). Entre os diferentes tipos, destaca-se o de cabeça e pescoço (CCP), um conjunto de neoplasias que podem se apresentar na cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide e glândulas salivares que incluem uma variedade de tumores histopatológicos (POON; STENSON, 2015).

Em relação ao tratamento do CCP, a escolha da cirurgia, radiação e/ou quimioterapia dependem da ressecabilidade, localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação dos órgãos, sendo a cirurgia a principal opção de tratamento para doença primária, secundária e recorrente. No entanto, a depender da localização e estadiamento da doença, a ressecção cirúrgica pode comprometer funções importantes, como deglutição, fonação, mastigação e respiração. Assim, radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os tumores de difícil ressecção.

Porém estes tratamentos também estão associados a efeitos adversos importantes como mucosite, xerostomia, trismo, doenças dentárias e anosmia que podem cursar com quadros severos de disfagia, odinofagia, favorecendo a desnutrição (BOEHM et al., 2010; GALBIATTI et al., 2013; TAKARA et al., 2012). Pacientes desnutridos ou caquéticos tendem a apresentar menor resposta ao tratamento, maior número de complicações pós-operatórias, maior taxa de mortalidade, perda de funcionalidade, depressão, menor escore de qualidade de vida, pior prognóstico e deficiência na função imune (BIANCHINI et al., 2012; TALWAR et al., 2016).

Sobre a função imune, ela tem ganhado um papel significativo no câncer

uma vez que o sistema imunológico é crucial na luta contra a doença. Essa importância deu origem a um campo emergente de pesquisas na área de oncologia, que incluíram o estudo de nutrientes específicos e sua capacidade de modular as ações do sistema através da melhora do status imunológico, da resposta imune adquirida e do prognóstico dos pacientes, fazendo surgir assim a imunonutrição (MESSERSCHMIDT et al., 2017; PRIETO et al., 2017; RAVAL et al., 2014).

Em termos conceituais, a imunonutrição pode ser definida como a modulação da resposta inflamatória, de atividades do sistema imunológico ou as consequências da sua ativação por nutrientes ou compostos alimentares (GRIMBLE, 2001; HEYS et al., 1996). Esse termo é sinônimo da palavra farmaconutrição em reconhecimento a suas propriedades terapêuticas quando comparadas com o suporte convencional normal, sendo necessárias formulações com quantidades superiores às ingeridas na dieta habitual para obtenção dessas propriedades (DUPERTUIS et al., 2009; MOCELLIN, 2018).

A respeito das formulações imunomoduladoras, diferentes fórmulas foram desenvolvidas nas últimas décadas (DUPERTUIS et al., 2009). Muitas destas contêm em sua composição nutrientes considerados condicionalmente essenciais em situações fisiológicas, mas que, em condições de doença grave, tornam-se essenciais, por serem mais requeridos. A arginina, por exemplo, desempenha uma variedade de papéis no metabolismo celular, como precursora do óxido nítrico e atuando como um secretagogo do hormônio do crescimento, prolactina e insulina e promovendo a imunização celular (LIND, 2004; NIEVES; LANGKAMP-HENKEN, 2002). A glutamina, por sua vez, fornece o combustível para células de proliferação rápida, como enterócitos, fibroblastos, linfócitos e macrófagos e possui um efeito antioxidante (CETINBAS; YELKEN; GULBAS, 2010; DUGGAN; GANNON; WALKER, 2002). Por fim, os AG  $\omega$ -3 possuem atividades importantes no processo inflamatório, influenciando tanto citocinas pró-inflamatórias como anti-inflamatórias, com resultado favorável para o paciente (MARTIN; STAPLETON, 2010).

Com referência a esses imunonutrientes, os mesmos têm sido utilizados em diversos estudos no câncer principalmente no contexto cirúrgico, em virtude do complexo estresse inflamatório, imunológico e oxidativo observado no período pós-operatório (CALDER, 2007; KREYMANN, 2008). Em pacientes com CCP submetidos a cirurgia, a imunonutrição está associada a um menor número de

complicações pós-cirúrgicas, aumento de sobrevida, redução da recorrência do tumor, recuperação do peso e melhora no perfil de proteínas séricas (BUIJS et al., 2010; FELEKIS et al., 2010; IZAOLA et al., 2010; ROWAN et al., 2016).

Em pacientes oncológicos cirúrgicos, o uso desses nutrientes está convencionalizado, sendo recomendada a suplementação de arginina, nucleotídeos e ômega 3 em cirurgias de grande porte do trato digestório e no CCP durante o período pré e pós-operatório; entretanto, os estudos durante o período de quimio/radioterapia são limitados (CHITAPANARUX et al., 2019; INCA, 2016; WEIMANN et al., 2017).

No tocante à quimioterapia e à radioterapia, sabe-se que assim como a cirurgia, elas estão associadas a um importante estresse que influencia a resposta imunológica. Assim, ao se ponderar as evidências dos benefícios da imunonutrição dentro do contexto cirúrgico e a importância da função imune na resposta contra o câncer, existe um indicativo de que a imunonutrição pode influenciar os resultados também nesse grupo de pacientes (PRIETO et al., 2017).

Nesse contexto, reconhecendo a capacidade de alguns nutrientes em modular as ações do sistema imunológico e, assim, influenciar o resultado clínico e considerando os efeitos deletérios do CCP e da terapia antineoplásica, a imunonutrição surge como uma alternativa para minimizar as repercussões negativas do tratamento nesse grupo (HEYS et al., 1996; INCA, 2016; WU et al., 2019).

Logo, considerando a ausência de uma revisão que aborde o uso da imunonutrição durante a quimio/radioterapia no CCP e considerando os efeitos adversos do tratamento e da doença, uma revisão sistemática a respeito do tema torna-se pertinente.



## 2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

### 2.1.1 Definição, epidemiologia, etiologia, fatores de risco e sintomatologia

O CCP é um termo coletivo definido por bases anatômico-topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Compreende um conjunto de neoplasias que podem apresentar-se na cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide e glândulas salivares que incluem uma variedade de tumores histopatológicos (POON; STENSON, 2015). Sendo o tipo histológico mais comum o carcinoma espinocelular, correspondendo a mais de 90% dos casos. As histologias menos comuns incluem, carcinoma verrucoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico e carcinomas mucoepidermóides (DEDIVITIS et al., 2004; POON; STENSON, 2015).

Essa enfermidade é responsável por aproximadamente 900.000 casos anualmente no mundo (BRAY et al., 2018), sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino em uma proporção de 2:1 a 4:1 (BRAY et al., 2013; FITZMAURICE et al., 2017; LAMBERT et al., 2011). Normalmente atinge adultos por volta dos 50 anos de idade e também idosos, na faixa etária dos 60 aos 70 anos (CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006; DEMATHE et al., 2011), acometendo com maior frequência negros e asiáticos (VILAR; MARTINS, 2012). As localizações mais prevalentes são cavidade oral, laringe e faringe (GALBIATTI et al., 2013).

Em países desenvolvidos, como Estados Unidos onde o diagnóstico é feito mais cedo a doença representa 3% dos tumores malignos com 63.000 casos por ano, onde 20,63% desses pacientes vem a óbito (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016). De maneira geral a expectativa de vida em cinco anos é de cerca de 50% quando metástases linfonodais estão presentes (TACHEZY et al., 2017). No Brasil, a incidência do CCP é a maior de todos os países da América do Sul e projeta-se que ocorram cerca de 22.840 casos de cavidade oral e laringe para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2019; QUINTERO et al., 2013).

Em Alagoas, a estimativa para câncer de cavidade oral em 2020 é de 190 casos a cada 100.000 habitantes, sendo cerca de 120 casos para homens e de 70 casos para as mulheres; já para o câncer de laringe espera-se 80 casos a cada 100.000 habitantes, sendo a estimativa para homens de cerca de 70 indivíduos.

Em Maceió, as estimativas apontam 60 e 40 casos a cada 100.000 habitantes para o câncer de cavidade oral e laringe, respectivamente (INCA, 2019).

No que diz respeito aos aspectos etiológicos, pode-se dizer que o CCP tem etiologia multifatorial visto que seu desenvolvimento depende da interação de fatores de risco ambientais e genéticos. Entre os fatores ambientais destacam-se principalmente tabagismo e alcoolismo, que elevam de forma considerável a chance de desenvolvimento da doença, sendo o risco aumentado em até 25 vezes com o tabagismo e em 6 vezes com o consumo de álcool. O tabagismo é o principal fator associado ao desenvolvimento de CCP, presente na história prévia de cerca 90% dos pacientes. A presença de ambos os fatores aumenta o risco para até 15 vezes de todas as formas de tumores, quando comparados a uma pessoa sem esses hábitos (STENSON, 2019; VILAR; MARTINS, 2012; WYSS et al., 2013).

Em adição a esses fatores de risco pode-se citar: as infecções virais (Epstein-Barr, papillomavírus, herpes simplex, hepatite C) principalmente no câncer de laringe e rinofaringe, a imunodeficiência, a radiação tanto ionizante quanto solar e a exposição ocupacional a substâncias tóxicas presentes em refinarias de níquel, marcenarias, fábricas de artigos de couro, dentre outros (DIETZ et al., 2004; STENSON, 2019). Além disso, mastigação da noz de betel, amplamente difundida em algumas regiões da Ásia, higiene oral deficiente, uso prolongado de enxaguantes bucais com álcool e fatores dietéticos como elevado consumo de nitrito, carência de vitamina A e baixo consumo de frutas, legumes e verduras também estão associados ao surgimento da doença (BOFFETTA et al., 2016; FARROW et al., 2018; FREEDMAN et al., 2008; GUHA et al., 2014). Fatores hereditários, por sua vez, incluem principalmente polimorfismos genéticos (LACKO et al., 2014; STENSON, 2019; VILAR; MARTINS, 2012).

Com referência à sintomatologia no CCP pode apresentar-se variada, dependendo do local do tumor. Os carcinomas laríngeos, manifestam-se precocemente devido ao sintoma mais comum que é a rouquidão. Em contrapartida, nos tumores da nasofaringe e nos carcinomas da rinofaringe tendem a surgir tardiamente, assim como nos de base da língua, de laringe supraglótica, no seio piriforme e paranasais. Os sintomas mais comuns do CCP incluem: tumefação palpável ou úlcera que não cicatriza na cavidade oral, disfagia ou odinofagia, otalgia, rouquidão persistente (laringe), epistaxe, entre outros (POON;

STENSON, 2015; VILAR; MARTINS, 2012).

### **2.1.2 Tratamento e efeitos adversos**

As modalidades de tratamento no CCP incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia alvo que podem ser utilizadas de forma isolada ou concomitante. Ao diagnóstico, apenas 40% apresentam estágio I ou II e podem ser tratados com uma única modalidade de tratamento (cirurgia ou radioterapia), os 60% restantes tem a doença localmente avançada ou recorrente ou metástica e devem ser tratatados com terapias combinadas (CROWDER et al., 2018; RAJENDRA et al., 2020).

#### *2.1.2.1 Cirurgia*

A cirurgia é a principal opção de tratamento para doença primária, secundária e recorrente. A escolha da cirurgia, em detrimento da radiação e/ou quimioterapia dependem de diversos fatores como ressecabilidade, localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação dos órgãos (BOEHM et al., 2010; NCCN, 2019).

O objetivo primário da cirurgia de cabeça e pescoço é a obtenção de margens negativas, já que margens cirúrgicas positivas são associadas a redução da sobrevida (SESSIONS et al., 2000). Entretanto, a infiltração tumoral de estruturas vitais como artéria carótida ou fâscias pré-vertebrais pode tornar essa meta inviável. A depender do estadiamento da doença, da localização do tumor e das estruturas comprometidas, a ressecção cirúrgica pode levar a disfunções importantes, podendo impactar a deglutição, fonação, mastigação e respiração e afetar adversamente a vida dos pacientes. Assim, a radioterapia e a quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes que possuem tumores de difícil ressecção (GALBIATTI et al., 2013; HAQUE et al., 2006).

#### *2.1.2.2. Radioterapia*

A radioterapia é uma modalidade terapêutica que utiliza as radiações

ionizantes com o objetivo de atingir células malignas, impedindo a sua multiplicação e/ou determinando a morte celular, podendo ser utilizada com a finalidade curativa ou paliativa. Em ambos os casos, está associada a efeitos adversos importantes por conta da localização da doença (MINISTÉRIO, 2002; SAWADA et al., 2006).

Do ponto de vista anatômico, a região da cabeça e do pescoço é uma área complexa composta por diversas estruturas como pele, revestimento mucoso, tecidos subcutâneos, tecido glandular, dentes, ossos e cartilagem que respondem de maneiras diferentes à radiação. Nesses tecidos a radioterapia pode promover injúrias agudas como: mucosite, diminuição do paladar, radiodermatite (SAWADA et al., 2006). Todos esses sintomas podem cursar com quadros severos de disfagia e odinofagia; todavia, a mucosite é a reação aguda mais debilitante que surge durante o tratamento, atingindo de 25 a 50% dos pacientes com os graus mais severos a depender da intensidade da radiação (FU et al., 2000; GALBIATTI et al., 2013; LEE et al., 1995; TAKARA et al., 2012). O mecanismo de surgimento da mucosite baseia-se no fato de que a mucosa oral apresenta alta atividade mitótica e alto *turnover* celular. Tecidos com estas características respondem prontamente à radiação; desta forma, a mucosa é rapidamente afetada (CURRA, 2016).

Além das injúrias agudas, a radioterapia também pode promover efeitos adversos tardios, que podem ocorrer meses ou anos após a radiação como: ulcerações na mucosa, lesões vasculares, atrofia de tecidos, fibrose, necrose de tecidos moles, doença periodontal, diminuição do fluxo de saliva, osteonecrose e condriocrose. E dependendo da dose de radiação, podem surgir injúrias permanentes, como a xerostomia pós radiação, visto que danificam o parênquima das glândulas salivares, causando fibrose e diminuição da secreção salivar (JHAN et al., 2008; SAWADA et al., 2006).

### 2.1.2.3. Quimioterapia

A quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, é chamada de quimioterapia antineoplásica (TRAVAGLINI, 2003).

Pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia e



classificada de acordo com as suas finalidades em: (1) Curativa, que tem por objetivo a eliminação completa do tumor; (2) Adjuvante, que segue a cirurgia curativa, tendo o objetivo de destruir células residuais locais ou circulantes; (3) Neoadjuvante ou prévia, realizada antes do tratamento cirúrgico sendo indicada para redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia; (4) Paliativa, utilizada para melhorar a qualidade e a sobrevida do paciente (CRISANTO, 2012).

Diferentemente da cirurgia e da radioterapia, a quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico e por conta disso apresenta toxicidade elevada também a células não malignas. Os efeitos adversos, assim como na radioterapia, podem ser divididos em: agudos, que se iniciam minutos após a administração dos agentes antineoplásicos podendo persistir por dias; e tardios, que aparecem semanas após a infusão. Sendo frequentes a mielossupressão, alterações gastrointestinais e alopecia (CRISANTO, 2012; SANTOS, CRUZ; 2001).

A respeito dos efeitos adversos específicos do CCP, podem-se citar: mucosite, xerostomia, candidíase bucal, infecções por herpes simples e herpes zoster na região da boca e cavidade oral. Alguns agentes quimioterápicos, embora com menos frequência, podem causar neurotoxicidade e afetar nervos da cabeça e pescoço. Esse efeito normalmente manifesta-se nas extremidades através de parestesias parciais intra e/ou extra orais em áreas inervadas pelo nervo trigêmeo (PAIVA et al., 2016; ROBBINS, 2000).

Dentre todos os efeitos citados, a mielossupressão e a mucosite são as toxicidades limitadoras da dose quimioterápica mais comuns no CCP, sendo agravadas quando em combinação com outras modalidades de tratamento (VILAR, MARTINS, 2012). A toxicidade do tratamento está relacionada a um mau resultado clínico, devido a interrupções não planejadas, protocolos não finalizados e também aumento do tempo total de terapia antineoplásica (CHITAPANARUX et al., 2019).

#### *2.1.2.4. Terapia alvo*

A terapia alvo molecular é uma forma de tratamento que visa atingir moléculas e proteínas que são expressas de maneira exclusiva pelas células cancerígenas, incluindo fatores de crescimento e os seus receptores, moléculas de

transdução de sinal, oncoproteínas, hormônios, fatores relacionados com a angiogênese, apoptose, entre outros. Assim, o principal objetivo dessa terapia é fornecer benefícios antitumorais, com uma melhor tolerabilidade por parte do paciente já que atua de maneira específica nas células cancerígenas (BICKNELL, 2005; LISBOA, 2018; KROZELY, 2004).

As principais abordagens terapêuticas das terapias alvo são baseadas no uso de anticorpos monoclonais, que tem como alvo o domínio externo dos receptores ou ligantes, bloqueando a ligação ligando-receptor e na administração nas moléculas inibidoras da tirosina cinase que impedem a cadeia de fosforilação do domínio intracelular de tirosina cinase (LEITE et al., 2012).

Todavia, apesar da especificidade dos mecanismos de ação, essa modalidade terapêutica apresenta limitações que incluem resistência tumoral e desenvolvimento tumoral por uma via alternativa não abrangida pela terapia alvo. No caso específico do CCP existe uma enorme diversidade de alterações moleculares nos carcinomas espinocelulares, tornando difícil a definição de estratégias alvo para o tratamento (LISBOA, 2018).

Outras limitações incluem também efeitos colaterais importantes. Estudos recentes mostraram que tais agentes terapêuticos estão associados a altas toxicidades que incluem morte tóxica, xerostomia, mucosite, estomatite, toxicidades dermatológicas na pele e unhas, alterações cardíacas, gastrointestinais e sanguíneas (EABY-SANDY, 2014; OWCZAREK et al., 2017; XU, WANG, 2015).

### **2.1.3 CCP e estado nutricional**

Os pacientes diagnosticados com CCP estão entre os grupos mais propensos ao desenvolvimento de sintomas de impacto nutricional negativo antes, durante e após o tratamento e, portanto, mais vulneráveis à desnutrição (DE PINHO et al., 2019; HÉBUTERNE et al., 2014). Estima-se que ela ocorra em 3 a 52% dos pacientes, onde as menores prevalências são encontradas na presença de tumores na região glótica e as maiores nos tumores de cavidade oral e faringe (ISENRING et al., 2003; JAGER-WITTENAAR et al., 2007; MATTHEWS et al., 1995; VAN DEN BERG et al., 2006). Somado a isso, cerca de 57% dos pacientes já apresentam perda de peso involuntária superior a 10% antes do início da terapia antineoplásica,

piorando no decorrer do tratamento, podendo atingir até 88% dos pacientes (LANGIUS et al., 2010; OLSON et al., 2013; VAN DEN BERG et al., 2008). Essa variabilidade das prevalências é influenciada, além da localização anatômica do câncer, pelo estadiamento da doença, intensidade do tratamento antitumoral, disponibilidade de terapia nutricional e métodos utilizados para a classificação da desnutrição (DECHAPHUNKUL et al., 2013).

Ainda, sabe-se que ela possui origem multifatorial, está associada a fatores relacionados ao tratamento, conforme discutido, e à fisiopatologia da doença. Quanto aos aspectos fisiopatológicos, a presença do tumor gera uma série de respostas no organismo que promovem importantes alterações metabólicas, inflamatórias e hormonais (DA SILVA, 2006). Referente ao metabolismo de carboidratos, sabe-se que a célula cancerosa utiliza cerca de 10 a 50 vezes mais glicose em relação às células normais, o que leva a um aumento da gliconeogênese hepática a partir de aminoácidos musculares e do lactato (GUPPY et al., 2002). O lactato por sua vez é reconvertido em glicose via ciclo de Cori, um processo dispendioso que aumenta o gasto energético e promove perda de peso e de massa muscular (BONGAERTS; WAGENER, 2003; DA SILVA, 2006).

No tocante ao catabolismo muscular, o mesmo está aumentado durante o câncer pois, além da gliconeogênese, é também estimulado pelo fator indutor de proteólise (PIF) e citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (MELSTROM et al., 2007). A redução na síntese proteica também concorre para um aumento no quadro, sendo resultante da redução da concentração plasmática de insulina, da menor sensibilidade do músculo esquelético ao hormônio e da menor ingestão proteica (DA SILVA, 2006). As depleções proteicas cursam com atrofia do músculo esquelético, de órgãos viscerais, miopia e hipoalbuminemia (INADERA et al., 2002; WAITZBERG et al., 2004). Além da depleção proteica, ocorre também perda de gordura corporal que é resultado de um aumento da lipólise, redução da síntese de ácidos graxos em função de alterações da atividade da lipase lipoproteica, da liberação de fatores tumorais lipolíticos e do aumento da lipase hormônio sensível (ČERNE et al., 2007).

Ainda com referência aos fatores relacionados à doença, especificamente a respeito do CCP, a localização anatômica dos tumores nesse tipo de câncer é um

agravante, pois pode obstruir de forma mecânica as vias aéreas e impedir a ingestão de alimentos, causando trismo e/ou odinofagia, limitando a ingestão oral agravando a perda de peso (O'NEILL; SHAHA, 2011).

Nesse contexto, todas essas repercussões em conjunto favorecem o surgimento da caquexia oncológica, uma síndrome complexa, presente em cerca de 46% dos pacientes recém diagnosticados com CCP antes do tratamento inicial (JAGER-WITTENAAR et al., 2017). Relacionada à inflamação sistêmica caracterizada por anorexia, hipercatabolismo, perda contínua e involuntária de massa muscular e de tecido adiposo que não pode ser totalmente revertida pelo suporte nutricional convencional, acarretando em um comprometimento funcional progressivo do organismo (NICOLINI et al., 2013; TUCA; JIMENEZ-FONSECA; GASCÓN, 2013). As principais alterações que ocorrem na caquexia oncológica estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Alterações metabólicas mais comuns presentes na caquexia.

<b>NUTRIENTE</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ALTERAÇÃO</b>
METABOLISMO DE CARBOIDRATOS	Tolerância à glicose	Reduzida
	Sensibilidade à insulina	Reduzida
	<i>Turnover</i> da glicose	Aumentado
	Glicose plasmática	Inalterada
	Insulina plasmática	Inalterada
	Gliconeogênese hepática	Aumentada
	Lactato plasmático	Aumentado
	Atividade do ciclo de Cori	Aumentada
METABOLISMO DE LIPÍDEOS	Lipólise	Aumentada
	Atividade da lipase lipoproteica	Reduzida
	Triglicerídeos plasmáticos	Aumentados
	Ácidos graxos plasmáticos	Aumentados
	Glicerol plasmático	Aumentado
	Síntese periférica de lipídeos	Reduzida
METABOLISMO DE PROTEÍNAS	<i>Turnover</i> proteico	Aumentado
	Catabolismo muscular	Aumentado
	Síntese de proteínas musculares	Reduzida
	Aminoácidos gliconeogênicos	Reduzidos
	Aminoácidos de cadeia ramificada	Inalterados ou aumentados

## Continuação do quadro 1

	Glutamina circulante/muscular	Reduzida
	Balanço nitrogenado	Negativo
	Nitrogênio urinário	Inalterado

FONTE: DA SILVA, 2006.

Contudo, apesar da alta prevalência e das diversas complicações associadas, a desnutrição em pacientes oncológicos é uma condição frequentemente negligenciada quando, na verdade, deveria ser acompanhada de maneira precoce e regularmente (BALDWIN et al., 2012). Pacientes desnutridos tendem a apresentar menor resposta ao tratamento, maior risco de infecções, maior número de complicações pós-operatórias, maior taxa de mortalidade, perda de funcionalidade, depressão, menor escore de qualidade de vida e pior prognóstico (TALWAR et al., 2016).

Nesse sentido, a literatura revela que a terapia nutricional, quando bem aplicada, auxilia no manejo dos sintomas, evitando a caquexia e contribuindo para a melhora da qualidade de vida do paciente. Pormenorizando, uma intervenção nutricional efetiva reduz o risco de complicações, promove ganhos na capacidade funcional, na taxa de sobrevivência e favorece uma melhor adaptação desses pacientes aos programas de reabilitação, além de diminuir a necessidade de reinternação (BALDWIN et al., 2012; TALWAR et al., 2016).

Acerca das reinternações, a redução na taxa de hospitalizações não planejadas tem importantes implicações financeiras e econômicas para o sistema de saúde como um todo. O suporte nutricional ajuda a economizar os custos gerais de saúde, pois os gastos diários de um leito hospitalar são significativamente maiores em comparação com o nível ambulatorial. Além disso, a redução de hospitalizações pode melhorar de maneira relevante a qualidade de vida dos pacientes (PIQUET et al., 2002). Sendo assim, o acompanhamento nutricional adequado precisa ser instituído sem demora, dado o impacto nos aspectos clínicos e econômicos (BALDWIN et al., 2012; TALWAR et al., 2016).

## 2.2. SISTEMA IMUNE E CÂNCER

As principais funções do sistema imunológico são proteger o hospedeiro contra infecções, reparar tecidos danificados, fornecer vigilância contra células malignas e evitar respostas indesejadas em tecidos saudáveis. No câncer, pesquisas crescentes vêm demonstrando uma importância da atuação de células do sistema imune no tecido neoplásico (ONUICHIC; CHAMMAS, 2010; WU et al., 2019).

Atualmente, o sucesso do tratamento do câncer pode depender da manutenção de um sistema imunológico íntegro e do uso de terapias imunogênicas para restabelecer resposta imune antitumoral, sendo concebidos dois momentos de atuação do sistema imune no câncer: o primeiro previamente à existência da célula tumoral, onde ocorre a transformação de células normais em células tumorais e o segundo, posteriormente, durante a instalação e progressão do tumor, que se referem aos conceitos de *immunosurveillance* e *immunoediting* (ONUICHIC; CHAMMAS, 2010; PIETRO et al., 2017).

A teoria *immunosurveillance* ou vigilância imunológica foi proposta em 1957 e defende que o sistema imune é capaz de reconhecer e eliminar tumores em desenvolvimento, podendo assim evitar seu surgimento, mesmo na ausência de tratamento. Seria a interação entre a imunidade inata e adaptativa no combate às células cancerígenas (RAVAL et al., 2014; ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006). A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra patógenos, tem baixa especificidade e não possui memória imunológica e inclui células efetoras como fagócitos mononucleares, macrófagos, células *natural killer*, proteínas do complemento e citocinas. A imunidade adaptativa por sua vez consiste na imunidade mediada por células B e células T e é baseado nos rearranjos de receptores de antígeno que geram diferentes receptores altamente específicos (MESSERSCHMIDT; PRENDERGAST; MESSERSCHMIDT, 2016).

Entretanto, com o aprofundamento dos estudos sobre imunidade e neoplasias, descobriu-se que o sistema imune não atua apenas na eliminação de células tumorais, mas também pode agir selecionando ou “editando” os tumores emergentes. Esse conceito aprimorado da vigilância imunológica foi chamado de *immunoediting* ou imunoedição. Que se referem à habilidade do sistema imune de controlar e moldar o câncer, sendo composto por 3 fases que podem atuar de maneira isolada ou sequencialmente, sendo elas; eliminação, fase de equilíbrio e

fase de escape (DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004; PANTALEÃO; LUCHS, 2010).

A respeito da eliminação, sabe-se que presença do tumor gera uma resposta inflamatória, promovendo um recrutamento das células do sistema imune inato e adaptativo em direção ao sítio tumoral com a finalidade de induzir a morte celular das células tumorais. Essa etapa constitui a teoria original da vigilância imunológica (DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004; ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006). A fase de equilíbrio por sua vez é semelhante a uma dormência clínica, representa um equilíbrio dinâmico, capaz de durar anos, em que elementos do sistema imune atuam contra as células tumorais e são capazes de controlá-las, porém não de eliminá-las completamente (MESSERSCHMIDT; PRENDERGAST; MESSERSCHMIDT, 2016; PANTALEÃO; LUCHS, 2010; ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006). As células tumorais que sobrevivem a esse processo replicam-se em células tumorais mais resistentes ao sistema imune e entram na fase de escape. Durante o escape, as células tumorais começam a crescer dentro do hospedeiro e a expandir descontroladamente podendo eventualmente levar a metástases. Quando essa situação ocorre, o sistema imunológico foi essencialmente derrotado, não sendo mais eficaz em bloquear os mecanismos de crescimento de um tumor maligno (DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004; MESSERSCHMIDT; PRENDERGAST; MESSERSCHMIDT, 2016).

Entre os mecanismos utilizados pelas células cancerosas para escapar da atuação do sistema imune estão a perda da expressão de moléculas de MHC (*Major Histocompatibility Complex*) de classe I para evitar o ataque dos linfócitos T citotóxicos, que necessitam da apresentação de antígenos no contexto do MHC. Além disso, outra alteração observada nos tumores editados é a secreção de citocinas imunossupressoras para inibir as respostas imunológicas do hospedeiro (DUNN; OLD; SCHREIBER, 2004; PANTALEÃO; LUCHS, 2010).

Nesse sentido, uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos no câncer possibilita o desenvolvimento de novos e mais eficientes protocolos na área da imunoterapia clínica. Graças aos atuais avanços científicos, novas abordagens terapêuticas para o câncer vêm surgindo na área da imunoterapia e incluem os anticorpos antitumorais, as citocinas, a terapia celular adotiva, vacinas e os inibidores dos pontos de controle ou *check point inhibitors* (MINCHEFF, 2010; RAVAL et al., 2014).

## 2.3 IMUNONUTRIÇÃO

Existe uma heterogeneidade individual significativa na função imune, determinada tanto por fatores genéticos, como por fatores modificáveis como ambiente, estilo de vida e nutrição. Especialmente sobre a nutrição, é bem documentado que o sistema imunológico depende de uma nutrição equilibrada para funcionar adequadamente. Deficiências de macro e micronutrientes comprometem a função imunológica, assim como a repleção desses compostos parece auxiliar na reversão do quadro (LOPEZ; BERMEJO, 2017; MAGGINI et al., 2018; WU et al., 2019).

Embora seja consenso que a deficiência ou a insuficiência nutricional precisem ser corrigidas para garantir ao sistema imunológico um funcionamento adequado, evidências sugerem que uma ingestão em maior quantidade de nutrientes específicos, como glutamina, AG da família ômega 3, arginina e nucleotídeos, ajudam a otimizar a função imunológica (INCA, 2016; WU et al., 2019). Essa relação entre nutrição e imunorregulação aumentou a expectativa de que fórmulas nutricionais específicas pudessem proporcionar benefícios adicionais na vigência de algumas doenças, principalmente em doenças graves (INCA, 2016).

Pacientes críticos e com doenças malignas apresentam transformações importantes em seu metabolismo, tais como inflamação sistêmica, presença de processos infecciosos e alterações na função imune que resultam em hipermetabolismo. A incapacidade de manter uma quantidade adequada de nutrientes durante essas condições devido às transformações metabólicas torna o paciente suscetível a deficiências nutricionais, o que pode aumentar exponencialmente o risco de infecções, de falência de órgãos e, portanto, de morbimortalidade (ARTINIAN; KRAYEM; DIGIOVINE, 2006; BARR et al., 2004; HEYS et al., 1996; PIERRE et al., 2013; VILLET et al., 2005).

Nesse contexto, a imunonutrição emerge como uma alternativa em condições patológicas como o câncer (HEYS et al., 1996; INCA, 2016). Em termos conceituais, assume a definição de ser uma modulação da resposta inflamatória, das atividades do sistema imunológico ou das consequências da sua ativação, por nutrientes ou compostos alimentares. Uma vez que os imunonutrientes são utilizados não só na prevenção mas também no tratamento, a denominação



farmaconutriente é empregada como sinônimo (GRIMBLE, 2001; HEYS et al., 1996; MOCELLIN, 2018).

Os principais mecanismos de atuação envolvidos na imunomodulação estão relacionados a atividades diretas no sistema imune, através da ativação de células imunológicas, e de ações indiretas como a modulação da resposta inflamatória, fortalecimento da mucosa intestinal e manutenção de uma microbiota saudável (MOCELLIN, 2018). Todavia, a dieta habitual não é suficiente para conseguir esses efeitos, já que não contém as quantidades necessárias de imunonutrientes para obtenção das propriedades terapêuticas, sendo necessária a suplementação. Nesse sentido é importante frisar que a imunomodulação é uma prática encorajada apenas em situações patológicas e que a prescrição nutricional deve sempre iniciar com planejamento de uma dieta adequada em calorias e nutrientes, para então ser enriquecida com imunonutrientes (DUPERTUIS et al., 2009; MOCELLIN, 2018).

### **2.3.1 Imunonutrição na prática clínica**

Os efeitos da imunonutrição foram abordados em diversos trabalhos realizados em pacientes cirúrgicos e críticos e concluíram que a imunonutrição reduz complicações perioperatórias e tempo de internamento, mas não tem impacto sobre a mortalidade (CERANTOLA et al., 2011; MARIMUTHU et al., 2012; PIERRE et al., 2013; SONG et al., 2015). *Guidelines* Europeus, relataram que a imunonutrição perioperatória é eficaz, independentemente do estado nutricional basal dos pacientes (WEIMANN et al., 2017). Da mesma forma, o programa *Enhanced recovery after surgery* (ERAS) demonstrou atenuação do estresse operatório inicialmente em cirurgias abdominais e posteriormente passou a abranger outros tipos de cirurgias incluindo cirurgias oncológicas (LASSEM et al., 2009). Semelhantemente, as diretrizes publicadas pelo projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-Operatória) no Brasil recomendam a inclusão de imunonutrientes, via oral ou enteral, em pacientes de maior risco submetidos a cirurgias de grande porte (AGUILAR-NASCIMENTO et al., 2017).

Em pacientes cirúrgicos diagnosticados com diversos tipos de câncer, metanálise realizada recentemente encontrou resultados semelhantes. A imunonutrição não teve nenhum efeito sobre a mortalidade, mas foi capaz de

reduzir a taxa de infecção de feridas operatórias, o número de complicações e o tempo de hospitalização (YU et al., 2019).

Ainda a respeito do câncer, mas agora especificamente em pacientes com CCP submetidos à cirurgia, a imunonutrição favoreceu uma diminuição do número de complicações pós-operatórias, aumento de sobrevida, redução da recorrência dos tumores, recuperação do peso e melhora no perfil de proteínas séricas (BUIJS et al., 2010; FELEKIS et al., 2010; IZAOLA et al., 2010; ROWAN et al., 2016). Em pacientes cirúrgicos o uso desses nutrientes, principalmente a suplementação de arginina, nucleotídeos e ômega 3 é recomendada durante o período pré e pós-operatório, em cirurgias de grande porte do trato digestório e no CCP, porém, os estudos durante o período de quimio/radioterapia no CCP são limitados (CHITAPANARUX et al., 2019; INCA, 2016; WEIMANN et al., 2017).

Nesse sentido, é importante destacar que assim como a cirurgia, a quimio e a radioterapia também induzem inflamação e supressão imunológica. As evidências dos benefícios da imunonutrição no período perioperatório indicam que a imunonutrição poderia ajudar a melhorar a imunidade e os desfechos em pacientes não cirúrgicos (CRISANTO, 2012; PIETRO et al., 2017). Metanálise recém-publicada, envolvendo pacientes com diversos tipos câncer no período de quimiorradioterapia evidenciou que a imunonutrição reduziu a taxa de perda de peso e promoveu uma melhora importante na gravidade da mucosite oral, da esofagite e da diarreia; todavia, falhou em reduzir a incidência desses sintomas (ZHENG et al., 2019). Um outro trabalho, publicado em 2012 verificou uma melhora na gravidade da mucosite no grupo que recebeu imunonutrição durante a quimiorradioterapia. Todavia, os parâmetros bioquímicos e inflamatórios não mostraram diferenças entre os grupos (MACHON; THEZENAS; DUPUY, 2012).

Adicionalmente às propriedades terapêuticas, a literatura tem mostrado vantagens financeiras advindas do uso de imunomodulação. Um trabalho realizado com doentes oncológicos demonstrou que o custo inicial da terapia imunomoduladora foi cerca de 43 mil reais contra 10 mil reais da dieta padrão. Porém ao final do tratamento, o custo total no grupo de intervenção foi 985 mil contra cerca de 1,6 milhão de reais do grupo que recebeu dieta padrão (BRAGA; GIANOTTI, 2005).

No entanto, apesar de todos os benefícios relatados a respeito da

imunonutrição, existem muitas lacunas na literatura. Enquanto há base bioquímica e fisiológica para a adição desses nutrientes, para a prática clínica ainda há carência de estudos clínicos que tenham avaliado cada imunonutriente individualmente a fim de saber sua contribuição exata, já que as formulações, em sua maioria, contêm combinações diferentes de nutrientes variados. Além disso, outros fatores que podem influenciar os resultados das pesquisas incluem a possibilidade de interações entre nutrientes, o estado metabólico e diferenças genéticas entre os indivíduos (INCA, 2016; PIERRE et al., 2013).

### 2.3.2 Imunonutrientes

A imunomodulação compreende uma grande variedade de compostos alimentares e nutrientes tais como vitaminas, minerais, fibras, aminoácidos e nucleotídeos. A seguir uma breve revisão sobre os imunonutrientes focados nesse trabalho.

#### 2.3.2.1 *Glutamina*

A glutamina é o aminoácido mais abundante na circulação em condições normais (500-900  $\mu\text{mol/L}$ ). Entretanto, em algumas condições patológicas torna-se condicionalmente essencial. Nessas situações, quando não provida através da alimentação passa a ser sintetizada por aminoácidos de cadeia ramificada que são mobilizados do músculo esquelético, sendo essencial manter a oferta via oral para evitar esse desgaste (BROSNAN, 2003; JONES; HEYLAND, 2008).

A glutamina auxilia na regulação do metabolismo da glicose através da melhora da sensibilidade à insulina em pacientes de trauma e fornece esqueletos de carbono necessários para a produção de glicose através da gliconeogênese. No intestino é combustível de células de proliferação rápida como enterócitos, colonócitos e células do tecido linfóide associado a mucosa (GALT), onde acredita-se que mais de 50% é metabolizada após a alimentação enteral. É também precursora da glutatona, um importante antioxidante cuja expressão é alta na mucosa intestinal (HANKARD; HAYMOND; DARMAUN, 1997; HANNA; KUDSK, 2000; JONES; HEYLAND, 2008; NEWSHOLME; CRABTREE; ARDAWI, 1985).

Em adição a essas funções, a glutamina apresenta uma função importante no sistema nervoso uma vez que atravessa a barreira hematoencefálica para servir como principal precursor do neurotransmissor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), estando sua suplementação diretamente associada ao aumento nas concentrações do GABA (WANG; MAHER; WURTMAN, 2007). A glutamina modula a regulação de genes ligada a apoptose e transdução de sinal, sendo necessária também para síntese de purina e pirimidina do DNA e RNA mensageiro durante a proliferação de células imunes (CURI; LAGRANHA; DOI, 2005; JONES; HEYLAND, 2008). Promove ainda respostas da proteína de choque térmico (PCT), protetora durante o estresse celular através da prevenção de danos celulares e morte no leito vascular esplâncnico e outros órgãos (WISCHMEYER, 2008; YANG, TAN, THOMAS, 2007).

A deficiência de glutamina está associada à redução da atividade de células imunológicas através da redução de receptores e da produção de citocinas e ao aumento da permeabilidade da mucosa intestinal. A diminuição da atividade de glutathione está relacionada à degradação da mucosa e, conseqüentemente, diarreia e má absorção (JONES; HEYLAND, 2008). Experimentos de laboratório demonstraram que a administração de glutamina diminui a inflamação através da redução dos níveis circulantes de IL-6 e TNF- $\alpha$  e reduz o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) (SINGLETON; WISCHMEYER, 2007). Estudos realizados em modelos animais de isquemia-reperfusão e sepse demonstraram que a administração de glutamina mantém a função metabólica e sobrevivência dos tecidos cardíacos e pulmonares (SINGLETON et al., 2005; YAN et al., 2012).

A respeito da quantidade ideal necessária para se obter um efeito farmacológico, a literatura sugere que 0,5g/Kg de peso é a dose terapêutica mínima, podendo ser utilizada em quantidades diárias elevadas (30g) em virtude de seu alto *turnover* sem efeitos adversos (ROTH, 2008). São observadas indicações do uso de glutamina em queimaduras (PIERRE et al., 2013), traumatismos (MCCLAVE et al., 2016), podendo contribuir também em pacientes críticos, embora ainda não exista recomendação (DUPERTUIS; MEGUID; PICHARD, 2009). No câncer, a glutamina pode ser indicada na diarreia induzida pela quimioterapia ou radioterapia, porém os dados ainda são inconsistentes. Além disso, ela apresenta um papel controverso na doença, sobretudo no metabolismo

das células tumorais (STUBBE; VALERO, 2013).

Nesse sentido, pode-se dizer que os resultados conflitantes entre os estudos são alguns dos fatores que contribuem para o papel controverso da glutamina no câncer. Em pacientes cirúrgicos, a suplementação de altas doses de glutamina durante o perioperatório reduziu infecções na ferida operatória em um estudo realizado em pacientes eutróficos com câncer colorretal (OGUZ; KEREM; BEDIRLI, 2007). Diferentemente, a suplementação pós-operatória de glutamina não apresentou benefícios após pancreatoduodenectomia (JO; CHOI; HEO, 2006). No CCP uma revisão sistemática mostrou uma melhora estatisticamente significativa no tocante à redução do risco e à gravidade dos efeitos induzidos por radiação no grupo suplementado com glutamina (LEUNG; CHAN, 2016). Entretanto, uma equipe multidisciplinar de especialistas europeus chegou a um consenso oposto sobre o manejo da mucosite devido à grande variedade dos achados da literatura não recomendando seu uso no CCP (DE SANCTIS et al., 2016).

Associado a isso, a necessidade dos tumores por glutamina, contribui para que seu uso no câncer seja visto com cautela, já que as células tumorais são grandes consumidoras desse aminoácido. Estima-se que as células tumorais podem apresentar uma taxa de consumo cerca de cinco a dez vezes maior em relação às células não malignas a depender da linhagem celular (MEDINA et al., 1992; WILEY, 1993). Uma vez que o íon amônio é tóxico para a maioria das células e necessita ser transportado por um aminoácido, a glutamina torna-se a principal fonte de nitrogênio para células tumorais. Isso acarreta mudanças acentuadas no metabolismo do hospedeiro, já que o tumor apresenta necessidades crescentes de glutamina tanto como fonte energética, como para síntese de novos componentes nitrogenados, como purinas e pirimidinas e promove depleção da glutamina no hospedeiro, o que favoreceria o crescimento tumoral (MARTINS, 2003; MEDINA et al., 1992; WILEY, 1993).

Apesar disso, a glutamina também vem constituindo uma base de terapias contra o câncer. As células tumorais sintetizam menos aminoácidos a partir de esqueletos de carbono que as células normais e acabam necessitando de um maior suprimento de aminoácidos no fluído extracelular, tornando-as vulneráveis frente aos bloqueadores de transporte de aminoácidos, que de maneira geral são análogos da glutamina (BOTT; MAIMOUNI; ZONG, 2019; MARTINS, 2003).

Adicionalmente, não há evidência que dê suporte para a não utilização de nutrientes específicos, frente aos resultados clínicos (ARENDS, et al., 2017).

### 2.3.2.2 Arginina

A arginina é um aminoácido não essencial que, assim como a glutamina, se torna condicionalmente essencial em certas condições patológicas (MOCELLIN, 2018). É produzida no fígado a partir do ciclo da ureia e também nos rins a partir da citrulina, sendo metabolizada por duas famílias de enzimas: a arginase, que se ativa em respostas imunológicas do tipo Th2 (presente em reações alérgicas, na defesa contra helmintos e patógenos extracelulares); e a óxido nítrico sintase, ativada em respostas do tipo Th1 (infecções intracelulares, especialmente virais) (BRONTE; ZANOVELLO, 2005).

Esse aminoácido também regula a função linfocitária, especialmente nas células T. *In vitro*, culturas celulares deficientes em arginina resultam em interrupção do desenvolvimento das células T enquanto níveis elevados de arginina estimulam a proliferação de linfócitos através do aumento da expressão de receptores de células T de superfície e citocinas (MORRIS JR, 2004; RODRIGUEZ et al., 2003; RODRIGUEZ; QUICENO; OCHOA, 2007).

A arginina também possui uma função importante sobre células endócrinas. É um secretagogo do hormônio do crescimento, prolactina e insulina. Estimula a liberação de glucagon, polipeptídio pancreático e catecolaminas adrenais. Sendo descrita também como estimuladora do hormônio de crescimento hipofisário (HEYLAND et al., 2001). Desempenha ainda funções na biossíntese de poliaminas e proteínas e também é precursora do óxido nítrico, uma molécula de sinalização celular que regula a vasodilatação, e é um bactericida usado por leucócitos e macrófagos (GIANOTTI et al., 1993; GROSS et al., 1998; STECHMILLER; CHILDRESS; COWAN, 2005).

Estudos reportam que a suplementação dietética com L-arginina apresenta possíveis benefícios no câncer, sendo descritos efeitos no metabolismo de nitrogênio e tumoral, sobre metástases, no aumento do tempo de sobrevivência, na cicatrização de feridas e no estímulo das defesas do hospedeiro, porém muitos trabalhos ainda não são conclusivos e nem consensuais sendo a maior parte deles

realizada em conjunto com outros nutrientes (HEYS et al., 1996; NOVAIS; PANTALEÃO, 2012). Como é o caso de recente revisão sistemática realizada em pacientes cirúrgicos, utilizando a arginina associadas a outros nutrientes, evidenciou-se uma redução no índice de fístulas pós-operatórias nos pacientes que fizeram uso da suplementação com arginina versus dieta padrão no pós-operatório, todavia, não houveram diferenças nos marcadores inflamatórios, nos índices de infecção e nos níveis de proteínas séricas (FERREIRA et al., 2019).

Na doença maligna, a arginina vem sendo investigada como uma potencial terapia antineoplásica. Estudos *in vitro*, observaram que células cancerosas tiveram o crescimento inibido após receberem uma suplementação de L-arginina. Esse aminoácido, agindo sinergicamente com o AMP-cíclico, provocou a parada completa da replicação celular em dois dias em um dos estudos e inibiu o crescimento de tumores mamários, sugerindo que esses componentes têm um potencial terapêutico para o tratamento do câncer de mama em humanos (ALBAUGH; PINZON-GUZMAN; BARBUL, 2017; NOVAIS; BEAL, 2004).

Em contrapartida, existem alguns estudos que vem mostrando que arginina é necessária para o crescimento de células tumorais *in vitro*, consistente com a ideia de que muitos tumores são auxotróficos para arginina. Em um estudo realizado com 26 linhas celulares diferentes (humanas ou murinas) mostrou que na ausência de arginina menos de 10% das células tumorais sobreviveram mais de 5 dias. Nas células que permanecem viáveis, no entanto, o processo foi reversível com a reposição de arginina. Sendo sugerido que a ausência de arginina não apenas interrompe o crescimento celular, mas também pode induzir a morte celular em algumas linhas celulares, porém esses mecanismo ainda é pouco elucidado (ALBAUGH; PINZON-GUZMAN; BARBUL, 2017; GARCÍA-NAVAS; MUNDER; MOLLINEDO, 2012; SCOTT et al., 2000).

Além do câncer, a literatura sugere que a maioria dos pacientes críticos, cirúrgicos eletivos, queimados ou com lesões por pressão beneficiam-se da suplementação com arginina, seja pela redução do número de infecções ou pela melhora da cicatrização (MOCELLIN, 2018; ROUSSEAU et al., 2013). Os mecanismos envolvidos na cicatrização podem estar relacionados ao aumento da secreção de hormônio do crescimento e à síntese de colágeno, alterações na permeabilidade vascular via óxido nítrico e pela ativação de macrófagos no local da

ferida (STECHMILLER; CHILDRESS; COWAN, 2005; TONG; BARBUL, 2004). Todavia, é contraindicada em pacientes sépticos ou com infecção ativa em virtude da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que cursa com instabilidade hemodinâmica (PIERRE et al., 2013).

A respeito da dose, não existe um consenso quanto à recomendação terapêutica ideal. A literatura relata bons resultados com uso de 12g/L por ao menos três dias (ideal de 5 a 10 dias) na alimentação enteral precoce associada a suporte calórico pleno (VASCONCELOS; DAMASCENO; DA SILVA, 2017). Acredita-se que quantidades entre 0,09 e 0,2g/kg de peso por dia podem ser bem toleradas em dieta enteral ou parenteral, contudo, sabe-se que doses superiores a 9g/dia por via oral podem cursar com náuseas, diarreia e desconforto abdominal (DUPERTUIS; MEGUID; PICHARD, 2009; WU et al., 2009).

### 2.3.2.3 Ômega 3

Os AG da família ômega 3 representam uma família de AG poliinsaturados no terceiro carbono. Como os mamíferos não podem sintetizar a dupla ligação nessa posição são considerados nutrientes essenciais (DECKELBAUM; TORREJON, 2012). Os três AG mais importantes dessa família são: ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA; 18 carbonos, 3 duplas ligações), ácido eicosapentaenoico (EPA; 20 carbonos, 5 duplas ligações) e ácido docosahexaenoico (DHA; 22 carbonos, 6 duplas ligações). Esses AG são vitais para a função cognitiva normal, mas também fazem parte da estrutura dos fosfolipídios onde competem com AG da família ômega 6 na forma de ácido araquidônico (ARA; 20 carbonos, 4 duplas ligações). A proporção de AG  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 da dieta vem sendo amplamente estudada e ganha relevância durante estresse ou dano celular (DECKELBAUM; TORREJON, 2012; TODD et al., 2008).

Nessas condições adversas, os AG poliinsaturados são liberados das membranas pelas fosfolipases e convertidos em hormônios mensageiros pelas enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase chamados eicosanoides. Esses compostos mediam a responsividade do tecido a lesões e patógenos, mas podem se tornar prejudiciais quando são produzidos em grandes quantidades ou de forma crônica. Os eicosanoides derivados de AG ômega 6 originam compostos da série 2 e 4



(prostaglandina E2, prostaglandina A2 e leucotrieno B4) que são altamente pró-inflamatórios, no entanto, os AG ômega 3 originam eicosanoides menos inflamatórios das séries 3 e 5, como prostaglandina E3 e leucotrieno B5 (CALDER, 2010; CALDER, 2013; PIERRE et al., 2013). Estes derivados podem inibir a produção de eicosanoides inflamatórios derivados da família ômega 6, uma vez que existe uma competição pelas mesmas enzimas entre EPA/DHA e ARA na metabolização (CALDER, 2015).

Em adição a capacidade de inibição da produção de eicosanoides pró-inflamatórios, os AG da família ômega 3 também podem inibir a produção de outros mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias (IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6), moléculas de adesão, fator de ativação plaquetária e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (WU et al., 2019). Seu papel anti-inflamatório também pode ser explicado pela inibição da ativação de fatores de transcrição nucleares, responsáveis pela codificação da produção de moléculas inflamatórias e pela produção direta de substâncias com ação anti-inflamatória como a interleucina-10 (IL-10) (WU et al., 2019; ZHAO et al., 2004). O ômega 3 atua ainda como precursor de mediadores como resolvina, protecinas e maresinas, que em diversas culturas celulares e modelos animais demonstraram redução da resposta inflamatória e da infiltração de neutrófilos, regulação do eixo citocina-quimiocina e diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (HONG et al., 2003; MARCON et al., 2013; SCHWAB et al., 2007).

Em virtude de sua atividade anti-inflamatória, as evidências científicas vêm reportando o uso de AG da família ômega 3 em diversas situações clínicas. Em pacientes cirúrgicos, por exemplo, o uso de fórmulas contendo ômega 3 associado a outros imunonutrientes tem proporcionado redução nas taxas de complicações infecciosas (EVANS et al., 2014). A literatura também já demonstrou possíveis benefícios de sua suplementação em algumas doenças como artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso, fibrose cística, esclerose múltipla, diabetes mellitus, obesidade e câncer (CALDER, 2015; MARCON et al., 2013; MOCELLIN et al., 2018).

Sobre o câncer, muitos estudos têm investigado diversos efeitos do ômega 3 na doença, inclusive na terapia antineoplásica, principalmente se administrada em combinação com tratamentos tradicionais. As características biológicas e

moleculares do ômega 3 juntamente com sua capacidade de interação com outros nutrientes levam a especulação de que eles poderiam atuar na inibição da carcinogênese (NABAVI et al., 2015; SAW et al., 2013). Estudos in vitro e in vivo vem demonstrando o papel do ômega 3 na indução da apoptose em diversas linhagens de células tumorais, incluindo câncer de esôfago (KUBOTA et al., 2013), gástrico (LEE; LIM; KIM, 2009), mama (BOUGNOUX et al., 2009; ROSE; CONNOLLY, 1990), pulmão (SÁNCHEZ-LARA et al., 2014; SERINI et al., 2008), entre outros.

Com referência aos potenciais mecanismos fisiológicos, ainda existem dúvidas na literatura a respeito de como os AG ômega-3 podem afetar as células tumorais. As principais hipóteses são: (1) alteração da membrana associada à transdução de sinal (ROGERS et al., 2012); (2) aumento da peroxidação lipídica, que acarreta danos irreversíveis às células, aumenta a sensibilidade ao medicamento e induz apoptose (ABDIA et al., 2014; KIKAWA et al., 2010); (3) modulação da expressão gênica envolvida em várias vias de sinalização (SCHLEY et al., 2005); (4) devido à capacidade de reduzir a inflamação e infecções (KAPOOR et al., 2009; MOCELLIN et al., 2018; SIDDIQUI et al., 2007).

Além do possível efeito na terapia antineoplásica, os AG da família ômega 3 parecem atuar na caquexia oncológica através da inibição da proteólise, da promoção do ganho de peso ou ainda da redução de marcadores inflamatórios (HARDMAN, 2004; MARQUES; STRINGHINI; FORNÉS, 2013). Em pacientes oncológicos cirúrgicos parece reduzir o número de complicações pós-operatórias, a perda de peso pós-cirúrgica, os dias de internamento e promove melhora na cicatrização de feridas e nas funções hepáticas e pancreáticas, todavia, em alguns desses estudos o ômega 3 está associado a outros imunonutrientes, dificultando reconhecimento real do seu papel de forma isolada (BRAGA et al., 2005; FARRERAS et al., 2005; HELLER et al., 2004).

Acerca das recomendações, a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)* aconselha o uso de fórmula imunomoduladora contendo EPA + DHA associado à arginina e nucleotídeos no peri ou ao menos no pós-operatório de pacientes desnutridos submetidos a cirurgia para o tratamento do câncer. Quando não houver desnutrição é sugerido o uso da mesma fórmula por cerca de 5-7 dias no período pré-operatório (WEIMANN et al., 2017). O consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica (2016) também recomenda o uso perioperatório de EPA +

DHA associado à arginina e nucleotídeos em grandes cirurgias para o tratamento do CCP e do trato gastrointestinal (INCA, 2016). A respeito da quantidade para obtenção do efeito terapêutico, a literatura sugere que as doses de suplementação devem estar abaixo de 4,7g/dia de EPA e DHA, não devendo ultrapassar 13g/dia, uma vez que foram relatados efeitos tóxicos com quantidades superiores a essa (BURNS et al., 1999; COLOMER et al., 2007).

### **3 ARTIGO DE RESULTADOS**

LYRA, MMF; MEIRA, JEC; BUENO NB; GUEDES, GS. Imunonutrição no câncer de cabeça e pescoço durante terapia antineoplásica: revisão sistemática e metanálise. Revista científica para qual será submetido: *The Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.

## RESUMO

Foi conduzida uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de glutamina, arginina e ômega-3 na tolerância ao tratamento, estado nutricional e função imune no câncer de cabeça e pescoço (CCP) durante a quimiorradioterapia. Uma busca por ensaios clínicos aleatórios foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS, ClinicalTrials.gov, OpenGrey e Proquest. Os desfechos primários procurados foram: tolerância ao tratamento, estado nutricional, função imune e mortalidade. Os desfechos secundários foram: funcionalidade, perda de peso e composição corporal. 18 estudos preencheram os critérios de inclusão e 9 foram incluídos nas metanálises, que avaliaram tolerância ao tratamento (gravidade da mucosite), perda de peso e funcionalidade (força de prensão palmar). Na análise geral foi demonstrado que a suplementação de glutamina reduziu o risco de mucosite grau 2-4 (RR: 0,76, IC95% [0,63; 0,92], P = 0,006, I<sup>2</sup> = 0%; P = 0,792; 4 estudos) e que a suplementação de ômega-3 pode ter um efeito promissor sobre o estado nutricional, apesar da metanálise para perda de peso não ter tido significância estatística (SMD: -0,042, IC95% [-0,322; 0,238], P= 0,769, I<sup>2</sup> = 33,4%; P = 0,212; 4 estudos). Esses resultados devem ser interpretados com cuidado dadas as diferenças na suplementação, a ausência de consenso na dosagem ideal de imunonutrientes e a falta de rigor metodológico em parcela importante dos estudos. Investigações focadas em elucidar a contribuição e a dosagem exata de cada imunonutriente durante a quimiorradioterapia merecem ser aprofundadas.

**Palavras-chave:** Neoplasias de Cabeça e Pescoço, Imunomodulação, Glutamina, Arginina, Ácidos Graxos Ômega 3, Quimiorradioterapia.

## ABSTRACT

A systematic review was conducted to assess the effects of glutamine, arginine and omega-3 supplementation in treatment tolerance, nutritional status and immune function during chemoradiotherapy in head and neck cancer (HNC). A search for randomized clinical trials was carried out in the databases MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS, ClinicalTrials.gov, OpenGrey and Proquest (Dissertations and Theses). The primary outcomes searched in the studies were treatment tolerance (chemotherapy / radiotherapy), nutritional status, immune function and mortality. Secondary outcomes were functional status, weight loss and body composition. 18 studies met the inclusion criteria of the review and 9 were included in the meta-analyses, which assessed treatment tolerance (severity of mucositis), weight loss and functionality (hand grip strength). In the general analysis, it was shown that glutamine supplementation significantly reduces the risk of grade 2-4 mucositis (RR: 0.76, IC95%[0.63; 0.92],  $P = 0,006$ ,  $I^2 = 0\%$ ;  $P = 0,792$ ; 4 studies). Furthermore it has been shown that supplementation of omega-3 can have a promising effect on nutritional status, although the meta-analysis for weight loss was not statistically significant (SMD: -0.042, 95% CI [-0.322; 0.238],  $P = 0.769$ ,  $I^2 = 33.4\%$ ;  $P = 0.212$ ; 4 studies). These results must be interpreted with care, due to the differences between the supplementation, the lack of methodological rigor in an important portion of the studies and due to the role. Investigations focused on elucidating the contribution of each immunonutrient during chemoradiotherapy at HNC deserve further investigation.

**Keywords:** Head and Neck Neoplasm; Immunomodulation; Glutamine; Arginine; Fatty Acids, Omega-3; Chemoradiotherapy.

## INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), em virtude da localização dos tumores, está fortemente associado a um déficit no estado nutricional, com perda de peso superior a 10% e prevalências de desnutrição que chegam a 57% antes do início do tratamento<sup>(1)</sup>. Adicionalmente, a toxicidade advinda da terapia quimiorradioterápica induz efeitos adversos importantes, associados a quadros severos de disfagia, interrupções não planejadas do tratamento assim como protocolos não finalizados, aumento do tempo total do tratamento e surgimento de caquexia<sup>(2-6)</sup>. Nestas condições, tendem a apresentar menor resposta ao tratamento, maior taxa de mortalidade, perda de funcionalidade, menor escore de qualidade de vida e pior prognóstico<sup>(7)</sup>. Além disso, a desnutrição é frequentemente associada à deficiência na função imune que vem ganhando um papel crucial na luta contra o câncer<sup>(8,9)</sup>.

Nesse contexto, reconhecendo a capacidade de alguns nutrientes em modular as ações do sistema imunológico e de influenciar o resultado clínico, a imunonutrição surge como uma alternativa para minimizar as repercussões negativas do tratamento nesse grupo<sup>(10-12)</sup>. A tríade glutamina, arginina e ômega-3 tem recebido grande enfoque em pacientes cirúrgicos por menor número de complicações pós operatórias, aumento de sobrevida, redução da recorrência do tumor, recuperação do peso e melhora no perfil de proteínas séricas<sup>(12-16)</sup>. Entretanto, estudos durante a quimiorradioterapia ainda são limitados<sup>(6)</sup>. Assim, conduziu-se uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios para avaliar os efeitos da suplementação de glutamina, arginina e ômega-3 na tolerância ao tratamento, estado nutricional e função imune no CCP durante a quimiorradioterapia.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática está relatada de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA). Um protocolo foi publicado previamente na base de dados PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>) sob o número de registro CRD42019129414.

### Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, EMBASE <https://www.embase.com/login>, *Cochrane Central Register* de Ensaio Controlado (CENTRAL)

<https://www.cochranelibrary.com/central>, LILACS (Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME) <https://lilacs.bvsalud.org/>, ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/> (registros de ensaios clínicos), OpenGrey <http://www.opengrey.eu/> (literatura cinzenta), Proquest (Dissertações e Teses) <https://www.proquest.com/>, com data limite até o dia 08 de julho de 2020.

A estratégia de busca incluiu apenas termos relacionados ou que descreveram a população e a intervenção e partiu do seguinte referencial teórico: Cancer of Head and Neck OR Head and Neck Cancer OR Head and Neck Neoplasms OR Squamous Cell Neoplasms AND Immunonutrition OR Immunomodulatory supplementation OR Immunomodulatory supplements OR Arginine OR L-arginine OR L-arginine supplements OR n-3 fatty acids OR n3 PUFA OR EPA OR DHA OR Glutamine OR L-glutamine OR Glutamine supplementation OR Eicosapentaenoic acid OR Docosahexaenoic acid OR Enteral Nutrition OR Tube Feeding OR Enteral Feeding OR Gastrostomy OR Immunomodulatory Enteral Feeding OR Parenteral Nutrition OR Parenteral feeding. Os termos foram combinados com o filtro Cochrane<sup>(17)</sup> para ensaios controlados e foram adaptados para uso com outras bases de dados bibliográficos. Uma pesquisa manual foi realizada nas referências dos artigos selecionados após a leitura do texto completo. Não houve restrições de idioma ou período de publicação.

### **Critérios de elegibilidade**

Para composição da síntese, buscaram-se ensaios clínicos aleatórios realizados em adultos e idosos de ambos os sexos com CCP que receberam quimioterapia, radioterapia ou uma combinação de ambos, onde o grupo de intervenção (GI) tivesse recebido imunonutrição. O grupo controle (GC), por sua vez, deveria ter recebido o mesmo tratamento antineoplásico, porém sem a suplementação imunomoduladora. Como imunonutrição foi considerada a suplementação oral, dieta enteral ou parenteral (exclusivas ou mistas) que contenham nutrientes imunomoduladores (arginina, ácidos graxos (AG) da família ômega-3, glutamina) isolados ou combinados a outros nutrientes em sua composição.

### **Seleção e extração dos dados**

Todos os artigos identificados a partir dos bancos de dados foram salvos em um gerenciador de referências (Zotero 5.0.8. Fairfax, EUA; George Mason University).



A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores (M.M.F.L.) e (J.E.C.M.). Inicialmente, foi feita uma análise com base nos títulos dos trabalhos e verificadas as duplicidades entre as bases de dados. Os artigos selecionados pelo título tiveram seus resumos lidos. Artigos cujos resumos possibilitaram a sua exclusão pelos critérios pré-definidos não foram lidos na íntegra. Já os que ultrapassaram esse processo tiveram seu texto analisado de modo a confirmar se os mesmos preenchiam os critérios descritos. Os artigos que não se enquadraram foram excluídos. Aqueles que ultrapassaram essa etapa tiveram seus dados extraídos e posteriormente foi realizada a síntese descritiva. Um formulário padrão para armazenamento dos dados extraídos foi criado com base no modelo da colaboração Cochrane.

As informações necessárias foram extraídas dos artigos e protocolos publicados. Quando necessário, os autores foram contactados para obter informações adicionais. As eventuais divergências foram resolvidas por um terceiro investigador (G.S.G.) e quando necessário foi contactado um quarto investigador (N.B.B.).

### **Desfechos**

Os desfechos primários procurados nos estudos foram: tolerância ao tratamento (químio/radioterapia), estado nutricional, função imune e mortalidade e os desfechos secundários foram *status* funcional, perda de peso e composição corporal.

Em virtude da possível heterogeneidade de métodos, foi protocolado anteriormente que os desfechos seriam avaliados de acordo com a mensuração dos autores no texto; contudo, após um consenso entre os autores, dadas as diferenças entre os estudos, foi determinado que o estado nutricional seria avaliado através de instrumentos de triagem e variação nas medidas antropométricas. A tolerância ao tratamento seria avaliada pela frequência e gravidade de mucosite e radiodermatite e sua relação com tratamento; a função imune pela contagem de células imunes e variações nas citocinas e receptores.

Para os desfechos secundários foi acordado composição corporal pelos percentuais de massa magra, massa livre de gordura, massa celular corporal e massa gorda, e funcionalidade pelas escalas de desempenho e força de preensão palmar (FPP).

### **Análise do risco de viés**

Os artigos selecionados para a revisão tiveram sua qualidade metodológica

avaliada com auxílio da ferramenta da Cochrane de análise do risco de viés<sup>(17)</sup>, que classifica as categorias em “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” e “risco incerto de viés”. Dois investigadores (M.M.F.L.) e (J.E.C.M.) avaliaram de maneira independente a qualidade dos estudos em seis categorias: geração adequada de sequência, sigilo de alocação, mascaramento de avaliadores e pesquisadores e mascaramento de pacientes, manejo dos dados ausentes (se usou análise por intenção-de-tratar ou análise por protocolo) e relato seletivo de resultados. Para classificação final do risco de viés os pontos que tiveram maior relevância na pontuação final foram: geração de sequência, sigilo de alocação e mascaramento.

### **Análise dos dados**

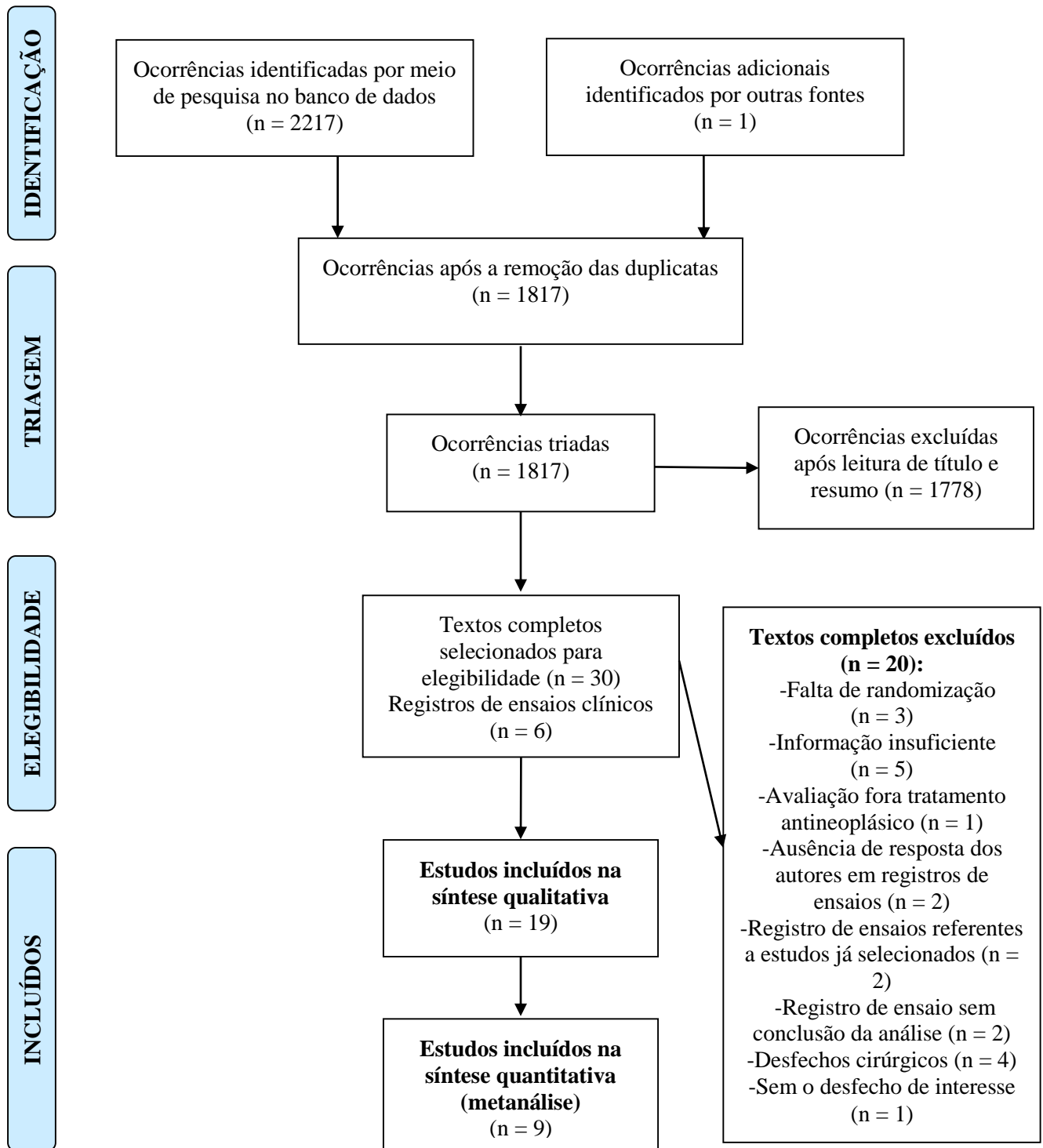
Devido à variedade na natureza das intervenções e nos métodos de avaliação entre os estudos, apenas a gravidade da mucosite, a perda de peso e a força de prensão palmar foram metanalisadas. As mudanças na gravidade da mucosite foram avaliadas de acordo com o número de pacientes que apresentaram mucosite grau 2-4 comparado aos que não apresentaram mucosite ou que apresentaram mucosite grau 1, em cada estudo, para assim ser calculado um risco relativo agrupado. Para as outras variáveis foi utilizada a diferença de médias padronizadas entre grupos. Em ambos os casos o peso dos estudos foi atribuído usando o método do inverso das variâncias e foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. A análise dos dados foi realizada com auxílio do programa Stata (v. 13.0, StataCorp, College Station, TX, EUA) sendo adotado um valor de alfa igual à 5%. A heterogeneidade estatística entre os estudos foi testada usando o teste Cochran Q e a inconsistência foi testada usando o teste I<sup>2</sup>. Um valor de alfa de 10% foi considerado estatisticamente significativo para esta análise. O sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado para avaliação da qualidade da evidência<sup>(18)</sup>.

## **RESULTADOS**

### **Estudos incluídos**

Combinando-se os métodos de buscas nas bases consideradas, foram identificadas 2217 ocorrências. Dentre eles, 38 artigos preencheram os critérios de inclusão e foram lidos na íntegra. Destes, 20 foram excluídos restando 18 estudos (com 19 artigos) que foram incluídos na síntese qualitativa final. Entre eles, nove

estudos foram incluídos na síntese quantitativa. O processo de seleção está esquematizado na Figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de busca e seleção dos artigos.

Quanto à natureza dos ensaios incluídos na síntese qualitativa, a maioria estava disponível na forma de artigo científico, com exceção de 1 que foi publicado na forma de resumo<sup>(19)</sup>. Dois artigos foram considerados como apenas 1 estudo pois

possuíam o mesmo banco de dados<sup>(20,21)</sup>. O total das amostras variou de 8 a 86 indivíduos por grupo totalizando 582 indivíduos no GI e 585 indivíduos no GC. Todos os artigos avaliaram pacientes com CCP, entretanto também foram selecionados dois estudos que incluíram pacientes com câncer de esôfago<sup>(20,22)</sup>. As características populacionais dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características populacionais dos estudos.

Estudo	País	Tratamento	Amostra (n)	Sexo (%)	Idade média (anos)
Cerchietti et al., <sup>(23)</sup> 2006	Argentina	Rxt ou Qt/Rxt	n = 29 GI:15 GC:14	Sem informação	55,5
Cereda et al., <sup>(24)</sup> 2018	Itália	Rxt ou Qt/Rxt	n = 159 GI:78 GC:81	M: 71,7% F: 28,3%	64,6
Chattopadhyay et al., <sup>(25)</sup> 2014	Índia	Rxt ou Qt/Rxt	n = 70 GI:35 GC:35	M: 71,5% F: 28,6%	56,9
Chitapanarux, et al., <sup>(26)</sup> 2016	Tailândia	Qt/Rxt	n = 40 GI:20 GC:20	M: 65% F: 35%	51,5
Diwan et al., <sup>(27)</sup> 2018	Índia	Qt/Rxt	n = 60 GI:30 GC:30	M: 58,3% F:41,6%	49,5
Fietkau et al., <sup>(22)</sup> 2013*	Alemanha	Qt/Rxt	n = 69 GI:38 GC:31	M: 83,7% F: 16,3%	56,0
Huang et al., <sup>(28)</sup> 2000	China	Rxt	n = 17 GI:8 GC:9	M: 76,5% F: 23,5%	52,5
Huang et al., <sup>(29)</sup> 2019	China	Rxt ou Qt/Rxt	n = 64 GI:31 GC:33	M: 93,6% F: 6,4%	51,0
Imai et al., <sup>(30)</sup> 2014	Japão	Qt/Rxt	n = 34 GI:16 GC:18	M: 79,4% F: 20,6%	63,0
Lopez-Vaquero et al., <sup>(31)</sup> 2017	Espanha	Rxt ou Qt/Rxt	n = 40 GI:25 GC:24	M: 78 % F: 22%	60,2
Pattanayak et al., <sup>(32)</sup> 2016	Índia	Qt/Rxt	n = 162 GI:81 GC:81	M: 69,7 % F: 30,3%	52,8
Pottel et al., <sup>(33)</sup> 2014	Bélgica	Rxt, Qt ou Qt/Rxt	n = 85 GI:43 GC:42	M: 83,5 % F: 16,5%	60,7
Roca-Rodriguez et al., <sup>(34)</sup> 2014	Espanha	Rxt e Qt	n = 26 GI:13 GC:13	M: 80,8% F: 19,2%	61,0
Senesse et al., <sup>(19)</sup> 2016	França	Qt/Rxt	n = 172 GI:86 GC:86	M: 82,8% F: 17,2%	58,0
Solís-Martínez et al., <sup>(35)</sup> 2018	México	Rxt, Qt, Cir	n = 64 GI:32 GC:32	M:54,7% F:45,3%	59,0
Tsujimoto et al., <sup>(36)</sup> 2015	Japão	Rxt ou Qt/Rxt	n = 40 GI:20 GC:20	M:85% F:15%	64,5
Talvas et al., <sup>(20)</sup> 2015* Vasson et al., <sup>(21)</sup> 2014*	França	Qt/Rxt	n = 28 GI:15 GC:13	M:82,1% F:17,9%	60,5
Cerchietti et al., <sup>(23)</sup> 2006	China	Rxt e Qt	n = 68 GI:31 GC:37	M:98,5% F:1,5%	54,3

Abreviações: Cir, cirurgia; F, Feminino; GI, grupo intervenção; GC, grupo controle; M, masculino; Qt, quimioterapia; Qt/Rxt, quimiorradioterapia; Rxt, radioterapia. Legenda: \*Foi incluído câncer de esôfago na análise final

Em relação aos imunonutrientes, oito estudos avaliaram a suplementação de glutamina de maneira isolada<sup>(23,25,27-29,31,32,36)</sup>, cinco estudaram a suplementação com ômega-3<sup>(21,23,31-33)</sup>. Dois estudos<sup>(18,19)</sup> pesquisaram a suplementação da arginina, ômega-3 e nucleotídeos associados. Um estudo<sup>(35)</sup> avaliou a eficácia de um suplemento hiperproteico e hipercalórico contendo ômega-3, glutamina, selênio, Coenzima q10 (CoQ10), probióticos e vitaminas. Imai et al.<sup>(28)</sup> (2014) analisou a suplementação de hidroximetilbutirato (HMB), arginina e glutamina e Chitapanarux et al.<sup>(25)</sup> (2016) a de arginina, glutamina e ômega-3. Em nosso protocolo de estudo foi previsto avaliar a mortalidade, contudo nenhum estudo analisou esse desfecho. O detalhamento dos resultados assim como a descrição completa dos esquemas de suplementação encontram-se detalhados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Síntese dos resultados ordenados de acordo com o tipo de suplementação.

ESTUDO	INTERVENÇÃO	DURAÇÃO	CONFLITO DE INTERESSES	RESULTADOS
<b>GLUTAMINA</b>				
Tsujimoto et al., <sup>(36)</sup> 2015	<b>GI:</b> glutamina VO ou NE 10g/3x/d <b>GC:</b> placebo	1-6 sem- todo o tratamento	Sem informação	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem diferenças na variação percentual de peso corporal (GI: 3,6%; GC: 6,0% e IMC (GI: 20,2±2,9; GC: 20,7±3,2 Kg/m <sup>2</sup> ) <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Diminuiu o grau máximo de mucosite <sup>A</sup> (GI: 2,9±0,3; GC: 3,3±0,4;); -Sem diferenças no surgimento (GI: 2,3±0,8; GC: 2,1±0,8 sem) e na duração da mucosite (GI: 4,8±0,9; GC: 5,0±0,8 sem);
Lopez-Vaquero et al., <sup>(31)</sup> 2017	<b>GI:</b> L-Glutamina VO 10g/3x/d <b>GC:</b> Maltodextrina VO 10g/3x/d	6 sem - todo o tratamento	Sem informação	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem diferenças para perda de peso (GI: -3,33; GC: -2,55 kg). <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferenças na gravidade da mucosite clínica <sup>A</sup> e funcional <sup>B</sup> ; -Sem diferenças na incidência de mucosite clínica e funcional; -Sem diferenças quanto ao início da mucosite (GI: 28,38; GC: 29,91 dias); -Redução da incidência e gravidade da radiodermatite no GI.
Huang et al., <sup>(29)</sup> 2019	<b>GI:</b> L-Glutamina VO 10g + 5g de maltodextrina/3x/d <b>GC:</b> Maltodextrina VO (15g - 3x/d)	8 sem - 1 antes, durante e duas após tratamento	Sem conflito	<b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferença na severidade da mucosite <sup>A</sup> ; -Sem diferença no grau médio máximo da radiodermatite <sup>A</sup> .

## Continuação da tabela 2

Chattopadhyay et al., <sup>(25)</sup> 2014	<b>GI:</b> Glutamina 10g em 1000 mL de água 2h pré RxT (bochegar e engolir) <b>GC:</b> sem intervenção	5 d/sem todo o tratamento	Sem conflito	<b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO</b> -Menos pacientes com mucosite <sup>C</sup> grau 3 e grau 4 no GI; -Duração média da mucosite grau 3 ou 4 menor (GI: 6,6; GC: 9,2 d); -Início da mucosite mais rápido no GC (GI:16,5; GC:7,1 d).
Huang et al., <sup>(28)</sup> 2000	<b>GI:</b> Glutamina 2g em 30mL de salina <b>GC:</b> 30 mL de salina Ambos, bochecho e expectoração pré refeições e antes de dormir)	5 sem	Sem informação	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem alteração do peso (GI: -1,7; GC: -1,3 kg). <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Redução do grau máximo de mucosite <sup>D</sup> (GI: 1,6; GC: 2,6); -Duração da mucosite <sup>D</sup> grau 1, grau 2 e grau 3 menor no GI; -Redução na duração da mucosite <sup>E</sup> grau >3.
Pattanayak et al., <sup>(32)</sup> 2016	<b>GI:</b> Glutamina 15g em um copo de água 2x/d <b>GC:</b> nenhuma intervenção	7 sem	Sem conflito	<b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Início mais tardio da mucosite <sup>F</sup> no GI; -92,35% do GC com mucosite grau 3 e 0% no GI;
Cerchietti et al., <sup>(23)</sup> 2006	<b>GI:</b> L-alanil-L-glutamina 300 ou 400 mg/kg em salina EV <b>GC:</b> mesma quantidade de salina EV	Durante a quimioterapia	Sem informação	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem mudanças para peso (GI: -5,77±2,2; GC: -3,3±2,6). <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Intensidade da mucosite no GC maior nas duas escalas utilizadas (GI: 1,33±0,4; GC: 0,82±,3) <sup>G</sup> (GI: 0%; GC: 33%) <sup>C</sup> ; -Mais pacientes sem mucosite grave no GI. <b>FUNCIONALIDADE:</b> -Sem diferenças na escala de funcionalidade <sup>H</sup> .
Diwan et al., <sup>(27)</sup> 2018	<b>GI:</b> Glutamina 10 g em 2 copos de água 2xd, 1 hora antes da radiação e 7 a 8 horas após a radiação. <b>GC:</b> placebo administrado da mesma forma	5 d/sem durante os dias de radioterapia (7 sem)	Sem conflito	<b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -26,67% dos pacientes GI desenvolveram mucosite a partir da 5ª semana, enquanto 60% dos pacientes do GC desenvolveram mucosite na 3ª semana. -13% dos pacientes GI desenvolveram mucosite grau 3 comparado com 23,3% dos pacientes GC.
<b>ÔMEGA-3</b>				
Fietkau et al., <sup>(22)</sup> 2013*	<b>GI:</b> 500 mL de dieta com 2 g de EPA e 0,85 g de DHA <b>GC:</b> 500 mL de dieta padrão	Máximo 14 sem	Com conflito	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Melhora do estado nutricional pelo NRS (GI: -0,52±0,15; GC: 0,02±0,16) e pela ASG no GI (GI: 10; GC: 1). <b>COMPOSIÇÃO CORPORAL:</b> -Melhora na massa celular corporal no GI do subgrupo CCP.

## Continuação da tabela 2

	hipercalórica Ambos, NE			<p><b>FUNCIONALIDADE:</b> -Melhora da funcionalidade<sup>i</sup> no GI (GI: n=12; GC: n=2); -Sem diferença na FPP (GI-0,64±0,75; GC: -0,47±0,81 kg).</p> <p><b>FUNÇÃO IMUNE:</b> -Atenuação dos níveis de IL-6 no GI (GI:5,25±3,57; GC:17,15±4,01 pg/mL).</p>
Cereda et al., <sup>(24)</sup> 2018	GI: 250mL 2x/dia de suplemento hiperproteico com 23 g de proteína, 1,9 g de ômega-3 e aconselhamento nutricional GC: aconselhamento nutricional	6 sem	Com conflito	<p><b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -GI teve menor perda de peso (67,7±13,7 kg) que GC (65,7 ±13,9kg).</p> <p><b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferença para mucosite<sup>A</sup>;</p> <p><b>FUNCIONALIDADE:</b> -Tendência à melhor FPP no GI.</p>
Solís-Martínez et al., <sup>(35)</sup> 2018	GI: 2 garrafas 2x/d de suplemento com 2g de EPA e 40g de proteína GC: 2 garrafas 2x/d de suplemento padrão com 40g de proteína	6 sem	Sem informação	<p><b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Manutenção de peso corporal (-0,3±5,9 kg) e IMC (-0,1±2,1 kg/m<sup>2</sup>) no GI e perda de peso (-2,1±3,7 kg) e redução do IMC (-0,8±1,4 kg/m<sup>2</sup>) no GC.</p> <p><b>COMPOSIÇÃO CORPORAL:</b> -Manutenção da massa magra (-0,2±3,8 kg) e discreto aumento da massa gorda no GI (0,2±3,5 kg); -Redução significativa da massa magra e não significativa da massa gorda no GC.</p> <p><b>FUNCIONALIDADE:</b> -Sem diferença na função física<sup>J</sup>, apesar da manutenção no GI frente à redução no GC;</p> <p><b>FUNÇÃO IMUNE:</b> -Redução nos linfócitos no GI; -Redução de leucócitos, linfócitos e neutrófilos no GC; -Diferença dos níveis de IL-8, com um aumento maior no GI; -Tendência de redução de TNF-α, IL-1β, IL-6 e IFN-γ no GI.</p>
Roca-Rodriguez et al., <sup>(34)</sup> 2014	GI: 6g/d de ômega-3 via suplemento hiperproteico GC: suplementação padrão normoproteico	90 d	Sem informação	<p><b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem diferenças quanto ao IMC.</p> <p><b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferenças para a toxicidade da mucosa<sup>A</sup>.</p> <p><b>FUNCIONALIDADE:</b> -Sem diferenças quanto à funcionalidade<sup>i</sup>.</p>

## Continuação da tabela 2

				<p><b>FUNÇÃO IMUNE:</b> -Níveis de basófilos e linfócitos menores no GI; -Níveis de IL-6 aumentaram após radioterapia no GI, porém sem diferença ao final do estudo.</p>
Pottel et al., <sup>(33)</sup> 2014	<p>GI: 15 mL/d de óleo de Echium: 235 ± 30 mg/mL ALA (ω-3)/ 95 ±13 mg/mL ALA SDA (ω-3) 79 ± 10 mg/mL GLA (ω-6) GC: 15 mL/d de placebo (óleo rico em AG monoinsaturados deficiente em (ω-3)</p>	7 sem	Sem conflito	<p><b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Sem diferença na perda de peso entre os grupos; -Correlação negativa (r=-0,47) entre ingestão do suplemento e perda de peso no GI. <b>COMPOSIÇÃO CORPORAL:</b> -Diminuição da massa gorda no GI e limítrofe no grupo GC; -Aumento relativo na massa gorda no grupo GI pela bioimpedância. <b>FUNCIONALIDADE:</b> -Sem diferenças na FPP.</p>
<b>SUPLEMENTOS ASSOCIADOS</b>				
Senesse et al., <sup>(19)</sup> 2016	<p><b>GI:</b> 3 sachês/d de suplemento hiperproteico com arginina, ômega-3 e nucleotídeos pré quimioterapia <b>GC:</b> fórmula idêntica sem os imunomoduladores;</p>	15d (intercalados em 3 ciclos de quimioterapia de 5d)	Com conflito	<p><b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferenças para mucosite grau 3 e 4 em nenhuma das escalas<sup>D, G</sup>.</p>
Talvas et al., <sup>(20)</sup> 2015* Vasson et al., <sup>(21)</sup> 2014	<p>GI: NE com arginina (13g/L), ômega-3 (3,4g/L) e nucleotídeos (mínimo de 1500 mL/d) GC: NE padrão</p>	5-7 sem	Sem conflito	<p><b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Aumento no peso do GI; -No subgrupo de pacientes desnutridos, observou-se aumento de peso e IMC nos dois grupos sem diferenças entre eles; -O índice de risco nutricional nos pacientes desnutridos melhorou no GI. <b>COMPOSIÇÃO CORPORAL:</b> -Nos pacientes desnutridos houve redução da massa gorda do GC e um aumento no GI; -Aumento na massa magra do GI. <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferenças para mucosite<sup>A</sup>. <b>FUNCIONALIDADE:</b> -Funcionalidade<sup>H, I</sup> mantida no GI. <b>FUNÇÃO IMUNE:</b> -Manutenção das contagens de linfócitos T CD4 (+) / CD8 (+) no GI e queda no GC; -Densidade do receptor CD3 no linfócito T mantida no GI e reduzida no GC;</p>



## Continuação da tabela 2

				-Aumento da densidade dos receptores quimiotáticos CD62L e CD15 no GI; -Superexpressão nos genes para receptores imunológicos nas células mononucleares sanguíneas periféricas no GI; -As citocinas envolvidas na ativação celular e a produção de interferon- $\gamma$ não tiveram alteração no GI mas caíram no GC.
Chitapanarux, et al., <sup>(26)</sup> 2016	GI: Sachê de suplemento com arginina, glutamina e ômega-3 em 250 mL de água (1h antes e 1h depois do tratamento) + aconselhamento nutricional GC: aconselhamento nutricional	7 sem	Sem conflito	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Perda de peso corporal significativa no GC; <b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -20% do GC desenvolveram mucosite <sup>A</sup> grau 3 contra 5% do GI; -5% do GC desenvolveram radiodermatite <sup>A</sup> enquanto 0% no GI;
Imai et al., <sup>(30)</sup> 2014	<b>GI:</b> 24g de suplemento com HMB (1,2g), arginina (7g) e glutamina (7g) em 240-300 mL de água 2x/d VO ou em 100 mL de água via NE <b>GC:</b> nenhuma intervenção	1 <sup>o</sup> d até a 1 <sup>a</sup> sem pós tratamento	Sem conflito	<b>TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO:</b> -Sem diferença para radiodermatite <sup>A</sup> grau 3; -Menos radiodermatite grau 2 no GI; -Duração da radiodermatite grau 1 e 2 menor no GI;
Yeh et al., <sup>(37)</sup> 2013	<b>GI:</b> 1500 kcal de suplemento oral hiperproteico $\cong$ ômega-3 (7,2g), glutamina (15,5g), arginina (4,65g), selênio (258 $\mu$ g, CoQ10 (129,2mg), micronutrientes e probióticos. <b>GC:</b> 1500 kcal de suplemento padrão	3 meses	Sem informação	<b>ESTADO NUTRICIONAL:</b> -Os pacientes do GI com IMC <19 consumiram menos calorias diárias, mas mostraram peso corporal significativamente maior em relação aos demais pacientes com IMC superior.

**ABREVIATURAS:** ALA, ácido alfa-linolênico; ASG, avaliação subjetiva global; CoQ10, coenzima Q10; d, dia; EV, endovenosa; GLA, ácido gama-linolênico; GI, grupo intervenção; GC, grupo controle; HMB,  $\beta$ -hidroximetilbutirato; IFN- $\gamma$ , interferon-gama; IL-1 $\beta$ , interleucina-1-beta; IL-6, interleucina-6; IMC, índice de massa corporal; NE, nutrição enteral; RxT, radioterapia; sem, semanas; SDA, ácido estearidônico; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral; VO, via oral.

**LEGENDAS:** <sup>A</sup>Avaliada pela escala do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0* (NCI CTCAE versão. 3.0); <sup>B</sup>Avaliada do grau 0 (sem mucosite) ao grau 4 (sintomas associados ao risco de vida); <sup>C</sup>Avaliada pela escala da *World Health Organization*; <sup>D</sup>Avaliada pela escala do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG); <sup>E</sup>Avaliada de acordo com a seguinte graduação: 0: sem dor; Grau 1: mucosite dolorosa não necessitando de uma mudança na ingestão oral; Grau 2: mucosite dolorosa restringindo a ingestão de alimentos macios; Grau 3: mucosite dolorosa restringindo a ingestão oral de líquidos; Grau 4: mucosite impedindo ingestão oral; <sup>F</sup>O autor não relata método usado para avaliação da mucosite; <sup>G</sup>Avaliada pelo *Objective mucosite score* (OMS); <sup>H</sup>Avaliada com a escala WHO/ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; <sup>I</sup>Avaliada com a escala de *Karnofsky*; <sup>J</sup>Avaliada com a escala EORTC QLQ-C30.

### Análise do risco de viés

Dez dos dezoito estudos incluídos foram avaliados com um alto risco de viés. Sobre a geração de sequência aleatória, seis estudos deixaram dúvidas quanto a execução e foram classificados como risco de viés incerto (Tabela 3).

**Tabela 3.** Análise do risco de viés dos estudos incluídos.

Estudo	Geração da sequência	Sigilo de alocação	Mascaramento	Dados ausentes	Relato seletivo	Julgamento final
Cerchietti et al., <sup>(23)</sup> 2006	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Cereda et al., <sup>(24)</sup> 2018	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Chattopadhyay et al., <sup>(25)</sup> 2014	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Chitapanarux, et al., <sup>(26)</sup> 2016	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Diwan et al., <sup>(27)</sup> 2018	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Alto
Fietkau et al., <sup>(22)</sup> 2013*	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Huang et al., <sup>(28)</sup> 2000	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Incerto	Alto
Huang et al., <sup>(29)</sup> 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Imai et al., <sup>(30)</sup> 2014	Incerto	Alto	Alto	Alto	Incerto	Alto
Lopez-Vaquero et al., <sup>(31)</sup> 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Pattanayak et al., <sup>(32)</sup> 2016	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Alto
Pottel et al., <sup>(33)</sup> 2014	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Roca-Rodriguez et al., <sup>(34)</sup> 2014	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	Alto	Alto
Senesse et al., <sup>(19)</sup> 2016	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Solís-Martínez et al., <sup>(35)</sup> 2018	Incerto	Incerto	Alto	Incerto	Baixo	Alto
Tsujimoto et al., <sup>(36)</sup> 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Talvas et al., <sup>(20)</sup> 2015* Vasson et al., <sup>(21)</sup> 2014*	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Yeh et al., <sup>(37)</sup> 2013	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo

Outros estudos foram classificados como risco incerto no relato seletivo de desfechos por não possuírem os registros dos protocolos de ensaios clínicos ou pelo protocolo não estar disponível para análise. Quanto ao sigilo de alocação, três estudos foram classificados como alto risco de viés devido a utilização de um método duvidoso (envelopes selados sem ser opacos ou mudança de paciente de grupo), outros sete artigos não descreveram o método utilizado para manutenção do sigilo, sendo considerados com risco de viés incerto.

Em relação ao mascaramento, oito artigos foram considerados com alto risco de viés, por serem monocegos ou ensaios abertos, ou pelo GC não receber nenhum tipo de intervenção/placebo.

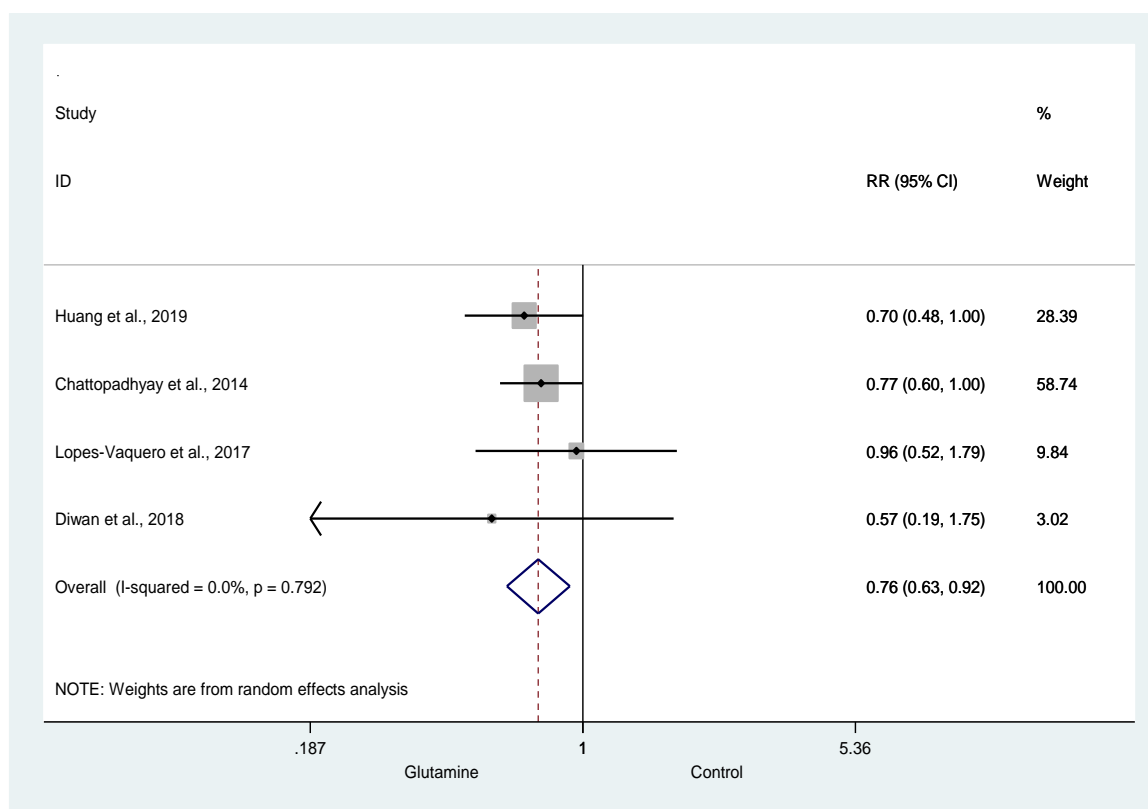
Quanto ao manejo dos dados ausentes, quatro estudos apresentaram alto risco de viés por terem utilizado análise por protocolo. Vale ressaltar que nove artigos apresentaram uma perda superior a 10% da amostra. Apenas um apresentou relato seletivo visto que em seu protocolo o pesquisador se propôs a avaliar as interrupções de tratamento por conta da toxicidade da mucosa, o que não foi descrito no texto.

## **Glutamina**

Oito estudos<sup>(23,25,27-29,31,32,36)</sup> que suplementaram glutamina avaliaram a tolerância ao tratamento. Dentre estes, cinco<sup>(23,25,28,32,36)</sup> constataram que a gravidade da mucosite foi significativamente menor no GI em relação ao GC. Esse efeito foi comprovado pela metanálise que evidenciou que a suplementação com glutamina reduziu significativamente o risco de ter mucosite grau 2-4 no grupo GI em relação ao GC. Além disso, a análise estatística não encontrou heterogeneidade significativa entre estudos (RR: 0,76, IC95%[0,63; 0,92], P = 0,006, I<sup>2</sup> = 0%; P = 0,792) (Figura 2).

Contudo, devido as diferenças metodológicas e clínicas nos estudos encontrados, só foi possível realizar a metanálise para a gravidade da mucosite associada a glutamina em quatro estudos<sup>(25,27,29,31)</sup>. Em dois estudos não houve nenhuma diferença a respeito da mucosite entre os grupos<sup>(29,31)</sup>. Em relação aos graus mais leves de mucosite não houve diferença entre os grupos no número de pacientes que a desenvolveram<sup>(25,28)</sup>.

Quanto à duração, foi observada uma redução significativa nos pacientes que receberam a glutamina quando comparados ao GC<sup>(25,28)</sup>. Além disso, os estudos de Chattopadhyay et al.<sup>(25)</sup> (2014), Pattanayak et al.<sup>(32)</sup> (2016) e Diwan et al.<sup>(27)</sup> (2018) constataram um menor tempo para o surgimento da mucosite no GI. Esses resultados diferiram dos encontrados em outro ensaio no qual não houve diferenças nem na duração nem no surgimento da mucosite entre os grupos<sup>(36)</sup>.



**Figura 2.** Metanálise da suplementação de glutamina na gravidade da mucosite.

No tocante à radiodematite, Lopez-Vaquero et al.<sup>(31)</sup> (2017) encontraram uma redução significativa tanto na incidência quanto na severidade no GI em relação ao GC. Por outro lado Huang et al.<sup>(29)</sup> (2019) não encontraram diferenças significativas entres os grupos.

Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à perda de peso, índice de massa corporal (IMC), estado nutricional ou funcionalidade quando avaliada a suplementação com glutamina<sup>(23,28,31,36)</sup>.

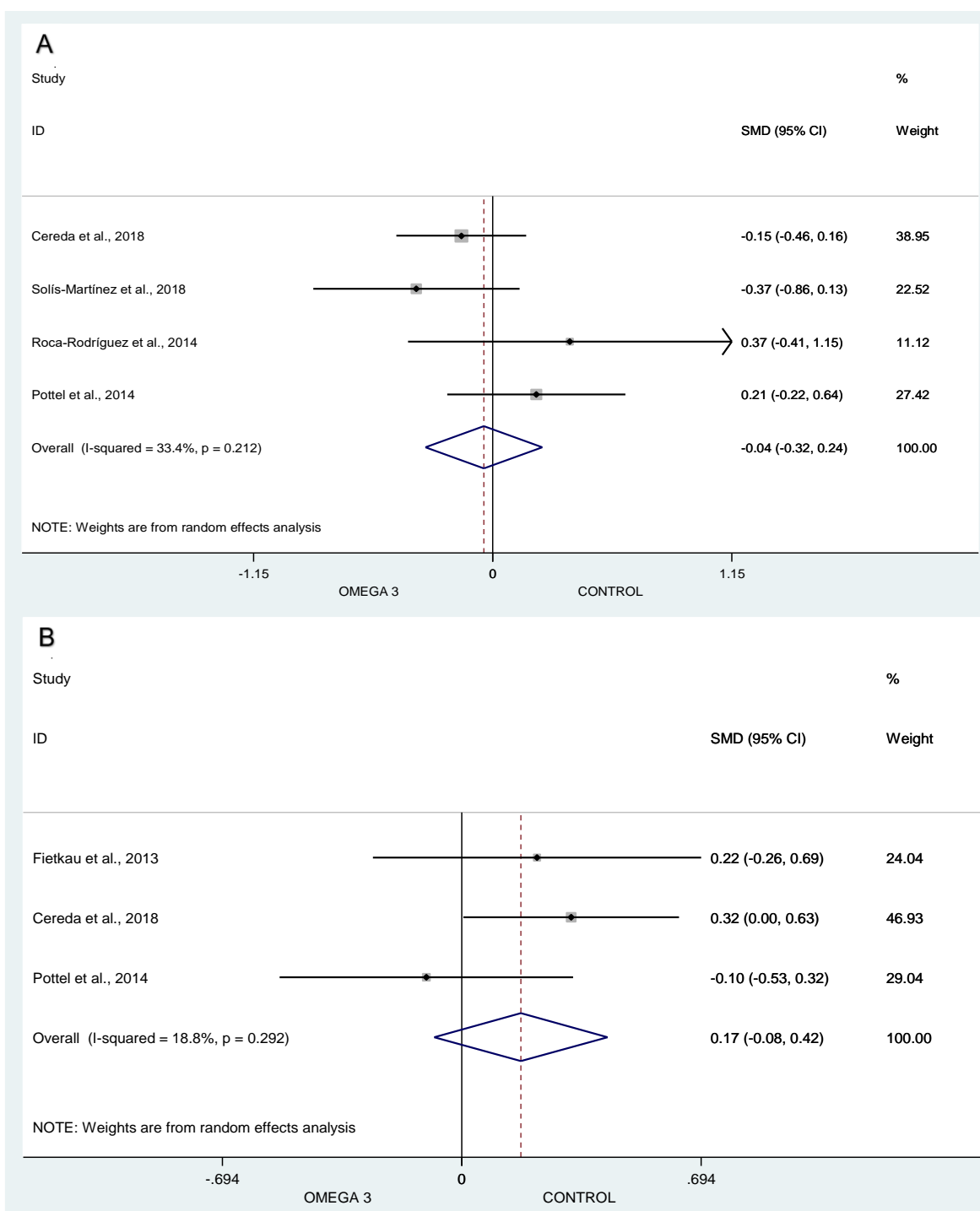
### Omêga 3

Cinco estudos, avaliram a suplementação com ômega-3 no estado

nutricional, perda de peso e IMC<sup>(22,24,33-35)</sup>. Em três estudos foram encontrados efeitos benéficos<sup>(22,24,35)</sup>. Um dos estudos evidenciou uma melhora significativa no peso corporal no GI<sup>(24)</sup>. No estudo de Solís-Martínez et al.<sup>(35)</sup> (2018) os pacientes do GI mantiveram seu peso corporal e IMC quando comparados ao GC. Na pesquisa de Fietkau et al.<sup>(22)</sup> (2013) o GI apresentou melhora significativa no estado nutricional evidenciada pelo *Nutritional Risk Screening* (NRS) e pela avaliação subjetiva global (ASG) no período de seguimento após o fim da radioquimioterapia. Os autores relataram ainda uma melhoria no peso corporal, IMC, pregas cutâneas e circunferência do braço (CB), não significativa estatisticamente. Dois estudos não encontraram diferenças significativas nos valores antropométricos entre os grupos durante o tratamento<sup>(33,34)</sup>. Um deles, porém, um menor declínio do IMC embora de forma estatística não significativa e outro demonstrou uma correlação negativa fraca entre ingestão do suplemento e perda de peso no GI. Apesar da maioria dos resultados de cada estudo individualmente terem sido positivos, nossa metanálise para perda de peso não encontrou resultados significativos para a suplementação de ômega-3, sem heterogeneidade significativa (SMD: -0,042, IC95% [-0,322; 0,238], P= 0,769, I<sup>2</sup> = 33,4%; P = 0,212) entre os estudos<sup>(24,33-35)</sup>. Os resultados detalhados encontram-se na Figura 3A.

Três estudos avaliaram a suplementação com ômega-3 e sua relação com a função imune<sup>(22,34,35)</sup>. Em um dos ensaios, houve uma redução de neutrófilos e linfócitos no GC enquanto no GI apenas os linfócitos reduziram. O mesmo trabalho evidenciou um aumento dos níveis de interleucina 8 (IL-8) e uma tendência à diminuição do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), dos níveis de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) e (interferon-gama) IFN- $\gamma$  no GI<sup>(35)</sup>. Semelhantemente, houve uma atenuação do crescimento dos níveis da IL-6 no GI ao final do tratamento em outro trabalho<sup>(22)</sup>. Em contraste com os resultados descritos, a suplementação de ômega-3 reduziu de maneira significativa o número de basófilos e linfócitos no GI e aumentou os níveis de IL-6 após o início da radioterapia de forma significativa no GI, contudo após o final do estudo não haviam diferenças entre os grupos<sup>(34)</sup>.

Três estudos avaliaram a composição corporal<sup>(22,33,35)</sup>. Na pesquisa de Fietkau et al.<sup>(22)</sup> (2013), no subgrupo de pacientes com CCP, ocorreu uma melhora na massa celular corporal no GI e uma tendência geral semelhante para a melhoria dos parâmetros do GI em comparação com o GC. Solís-Martínez et al.<sup>(35)</sup> (2018)



**Figura 3.** (A) Metanálise da suplementação de ômega-3 na perda de peso; (B) Metanálise da suplementação de ômega-3 na força de preensão palmar.

também relatou aumento da massa gorda no GI e redução de massa gorda no GC, este último sem significância estatística, e manutenção de massa magra no GI, enquanto houve uma redução significativa de massa magra no GC. Diferentemente, Pottel et al.<sup>(33)</sup> (2014), em sua análise utilizando óleo de Echium como fonte de ômega-3, demonstrou uma redução da massa livre de gordura (MLG), massa

magra e massa gorda nos dois grupos através da análise com densitometria; contudo, pela análise da bioimpedância houve discreto aumento significativo na massa gorda no GI.

A respeito da funcionalidade, cinco estudos utilizaram a suplementação com ômega-3 e encontraram resultados heterogêneos<sup>(22,24,33-35)</sup>. Em um dos estudos, apesar dos autores terem relatado manutenção da funcionalidade durante o tratamento no GI, não houve diferença estatística entre os grupos<sup>(35)</sup>. Em outra pesquisa, o GI apresentou uma melhora significativa em relação ao GC na escala de performance de *Karnofsky*<sup>(22)</sup>. No mesmo trabalho, embora tenham encontrado uma redução acentuada da FPP no GC em comparação com GI, essa diferença não foi importante estatisticamente<sup>(22)</sup>. Cereda et al.<sup>(24)</sup> (2018) demonstraram que o GI teve uma melhora clínica da FPP não significativa. A pesquisa de Pottel et al.<sup>(33)</sup> (2014), com o óleo de Echium não encontrou diferenças na FPP durante o ensaio e o trabalho de Roca-Rodriguez et al.<sup>(34)</sup> (2014) não encontrou diferenças significativas na funcionalidade, avaliada com a escala de performance de *Karnofsky* entre os grupos. A metanálise para FPP foi realizada em três artigos<sup>(22,24,33)</sup> e também não encontrou diferenças significativas entre os grupos nem heterogeneidade importante entre os estudos (SMD: 0,172, IC95% [-0.080; 0.423], P= 0,181, I<sup>2</sup> = 18,8%; P = 0,292). Os resultados encontram-se detalhados na Figura 3B.

Na tolerância ao tratamento a utilização de ômega-3 em suplementos hiperproteicos e hipercalóricos não resultou em diferenças para mucosite e toxicidade da mucosa<sup>(24,34)</sup>.

### **Suplementos combinados**

Quanto aos estudos que utilizaram suplementos combinados, o uso de ômega-3, arginina e nucleotídeos melhorou de maneira significativa o peso e IMC no GI ao final do tratamento, porém não evidenciou diferenças estatísticas quando comparado ao GC<sup>(21)</sup>. No mesmo estudo, no subgrupo de pacientes desnutridos, ocorreu uma melhora significativa no índice de risco nutricional (*Nutritional Risk Index – NRI*) no GI em relação ao GC. No ensaio de Chitapanarux et al.<sup>(26)</sup> (2016), que estudou a suplementação conjunta de arginina, glutamina e ômega-3, não houve diferença estatística entre os grupos, apesar da ocorrência de manutenção do peso no GI e de um declínio significativo deste no GC. Yeh et al.<sup>(37)</sup> (2013), que

avaliaram a suplementação de ômega-3, glutamina, selênio, CoQ10, probióticos e vitaminas, observando os resultados dentro do GI, evidenciaram que aqueles com IMC <19 Kg/m<sup>2</sup> consumiram menos calorias diárias, mas mantiveram o peso corporal em relação ao GC.

Na tolerância ao tratamento, a suplementação conjunta de arginina, glutamina e ômega-3 mostrou-se efetiva visto que 20% do GC apresentou mucosite contra 5% do GI que, adicionalmente, demonstrou um número significativo de pacientes que terminaram o esquema antineoplásico em relação ao GC<sup>(26)</sup>. Esses achados foram diferentes na suplementação de arginina, ômega-3 e nucleotídeos associados onde não houve diferenças significativas para mucosite em nenhuma das escalas utilizadas<sup>(19,21)</sup>.

Já a glutamina associada à arginina e ao HMB promoveu uma menor incidência da radiodermatite grau 2 no GI assim como uma menor duração nos graus 1 e 2. Esses achados não se aplicaram à dermatite grau-3 visto que não houve diferença estatística entre os grupos<sup>(30)</sup>. A associação de arginina, glutamina e ômega-3 também não se mostrou eficaz na melhora da radiodermatite<sup>(26)</sup>.

No tocante a função imune, a suplementação conjunta de arginina, ômega-3 e nucleotídeos não promoveu nenhuma mudança estatisticamente significativa entres os grupos. Contudo, manteve a proporção da contagem de linfócitos T CD4 (+) / CD8 (+) e a expressão do receptor CD3 na superfície do linfócito T no GI enquanto no GC caiu de maneira significativa. Aumentou também de maneira significativa no GI a densidade dos receptores quimiotáticos CD62L e CD15, envolvidos no rolamento de neutrófilos em direção à infecção e na mediação da fagocitose e quimiotaxia, respectivamente. Além disso, os genes que codificam receptores imunológicos foram super expressos nas células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes no GI. No que diz respeito às citocinas envolvidas na ativação celular, a produção de IFN- $\gamma$  permaneceu inalterada no GI, mas foi significativamente menor no GC. Não houve diferença para a produção de interleucina 2 (IL-2) entre os grupos<sup>(20)</sup>.

Em relação aos efeitos da suplementação conjunta de ômega-3, arginina e nucleotídeos na composição corporal, foi observado um aumento significativo da massa gorda e massa magra no GI e uma redução de massa gorda no GC no subgrupo de pacientes desnutridos<sup>(21)</sup>. O mesmo trabalho evidenciou uma manutenção na capacidade funcional nos pacientes do GI medida tanto pelo *status*



de desempenho da OMS (Organização Mundial da Saúde) como pela escala de *Karnofsky* enquanto houve uma redução significativa no GC<sup>(21)</sup>.

### Análise da qualidade da evidência

A Tabela 4 mostra a qualidade de evidência de cada desfecho das metanálises baseada no sistema GRADE e também os motivos para aumento e redução de nível.

**Tabela 4.** Análise do perfil de evidência baseado no sistema GRADE.

Desfecho	Nº de estudos (amostra)	Desenho	Avaliação da qualidade					Efeito	Nível de qualidade	Importância
			Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Suplementação de glutamina na gravidade da mucosite	4	ECR <sup>1</sup>	Limitações graves <sup>2</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão grave	-	RR 0,76 (0,63-0,92)	Baixo	Crítico
Suplementação de ômega-3 na perda de peso	4	ECR <sup>1</sup>	Limitações graves <sup>3</sup>	Com inconsistências leves <sup>4</sup>	Sem evidência indireta	Com imprecisão	Presença de conflito de interesses <sup>5</sup>	SMD -0,04 (0,032,0,24)	Muito baixo	Crítico
Suplementação de ômega-3 na força de prensão palmar	3	ECR <sup>1</sup>	Com Limitações <sup>6</sup>	Com inconsistências leves <sup>4</sup>	Sem evidência indireta	Com imprecisão	Presença de conflito de interesses <sup>5</sup>	SMD 0,172 (-0,080, -0,423)	Muito baixo	Pouco importante

<sup>1</sup>ECR - Ensaio clínico randomizado;

<sup>2</sup>Dois artigos classificados com alto risco de viés;

<sup>3</sup>Três artigos classificados com alto risco de viés;

<sup>4</sup>Artigos com diferentes dosagens e tipos de suplementação embora não tenham apresentado heterogeneidade significativa pelo teste do I<sup>2</sup>;

<sup>5</sup>1 estudo com conflito de interesses;

<sup>6</sup>1 estudo classificado com alto risco de viés.

## Discussão

Nesta revisão sistemática, foi investigado o papel dos efeitos da suplementação de glutamina, arginina e ômega-3, de forma isolada ou associada a outros imunonutrientes na tolerância ao tratamento, estado nutricional e função imune no CCP durante a quimiorradioterapia. A presente revisão demonstrou que a glutamina atuou na tolerância ao tratamento através da redução da gravidade da mucosite, e que o ômega-3 pode ser promissor na melhora do estado nutricional, porém teve dados limitados para os demais desfechos. Contudo, alguns pontos merecem ser destacados e serão detalhados a seguir.

No presente trabalho, a suplementação com glutamina atuou na duração, no tempo de surgimento e, principalmente, na redução da gravidade da mucosite, evidenciada também pela metanálise. Diversos mecanismos podem ser atribuídos, apesar de não completamente esclarecidos. Inicialmente, protegeria a mucosa contra as lesões causadas pelo estresse oxidativo durante a radioterapia, através da glutatona, um importante antioxidante da qual é precursora<sup>(36,38)</sup>. Também atuaria na regeneração da mucosa tanto como combustível, por sê-lo do tipo primário para células de proliferação rápida, como na doação de nitrogênio para síntese de DNA e ainda, indiretamente, como precursora do colágeno, que necessita da hidroxiprolina que é proveniente do glutamato derivado da glutamina<sup>(38-40)</sup>.

Apesar do resultado observado, a qualidade da evidência foi classificada como baixa. Em adição, o papel controverso da glutamina no câncer, por ser descrita como fonte energética para células tumorais, é um limitador para sua recomendação na prática clínica. Todavia, o papel no metabolismo tumoral necessita de maiores esclarecimentos em estudos *in vivo*, uma vez que pode ser influenciado por uma variedade de fatores, como o tipo de tecido, genética, o microambiente tumoral e a própria dieta e fisiologia do paciente<sup>(41,42)</sup>. Ademais, argumentos teóricos de que nutrientes específicos “alimentam o tumor” não são suportados pela evidência e não dão suporte para a não utilização frente aos resultados clínicos. Porém é necessária cautela em seu uso<sup>(43,44)</sup>.

Diferentemente, a glutamina não exerceu nenhuma influência sobre o estado nutricional, peso ou IMC. No entanto, é importante salientar que foi utilizada como módulo, em uma quantidade mínima com o objetivo de tratar apenas a mucosite,

não estando associada a nenhum outro suplemento para compensar o déficit calórico/proteico dos pacientes na metade dos estudos avaliados<sup>(28,31)</sup>. Naqueles em que a compensação calórica ocorreu, a suplementação foi utilizada de forma tardia apenas nos casos de mucosite grave ou perda de peso importante<sup>(23)</sup>. Somado a isso, em um dos estudos a glutamina foi expectorada, dificultando a análise de um possível papel no estado nutricional<sup>(28)</sup>.

No tocante ao estado nutricional, a suplementação de ômega-3, isolada ou associada a outros imunonutrientes apresentou resultados significativos como manutenção ou melhora no peso, IMC e/ou estado nutricional na maior parte do estudos. Mesmo os estudos que não encontraram diferenças estatísticas entre os grupos foram obtidos bons resultados clínicos intragrupo, podendo-se atribuir a falta de significância ao pequeno tamanho da amostra ou a baixa aceitação da suplementação no caso específico do óleo de Echium<sup>(33)</sup>.

Entre os suplementos que foram administrados isoladamente, a suplementação de 4g/dia durante 6 semanas de ômega-3 dentro de uma formulação hiperproteica, promoveu efeitos benéficos em dois dos três estudos<sup>(23,33)</sup>. Em outros estudos (ômega-3 associado a outros imunonutrientes) inclusive ocorreram bons resultados no subgrupo de pacientes desnutridos ou com caquexia<sup>(21,37)</sup>. Esse fato demonstra que indivíduos caquéticos (cuja inflamação é mais presente) talvez possam se beneficiar mais de uma formulação com um teor lipídico capaz de modular a produção de mediadores inflamatórios em comparação com aqueles que apresentem um melhor estado nutricional. Ademais, esses resultados reforçam a importância de uma intervenção nutricional especializada nessa população.

Corroborando, apesar de não completamente elucidado, a literatura sugere que eles estão principalmente relacionados à atenuação da resposta inflamatória e também às atividades anticatabólicas e antilipolíticas<sup>(45)</sup>. Esses AGs são precursores de eicosanoides da série ímpar que são consensualmente menos inflamatórios e podem interferir na produção de marcadores inflamatórios circulantes, como TNF, IL-1, IL-6 e IFN- $\gamma$  que estão relacionados à atrofia muscular e lipólise<sup>(35,45)</sup>. Em adição, a redução da síntese e secreção dessas citocinas pró-inflamatórias impede o acúmulo de NF-kB e, dessa maneira, poderia inibir os efeitos proteolíticos do fator indutor de proteólise (PIF)<sup>(46)</sup>.

Contudo, apesar dos possíveis efeitos fisiológicos e benefícios do ômega-3, nossa metanálise para perda de peso não apresentou significância estatística. Em adição, a maior parte dos estudos que avaliou o ômega-3 e sua relação com o estado nutricional/perda de peso foi classificada com alto risco de viés e havia conflito de interesses em alguns artigos que apresentaram resultados positivos produzindo uma qualidade de evidência muito baixa. Ademais, as diferenças na natureza da intervenção e associação do ômega-3 a outros imunonutrientes como arginina e glutamina dificultam qualquer conclusão para recomendação na prática clínica.

Em relação a composição corporal, a suplementação de ômega-3 isolada ou associada a arginina e nucleotídeos pareceu atuar no aumento da massa gorda e também na manutenção da massa magra. Em um dos estudos os efeitos foram observados apenas nos pacientes desnutridos. O papel do ômega-3 na inflamação e na modulação de mediadores envolvidos na lipólise e no catabolismo proteico pode ser responsável por esse resultado. Todavia, é difícil concluir sobre a suplementação uma vez que os artigos diferiram entre si quanto ao tipo de suplemento, já que foi utilizado isolado, associado a diferentes imunonutrientes ou ainda na forma de óleo de Echium (que necessita de uma quantidade ingerida maior para obtenção da quantidade de ômega-3 necessária).

Sobre a função imune, os resultados do nosso estudo foram limitados. Embora seja relatado na literatura que níveis elevados de arginina possam estimular a proliferação de linfócitos através do aumento da expressão de receptores de células T de superfície<sup>(47-50)</sup> e que o ômega-3 poderia atenuar a inflamação<sup>(51,52)</sup> ou mesmo reduzir citocinas pró-inflamatórias<sup>(8,9)</sup>, são necessários mais estudos para qualquer conclusão.

Quanto aos demais desfechos, os estudos mostraram-se heterogêneos quanto ao tipo de suplementação e inconclusivos quanto aos resultados para radiodermatite. Fatores como tamanho da amostra, a presença de conflito de interesses e de alto risco de viés podem ter interferido nos resultados. Para funcionalidade, a suplementação com ômega-3 não se mostrou efetiva para a FPP, porém os fatores acima citados aliados à grande variedade de intervenções e métodos de avaliação podem ter influenciado diretamente a metanálise realizada.

Em relação a qualidade metodológica, dez dos dezoito estudos foram

classificados com alto risco de viés, sendo o mascaramento o item que mais foi classificado como de alto risco. A falta de mascaramento em ensaios clínicos pode superestimar os resultados em média em 9%<sup>(53)</sup>. O item que menos apresentou viés foi a geração de sequência aleatória e o que mais deixou dúvidas quanto à execução foi o sigilo de alocação. A randomização e o sigilo de alocação representam a melhor maneira de minimizar o viés de seleção, certificando o efeito do tratamento. Uma randomização inadequada pode superestimar em 20% os resultados, assim como sigilo de alocação inadequado ou pouco descrito pode superestimar em 18%<sup>(53,54)</sup>.

Quanto ao manejo dos dados ausentes, oito artigos não realizaram análise por intenção de tratar ou deram poucas informações sobre o processo. A análise por intenção de tratar é a estratégia que mais se aproxima do real efeito da intervenção e a que permite um melhor controle das várias fontes de viés possíveis<sup>(55)</sup>. Vale ressaltar que muitos artigos apresentaram perdas superiores a 10%, que apesar de não estarem diretamente ligadas à natureza da intervenção podem ter influenciado os resultados em virtude da redução do tamanho das amostras. A falta de estudos bem conduzidos metodologicamente dificultou nossas conclusões.

Ainda nesse sentido, os estudos incluídos possuem outras limitações que podem interferir diretamente nos resultados. Por exemplo, na maioria dos trabalhos não houve nenhuma tentativa de controlar o conteúdo da dieta via oral dos pacientes, visto que a composição da dieta poderia interferir diretamente nos efeitos da suplementação. Associado a isso, muitas vezes esta era oferecida através de vias diferentes (enteral ou oral) no mesmo trabalho, o que pode comprometer as análises já que nem sempre se consegue ofertar a quantidade desejada através da via oral durante o tratamento antineoplásico. Ademais, em alguns trabalhos houve falta de equivalência no GC na quantidade de proteína ou caloria ofertada.

Em adição a esses pontos, é importante observar que o CCP corresponde a um grupo heterogêneo de doenças. Além disso, na maior parte das pesquisas, os pacientes estavam em estágios clínicos diferentes. Toda essa diversidade pode ter uma influência direta na resposta à intervenção. Outros fatores que podem influenciar os resultados das pesquisas incluem a possibilidade de interações entre nutrientes, já que em muitas formulações existe uma combinação de diferentes

tipos que variam na proporção e composição, as diferenças genéticas entre os indivíduos e o estado metabólico e oxidativo dos pacientes, e ainda a presença de conflito de interesses em alguns estudos<sup>(12,56)</sup>.

A presente revisão sistemática possui algumas limitações. Primeiramente em nossa tentativa de alcançar o maior número de estudos possíveis deixamos os critérios para inclusão dos estudos muito amplos, o que acabou incluindo diferentes métodos de avaliação dos parâmetros e vias de suplementação dificultando uma análise mais robusta. Além do mais sabe-se que para a avaliação do estado nutricional são necessários vários parâmetros e em nosso estudo não foram considerados exames bioquímicos. Somado a isso, as metanálises realizadas contemplaram poucos estudos e poucos desfechos, que acabam por diminuir o poder da evidência das mesmas. Em adição, foram incluídos dois estudos com câncer de esôfago que podem ter interferido diretamente nos resultados.

Os próximos ensaios devem concentrar-se no estudo da imunonutrição na função imune dada a escassez de estudos e sua importância para o tratamento do CCP. Além disso, devem investir na elucidação da segurança da suplementação da glutamina no câncer, avaliando se a dose e o tempo de administração durante a quimio/radioterapia promovem aumento tumoral. Devem investigar a relação ômega-3 e estado nutricional, aprofundando em pacientes caquéticos, e dedicar-se ainda ao estudo dos imunonutrientes de maneira isolada a fim de elucidar a contribuição exata e dosagem necessária de cada um no contexto do CCP. E por fim, devem ainda investir na qualidade metodológica, tentando alcançar tamanhos de amostras adequados, com a finalidade de produzir a melhor evidência possível.

Logo, a presente revisão demonstra que a glutamina pode atuar na gravidade da mucosite durante a quimiorradioterapia e que o ômega-3 pode ser promissor na melhora do estado nutricional. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cuidado, dadas as diferenças entre os tipos de suplementação ofertada, a ausência de consenso quanto à dosagem ideal de imunonutrientes e o papel no metabolismo do câncer, no caso da glutamina. Ademais, a baixa qualidade da evidência encontrada inviabiliza a recomendação desses imunonutrientes na prática clínica. Investigações focadas em elucidar a contribuição e a dosagem exata de cada imunonutriente durante a quimiorradioterapia no CCP merecem ser aprofundadas.

## Referências

1. Langius JAE, Zandbergen MC, Eerenstein SEJ, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013;32(5):671-678.
2. Takara TFM, Wilson Morikawa W, Vivacqua RR, et al. Nutritional profile of patients with head and neck cancer. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012;41(2):70-74.
3. Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):239-247.
4. Zheng X, Yu K, Wang G, et al. Effects of Immunonutrition on Chemoradiotherapy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(5):768-778.
5. Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. [Current therapy options in recurrent head and neck cancer]. *HNO.* 2010;58(8):762-769.
6. Chitapanarux I, Traisathit P, Chitapanarux T, et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(1):100482.
7. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S32-S40.
8. Bianchini C, Ciorba A, Stomeo F, Pelucchi S, Pastore A. Immunonutrition in head and neck cancer: have a look before surgery! *Eur Arch oto-rhino-laryngology.* 2012;269(1):5-8.
9. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1457-1464.
10. Heys SD, Gough DB, Khan L, Eremin O. Nutritional pharmacology and malignant disease: a therapeutic modality in patients with cancer. *Br J Surg.* 1996;83(5):608-619.
11. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol.* 2018;9:3160.
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Consenso nacional de nutrição oncológica. Rio de Janeiro: *INCA*; 2016.112 p
13. Izaola O, de Luis DA, Cuellar L, et al. Influence of an immuno-enhanced

- formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. *Nutr Hosp.* 2010;25(5):793-796.
14. Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Langius JAE, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1151-1156.
  15. Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr Cancer.* 2010;62(8):1105-1112.
  16. Rowan NR, Johnson JT, Fratangelo CE, Smith BK, Kemerer PA, Ferris RL. Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2016;54:42-46.
  7. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
  18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
  19. Senesse P, Graff-Cailleaud P, Sire C, Gallocher O, et al. Double blind multicenter phase III gortec trial evaluating the efficacy of oral immune modulating formulae therapy during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Clinical nutrition Conference: 38th european society for clinical nutrition and metabolism congress, *ESPEN Denmark.* 2016;35:S148–S149.
  20. Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, et al. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2015;34(5):810–817.
  21. Vasson M, Talvas J, Perche O, et al. Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2014;33(2):204–210
  22. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer.* 2013;119(18):3343–3353
  23. Cerchietti LCA, Navigante AH, Lutteral MA, et al. Double-blinded, placebo-



- controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1330-1337.
24. Cereda E, Cappello S, Colombo S, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;126(1):81-88.
  25. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J cancer*. 2014;3(1):8-12.
  26. Chitapanarux I, Pisprasert V, Tharavichitkul E, et al. Randomized study of nutritional status and treatment toxicities of oral arginine, glutamine, and omega-3 fatty acids during concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer patients. *Funct foods Heal Dis*. 2016;6(3):121-132.
  27. Diwan A, Khan S. Assessing Role of Oral Glutamine Supplementation in Radiation Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancers. *Ann Int Med Dent Res*. 2018;4(2):RT05-RT09.
  28. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):535-539.
  29. Huang CJ, Huang MY, Fang PT, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(3), 606-614.
  30. Imai T, Matsuura K, Asada Y, et al. Effect of HMB/Arg/Gln on the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(5):422–427.
  31. Lopez-Vaquero D, Gutierrez-Bayard L, Rodriguez-Ruiz JA, Saldana-Valderas M, Infante-Cossio P. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(6):931-936.
  32. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of Chemoradiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancers With Oral Glutamine. *J Glob Oncol*. 2016;2(4):200-206.
  33. Pottel L, Lycke M, Boterberg T, et al. Echium oil is not protective against weight loss in head and neck cancer patients undergoing curative radio(chemo)therapy: a randomised-controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:382.
  34. Roca-Rodríguez MM, García-Almeida JM, Lupiáñez-Pérez Y, et al. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on

- markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. *Oncol Rep.* 2014;31(1):405-414.
35. Solis-Martinez O, Plasa-Carvalho V, Phillips-Sixtos G, et al. Effect of Eicosapentaenoic Acid on Body Composition and Inflammation Markers in Patients with Head and Neck Squamous Cell Cancer from a Public Hospital in Mexico. *Nutr Cancer.* 2018;70(4):663-670.
  36. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep.* 2015;33(1):33–39.
  37. Yeh KY, Wang HM, Chang JW, et al. Omega-3 fatty acid-, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(1):41–48.
  38. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):215-222.
  39. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol.* 2005;204(2):392-401.
  40. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. *Biosci Rep.* 1985;5(5):393-400.
  41. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:147-166.
  42. Cluntun AA, Lukey MJ, Cerione RA, Locasale JW. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. *Trends in cancer.* 2017;3(3):169-180.
  43. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
  44. Bossola M, Pacelli F, Rosa F, Tortorelli A, Doglietto GB. Does nutrition support stimulate tumor growth in humans? *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2011;26(2):174-180.
  45. Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients.* 2019;11(5).
  46. Lavriv DS, Neves PM, Ravasco P. Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment of cancer cachexia? *Clin Nutr ESPEN.* 2018;25:18-25.
  47. Morris SMJ. Recent advances in arginine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(1):45-51.

48. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*. 2007;109(4):1568-1573.
49. Rodriguez PC, Zea AH, DeSalvo J, et al. L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. *J Immunol*. 2003;171(3):1232-1239.
50. Zea AH, Rodriguez PC, Culotta KS, et al. L-Arginine modulates CD3zeta expression and T cell function in activated human T lymphocytes. *Cell Immunol*. 2004;232(1-2):21-31.
51. Machon C, Thezenas S, Dupuy AM, et al. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012;20(12):3129-3135.
52. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis*. 2012;18(3):236-243.
53. Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):847-857.
54. Berwanger O, Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. The ten commandments of the randomized clinical trial – principles for critical appraisal of the medical literature. *Rev Bras Hipertens*. 2006;65–70
55. Sousa-Pinto B, Azevedo L. Critical Evaluation of a Randomized Clinical Trial (Part II): From the Follow-up of Participants to the Analysis of Results. *Rev da Soc Port Anesthesiol*. 2018;27(4):95-99.
56. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE, Kozar RA, Kudsk KA. Pharmaconutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5 Suppl):51S-65S.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados da presente metanálise somam-se ao atual corpo de evidência científica no campo da imunonutrição e demonstram um possível papel do ômega 3 e da glutamina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, durante o período de quimiorradioterapia. Todavia, esses resultados exigem cuidado na interpretação devido à heterogeneidade entre os ensaios, a falta de rigor metodológico em grande parte dos estudos, além das limitações da própria revisão. Esse trabalho pontua também a necessidade de investigações detalhadas focadas em elucidar a contribuição e a dosagem exata de cada imunonutriente durante a quimiorradioterapia. Ademais a presente dissertação reforça a importância de intervenções nutricionais efetivas nesses pacientes, em virtude da grande toxicidade da terapia antineoplásica, da vulnerabilidade no estado nutricional e da redução da função imunológica, considerados pontos de grande relevância para o sucesso do tratamento e para um melhor prognóstico.



ABDIA, J. et. al. Omega-3 fatty acids, EPA and DHA induce apoptosis and enhance drug sensitivity in multiple myeloma cells but not in normal peripheral mononuclear cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, p. S0955–S2863, 2014.

AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. et al. Diretriz ACERTO de intervenções nutricionais no perioperatório em cirurgia geral eletiva. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 6, p. 633–648, 2017.

ALBAUGH, V. L. PINZON-GUZMAN, C.; BARBUL, A. Arginine — Dual roles as an onconutrient and immunonutrient. **Journal of surgical oncology**, v. 115, n. 3, p. 273–280, 2017.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.

ARTINIAN, V.; KRAYEM, H.; DIGIOVINE, B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. **Chest**, v. 129, n. 4, p. 960–967, 2006.

BALDWIN, C. et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 5, p. 371–385, 2012.

BARR, J. et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. **Chest**, v. 125, n. 4, p. 1446–1457, 2004.

BIANCHINI, C. et al. Immunonutrition in head and neck cancer: have a look before surgery! **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 269, n. 1, p. 5–8, 2012.

BICKNELL, R. The realisation of targeted antitumour therapy. **British Journal of Cancer**, v. 92, p. S2-S5, 2005.

BOEHM, A. et al. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. **HNO**, v. 58, n. 8, p. 762–769, 2010.

BOFFETTA, P. et al. Mouthwash use and cancer of the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 25, n. 4, p. 344-348, 2016.

BONGAERTS, G. P.; WAGENER, D. J. Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? **Anticancer research**, v. 23, n. 6D, p. 5111–5115, 2003.

BONGAERTS, G. P.; WAGENER, D. J. Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? **Anticancer research**, v. 23, n. 6D, p. 5111–5115, 2003.

BOTT, A. J.; MAIMOUNI, S.; ZONG, W. X. The pleiotropic effects of glutamine metabolism in cancer. **Cancers**, v. 11, n. 6, p. 770, 2019.

BOUGNOUX, P. et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: A phase II trial. **British Journal of Cancer** 2009, v.101, n.12, p.1978–1985, 2009.

BRAGA, M. et al. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 21, n. 11–12, p. 1078–1086, 2005.

BRAGA, M.; GIANOTTI, L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. **Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 29, n. 1, p. S57–S61, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático controle de câncer: projeto de terminologia da saúde**. Brasília: MS, 2013. 60p.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRAY, F. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 5, p. 1133–1145, 2013.

BRONTE, V.; ZANOVELLO, P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 8, p. 641-654, 2005.

BROSNAN, J. T. Interorgan amino acid transport and its regulation. **The Journal of nutrition**, v. 133, n. 6, p. 2068S-2072S, 2003.



BUIJS, N. et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. **American journal of clinical nutrition**, v. 92, n. 5, p. 1151–1156, 2010.

BURNS, C. P. et al. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473. **Clinical Cancer Research**, v. 5, n. 12, p. 3942–3947, 1999.

CALDER, P. C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. **British Journal of Nutrition**, v. 459, n. 98, p. S133–S139, 2007.

CALDER, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1851, n. 4, p. 469–484, 2015.

CALDER, P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 645–662, 2013.

CALDER, P. C. Rationale and use of n-3 fatty acids in artificial nutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 9, n. 4, p. 565–573, 2010.

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 272–282, abr. 2006.

CERANTOLA, Y. et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. **British Journal of surgery**, v. 98, n. 1, p. 37–48, 2011.

ČERNE, D. et al. Lipoprotein lipase activity and gene expression in lung cancer and in adjacent noncancer lung tissue. **Experimental lung research**, v. 33, n. 5, p. 217–225, 2007.

CETINBAS, F.; YELKEN, B.; GULBAS, Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 661.e1–6, 2010.

CHITAPANARUX, I. et al. Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: A randomized control study.

**Current problems in cancer**, v. 44, n. 1, p. 100482, 2020.

COLOMER, R. et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. **British Journal of Nutrition**, v. 97, n. 5, p. 823–831, 2007.

CRISANTO, M.; PAIVA, L. L. Principios de quimioterapia. In: Vieira, S.C. et al. (Org.). **Oncologia Básica**, 1ª ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012. p. 238-249.

CROWDER, S. L. et al. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. **Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice**, v. 12, n. 4, p. 479–494, 2018.

CURRA, M. **Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos**. 2016. 90 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

DA SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 52, n. 1, p. 59–77, 2006.

DE PINHO, N. B. et al. Malnutrition associated with nutrition impact symptoms and localization of the disease: Results of a multicentric research on oncological nutrition. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 38, n. 3, p. 1274–1279, 2019.

DE SANCTIS, V. et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 100, p.147–166, 2016.

DECHAPHUNKUL, T. et al. Malnutrition assessment in patients with cancers of the head and neck: a call to action and consensus. **Critical Reviews in Oncology Hematology**, v. 88, p. 459–476, 2013.

DECKELBAUM, R. J.; TORREJON, C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 3, p. 587S–591S, 2012.

DEDIVITIS, R. A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 1, p. 35–40, 2004.

DEMATHE, A. et al. Human papillomavirus (HPV) detection in lip squamous cell carcinoma: correlation with clinical aspects and risk factors. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 1, p. 98–105, 2011.

DIETZ, A. et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 108, n. 6, p. 907–911, 2004.

DUGGAN, C.; GANNON, J.; WALKER, W. A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 5, p. 789–808, 2002.

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer 9. Immunoediting. **Annual Review of Immunology**, v. 22, p. 329–360, 2004.

DUPERTUIS, Y. M.; MEGUID, M. M.; PICHARD, C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 12, n. 4, p. 398–403, 2009.

EABY-SANDY, B. Side effects of targeted therapies. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 30, n. 3, p. 137–138, 2014.

FACINA, T. Estimativa 2014 – incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 1, p. 63–64, 2014.

FARRERAS, N. et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 24, n. 1, p. 55–65, 2005.

FARROW, D. C. et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. **International journal of cancer**, v. 78, n. 6, p. 675–679, 1998.

FELEKIS, D. et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. **Nutrition and cancer**, v. 62, n. 8, p. 1105–1112, 2010.

FERREIRA, C. C. et al. Suplementação com arginina na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 27, p. e760, 2019.

FISHER, J. et al. Phase III quality of life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head and neck cancer- RTOG 97-09. **Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v.56, n. 3, p. 832–836, 2003.

FITZMAURICE, C. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA oncology**, v. 3, n. 4, p. 524–548, 2017.

FU, K. K. et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**, v. 48, n. 1, p. 7-16, 2000.

FORMAN, D. et al. The global and regional burden of cancer. **World cancer report**, v. 2014, p. 16–53, 2014.

FREEDMAN, N. D. et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. **International journal of cancer**. v. 122, n. 10, p. 2330–2336, 2008.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 239–247, 2013.

GARCIA-NAVAS, R.; MUNDER, M.; MOLLINEDO, F. Depletion of L-arginine induces autophagy as a cytoprotective response to endoplasmic reticulum stress in human T lymphocytes. **Autophagy**. v.8, p. 1557–1576, 2012.

GIANOTTI, L. et al. Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance. The role of nitric oxide. **Annals of surgery**, v. 217, n. 6, p. 644-653, 1993.

GRIMBLE, R. F. Nutritional modulation of immune function. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 60, n. 3, p. 389–397, 2001.

GROSS, A. et al. Expression and bactericidal activity of nitric oxide synthase in *Brucella suis*-infected murine macrophages. **Infection and immunity**, v. 66, n. 4, p. 1309–1316, 1998.

GUHA, N. et al. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. **International journal of cancer**, v. 135, n. 6, p. 1433–1443, 2014.

GUPPY, M. et al. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. **Biochemical Journal**, v. 364, n. 1, p. 309–315, 2002.

HANKARD, R. G.; HAYMOND, M. W.; DARMAUN, D. Role of glutamine as a glucose precursor in fasting humans. **Diabetes**, v. 46, n. 10, p. 1535–1541, 1997.

HANNA, M. K.; KUDSK, K. A. Nutritional and Pharmacological Enhancement of the Gut-Associated Lymphoid Tissue. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. Suppl D, p. 145D–151D, 2000.

HAQUE, R. et al. Surgical margins and survival after head and neck cancer surgery. **BMC Ear, Nose and Throat Disorders**, v. 6, n.1, p. 2, 2006.

HARDMAN, W. E. (n-3) fatty acids and cancer therapy. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 12, p. 3427S–3430S, 2004.

HÉBUTERNE, X. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 38, n. 2, p. 196–204, 2014.

HELLER, A. R. et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. **International Journal of Cancer**, v. 111, n. 4, p. 611–616, 2004.

HEYLAND, D. K. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients?: A systematic review of the evidence. **Jama**, v. 286, n. 8, p. 944–953, 2001.

HEYS, S. D. et al. Nutritional pharmacology and malignant disease: a therapeutic modality in patients with cancer. **British journal of surgery**, v. 83, n. 5, p. 608–619, 1996.

HONG S, et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 14677–14687, 2003.

INADERA, H. et al. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. **International journal of cancer**, v. 101, n. 1, p. 37–45, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.  
**Consenso nacional de nutrição oncológica volume II**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 112p.

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

ISENRING, E.; BAUER, J.; CAPRA, S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 305–309, 2003.

IZAOLA, O. et al. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. **Nutricion hospitalaria**, v. 25, n. 5, p. 793–796, 2010.

JAGER-WITTENAAR, H. et al. Critical weight loss in head and neck cancer-prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. **Supportive Care in Cancer**, v.15, n. 58, p.1045–1050, 2007.

JAGER-WITTENAAR, H. et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. **Nutrition**, v. 35, p. 114–118, 2017.

JHAN, B. C. et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. **Clinical Oral Investigations**, v. 12, n. 1, p. 18–24, 2008.

JO, S. et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. **World Journal of Surgery**, v. 30, p. 1974–1982, 2006.

JONES, N. E.; HEYLAND, D. K. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. **Current opinion in gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 215–222, 2008.

KAPOOR, S. Immunomodulatory properties of omega-3 fatty acids: a possible explanation for their systemic, anticarcinogenic effects. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 85, n. 1, p. 2–3, 2009.

KIKAWA, K. D. et al. Induced oxidative stress and cell death in the A549 lung adenocarcinoma cell line by ionizing radiation is enhanced by supplementation with docosahexaenoic acid. **Nutrition and Cancer**, v. 62, n. 8, p. 1017–1024, 2010.

KREYMANN, K.G. Early nutrition support in critical care: a European perspective. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.11, n. 2, p. 156–159, 2008.

KROZELY, P. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: evolving role in the treatment of solid tumors. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 8, n. 2, p. 163–168, 2004.

KUBOTA, H. et al. Eicosapentaenoic acid modifies cytokine activity and inhibits cell proliferation in an oesophageal cancer cell line. **Anticancer Research**. v. 33, p. 4319–4324, 2013.

LACKO, M. et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**, v. 89, n. 1, p. 38–48, 2014.

LAMBERT, R. et al. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 23, n. 8, p. 633–641, 2011.

LANGIUS, J. A. E. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 32, n. 5, p. 671–678, 2013.

LANGIUS, J. A. E. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 97, n. 1, p. 80–85, 2010.

LASSEN, K. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. **Archives of surgery**, v. 144, n. 10, p. 961–969, 2009.

LEE, D. J. et. al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**, v. 32, n. 3, p. 567-576, 1995.

LEE, S. E.; LIM, J. W.; KIM, H. Activator protein-1 mediates docosahexaenoic acid-induced apoptosis of human gastric cancer cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1171, p. 163–169, 2009.

LEITE, C. et al. Receptores tirosina-quinase: implicacoes terapeuticas no cancer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 29, n. 8, p. 130–142, 2012.

LEUNG, H. W.; CHAN, AL. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: a meta-analysis. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 5, p. 734–742, 2016.

LIND, D. S. Arginine and cancer. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 10 Suppl, p. 2837S–2841S, 2004.

LISBOA, R. J. F. (2018). **Cancro oral e terapias alvo**. 2018. 23f. Dissertação (Mestrado em Medicina dentária) – Faculdade de Ciências da saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018.

LÓPEZ, B. P.; BERMEJO, L. M. L. Nutrition and immune system disorders. **Nutricion hospitalaria**, v. 34. Suppl 4, p. 68–71, 2017.

MACHON, C. et al. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 20, n. 12, p. 3129–3135, 2012.

MAGGINI, S. et al. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1531, 2018.

MARCON, R. R. et al. Maresin 1, a proresolving lipid mediator derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids, exerts protective actions in murine models of colitis. **Journal of Immunology**, v.191, p. 4288–4298, 2013.

MARIMUTHU, K. et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. **Annals of Surgery**. v. 255, n. 6, p. 1060–1068, 2012.



MARQUES, D. C.; STRINGHINI, M. L. F.; FORNÉS, N. A. S. D. Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 1, p. 39–46, 2013.

MARTIN, J. M.; STAPLETON, R. D. Omega-3 fatty acids in critical illness. **Nutrition reviews**, v. 68, n. 9, p. 531–541, 2010.

MARTINS, A. M. C. R. P. F. Metabolismo Da Glutamina Na Célula Tumoral. **Arquivos do instituto biológico**, v. 70, p. 231–237, 2003.

MATTHEWS, T. W.; LAMPE, H. B.; DRAGOSZ, K. Nutritional status in head and neck cancer patients. **Journal of Otolaryngology**, v. 24, p. 87–91, 1995.

MCCLAVE, S. A. et al. 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.). **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 40, n. 2, p. 159–211, 2016.

MEDINA, M.A. et al. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 113, p. 1–15, 1992.

MELSTROM, L. G. et al. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. **Histology and histopathology**, v. 22, n.7, p. 805-814, 2007.

MESSERSCHMIDT, J. L.; PRENDERGAST, G. C.; MESSERSCHMIDT, G. L. How Cancers Escape Immune Destruction and Mechanisms of Action for the New Significantly Active Immune Therapies: Helping Nonimmunologists Decipher Recent Advances. **Oncologist**, v. 21, n. 2, p. 233–243, 2016.

MINCHEFF, M. Immunosurveillance and immunoediting - can the immune response be made more “immunodemocratic”? **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 14 (Suppl 1), p. S89–96, 2010.

MOCELLIN, M. C. et al. A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 37, n. 3, p. 840–850, 2018.

MOCELLIN, M. C. Imunonutrição. In: OLIVEIRA A. M.; Silva M. F. **Dietoterapia nas doenças do adulto**. Rio de Janeiro: Rubio, p.401–409, 2018.

MORRIS JR, S. M. Recent advances in arginine metabolism. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 7, n. 1, p. 45–51, 2004.

MULLEN, A.; LOSCHER, C. E.; ROCHE, H. M. Anti-inflammatory effects of EPA and DHA are dependent upon time and dose-response elements associated with LPS stimulation in THP-1-derived macrophages. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21, p. 444–450, 2010.

NABAVI, S. F. S. F. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 34, n. 3, p. 359–380, 2015.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. V. 3, 2019. Disponível em: < <http://www.nccn.org>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

NEWSHOLME, E. A.; CRABTREE, B.; ARDAWI, M. S. M. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. **Bioscience reports**, v. 5, n. 5, p. 393–400, 1985.

NICOLINI, A. et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie**, v. 67, n. 8, p. 807–817, 2013.

NIEVES, C.; LANGKAMP-HENKEN, B. Arginine and immunity: a unique perspective. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 56, n. 10, p. 471–482, 2002.

NOVAES, M. R. C. G.; BEAL, F. L. R. Farmacologia na L-arginina em pacientes com câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 4, p. 321–325, 2004.

NOVAES, M. R. C. G.; DE MELO, C. P. Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 1, p. 65-75, 2012.

O'NEILL, J. P.; SHAHA, A. R. Nutrition management of patients with malignancies of the head and neck. **Surgical Clinics of North America**, v. 91, n. 3, p. 631–639, 2011.

OGUZ, M. et al. L-alanine–L-glutamine supplementation improves the outcome after

colorectal surgery for cancer. **Colorectal Disease**, v. 9, p. 515–520, 2007.

OLSEN, K. D. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. **Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck**, v. 32, n. 1, p. 1–7, 2010.

OLSON, R. et al. Population-based comparison of two feeding tube approaches for head and neck cancer patients receiving concurrent systemic-radiation therapy: is a prophylactic feeding tube approach harmful or helpful? **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 1, p. 3433–3439, 2013.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 1, p. 21–31, 2010.

OWCZAREK, W. et al. The incidence and management of cutaneous adverse events of the EGFR inhibitors. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 34, n. 5, p. 418–425, 2017.

PAIVA, C. I. et al. Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 5, n. 1, p. 109–119, 2016.

PANTALEÃO, C.; LUCHS, A. Câncer e modelos experimentais de tumores murinos. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 69, n. 4, p. 439–445, 2010.

PIERRE, J. F. et al. Pharmaconutrition review: physiological mechanisms. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 37, n. 5, p. 51S–65S, 2013.

PIQUET, M.A. et al. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. **Supportive care in cancer**, v. 10, n. 6, p. 502–504, 2002.

POON, C. S.; STENSON, K. M. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. **UpToDate**. 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 10 de Out. 2019.

PRIETO, I. et al. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 6, p. 1457–1464, 2017.

QUINTERO, K. et al. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 3, p. 375–381, 2013.

RAJENDRA, A. et al. Palliative chemotherapy in head and neck cancer: balancing between beneficial and adverse effects. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v.20, n.1, p.17-29, 2020.

RAVAL, R. R. et al. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 2, p. 14, 2014.

RODRIGUEZ, P. C. et al. L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 $\zeta$  chain in T lymphocytes. **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 3, p. 1232–1239, 2003.

RODRIGUEZ, P. C.; QUICENO, D. G.; OCHOA, A. C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. **Blood**, v. 109, n. 4, p. 1568–1573, 2007.

ROGERS, K. R. et al. Docosahexaenoic acid alters epidermal growth factor receptor-related signaling by disrupting its lipid raft association. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 9, p. 1523–1530, 2010.

ROSE, D. P.; CONNOLLY, J. M. Effects of fatty acids and inhibitors of eicosanoid synthesis on the growth of a human breast cancer cell line in culture. **Cancer Research**, v. 50, p. 7139–7144, 1990.

ROTH, E. Nonnutritive effects of glutamine. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 10, p. 2025S–2031S, 2008.

ROUSSEAU, A.-F. et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. **Clinical nutrition**, v. 32, n. 4, p. 497–502, 2013.

ROUSSEAU, A.F. et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. **Clinical nutrition**, v. 32, n. 4, p. 497–502, 2013.

ROWAN, N. R. et al. Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. **Oral oncology**, v. 54, p. 42–46, 2016.

- SÁNCHEZ-LARA, K. et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial. **Clinical Nutrition**, v. 33, p. 1017–1023, 2014.
- SANTOS, H. S.; CRUZ W. M. S. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 3, p. 303–308, 2001.
- SAW, C. L. et al. Astaxanthin and omega-3 fatty acids individually and in combination protect against oxidative stress via the Nrf2-ARE pathway. **Food and Chemical Toxicology**, v. 62, p. 869–875, 2013.
- SAWADA, N. O.; DIAS, A. M.; ZAGO, M. M. F. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 4, p. 323–329, 2006.
- SCHLEY, P. D. et al. Mechanisms of omega-3 fatty acid-induced growth inhibition in MDA-MB-231 human breast cancer cells. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 92, n. 2, p. 187–195, 2005.
- SCHWAB, J. M. et al. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. **Nature**, v. 447, p. 869–874, 2007.
- SCOTT, L. et al. Single amino acid (arginine) deprivation: Rapid and selective death of cultured transformed and malignant cells. **British Journal of Cancer**, v. 83, p. 800–810, 2000.
- SERINI, S. et al. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in lung cancer cells by increasing MKP-1 and down-regulating p-ERK1/2 and p-p38 expression. **Apoptosis**, v. 13, p. 1172–1183, 2008.
- SESSIONS, D. G. et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. **Laryngoscope**, v. 110, n. 10 Pt 1, p. 1764–1772, 2000.
- SIDDIQUI, R. A. et al. Modulation of lipid rafts by Omega-3 fatty acids in inflammation and cancer: implications for use of lipids during nutrition support. **Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 22, n. 1, p. 74–88, 2007.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7–30, 2016.

SINGLETON, K. D.; WISCHMEYER, P. E. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, n. 5, p. R1839–R1845, 2007.

SINGLETON, K.D., et al. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 6, p. 1206–1213, 2005.

SONG, G. M. et al. Immunonutrition support for patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: preoperative, postoperative, or perioperative? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 94, n. 29, p.1–17, 2015.

SOUBA, W. W. Glutamine and cancer. **Annals of surgery**, v. 218, n. 6, p. 715-728, 1993.

STECHMILLER, J. K.; CHILDRESS, B.; COWAN, L. Arginine supplementation and wound healing. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 20, n. 1, p. 52–61, 2005.

STENSON, K. M. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer up to date. **UpToDate**. 2019. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 10 de Out. 2019.

STUBBE, C. E.; VALERO, M. Complementary strategies for the management of radiation therapy side effects. **Journal of the advanced practitioner in oncology**, v. 4, n. 4, p. 219-231, 2013.

TACHEZY, R. et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. **Journal of medical virology**, v. 81, n. 5, p. 878–887, 2009.

TAKARA, T. F. M. et al. Avaliação nutricional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 2, p. 70–74, 2012.

TALWAR, B. et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **The Journal of Laryngology &**

**Otology**, v. 130, n. S2, p. S32–S40, 2016.

TODD, S. R. et al. Update on postinjury nutrition. **Current opinion in critical care**, v. 14, n. 6, p. 690-695, 2008.

TONG, B. C.; BARBUL, A. Cellular and physiological effects of arginine. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 4, n. 8, p. 823–832, 2004.

TUCA, A.; JIMENEZ-FONSECA, P.; GASCÓN, P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 88, n. 3, p. 625–636, 2013.

VAN DEN BERG, M.G. et al. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. **Clinical Nutrition**, v. 25, n. 57, p. 765–772, 2006.

VAN DEN BERG, M.G. et. al. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 44, n. 1, p. 830–837, 2008.

VASCONCELOS, C. M. A. F.; DAMASCENO, C. V. X.; DA SILVA, V. M. Recomendação de arginina na terapia nutricional de pacientes queimados: aspectos atuais. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 3, p. 194–199, 2017.

VILLAR, C. M. C.; MARTINS, I. M. Princípios de quimioterapia. In: Vieira, S.C. et al. (Org.). **Oncologia Básica**. 1ª ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012. p.10–22.

VILLET, S. et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. **Clinical nutrition**, v. 24, n. 4, p. 502–509, 2005.

WAITZBERG, D. L. et al. Alterações metabólicas no câncer. In: Waitzberg, D.L. (Org.). **Dieta, Nutrição e Câncer**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 277–288.

WANG, L.; MAHER, T. J.; WURTMAN, R.J. Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 4, p. 1227–1232, 2007.

WEIMANN, A. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 3, p. 623–650, 2017.

WISCHMEYER, P. E. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p.190–197, 2008.

WU, D. et al. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 3160, 2019.

WU, G. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino acids**, v. 37, n. 1, p. 153–168, 2009.

WYSS, A. et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 5, p. 679–690, 2013.  
XU, P.; WANG, Q. Large-scale automatic extraction of side effects associated with targeted anticancer drugs. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 55, p. 64–72, 2015.

YAN, H., et al. Effects of glutamine treatment on myocardial damage and cardiac function in rats after severe burn injury. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 5, n. 7, p. 651–659, 2012.

YANG, R. et al. Alanine-glutamine dipeptide (AGD) inhibits expression of inflammation-related genes in hemorrhagic shock. **JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 32–36, 2007.

YU, K. et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, 11 Nov 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1097/MD.0000000000001225.

ZHAO, Y. et al. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF- $\alpha$  expression by preventing NF- $\kappa$ B activation. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 23, p. 71–78, 2004.

ZHENG, X. et al. Effects of Immunonutrition on Chemoradiotherapy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 11 Nov 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1002/jpen.1735.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 715–727, 2006.





## APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCAS NAS BASES DE DADOS

### PUBMED

---

- #1 randomized controlled trial [pt]
- #2 controlled clinical trial [pt]
- #3 randomized [tiab]
- #4 placebo [tiab]
- #5 drug therapy [sh]
- #6 randomly [tiab]
- #7 trial [tiab]
- #8 groups [tiab]
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 animals [mh] NOT humans [mh]
- #11 #9 NOT #10 AND Cancer of Head and Neck OR Head and Neck Cancer OR Head and Neck Neoplasms OR Squamous Cell Neoplasms AND Immunonutrition OR Immunomodulatory supplementation OR Immunomodulatory supplements OR Arginine OR L-arginine OR L-arginine supplements OR n-3 fatty acids OR n3 PUFA OR EPA OR DHA OR Glutamine OR L Glutamine OR Glutamine supplementation OR Eicosapentaenoic acid OR Docosahexaenoic acid OR Enteral nutrition OR Tube feeding OR Enteral feeding OR Gastrostomy OR Immunomodulatory enteral feeding OR Parenteral nutrition OR Parenteral feeding

### CENTRAL

---

Cancer of Head and Neck OR Head and Neck Cancer OR Head and Neck Neoplasms OR Squamous Cell Neoplasms in All Text AND Immunonutrition OR Immunomodulatory supplementation OR Immunomodulatory supplements OR Arginine OR L-arginine OR L-arginine supplements OR n-3 fatty acids OR n3 PUFA OR EPA OR DHA OR Glutamine OR L Glutamine OR Glutamine supplementation OR eicosapentaenoic acid OR docosahexaenoic acid OR Enteral Nutrition OR Tube Feeding OR Enteral Feeding OR Gastrostomy OR Immunomodulatory Enteral Feeding OR Parenteral Nutrition OR Parenteral feeding in All Text (Word variations have been searched)

## LILACS

---

(tw:(Neoplasias de Cabeça e Pescoço OR Neoplasias de Cabeza y Cuello OR Neoplasias de Cabeza y Cuello OR Câncer de Cabeça e Pescoço OR Neoplasias do Trato Aerodigestório Superior)) AND (tw:(Nutrition Therapy OR Terapia nutricional OR Immunonutrition OR Imunonutrição OR Arginine OR Arginina OR L-arginine OR L-arginine supplements OR Glutamine OR Glutamina OR Glutamine supplementation OR L Glutamine OR Fatty Acids OR Ácidos Grasos OR Ácidos Graxos OR EPA OR DHA OR Ômega 3 OR Nutrition OR Nutrição OR Nutrición OR Nutrition Therapy OR Terapia Nutricional OR Supplementary Feeding OR Alimentación Suplementaria OR Suplementação Alimentar OR Parenteral Nutrition OR Nutrición Parenteral OR Nutrição Parenteral))

## OPEN GRAY

---

1. Immunonutrition AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell
2. Immunomodulatory supplementation AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell
3. Arginine AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell
4. L-arginine supplements AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell
5. L-arginine AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell
6. n-3 fatty acids AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell Neoplasms
7. n3 PUFA AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell Neoplasms
8. EPA AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell Neoplasms
9. Glutamine AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell Neoplasms
10. L Glutamine AND Head and Neck Cancer OR Squamous Cell Neoplasms

## CLINICAL TRIALS

---

Immunonutrition OR Immunomodulatory supplementation OR Immunomodulatory supplements OR L-arginine OR L-arginine supplements OR n-3 fatty acids OR n3 PUFA OR EPA OR DHA OR Glutamine OR L Glutamine OR Glutamine supplementation OR eicosapentaenoic acid AND Cancer of Head and Neck OR Head and Neck Cancer OR Head and Neck Neoplasms OR Squamous Cell Neoplasms

## PROQUEST DISSERTATION & THESES GLOBAL (PQDT)

---

"head AND neck cancer" OR "Head AND Neck Neoplasms" OR "Squamous Cell Neoplasms" AND Immunonutrition OR (arginine supplementation) OR (L arginine) OR (n-3 fatty acid) OR (n-3 polyunsaturated fatty acids) OR glutamine OR (L glutamine)

## EMBASE

('head and neck cancer'/exp OR 'ent cancer' OR 'orl cancer' OR 'cancer, head and neck' OR 'cervicofacial cancer' OR 'ear nose throat cancer' OR 'head and neck cancer' OR 'head neck cancer' OR 'otorhinolaryngeal cancer' OR 'otorhinolaryngologic cancer' OR 'otorhinolaryngological cancer') AND ('immunonutrition'/exp OR 'immunomodulatory supplementation' OR 'immunomodulatory supplements' OR 'arginine'/exp OR '2 amino 5 guanidinovaleric acid' OR 'arg' OR 'arginin' OR 'arginine' OR 'arginine chlorhydrate' OR 'arginine chloride' OR 'arginine content' OR 'arginine hydrochloride' OR 'arginine monochloride' OR 'arginine monochlorohydrate' OR 'arginine monohydrochloride' OR 'arginine residue' OR 'arginyl residue' OR 'argivene' OR 'bioarginina' OR 'l a 60 45' OR 'l arginine' OR 'l arginine chloride' OR 'l arginine hydrochloride' OR 'l arginine monochloride' OR 'l arginine monohydrochloride' OR 'levo arginine' OR 'levo arginine hydrochloride' OR 'r gene 10' OR 'r-gene 10' OR 'omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'conchol 36' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sakana' OR 'sanhelios omega 3' OR pufa OR epa OR dha OR 'glutamine'/exp OR '2 aminoglutaramic acid' OR 'acutil' OR 'adamin g' OR 'dl glutamine' OR 'endari' OR 'glumin' OR 'glutamic acid 5 amide' OR 'glutamic acid monoamide' OR 'glutamin' OR 'glutamine' OR 'glutamine residue' OR 'kabi glutamine' OR 'l glutamin' OR 'l glutamine' OR 'levo glutamin' OR 'levo glutamine' OR 'levoglutamide' OR 'levoglutamine' OR 'nutrestore' OR 'icosapentaenoic acid'/exp OR '5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoic acid' OR '5, 8, 11, 14, 17 icosapentaenoic acid' OR '5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoic acid' OR 'eicosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaene carboxylic acid' OR 'eicosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaenoic acid' OR 'eicosapentaenoate' OR 'eicosapentaenoic acid' OR 'eicosapentenoic acid' OR 'icosa 5, 8, 11, 14, 17 pentaenoic acid' OR 'icosapent' OR 'icosapentaenoate' OR 'icosapentaenoic acid' OR 'omega 3 eicosapentaenoic acid' OR 'docosahexaenoic

acid'/exp OR 'dhasco' OR 'docosahexaenoate' OR 'docosahexaenoic acid' OR 'docosahexaenoic acids' OR 'docosahexenoic acid' OR 'feeding tube'/exp OR 'corflo' OR 'corflo ng/ni feeding tube' OR 'flocare bengmark tube' OR 'g-jet' OR 'g-tube' OR 'enteral feeding tube' OR 'feeding catheter' OR 'feeding catheter, device' OR 'feeding catheter, device (physical object)' OR 'feeding tube' OR 'feeding tube (physical object)' OR 'feeding tube, device (physical object)' OR 'feeding tube, gastric' OR 'feeding tubes, gastric' OR 'gastric feeding tube' OR 'gastric feeding tubes' OR 'tube, feeding' OR 'tube, gastric feeding' OR 'tubes, gastric feeding' OR 'gastrostomy'/exp OR 'gastrostomy' OR 'immunomodulatory activity'/exp OR 'enteric feeding'/exp OR 'enteral feeding' OR 'enteral nutrition' OR 'enteric feeding' OR 'enteric nutrition' OR 'feeding, enteric' OR 'feeding, intragastric' OR 'intestinal feeding' OR 'intragastric feeding' OR 'intraintestinal feeding' OR 'tube feeding' OR 'parenteral nutrition'/exp OR 'hyperalimentation, parenteral' OR 'parenteral alimentation' OR 'parenteral feeding' OR 'parenteral fluid' OR 'parenteral hyperalimentation' OR 'parenteral nutrition') #1 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)



## ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

### **JPEN Author Guidelines General Information**

The Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN) is the premier scientific journal of clinical nutrition and metabolic support. It publishes original peer-reviewed studies that define the cutting edge of basic and clinical research in the field. It explores the science of optimizing the care of patients receiving enteral or IV therapies. JPEN is an official journal of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN).

JPEN accepts contributions on a wide range of issues within the field of clinical nutrition covering topics such as:

- High-quality evidence supporting best clinical practices in human populations
- Translational research investigating novel strategies that optimize nutrition support therapy
- Basic research enhancing understanding of cellular and molecular nutrient utilization, metabolism, and pathophysiology
- Critical reviews of current knowledge in nutrition and metabolism
- Educational and training strategies establishing best learning outcomes and fostering a robust community of nutrition support practitioners
- Innovative techniques, materials, and devices demonstrating improved outcomes
- Case reports/series informing novel hypothesis generation and clinical insight.

### **Manuscript Categories**

Manuscripts may be submitted in any of the following categories: Original Communication, Brief Communication, Case Report/Series, Letter to the Editor, Tutorial, Review, Clinical Guidelines\*, and Book Review.

\*Please note: Submission of Clinical Guidelines is restricted to ASPEN's Clinical Guidelines Editorial Board. To submit suggestions for future topics, please email the Clinical Guidelines Editor in Chief Dr. Carol Braunschweig at [braunch@uic.edu](mailto:braunch@uic.edu).

### **Original Communication**

Original Communications are comprehensive, fully documented reports of original research. They should present complete results with a detailed Methods section. They should also include a structured abstract (200–250 words) and a Clinical Relevancy Statement, which is a brief statement allowing the reader to quickly identify the clinical applicability of the research presented in the article. Please see an example [here](#).

Original Communications should include no more than 5,000 words of text and no more than 50 references. The word count includes the title page, abstract, Clinical Relevancy Statement, and references. Original Communications may also include up to 7 tables and figures (combined).

### **Brief Communication**

Brief Communications are preliminary reports of original, significant research results. They should include a structured abstract ( $\leq 250$  words) and a Clinical Relevancy Statement, which is a brief statement allowing the reader to quickly identify the clinical applicability of the research presented in the article. Please see an example [here](#).

Brief Communications should include no more than 1,500 words of text and no more than 20 references. The word count includes the title page, abstract, Clinical Relevancy Statement, and references. Figures and tables may also be added.

### **Review**

Reviews are complete, critical evaluations of the current state of knowledge in a particular subject area. In addition to presenting and discussing research accomplishments, reviews also highlight remaining challenges and possible future research developments in a particular field. Although reviews are generally commissioned by the Journal, unsolicited submissions are also welcome.

Reviews should consist of a maximum of 6,000 words, 100 references, and a combined total of up to 7 tables and figures. The word count includes the title page, abstract, and references. An unstructured abstract of 200–250 words is required, and should address the relevance of the subject matter, methods of the review, major findings, and conclusions.

### **Letter to the Editor**

Letters to the Editor provide substantive comments on papers published in the Journal or on topics of broad interest to the clinical nutrition and metabolic support community. Letters should be submitted no later than six weeks after publication of the



paper discussed in the Letter. Letters to the Editor are generally no more than 500 words. All letters accepted for publication are edited, and the edited versions are reviewed by authors for approval prior to publication.

### **Tutorial**

Tutorials are aimed at providing background knowledge to an audience unfamiliar with the topic covered in the article. Tutorials foster the cross-fertilization of knowledge among interdisciplinary teams of professionals involved in nutrition support; they may be used as educational tools for dietitians and clinical nutritionists working in collaboration with physicians and other medical practitioners.

Tutorials may have up to 6,000 words and may contain historical or biographical information. The word count includes the title page, abstract, and references. Tutorials should have an unstructured abstract ( $\leq 250$  words).

Authors of tutorial articles are required to provide:

- A glossary of technical words or concepts specific to the subject matter covered in the tutorial
- A Further Reading list (e.g., books, online courses)
- A minimum of 2 color images to be used for the online version of the article (black and white versions will appear in the print version unless authors choose to pay color printing fee).

### **Commentary**

Commentaries are short, narrowly focused articles usually commissioned by the Journal. They provide critical or alternative viewpoints on key issues and generally consist of a discussion of an article recently published in the Journal. Commentaries should not contain an abstract. Although commentaries are generally commissioned by the Journal, unsolicited submissions are also welcome.

### **Case Report/Case Series**

Case Reports (either a single case or a case series) focus on nutrition management with a detailed description of diagnosis, nutrition intervention, findings, and outcome. They should offer new insight into the diagnosis or treatment of a disease. All case reports will be evaluated based on clinical interest and educational value.

Case Reports generally are a maximum of 1,500 words. They include a concise review of literature, with a number of references generally ranging from 6 to

10. An unstructured abstract is welcome but not required. The word count includes the title page, abstract (if provided), and references.

### **Book Review**

Book Reviews are generally commissioned. Nevertheless, suggestions for books to review are welcome. Additionally, if you wish to review a book, please contact the editorial office at [jpen@nutritioncare.org](mailto:jpen@nutritioncare.org).

### **Manuscript Submission**

Manuscripts must be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpen>. There is no submission fee. Author instructions and forms are available at this site. Manuscripts that do not follow these guidelines will be unsubmitted, and the author will be asked to meet the guidelines and resubmit. Please note that your author account will be the same for JPEN as well as Nutrition in Clinical Practice (NCP), because authors submitting manuscripts for publication in JPEN are submitting their manuscript to the ASPEN journals' office database, accessible to the Editors of both ASPEN journals.

Manuscripts are considered with the understanding that they have not been published previously except in abstract form or as preliminary observations and are not under consideration by another publication. Each submission is given unbiased consideration and evaluated without regard to the race, gender, ethnic origin, or citizenship of the author(s). We treat all articles as confidential until they are published in the Journal.

When reporting studies on human subjects (whether prospective or retrospective), indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation. All authors should report any real or potential conflict of interest that may influence the readers' perception of the work. Articles will be subject to peer review and revision and to the rules governing the Copyright Act of 1978.

### **Author Responsibilities**

#### **Corresponding Author**

One corresponding author should be designated for each manuscript. Please provide complete contact information for the corresponding author on the title page. This person will be responsible for submitting the Transfer of Copyright form on behalf of all other authors (in cases where no authors are employees of the federal government). This person will also be responsible for all correspondence with the

editorial office and will also be responsible for responding to inquiries from readers after the publication of the manuscript. Please be mindful that contact information should include a permanent address so that readers can easily be in touch with the corresponding author after publication as needed.

To select a different corresponding author after the acceptance of the manuscript, a written request from both the new and previous corresponding author must be submitted to the editorial office at [jpen@nutritioncare.org](mailto:jpen@nutritioncare.org).

### **Cover Letter**

Authors must include a cover letter with their submission that includes complete contact information for one corresponding author.

### **Conflict of Interest**

When a paper is submitted to JPEN, all authors must disclose any personal or financial conflicts of interest within the online submission system. A conflict of interest may exist when an author (or his or her institution or employer) has financial or personal relationships or affiliations that could influence (or bias) the decisions, work, or manuscript of the author(s). All authors are required to disclose all potential conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations (other than those affiliations listed in the author page of the manuscript) relevant to the subject of their manuscript. Authors should make full disclosures as appropriate. Authors are expected to provide detailed information about all relevant financial interests and relationships or financial conflicts within the past 5 years and for the foreseeable future. Examples include employment/affiliation, grants or funding source, consultancies, honoraria, speakers' bureaus, stock ownership or options, expert testimony, and royalties. Also included are patents filed, received, pending, or in preparation, particularly those present at the time the research was conducted and through publication, as well as other financial interests that represent potential future financial gain. Authors with questions should contact the editorial office at [jpen@nutritioncare.org](mailto:jpen@nutritioncare.org).

For published manuscripts, each author's disclosure of conflicts of interest and relevant financial interests and affiliations and declarations of no such interests will be published.

### **Academic Conduct**

ASPEN Policy on Academic Misconduct. The Society takes seriously its role in safeguarding the research record and ensuring the reliability of our publications.

ASPEN's approach to academic misconduct is primarily preventive, asking authors to provide information about prior submission of their work and to use citations to traceable sources as well as conducting our internal refereeing and single-blind peer review processes. For more information, read the ASPEN Policy on Academic Misconduct.

**Statement of Authorship.** You must construct a brief statement for inclusion in your manuscript that lists the role(s) of each author using the criteria below [defined by the International Committee for Medical Journal Editors (ICMJE)] and upload into the appropriate text box in Manuscript Central. Please **DO NOT** add this statement directly to your manuscript.

The submitting author affirms that all individuals listed as authors have met the criteria of authorship, as listed below. In order to meet the requirements of authorship, each author must have contributed to at least one aspect of each of the four criteria. Please note that for Criteria 1 and 2, authors need only to meet one of the two items listed. Any individuals not meeting the criteria should be mentioned in the Acknowledgements section of the manuscript.

Criteria 1 (authors need only to meet one of the criteria items listed below)

Criteria 2 (authors need only to meet one of the criteria items listed below)

Criteria 3 (all authors must meet this criteria)

Criteria 4 (all authors must meet this criteria)

- contributed to conception or design

-contributed to acquisition, analysis, or interpretation

-drafted the manuscript

-critically revised the manuscript

-gave final approval

- agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy

Please construct an authorship statement using the above criteria in the following format.

Example:

Authors of Manuscript: Jane M. Doe, John Smith, and Richard E. Roe

Statement of Authorship: J. M. Doe and R. E. Roe equally contributed to the conception and design of the research; J. Smith contributed to the design of the research; J. M. Doe contributed to the acquisition and analysis of the data; J. Smith

and R. E. Roe contributed to the interpretation of the data; and J. M. Doe and R. E. Roe drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript, agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript.

#### **Ethical Board Approval.**

All studies that involve human subjects must be approved or deemed exempt by an official institutional review board (IRB), ethical board, or equivalent in accordance with local regulations; this should be noted in the Methods section of the manuscript. Also see the Informed Consent section below. If the IRB waived the requirement for ethical approval/informed consent, please provide this documentation.

Animal experiments require full compliance with local, national, ethical, and regulatory principles, and local licensing arrangements.

Plagiarism. JPEN takes a firm stance against plagiarism and other forms of academic misconduct. Submitted manuscripts will be subject to plagiarism screening through the use of a plagiarism detection software. Any manuscripts that are found to be plagiarized, in whole or in part (including self-plagiarism), will be subject to immediate rejection, and the author's institution may be contacted for further action. For more information about what constitutes plagiarism, please see the ASPEN Policy on Academic Misconduct.

#### **How to Prepare Your Manuscript**

##### **Format**

Manuscripts should be submitted in Microsoft Word (.doc/.docx) format. Please use double spacing throughout and do not add line numbering. Standard 10- or 12-point type and spacing are preferred to proportional spacing. Use generic names of drugs, unless the specific trade name of a drug is directly relevant to the discussion; when using the trade name, please provide the manufacturer and location. Limit the use of abbreviations in the title or abstract, and in the text, citing the term in full at its first use. When reporting experiments on human subjects, indicate that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee on human experimentation (see below). Protect the identities of all patients. When reporting experiments on animals, indicate approval by the institution's animal care and use committee.

##### **Title Page**

On the title page, list each author's full name, licensures, highest academic degrees, and affiliation.

If an author's affiliation has changed since the work was done, list the new affiliation as well. Also state the name and affiliation of any statistical reviewer consulted.

Only 1 corresponding author should be identified; complete contact information for this person should be listed on title page.

### **Abstract**

Include an abstract of no more than 250 words. Abstracts for Original and Brief Communications should be structured, consisting of the following sections: (1) Background, state the problem or purpose of the study; (2) Methods, briefly describe the study design and variables; (3) Results, describe the main findings; and (4) Conclusion, emphasize new or important aspects of the study or observations. Abstracts for review articles do not need to be explicitly structured, but should address the relevance of the subject matter, methods of the review, major findings, and conclusions.

### **References**

Please number references in the order they are mentioned in the text; do not alphabetize. In text, tables, and legends, identify references with superscript Arabic numerals. In listing references, follow AMA style, abbreviating names of journals according to Index Medicus. Please list all authors up to 6 names; if there are more than 6 authors, use "et al." following the third author's name.

Examples:

1. Davis JT, Allen HD, Powers JD, Cohen DM. Population requirements for capitation planning in pediatric cardiac surgery. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:257–259.

2. Cole BR. Cystinosis and cystinuria. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. Philadelphia, PA: BC Decker Inc; 1991:396–403.

### **Tables**

- Tables can be added to the end of the manuscript or submitted as a separate file(s).

- If tables are submitted as separate files, they should be submitted as Microsoft Word (.doc/.docx) or Microsoft Excel (.xls or .xlsx) files.

- Check that all tables are presented as true tables (i.e., can be read both across and down and are not simply lists).
- Tables should not contain parts. For example, Table 1a, 1b should be renumbered as Table 1 and Table 2.
- Each table column should have its own unique header.
- Every table must have a callout in the text. Please number illustrations in order of their citation in text.
- Abbreviations used in tables should be defined in a list after the table and formatted as follows (in alphabetical order): BMI, body mass index; ICU, intensive care unit...

### **Figures and Illustrations**

- Figures should be submitted as separate files and should not be embedded in the main document.
  - Figure captions should be listed in order at the end of the main document; figure numbers/captions should not be included on the actual figure files. Legends for Illustrations: Double-space captions and be brief (maximum 40 words). Indicate magnification and stain used for photomicrographs.
  - Please submit figures in the accepted file formats: .eps, .jpg, .tiff, .pdf, .ppt, or .xls. Note that .doc files can be submitted only if the figure was actually created in Microsoft Word. Pictures (containing no text or graphs) typically look best in .tiff, .jpg, and .pdf formats, and graphs/line art with text typically look best in .eps, .pdf, .ppt, or .xls formats.
  - Images should be submitted in high resolution. All figures need to be at least 300 dpi to ensure quality on printing.
- Tip: If you have a two-button mouse, simply right-click on the closed file—a drop-down list should appear. Choose the Properties option in the context menu, and then go to the Details tab to view the resolution.
- The size of the text must be large enough to be clearly visible when the figures are resized to fit the column width (~3.5 in. wide) or page width (~7 in. wide) of the journal page.
  - Every figure must have a callout in the text. Please number illustrations in order of their citation in text.

- Abbreviations used in figures should be defined in a list after the table and formatted as follows (in alphabetical order): BMI, body mass index; ICU, intensive care unit...

- Please note that any color figures will be published online in color (for no extra fee) but in black and white in print unless the author has agreed to pay the color printing fees. Color fees start at \$700 USD for the first figure, and \$250 USD for each subsequent figure. If you wish to print figures in color, please specify the figure numbers when prompted by the online submission system. Color printing surcharges will be invoiced at a later date.

### **Acknowledgments and Permissions**

Acknowledge all material, including figures, tables, and large blocks of text that are reproduced or adapted from other sources, whether published or unpublished, and submit the original copyright owner's written permission to reproduce or adapt the material in JPEN.

### **Guidelines for Supplementary Material**

Authors are permitted to submit supplementary tables, figures, data sets, audio files, or video files along with their manuscript upload into Manuscript Central. When possible, please submit as 1 combined PDF file. These materials are intended for online-only publication and will not be published in print. Supplementary materials will be subject to the same standards of peer review as all material submitted for print consideration. When considering whether or not to upload supplementary material, first determine how crucial the content is to the submission or to reader comprehension and value of the material. If the material is important in the comprehension of the main text, do not upload it as supplementary content, but rather incorporate it into the main manuscript.

Supplementary materials will not be copy edited or composited. It is the responsibility of the author(s) to ensure that supplementary materials are complete and free of errors. All supplementary materials must be referred to in the text where appropriate.

All supplementary materials should be labeled using Arabic numerals as below.

Table S1, Table S2, etc.

Figure S1, Figure S2, etc.

Video S1, Video S2, etc.



Add a section named “Supplementary Material” before your references to instruct readers to access the material online. Sample language is below.

Figures S1–S5 are available online at <http://pen.sagepub.com>.

### **English Language**

Appropriate use of the English language is a requirement for publication in the Journal. Authors who have difficulty writing in English may seek assistance with grammar and style to improve the clarity of their manuscript. Many companies provide substantive editing via the Web, including ScienceDocs, American Journal Experts, Bioscience Editing Solutions, BioScience Writers, Boston BioEdit, Editage, International Science Editing, SPi Professional Editing, and Write Science Right. Please note that neither ASPEN nor JPEN takes responsibility for or endorses these services. Their use does not guarantee acceptance of a manuscript for publication.

### **Informed Consent**

If the manuscript reports the results of an experimental investigation of human subjects, state formally that an appropriate IRB approved the project and/or that informed consent was obtained from subjects after the nature of the procedure(s) had been explained. Protect the identities of all patients.

Include a signed statement of consent from the patient (or, if the patient is a minor, from one or both parents or the legal guardian) with all identifiable photographs. Consent forms must contain a statement that photographs and information about a case may be published separately or together and that the patient’s name will not be disclosed. If the IRB waived the requirement for informed consent, please provide this documentation.

### **Editing**

Accepted manuscripts will be copy edited according to JPEN style; authors may consult the American Medical Association Manual of Style 10th edition (2007) for general style guidelines. Galley proofs are sent to the corresponding author for approval. Authors are responsible for all statements made in their work, including changes made by the copy editor and authorized by the corresponding author.

### **Transfer of Copyright**

All accepted manuscripts become the property of ASPEN and may not be published elsewhere without written permission from ASPEN. Copyright will be transferred to ASPEN on behalf of all coauthors by the submitting author through

Manuscript Central. Copyright will revert to authors for any manuscripts that are rejected.

### Submission Checklist

- o Current and valid email address for each author listed on the manuscript.
- o Online electronic submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpen>.
- o Cover letter
- o Title page
- o References in proper JPEN format and in numerical order, with each cited in the text
- o Tables and Figures formatted per JPEN guidelines
- o Ethical board approval
- o Consent forms for patient photographs
- o Permission grants for previously published materials
- o Additional requirements are outlined in the following table.

Manuscript Type	Abstract Type Required <sup>a</sup>	Additional Requirements
Original Communication	Structured	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Relevancy Statement required.</li> <li>• Statement of Authorship required.</li> <li>• ≤5,000 words; ≤50 refs; ≤7 tables/figures (combined)</li> </ul>
Brief Communication	Structured	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Relevancy Statement required.</li> <li>• Statement of Authorship required.</li> <li>• ≤1,500 words; ≤20 references</li> </ul>
Review	Unstructured	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statement of Authorship required.</li> <li>• ≤6,000 words; ≤100 refs; ≤7 tables/figures (combined)</li> </ul>
Letter to the Editor	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typically ≤500 words</li> </ul>
Tutorial	Unstructured	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statement of Authorship required.</li> <li>• A glossary of technical words or concepts specific to the subject</li> </ul>

## Continuação da tabela

		<p>matter covered in the tutorial is required.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Further Reading list (e.g., books, online courses) is required.</li> <li>• Recommended to include a minimum of 2 color images to be used for the online version of the article (black and white versions will appear in the print version unless authors choose to pay color printing fee).</li> <li>• ≤6,000 words</li> </ul>
Commentary	None	
Case Report/Case Series	An unstructured abstract is welcome, but not required.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statement of Authorship required.</li> <li>• ≤1,500 words; 6 to 10 references.</li> </ul>
Book Review	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Book Reviews are generally commissioned. Nevertheless, suggestions for books to review are welcome. Additionally, if you wish to review a book, please contact the editorial office at <a href="mailto:jpen@nutritioncare.org">jpen@nutritioncare.org</a>.</li> </ul>
Clinical Guidelines	Structured	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restricted manuscript type; not open to general public.</li> </ul>

<sup>a</sup>Structured abstracts should consist of the following sections: (1) *Background*, state the problem or purpose of the study; (2) *Methods*, briefly describe the study design and variables; (3) *Results*, describe the main findings; and (4) *Conclusion*, emphasize new or important aspects of the study or observations.

-Abstracts for **review articles** do not need to be explicitly structured, but should address the relevance of the subject matter, methods of the review, major findings, and conclusions.