

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
(FACENE/RN)

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

FRANCISCO RAMON RODRIGUES DA SILVA

**EFEITOS DOS IMUNOMODULADORES NO CÂNCER GÁSTRICO E
COLORRETAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN
2022

FRANCISCO RAMON RODRIGUES DA SILVA

**EFEITOS DOS IMUNOMODULADORES NO CÂNCER GÁSTRICO E
COLORRETAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Prof. Me. Heloisa Alencar Duarte

MOSSORÓ/RN
2022

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

S586e Silva, Francisco Ramon Rodrigues da.
Efeitos do imunomoduladores no câncer gástrico e colorretal: revisão integrativa / Francisco Ramon Rodrigues da Silva. – Mossoró, 2022.
31 f. : il.

Orientadora: Profa. Me. Heloísa Alencar Duarte
Monografia (Graduação em Nutrição) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Imunomoduladores. 2. Câncer Gástrico. 3. Câncer Colorretal. 4. Imunonutrição I. Duarte, Heloísa Alencar. II. Título.

CDU 616.348

FRANCISCO RAMON RODRIGUES DA SILVA

**EFEITOS DOS IMUNOMODULADORES NO CÂNCER GÁSTRICO E
COLORRETAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró -
FACENE/RN como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Heloisa Alencar Duarte

ORIENTADOR (A)

Prof. Esp. Ana Karollyne Queiroz de Lima

EXAMINADOR (A)

Prof. Dra. Jovilma Maria Soares de Medeiros

MOSSORÓ-RN

2022

RESUMO

O câncer é uma patologia que se caracteriza pelo crescimento desordenado de células que se dividem rapidamente adquirindo características agressivas e incontroláveis até formar uma massa de tecido denominada tumor, e se espalhando entre as regiões do corpo. A escolha do tratamento mais adequado para o paciente vai de acordo com o tipo de câncer, onde se encontra o tumor e o quadro clínico. Além disso, dependendo da localização do tumor, do estágio da doença e dos tratamentos realizados o paciente pode apresentar dificuldades para se alimentar causando a desnutrição, a carência de nutrientes essenciais e, conseqüentemente, a imunossupressão que pode ocasionar incapacidade de realizar ou concluir o tratamento, podendo, além disso, contribuir com a progressão da doença. Diante disso é visto que a imunidade tem um papel importante para o tratamento do câncer e a utilização de imunomoduladores tem o intuito de melhorar o quadro imunológico e também os efeitos colaterais relacionados ao tratamento de quimioterapia e radioterapia. Os tipos de câncer que atingem o sistema digestivo, assim como o câncer retal, apresentam alta incidência entre homens e mulheres de meia idade, acarretando em uma menor sobrevida e índices significativos de mortalidade. Além disso, trazem repercussões negativas no que diz respeito ao estado nutricional desses pacientes. Diante disso, este trabalho tem como objetivo estudar os benefícios e a eficácia do uso da imunonutrição no tratamento dos pacientes com câncer gástrico e colorretal, assim como também avaliar os principais imunomoduladores utilizados e conhecer o mecanismo de ação dos mesmos. O estudo é de natureza qualitativa, onde a busca da fundamentação teórica ocorreu em artigos científicos, revistas acadêmicas e científicas e em jornais disponíveis online nas bases de dados SciELO, PubMed e na biblioteca virtual em saúde (BVS) utilizando os descritores em saúde previamente estabelecidos para alcançar os objetivos propostos do estudo. Os artigos encontrados por intermédio de consultas nas bases de dados, foram analisados na íntegra e os dados foram apresentados, quanto ao título, ano de publicação, base de dados objetivos, grupo populacional estudado, principais imunomoduladores utilizados e principais achados. Ao final observou-se que a utilização dos imunomoduladores em pacientes acometidas com câncer e conseqüentemente desnutridos tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório promoveu uma melhora significativa não só na atividade imunológica nos pacientes estudados, mas como também pôde-se perceber a diminuição de infecções, melhora da resposta inflamatória e na desnutrição, promovendo, dessa forma, um tratamento sem complicações ou com redução destas. Os tipos de câncer que atingem o sistema digestivo, assim como o câncer retal, apresentam alta incidência entre homens e mulheres de meia idade, acarretando em uma menor sobrevida e índices significativos de mortalidade. Além disso, trazem repercussões negativas no que diz respeito ao estado nutricional desses pacientes.

Palavras-chave: Imunomoduladores; Imunonutrição; Câncer Gástrico; Câncer Colorretal;

ABSTRACT

Cancer is a pathology that is characterized by the disordered growth of cells that divide rapidly, acquiring aggressive and uncontrollable characteristics until they form a mass of tissue called a tumor, by spreading between the regions of the body. The choice of the most appropriate treatment for the patient depends on the type of cancer, where the tumor is located, and the clinical picture. In addition, depending on the location of the tumor, the stage of the disease, and the treatments performed, the patient may experience difficulties in eating, causing malnutrition, lack of essential nutrients, and, consequently, immunosuppression that can lead to the inability to perform or complete the treatment, which may also contribute to the progression of the disease. Because of this, it is seen that immunity plays an important role in the treatment of cancer and the use of immunomodulators is intended to improve the immune system and also the side effects related to the treatment of chemotherapy and radiotherapy. Therefore, this work aims to study the benefits and effectiveness of the use of immunotherapy in the treatment of patients with gastric and colorectal cancer, as well as to evaluate the main immunomodulators used and know their mechanism of action. The study is qualitative, where the search for the theoretical foundation will occur in scientific articles, academic and scientific journals, and newspapers available online in the SciELO, PubMed databases, and in the virtual health library (BVS) using the previously established health descriptors. to achieve the proposed objectives of the study. The articles found through consultations in the databases were analyzed in full and the data were presented, regarding the title, year of publication, objective database, population group studied, main immunomodulators used, and main findings. In the end, it was observed that the use of immunomodulators in malnourished patients both preoperatively and postoperatively promoted a significant improvement not only in the immunological activity of the patients studied but also a decrease in infections, an improvement in inflammatory response and malnutrition, thus promoting a treatment without complications or with reduced complications.

Keywords: Immunomodulators; Immunonutrition; Gastric Cancer; Colorectal cancer;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO E COLORRETAL	9
2.2 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER E SUAS CONSEQUÊNCIAS NO ESTADO NUTRICIONAL	10
2.3 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER	11
2.4 TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO E COLORRETAL	13
2.5 PAPEL DOS IMUNOMODULADORES	14
3. METODOLOGIA	16
3.1. TIPO DE PESQUISA	16
3.2. LOCAL DE PESQUISA	16
3.3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA	17
3.3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão	17
3.4. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	17
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	25
7. REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE	31

1. INTRODUÇÃO

O termo câncer é utilizado para se referir a uma patologia multifatorial crônica que se caracteriza pelo crescimento desordenado de células, ou seja, as células se dividem rapidamente adquirindo características agressivas e incontroláveis até formar uma massa de tecido denominada tumor e se espalhando entre as regiões do corpo (ARAÚJO; PONTES, 2018). Os índices de casos de câncer têm apresentado um aumento muito significativo, sobretudo no que diz respeito aos casos de câncer gástrico e colorretal, que apenas no ano de 2020 teve uma estimativa de 62.220 novos casos, sendo os homens mais acometidos do que as mulheres (INCA, 2020).

A distinção do tratamento mais adequado advém de acordo com local onde se encontra o tumor, o tipo do câncer, a condição do quadro clínico do paciente e com a extensão da doença. O tratamento do câncer pode ser realizado utilizando uma ou mais modalidades de tratamento em conjunto, para aumentar a eficiência do tratamento. A cirurgia oncológica apresenta-se fundamental no tratamento, sendo esta realizada no primeiro momento deste. Logo em seguida, analisa-se a necessidade de outros tratamentos complementares, a exemplo da radioterapia e quimioterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A depender da localização do tumor, do estágio da doença e dos tratamentos realizados, o paciente portador de câncer pode apresentar dificuldades para se alimentar, o que interfere diretamente na condição e estado nutricional (ARAÚJO et al., 2018), podendo causar, dentre outras alterações, a desnutrição, a carência de nutrientes essenciais e, conseqüentemente, a imunossupressão. Nesses pacientes a desnutrição pode ocasionar fraqueza, cansaço e, em alguns casos, até mesmo a incapacidade de realizar ou concluir o tratamento, podendo, além disso, contribuir com a progressão da doença (ONCOGUIA, 2018).

Ainda no que diz respeito à desnutrição em pacientes com câncer, essa condição pode ser desencadeada por algumas alterações fisiopatológicas, sistêmicas e locais a exemplo das alterações na mucosa oral, náuseas, vômitos e da anorexia, que se caracteriza pela perda do apetite, provocando a perda de peso excessiva, podendo, dessa forma, haver a instalação do quadro de caquexia que é a perda de peso, massa corporal e tecido adiposo no paciente com câncer (ONCOGUIA, 2018). Outro aspecto comumente observado nos pacientes com câncer é a baixa da imunidade, conhecida também como neutropenia, fator desencadeado pelo processo fisiopatológico do câncer em si, assim como também pelos tratamentos realizados (WECARE, 2018).

Juntamente com a nutrição adequada, o sistema imunológico tem um papel indispensável na recuperação de pacientes acometidos com câncer, diante da premissa que o sistema imune constitui a defesa do organismo contra agentes agressores (SOUZA et al., 2016). O direcionamento da nutrição para a modulação do sistema imune com a utilização de imunomoduladores tem o intuito de melhorar o quadro imunológico e também os efeitos colaterais relacionados ao tratamento de quimioterapia e radioterapia (NOVAES et al., 2005).

Os tipos de câncer que atingem o sistema digestivo, assim como o câncer retal, apresentam alta incidência entre homens e mulheres de meia idade, acarretando em uma menor sobrevida e índices significativos de mortalidade. Além disso, trazem repercussões negativas no que diz respeito ao estado nutricional desses pacientes. Estudos sugerem que a utilização da terapia imunomoduladora traz benefícios para o enfrentamento do processo saúde-doença desses pacientes. A terapia nutricional contribui na prevenção da desnutrição e na redução dos efeitos colaterais provenientes do tratamento, direcionando o fornecimento de calorias de acordo com as necessidades de cada indivíduo (TORRES et al., 2009).

Considerando o exposto procura-se estudar quais os benefícios advindos da imunonutrição para os pacientes acometidos com os tipos de câncer supracitados e quais os imunomoduladores mais utilizados.

Tendo em vista que o câncer, em especial, o câncer gástrico e o colorretal afetam de forma negativa na condição nutricional, na imunidade e, conseqüentemente, na qualidade de vida desses pacientes, a imunonutrição surge como uma terapia alternativa para garantir a melhora do quadro geral destes. Desta forma, torna-se imprescindível conhecer os benefícios advindos dessa terapia e os principais imunomoduladores utilizados.

O objetivo do estudo se dá em analisar os benefícios e a eficácia da utilização de imunomoduladores e apresentar a convergência da literatura sobre a eficácia do uso de imunomoduladores no tratamento de pacientes com câncer gástrico e colorretal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO E COLORRETAL

Em 2018, o câncer de estômago foi responsável por 1.000.000 de novos casos e 783.000 óbitos no mundo todo, empregando o 5º lugar em ocorrências (5,7%) e o 3º em mortalidade (8,2%). O mesmo tipo de câncer foi o 3º mais frequente entre os homens, com 684.000 novos casos estimados e risco estimado de 17,8/100.000 habitantes do sexo masculino, e o 7º entre as mulheres, com aproximadamente 350.000 novos casos e risco estimado de 9,3/100.000 habitantes (BRAY, et al., 2018).

Foi observado que o câncer gástrico ocupa o 5º lugar no ranking global de casos no mundo, chegando a 6,8% do total de casos. Em relação ao número de mortes, o câncer de estômago ocupa o 3º lugar no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão e do câncer colorretal (SHELLEY, 2016).

O terceiro continente com a maior estimativa de casos em 2018 foi o Caribe e a América Latina, de 67.058 novos casos de câncer gástrico, que se distribuem principalmente entre Brasil, México, Colômbia, Peru e Chile, respectivamente. Esses cinco países citados são atualmente responsáveis por 69,8% dos cânceres de estômago no Caribe e na América Latina, os 30,2% restantes estão distribuídos em outras regiões (WHO, 2018).

Segundo o INCA, os óbitos causados pelo câncer de estômago no Brasil atingiram o número de 9.132 em homens e 5.132 em mulheres. A estimativa de ocorrência de câncer gástrico em 2018, no Brasil, foi utilizada principalmente para direcionar áreas que precisam de mais atenção, devido à alta estimativa de ocorrência de casos de câncer gástrico (SHELLEY, 2016).

As regiões onde ocorrem mais incidências de câncer gástrico são o Norte e o Nordeste, sendo esse tipo de câncer mais comum em homens. No Sul e no Centro-Oeste, ocupa o quarto lugar entre os homens. Na região Sudeste, é o quinto maior entre os homens. Nas mulheres, no Sul, Centro-Oeste e Norte, ocupa o quinto lugar. Na região Nordeste, é o sexto mais comum e no Sudeste, ocupa o sétimo lugar (SANTOS, 2018).

Em 2018, o câncer colorretal (CCR) foi o terceiro em ocorrência (10,2%) e o segundo em mortalidade (9,2%) no mundo, entre os cânceres, sendo responsável por aproximadamente de 1 em cada 10 mortes por câncer em todo o mundo (BRAY, et al., 2018).

No Brasil, para cada período de 3 anos 2020-2022 serão estimados 20.520 casos em homens e 20.470 casos em mulheres. Referentes aos estados da Amazônia Oriental, o Mato

Grosso se sobressai como o 1º em incidência ajustada de CCR nas mulheres, e o 2º nos homens (INCA, 2019). Na capital Cuiabá, os cálculos das taxas de ocorrências adaptadas apontam para 8,58 novos casos/100.000 habitantes para os homens e 14,04 para as mulheres, para o ano de 2020 (INCA, 2019). Já as taxas de mortalidade adaptadas apontaram para 15,6 óbitos/100.000 habitantes para os homens e 9,07 para as mulheres em 2018

2.2 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER E SUAS CONSEQUÊNCIAS NO ESTADO NUTRICIONAL

O crescimento e maturação de células são episódios normais no desenvolvimento dos órgãos durante a embriogênese, crescimento, reparação e modelação de tecidos após uma lesão. A padronização desordenada desses processos pode suceder em perda de controle sobre o crescimento, diferenciação e confinamento espacial das células. As neoplasias configuram coletivamente uma visão de doença definida por crescimento anormal de células, ocasionando em uma arquitetura distorcida de tecidos (GARY et al., 2015).

O processo da neoplasia é consequência de alterações graduais da função celular. A manifestação de um conjunto de características observáveis confirma a capacidade proliferativa, invasiva e metastática que representa o vestígio do câncer (GARY, 2015)

Existem alguns aspectos que são afetados pelo câncer, um deles é o estado nutricional, que é diretamente afetado tanto pelo tumor, quanto pelo tratamento aplicado, requerendo cuidados especiais do estado nutricional (PINHO, et al., 2004). As drogas quimioterápicas diminuem o consumo alimentar e proporcionam perdas nutricionais por toxicidade renal e gastrointestinal, especialmente por vômitos constantes e incoercíveis (VANNUCCHI, 2007).

A depleção do estado nutricional está intimamente relacionada com a depleção da função imunológica, que é observada por alterações de testes da função imunológica. Porém, outros fatores não nutricionais também são capazes de estar implicados causando a imunossupressão (PINHO, 2004).

A perda de massa corporal e a alteração no estado nutricional são expressos em 50% dos pacientes com câncer no momento do diagnóstico. Um estudo introdutório atestou que até as pequenas quantidades de perda de peso (inferiores a 5% do peso corpóreo) sucedidas antes da terapia foram correlacionadas a um mau prognóstico, fortalecendo a importância da avaliação nutricional precoce e da intervenção como uma medida preventiva (GARÓFOLO et al., 2004).

Outro efeito que está intimamente ligado ao câncer e, conseqüentemente ao estado nutricional prejudicado, é o estado de fraqueza generalizada, consumo progressiva, anemia

e emagrecimento acentuado que constituem o estado de caquexia (BOGLIOLO, 1998). O termo “caquexia” significa má condição (do grego “Kakos hexis”), caracterizando um estado debilitado da saúde (EISENCHLAS, 2006; GIBNEY, 2007).

A caquexia do câncer é determinada clinicamente por anorexia, que é a perda de peso involuntária, perda de massa muscular, fraqueza, alterações da sensibilidade do paladar, saciedade precoce e atrofia dos órgãos viscerais (MURAD et al., 1996; TEIXEIRA, 2002; WAITZBERG, 2004; TAN et al., 2008).

Há duas formas de caquexia, a caquexia primária é a mais comum e decorre de interatividades metabólicas entre o tumor e o hospedeiro que levam ao consumo gradual e frequentemente inconvertível de proteína visceral, musculatura esquelética e tecido adiposo e anorexia. Já a secundária decorre da ingestão e absorção limitada, e recorda o jejum não-complicado. Esses dois tipos de caquexia podem ser encontrados presentes simultaneamente em um mesmo paciente. Entretanto, este processo caquetizante abrange um severo comprometimento do estado geral e resulta primeiramente de alterações na ingestão e má absorção de nutrientes, e em seguida de alterações metabólicas (KOWATA, et al., 2009; GUIMARÃES et al., 2002; DOUGLAS et al., 2003).

2.3 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER

Os fatores de risco que são mais comuns para o câncer gástrico, são a presença da bactéria *Helicobacter pylori*, presença de vírus Epstein-Barr, fatores sócio econômicos, dieta, uso de tabaco e álcool, índice de massa corpórea, atividade física, fatores genéticos, hormonais, dentre outros (MC COLL et al., 2010).

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é classificada como uma bactéria gram-negativa que coloniza o estômago, sua infecção é assintomática. supõe-se que mais de 50% da população adulta possui o *H. pylori*, no entanto, menos de 1% irá desenvolver câncer gástrico (HATAKEYAMA et al., 2009).

Além da presença de *H. Pylori*, alguns fatores socioeconômicos podem estar associados ao desenvolvimento do câncer gástrico. Os países em desenvolvimento têm maiores ocorrências de câncer gástrico quando equiparados a países que já são desenvolvidos. Os tumores distais são mais ponderados em população de baixo nível socioeconômico e de baixa renda. Logo os tumores da cardia estão mais relacionados a países em desenvolvimento (HEMMINKI et al., 2003).

Os casos de *H. pylori* estão caindo em algumas populações como a da América do Norte, leste europeu, Japão e Oceania. A ameaça de adquirir uma infecção com *H. pylori* tem uma analogia ao baixo nível socioeconômico e regiões que apresentam um sanitarismo precário (FERLAY et al., 2011).

Outros aspectos que também se encontram relacionados ao desenvolvimento do câncer é o uso de tabaco e álcool. Alguns estudos prospectivos identificaram um maior risco de desenvolvimento de câncer em homens e mulheres que fazem o uso de cigarro, quando comparados aqueles que não fazem uso do tabaco. Além disso, outras meta análises têm evidenciado um acréscimo do risco de câncer gástrico devido ao aumento do número de consumo de cigarros/dia e a duração (carga tabágica). Considera-se que o tabaco trabalhe como um cofator no desenvolvimento do câncer gástrico (LADEIRAS et al., 2008).

Existe uma analogia entre a utilização de álcool e o risco de câncer gástrico. Porém, de acordo com a grande maioria dos estudos prospectivos, esse risco alusivo, não foi substancialmente elevado. Um pequeno número de estudos que fazem diferenciação da topografia têm estreita ligação com álcool (IARC, 2010; TRAMACERE et al., 2012).

No entanto um aspecto relacionado à boa alimentação que foi achado nos estudos epidemiológicos do World Cancer Research Fund. Food (2007) têm citado que a ingestão de frutas e vegetais pode ser inversamente relacionada ao risco de câncer de estômago. Existe uma limitação para associar a dieta com a evolução dos cânceres, observado que há outros fatores que podem estar relacionados (fatores socioambientais, entre outros) (MAYNE et al., 2001). O consumo de nitritos e alimentos salgados em países asiáticos também tem sido associado ao adenocarcinoma gástrico distal (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

A presença do vírus Epstein-Barr (EBV) encontram-se em 5% a 16% dos casos de câncer gástrico, apontando que possa ter um comportamento na etiopatogênese (MURPHY et al., 2009). Há a presença tanto em tumores da cárdia quanto do corpo gástrico, e acomete mais homens do que em mulheres (MURPHY et al., 2009).

Em volta de 3 % dos adenocarcinomas de estômago são provenientes da herança genética (síndrome predisponentes) (FITZGERALD et al., 2010) e são chamadas de cânceres gástricos difusos hereditários.

As taxas de incidência de câncer gástrico são frequentemente menores em mulheres do que nos homens, tanto nas regiões de alto ou baixo risco no mundo. Existem informações que sustentam a hipótese de que os hormônios reprodutivos podem ter um papel protetor no risco de câncer gástrico em mulheres (DUELL et al., 20).

As lesões pré-malignas são fatores de risco para adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. A anemia perniciosa compreende como uma doença autoimune definida pela atrofia da mucosa gástrica (Gastrite atrófica Tipo A), que cria uma hipocloridria ou acloridria gástrica. Esse acréscimo do pH gástrico possibilita a proliferação bacteriana em especial do *H pylori*. Essas mudanças no meio gástrico levam a uma concentração de nitrosaminas que é genotóxica, atribuindo assim um aumento do risco para câncer gástrico (GENTA et al., 1995).

A metaplasia intestinal (Displasia) de alto grau, tem uma forte ligação com o câncer gástrico, de acordo com estudos de espécimes de gastrectomia de câncer gástrico. Diferencialmente do tipo intestinal, no subtipo difuso não há definida claramente a presença de lesões precursoras do câncer propriamente dito (CORREIA et al., 2010).

Há a existência de múltiplos fatores ambientais relacionados com o diagnóstico de câncer colorretal e estudos distintos indicam que a obesidade, tabagismo, o consumo de álcool, ingestão de carnes vermelhas e processadas estão relacionados com o CCR, ao mesmo tempo que fatores como a atividade física e a manutenção da massa corpórea podem diminuir o risco de desenvolvê-lo (ZHU et al., 2014; LEE et al., 2015).

Foi constatado que o CCR também está relacionado com os fatores hereditários, visto que ter pelo menos um parente de primeiro grau com CCR aumenta o risco de desenvolver a doença. (Johnson, et al., 2013).

É importante destacar que a maioria dos casos do câncer colorretal é atribuída a causas esporádicas ou fatores ambientais. No entanto, de 10% a 30% dos casos do câncer colorretal ocorrem quando existe um parente com o mesmo diagnóstico (JANG E et al., 2010). A síndrome de Lynch (SL) é o motivo mais frequente de CCR hereditário e é imposta a até 5% dos casos (JANG E et al., 2010; TIWARI A, 2015). Além disso, a ingestão de álcool, tabagismo, carnes vermelhas e processadas, tal como a obesidade, estão relacionadas com o diagnóstico precoce de CCR em pessoas com risco de SL (TIWARI A.,2015; FARDET A et al., 2017).

2.4 TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO E COLORRETAL.

O câncer do estômago e colorretal tem seu prognóstico e tratamento estabelecidos de acordo com a localização e o tamanho do tumor, a saúde geral do paciente e específico para o câncer de estômago o número de linfonodos ressecados e acometidos. A sua localização pode ser variada, dessa forma, envolvendo ou não a junção esofagogástrica, ou raramente invadindo o duodeno. Em diversas ocasiões pode-se demonstrar que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial são capazes de serem curados quando totalmente ressecados, em contrapartida

cânceres proximais conseguem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que nas fases iniciais (MANSFIELD, 2011; WANG et al., 2010; XIAO et al., 2011; REDDY et al., 2015).

O câncer gástrico e o colorretal apontam fatores de risco semelhantes, que podem ser genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida, como por exemplo: o elevado consumo de bebidas alcoólicas, a obesidade, o tabagismo a baixa ingestão de frutas e vegetais, o alto consumo de carnes vermelhas e de alimentos processados e o sedentarismo, resultado da ocorrência de uma transição nutricional, que afeta principalmente os países em desenvolvimento (INCA. 2018).

Os tratamentos comumente utilizados para pacientes com câncer incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, além de modalidades como terapias alvo moleculares. Elas são utilizadas em união no tratamento de neoplasias malignas, variando de acordo com a importância de cada uma e com a ordem recomendada. Atualmente, poucas são as neoplasias malignas tratadas com apenas uma modalidade terapêutica (BRASIL, 2016). Para o câncer de estômago e intestino, a cirurgia é o principal tratamento e é a opção terapêutica que se associa com maior sobrevida (SIMONSEN et al., 2018).

2.5 PAPEL DOS IMUNOMODULADORES

O sistema imune é a primeira defesa do corpo humano contra patógenos invasores, componentes não seguros e células cancerosas. Processos inflamatórios, liberação de citocinas pró-inflamatórias e a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, são os aspectos envolvidos neste processo. A imunomodulação, logo, é uma conduta terapêutica na qual tentamos interferir nos processos de autorregulação do sistema de defesa do corpo (BOZZETTI, 1992).

Na atualidade, a imunoterapia pode ser fragmentada em imunoterapia ativa e imunoterapia passiva. A imunoterapia ativa tem a finalidade de indução de uma resposta imune de longo período específica para antígenos tumorais e a imunoterapia passiva resume-se no fornecimento de uma resposta imune singular para antígenos tumorais pelo meio da administração de grandes quantidades de anticorpos antitumorais ou células efectoras (SCHUSTER et al., 2006).

A imunoterapia ativa é fragmentada em imunoterapia inespecífica, que consta com a aplicação de substâncias estimulantes e restauradoras do sistema imunológico, ou a imunoterapia específica, que é associada à vacina de células tumorais. A específica há a possibilidade de ser autóloga, com vacinas e soros sendo produzidos a partir da cultura de

células do próprio paciente, ou heteróloga, no momento em que são sintetizadas com as células de outro paciente com neoplasia semelhante (SCHUSTER et al., 2006).

Os primeiros estudos relacionados à imunoterapia dedicada ao câncer foram efetuados no século XIX, mas os estudos começaram a crescer a partir da década de 1980, exatamente por causa do reconhecimento de receptores celulares associados com o estímulo das defesas do organismo e especialmente nas células tumorais. Desde esse tempo, este método tem sido cada vez mais estudado e otimizado, demonstrando grandes progressos (KORTH et al., 2016).

As vantagens relacionadas ao uso de dietas imunomoduladoras em pacientes acometidos com câncer, abrangem especialmente a redução da ocorrência de complicação infecciosa de pós-operatórios, tempo de internação, custo do tratamento e intensidade de resposta inflamatória, possibilitando resultados relevantes sobre a resposta imune, e influência positiva no perfil bioquímico, melhorando concentrações de pré-albumina e proteína ligadora do retinol e transferrina (SOUZA et al., 2017).

Ainda em relação à imunonutrição em pacientes com câncer, a literatura ainda aborda sobre a existência de uma conduta complexa, tendo em vista que a qualidade de vida é muito influenciada por questões nutricionais e de composição corporal. Partindo desse ponto, várias fórmulas de suplementação são postas no mercado com o objetivo de diminuir a perda de peso e/ou a relação de complicações do tratamento (FERREIRA, et al., 2019).

Os suplementos imunomoduladores mais utilizados são fórmulas enterais que tem como base a arginina, glutamina, ômega-3, nucleotídeos, entre outros componentes, julgados importantes objetos de pesquisas atualmente (FERREIRA, et al., 2019).

3. METODOLOGIA

O estudo que foi realizado é de natureza qualitativa na qual o tema a ser escolhido será os efeitos dos imunomoduladores no câncer gástrico e colorretal, onde irá ocorrer a construção dos resultados em artigos científicos, revistas acadêmicas e científicas e em jornais disponíveis online nas bases de dados SciELO, PubMed e na biblioteca virtual em saúde (BVS), utilizando os devidos descritores.

3.1 TIPO DE PESQUISA

O estudo presente refere-se a uma revisão integrativa que compreende como um instrumento de obtenção, identificação, análise e síntese da literatura voltada a um determinado tema em questão. Possibilitando, ainda, elaborar uma análise ampla da literatura, retratando, inclusive, discussões sobre métodos e resultados das publicações (GANONG, 1987).

A revisão integrativa é composta por 5 (cinco) etapas: 1- definição do problema, ou seja, a determinação do tema da revisão em forma de questão ou hipótese primária; 2- triagem da amostra (é feita logo após se estabelecer os critérios de inclusão); 3- definição dos estudos (designação das características ou informações que serão coletadas dos estudos, mediante critérios claros e norteados por instrumento); 4 - verificação dos resultados (identificando semelhanças e conflitos); e 5 – amostra e discussão dos achados (GANONG, 1987; WHITTEMORE, 2005).

3.2. LOCAL DE PESQUISA

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e na biblioteca virtual em saúde (BVS), utilizando os descritores em saúde previamente estabelecidos.

3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

A seleção e análise dos artigos científicos ocorreu de acordo com a questão norteadora e os objetivos deste estudo, certificando-se que as buscas dos artigos sejam fidedignas. A coleta ocorreu nas bases de dados Pubmed, BVS e Scielo, utilizando os descritores:

Imunomoduladores, Immunomodulators, Imunonutrição, immunonutrition, Câncer Gástrico, Gastric Cancer, Câncer de Estômago, Stomach cancer, Câncer Colorretal, Colorectal cancer.

3.3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Dentro dos critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados artigos de idioma português e inglês, da qual a metodologia empregada permitiu colher evidências das quais fossem engrandecer o estudo. Foi considerando os artigos científicos, revistas acadêmicas e científicas e jornais que abordavam o assunto sobre os efeitos da imunonutrição e os principais imunomoduladores utilizados, logo, desconsiderando resumos simples publicados em anais, artigos que não concedia acesso gratuito, duplicados e que não tinha relação com o tema.

3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados da pesquisa foi utilizado o instrumento de coleta de dados posto em APÊNDICE A, onde os principais pontos pré-estabelecidos como título, ano, base de dados, objetivos, população de estudo e achados foram apresentados em um formato de tabela. A ordem que irá ser seguida para a análise dos textos será Leitura de títulos, leitura de resumo e leitura dos resultados.

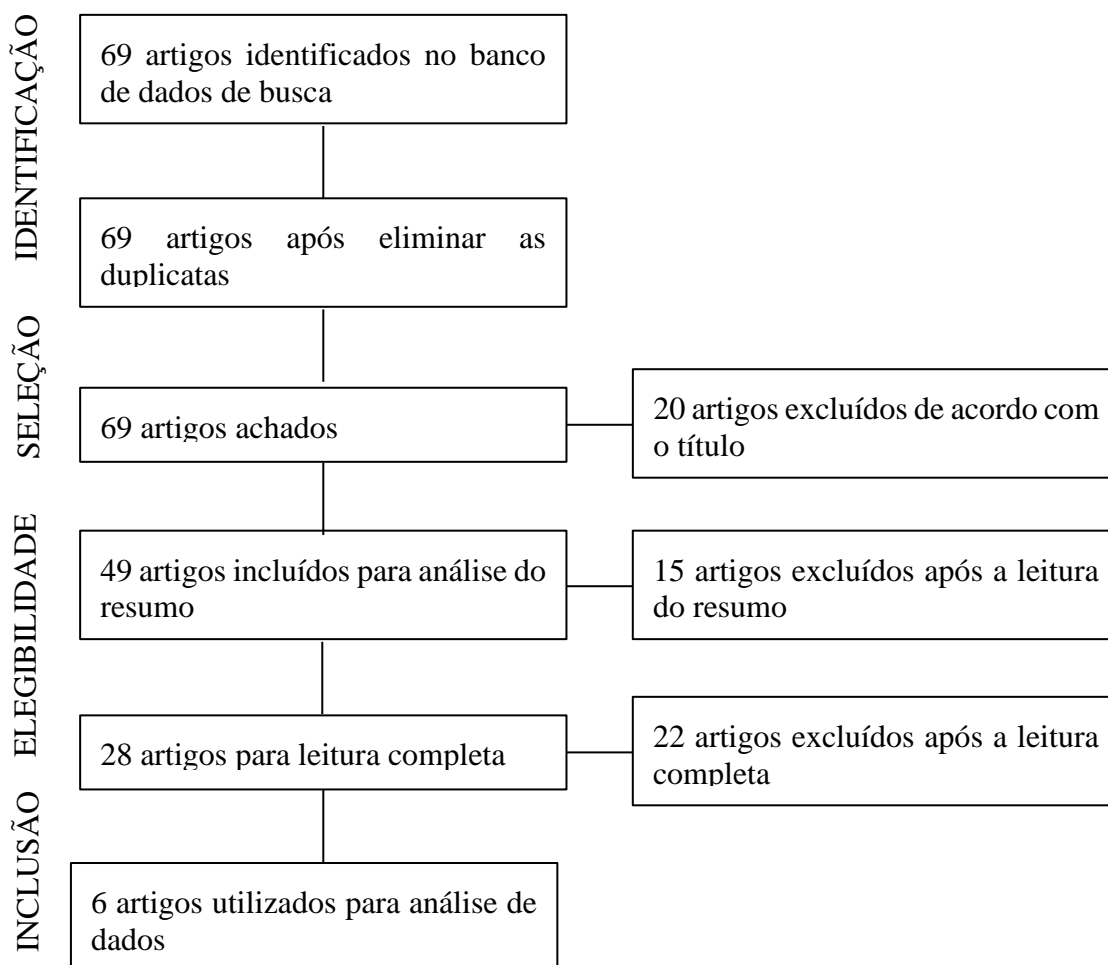


Figura 1: Fluxograma que descreve as etapas realizadas para a revisão integrativa.

4. RESULTADOS

Os artigos encontrados por intermédio de consultas nas bases de dados, foram analisados na íntegra e os dados foram apresentados na Tabela 1: Resultados obtidos após a busca nas bases de dados. Mossoró/RN, Brasil, 2022, quanto ao título, ano de publicação, base de dado objetivos, grupo populacional estudado, principais imunomoduladores utilizados e principais achados. Foram escolhidos 6 artigos, publicados entre os anos 2012 a 2022 e que entraram nos critérios de inclusão e exclusão.

Quanto ao tipo de estudo, os 6 estudos em questão consistiram em estudos randomizados, controlados, duplo cego e prospectivo.

Tabela 1: Resultados obtidos após a busca nas bases de dados. Mossoró/RN, Brasil, 2022

Título	Ano	Base de dados	Objetivos	População de estudo	Imunomoduladores utilizados	Achados
Efeito da imunonutrição enteral sobre marcadores imunológicos, inflamatórios e estado nutricional em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia: um estudo controlado randomizado duplo-cego	2019	PubMed	Os objetivos deste estudo foram avaliar o efeito da EIN na função imune, resposta inflamatória e estado nutricional quando comparado à nutrição enteral padrão (SEN)	124 pacientes com câncer gástrico após gastrectomia.	Fórmula enriquecida com arginina, glutamina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeo	Mostrou a linha de base e pós-operatório parâmetro imunológico em dois grupos. Linha de base de CD4 células T, células T CD3+, bem como contagens de CD4+/CD8+, IgG, IgM e IgA foram semelhantes entre grupos. Alterações entre a linha de base e o POD 5 mostrou uma diminuição significativa de todos os marcadores no grupo SEN, mas sem alterações significativas foram identificados no grupo EIN, exceto a diminuição IgG conta no POD 5. Além disso, a proporção, não o número de células T CD4+, células T CD3+ e o contagens de CD4+/CD8+, IgG, IgM e IgA foram significativamente maiores no grupo EIN no POD 5.

Imunonutrição perioperatória em pacientes cirúrgicos com câncer: um resumo de uma década de pesquisa	2013	PubMed	O objetivo do nosso estudo foi avaliar o valor da imunonutrição enteral e parenteral pós-operatória	776 pacientes (407 mulheres, 466 homens, idade média de 61,1 anos) submetidos a ressecções gástricas ou pancreáticas entre 2001 e 2009.	As soluções de 10% de aminoácidos (Glutamina e Arginina)	Não houve nenhuma diferença significativa nos pacientes bem nutridos, durante a intervenção enteral ou parenteral no tratamento padrão ou imunomoduladora. A análise dos pacientes desnutrido mostrou um impacto positivo da imunonutrição enteral na redução de complicações no pós-operatórias.
O efeito da imunonutrição enteral no trato gastrointestinal superior cirurgia para câncer: um estudo prospectivo	2016	PubMed	Avaliar o uso perioperatório de imunonutrição enteral em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal radical por malignidade	41 pacientes com malignidade foram incluídos neste estudo	Glutamina (>14 g/dia) e arginina (>12 g/dia)	Os níveis séricos de pré-albumina aumentaram significativamente no grupo ENIN (P = 0,033). Além disso, os pacientes do grupo ENIN mostraram uma diminuição mais acentuada na taxa de infecções pós-operatórias (P = 0,021) e vazamento anastomótico (P = 0,018) do que os pacientes alimentados com NE.

<p>Nutrição enteral enriquecida pode melhorar a sobrevida a curto prazo em pacientes com câncer gástrico em estágio IV: um estudo randomizado e controlado</p>	2016	PubMed	<p>O objetivo do estudo foi determinar se o uso pós-operatório de nutrição enteral enriquecida com arginina, glutamina e ácidos graxos ômega-3 influencia a sobrevida em pacientes diagnosticados com câncer de estômago.</p>	<p>99 pacientes submetidos à cirurgia para câncer gástrico (27 F, 72 M, idade média: 62,9 anos)</p>	<p>Glutamina, arginina e ácidos graxos ômega-3</p>	<p>A análise do tempo de sobrevida global não revelou diferenças entre os grupos ($P = 0,663$). Até o final do terceiro mês, no entanto, houve nove óbitos no grupo de nutrição enteral padrão e nenhum óbito no grupo EEN (16,7% versus 0,0%, $P = 0,004$). As análises univariadas sugeriram que o grupo EEN pode apresentar menor risco, principalmente durante o primeiro ano após a intervenção. Uma redução significativa no risco de morte foi observada durante o período inicial após a cirurgia (primeiros 6 meses) no grupo EEN em pacientes em estágio IV (taxa de risco = 0,25, $P = 0,049$). O uso de dieta enteral enriquecida não influenciou, entretanto, o risco de óbito quando os pacientes foram analisados em conjunto</p>
--	------	--------	---	---	--	---

O impacto da imunonutrição pré-operatória e outros modelos de nutrição em linfócitos infiltrativos tumorais em pacientes com câncer colorretal	2012	BVS	Avaliar os efeitos da imunonutrição pré-operatória e outros modelos de nutrição em pacientes com câncer colorretal	28 pacientes com câncer colorretal	Arginina, ácido graxo ômega-3 e produto enteral adicionado de RNA (Impacto)	Após a nutrição, houve aumentos significativos em cada um dos 4 grupos de células CD4 + e CD8 + dentro do tumor. Comparando as taxas de aumento, as taxas aumentadas de células CD8 + infiltrando o tumor após nutrição nos pacientes que foram alimentados com IMN foram significativamente maiores do que nos outros grupos ($P = 0,01$). A infiltração de células CD16 + foi significativamente maior em todos os grupos, exceto nos grupos SE e IMN.
Estudo prospectivo randomizado de imunonutrição enteral pré-operatória seguida de gastrectomia total eletiva para câncer gástrico	2012	PubMed	Avaliar os efeitos clínicos da imunonutrição enteral pré-operatória em pacientes bem nutridos com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total.	244 pacientes bem nutridos com câncer gástrico primário	Impact, contendo arginina, ácido eicosapentaenóico (EPA, ácido docosahexaenóico (DHA) e RNA	Complicações infecciosas foram observadas em 30 pacientes no grupo imunonutrição e 27 no grupo controle (RR 1,11, 0,59 a 2,08). A taxa geral de morbidade pós-operatória foi de 30,8 e 26,1 por cento, respectivamente (RR 1,18, 0,78 a 1,78). O valor mediano de PCR foi de 11,8 mg/dl no grupo imunonutrição e 9,2 mg/dl no grupo controle ($P = 0,113$).

5. DISCUSSÃO

A imunonutrição é uma terapia onde são utilizados imunomoduladores com o intuito de prevenir a desnutrição e a redução dos efeitos colaterais provenientes do tratamento e buscando a melhora do quadro geral dos pacientes (TORRES et al., 2009).

Sabendo disso, um estudo onde investigou 124 pacientes com câncer gástrico após gastrectomia onde foi administrado fórmulas enriquecidas que continham arginina, glutamina, ômega-3 e nucleotídeos, mostrou que a utilização de dietas imunomoduladoras melhoram significativamente a função imunológica e a resposta inflamatória (LI, et al.,2020), já o estudo de KLEK (2016), que investigou 99 pacientes submetidos à cirurgia para câncer gástrico analisou a suplementação com os mesmos imunomoduladores com a exclusão de nucleotídeos e mostrou uma redução significativa no risco de morte durante o período inicial após a cirurgia (primeiros 6 meses) e pelo o impacto positivo, já que os pacientes estavam em estágio IV sugeriu a necessidade de estudos adicionais e mais detalhados.

O estudo de KLEK (2013), que investigou 776 pacientes submetidos a ressecções gástricas, onde utilizaram dietas enterais que continham soluções de 10% de aminoácidos (glutamina e Arginina), mostrou que teve um impacto positivo da imunonutrição enteral na redução de complicações e melhorar dos resultados do tratamento no pós-operatório do que no grupo de pacientes bem nutridos, logo o estudo de YILDIZ (2016), que usou a mesma suplementação de arginina e glutamina mostrou que os níveis séricos de pré-albumina teve um aumento significativamente e houve diminuição mais acentuada na taxa de infecções pós-operatórias e vazamento anastomótico, concluindo que teve efeito favorável no resultado da cirurgia gastrointestinal.

Já no estudo realizado com 28 pacientes com câncer colorretal foram utilizadas dietas enterais que continham arginina, ômega-3 e produto enteral adicionado de RNA (Impact®), no decorrer do estudo os valores de pós-nutrição foram comparados e houve um aumento acentuado de células CD8, mostrando uma melhora na função imunológica (KASIM CAGLAYAN, et al.,2012), e no estudo que investigou 244 pacientes bem nutridos com câncer gástrico primário com a mesma suplementação de arginina, ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenóico (DHA) e RNA mostrou que ao final do estudo não confirmou nenhuma vantagem clara em termos de resultados clínicos precoces ou modificação da resposta sistêmica de fase aguda em pacientes bem nutridos com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total eletiva (FUJITANI. K, et al.,2012).

Os imunomoduladores mais vistos nos estudos analisados foram glutamina, arginina e ômega 3, mas em alguns estudos outros imunomoduladores mais específicos foram utilizados, a exemplo dos nucleotídeos e de um produto de uso enteral adicionado de RNA.

A suplementação desses imunomoduladores, em alguns estudos apresentaram resultados semelhantes, como por exemplo a melhora da função imunológica e redução de complicações, como também mostrou a necessidade de estudos mais detalhados em alguns casos, mas já em outros, mostrou que não teve resultados clínicos significantes em pacientes bem nutridos.

6. CONCLUSÃO

No tratamento cirúrgico do câncer gástrico e colorretal, observou-se que a utilização dos imunomoduladores em pacientes desnutridos tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório promoveu uma melhora significativa não só na atividade imunológica nos pacientes estudados, mas como também pôde-se perceber a diminuição de infecções, melhora da resposta inflamatória e a desnutrição, promovendo, dessa forma, um tratamento sem complicações ou com redução destas.

No entanto, a utilização dos imunomoduladores naqueles pacientes considerados, de forma geral, bem nutridos, não apresentou nenhum resultado significativo. O que nos deixa um pressuposto de que a suplementação com imunomoduladores interfere no estado nutricional dos pacientes oncológicos, melhorando o seu estado geral e reduzindo as complicações pós tratamento.

7. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, J. M. D. et al. Influência das dietas imunomoduladoras no tratamento de pacientes oncológicos. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab481, 2018.
- ATLAS on-line de mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
- BOGLIOLO, G. B. F. **Patologia geral**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 646-647 p
- BOZZETTI. F. **Nutritional support in adult cancer patients**, Clin Nutr 1992; 11: 167-69.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Câncer de estomago**. Instituto Nacional de Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago>. Acesso em: 09 set. 2021.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Câncer de intestino**. Instituto Nacional de Câncer, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em 09 set. 2021.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancerno-brasil.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021
- BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 2016**. Manual-Oncologia 23a-Edicao 10 10 2016 | PDF | Neoplasmas | Tumor Benigno (scribd.com). Acesso em: 22 set. 2021
- BRASIL. Ministério da saúde; **Câncer: sintomas, causas, tipos e tratamentos**. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer>. Acesso em 20 set. 2021.
- BRAY, F. *et al.* **Estatísticas globais de câncer 2018**: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. A CancerJournal for Clinicians, Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 22. Set 2021
- CAGLAYAN, K. et al. O impacto da imunonutrição pré-operatória e outros modelos de nutrição em linfócitos infiltrativos tumorais em pacientes com câncer colorretal. **The American Journal of Surgery** , v. 204, n. 4, pág. 416-421, 2012.
- CORREIA, P. et al. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, p. 493, 2010

DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS, J. R. **Fisiologia clínica do sistema digestório**. 1. ed. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2003. 1035-1046 p.

DUELL, E. J. et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. **American Journal of Epidemiology**, v.172, p. 1384, 2010.

EISENCHLAS, J. H. Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia em câncer. **Acta Gastroenterol. Latinoam**. v. 36, n. 4, p. 218-226, 2006.

FARDET, A. et al. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. **Crit Rev Oncol/Hematol**. 2017. 119(94): 94-112.

FERLAY, J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer**, v. 127, p. 2893-2917, 2011.

FERREIRA, C.C. et al. Suplementação com arginina na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 27, 1-8. 2019.

FITZGERALD, R. C. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, p. 47-436, 2010.

FUJITANI, K. et al. Ensaio prospectivo randomizado de imunonutrição enteral pré-operatória seguida de gastrectomia total eletiva para câncer gástrico. **Journal of British Surgery**, v. 99, n. 5, pág. 621-629, 2012.

GANONG L.H. Integrative reviews of nursing research. **Res Nurs Health**. 1987;10(1):1-11.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Nutr Campinas** 2004; 17(4): 491-505.

GARY D. Hammer, Stephen J. McPhee. **Fisiopatologia da Doença**. Fisiopatologia da Doença - 7ed. AMGH, 2015

GENTA, R. M et al. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. **Gut**. v.43, p. S35,1998.

GIBNEY, M. J. et al. **Nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 314-343, 2007 p.

GUIMARÃES, G. C. et al. Nutrição e câncer. **Acta. Oncol. Bras**. v. 22, n. 1, p.227-232, jan./mar. 2002.

HATAKEYAMA, M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. **Journal of Gastroenterology**, v. 44, p. 239-248, 2009.

HEMMINKI, K. et al. Socioeconomic factors in cancer in Sweden. **International Journal of Cancer**, v.105, p. 692-700, 2003.

IARC. Alcohol consumption and ethyl carbamate. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogen Risks to Humans**, v. 96, p. 3-1383, 2010

- JANG, E. et al. Hereditary Colon Cancer: Lynch Syndrome. **Gut and Liver**. 2010. 4(2):151-60.
- JOHNSON, C. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. **Cancer Causes Control**. 2013. 24(6):1207-22.
- KLEK, S. et al. Nutrição enteral enriquecida pode melhorar a sobrevivência a curto prazo em pacientes com câncer gástrico em estágio IV: um estudo randomizado e controlado. **Nutrição**, v. 36, p. 46-53, 2017.
- KLEK, S. et al. Imunonutrição perioperatória em pacientes cirúrgicos com câncer: um resumo de uma década de pesquisa. **Revista Mundial de Cirurgia**, v. 38, n. 4, pág. 803-812, 2014.
- KORTH, H. et al. Immunodynamics: a cancer immunotherapy trials network review of immune monitoring in immuno-oncology clinical trials. **J Immunother Cancer**. 16p, 2016
- KOWATA, Cecília Hitomi et al. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 13, n. 3, 2009.
- LADEIRAS, L. R. et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Cancer Causes Control**, v. 19, p. 689-701, 2008.
- LEE, J. et al. Association between Body Mass Index and Prognosis of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **PLOS ONE**. 2015. 10(3):e0120706.
Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120706>.
Acesso em: 27 set. 2021
- LI, K. et al. Efeito da imunonutrição enteral sobre marcadores imunológicos, inflamatórios e estado nutricional em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia: um estudo controlado randomizado duplo-cego. **Journal of Investigative Surgery**, v. 33, n. 10, pág. 950-959, 2020
- MANSFIELD, P. F. **Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer**. Last literature review: May 2011. Up-To-Date version 19.2
- MAYNE, S. T. et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 10, p. 1055-1062, 2001.
- MCCOLL, K. E. et al. Etiology and classification of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction/cardia. **Gut**, p. 282-284, 2010.
- MENDES, K. D. S. et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**. 2008;17(4):758-64.
- MURAD, A. M.; KATZ, A. **Oncologia bases clínicas do tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 121-125.
- MURPHY, G. et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. **Gastroenterology**, v. 137, p. 824-833, 2009

NOVAIS, M.R.C; Pantaleão, C. M. Arginina: Bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal. **Rev Ciênc. Méd.**2005; 14(1): 65-75.

ONCOGUIA. **Nutrição e câncer**. 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/nutricao-e-cancer/12099/1063/>. Acesso em: 20 set. 2021.

ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WHO Press, 2015. **American Society for Nutrition**, 2016; 7: 418-9

PINHO, N. et al. **Manual de nutrição oncológica: bases clínicas**. São Paulo: Atheneu; 2004.

REDDY, E.V. et al. Rectal cancer: Time to change? **Natl Med J India**. n.28, v.3, p.135-136, 2015.

SANTOS, M.O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2018; 64(1): 119-120

SCHUSTER, M. et al. Immunotherapy cancer. **Biotechnology Journal**. 7 Feb 2006. 147p.

SHELLEY, M. **World Cancer Report**. 2014. Geneva, Switzerland: World Health

SIMONSEN, C. et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology. **Ann Surg** [Internet]. 2018 Jul;268(1):58–69.

TAN, B. H. L. et. al. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? **Support Care Cancer**, v.16, p. 229-234, 2008.

TEIXEIRA, M. H. Benefícios de uma dieta quimicamente definida com baixo teor de resíduos para pacientes com tumor de canal anal submetidos a radioquimioterapia associada. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 3, p. 405-410, 2002.

TIWARI A, Roy H, Lynch H. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. **QJM**. [Internet]. 2015 [cited June 14 2018];109(3): 151-8.

TORRES, H. O. G.; FERREIRA, T. R. A. **Doente com câncer**. In: NETO, F. T. Nutriçãooclínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

TRAMACERE, I. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. **Annals Oncology**, v. 23, p. 28–36, 2012.

TRAMACERE, I. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. **Annals Oncology**, v. 23, p. 287–97, 2012.

VANNUCCHI H, Marchni JS. **Nutrição e Metabolismo: nutrição clínica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2007

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 211-222 p.

WANG, W. et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. **Chin J Cancer**. 2010; 29 (11):923-30.

WECARE; **Como aumentar a imunidade após a quimioterapia?** 05/12/2018; Disponível em: <<https://www.wecareskin.com/blog/como-aumentar-a-imunidade-apos-a-quimioterapia>>; acesso em: 24/09/2021

WHITTEMORE, R. et al. The integrative review: updated methodology. **J Adv Nurs.** 2005;52(5):546–53.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. **Food, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective.** Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.

XIAO, L. B. et al. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. **World J Gastroenterol.** 2011; 14;17(46):5123-30

YILDIZ, S.Y. et al. O efeito da imunonutrição enteral na cirurgia do trato gastrointestinal superior para câncer: um estudo prospectivo. **Revista Turca de Ciências Médicas**, v. 46, n. 2, pág. 393-400, 2016.

ZHU, Y. et al. Influence of pre-diagnostic cigarette smoking on colorectal cancer survival: overall and by tumour molecular phenotype. **Br J Cancer.** 2014. 110(5):1359-66.

APÊNDICE A

Tabela 1: Resultados obtidos após a busca nas bases de dados. Mossoró/RN, Brasil, 2022,