

Efeitos do uso de imunonutrientes no paciente com câncer

Effects of the use of immunonutrients in cancer patients

Efectos del uso de inmunonutrientes en pacientes con cáncer

Thais Santos de Oliveira¹, Natália Vieira Magalhães¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos da imunonutrição no suporte ao tratamento e seus benefícios em pacientes oncológicos. **Revisão bibliográfica:** A glutamina auxilia na melhora do sistema imunológico por ser a fonte preferencial de combustível para os enterócitos, linfócitos e macrófagos. E por ser importante para processos metabólicos, incluindo a síntese proteica, ajuda a recuperar e aumentar a massa muscular. Já a arginina influencia positivamente no processo de regeneração dos tecidos, fazendo com que o processo de cicatrização aconteça de maneira ainda mais eficiente apresentando menor índice de complicações e fistulas pós-operatórias. O ômega-3 atua suprimindo a transcrição de genes pró-inflamatórios, estimulando as vias de mediadores inflamatórios, retardando o crescimento de tumores. **Considerações finais:** A imunonutrição desempenha um papel significativo no suporte nutricional de pacientes, sendo amplamente adotada devido à sua capacidade de contribuir para a melhoria do estado clínico dos indivíduos. Isso se manifesta por meio da modulação de processos não apenas imunológicos, mas também metabólicos e inflamatórios. Além disso, a imunonutrição se mostra particularmente valiosa em situações em que ocorre a depleção do estado nutricional dos pacientes, proporcionando uma gama diversificada de benefícios ao longo do tratamento de diversas neoplasias.

Palavras-chave: Câncer, Imunonutrição, Nutrientes, Terapia Nutricional.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of immunonutrition in supporting treatment and its benefits in cancer patients. **Bibliographic review:** Glutamine helps to improve the immune system as it is the preferred source of fuel for enterocytes, lymphocytes and macrophages. And because it is important for metabolic processes, including protein synthesis, it helps to recover and increase muscle mass. Arginine, on the other hand, positively influences the tissue regeneration process, making the healing process even more efficient, with a lower rate of complications and postoperative fistulas. Omega-3 acts by suppressing the transcription of pro-inflammatory genes, stimulating inflammatory mediator pathways, slowing tumor growth. **Final considerations:** Immunonutrition plays a significant role in the nutritional support of patients, being widely adopted due to its ability to contribute to the improvement of the clinical status of individuals. This manifest itself through the modulation of not only immunological, but also metabolic and inflammatory processes. In addition, immunonutrition is particularly valuable in situations where the nutritional status of patients is depleted, providing a diverse range of benefits during the treatment of various neoplasms.

Keywords: Cancer, Immunonutrition, Nutrients, Nutritional Therapy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de la inmunonutrición en el apoyo al tratamiento y sus beneficios en pacientes con cáncer. **Revisión bibliográfica:** La glutamina ayuda a mejorar el sistema inmunológico ya que es la fuente preferida de combustible para enterocitos, linfocitos y macrófagos. Y como es importante para los procesos metabólicos, incluida la síntesis de proteínas, ayuda a recuperar y aumentar la masa muscular. La

¹ Ganep Educação, São Paulo - SP.

arginina, por su parte, influye positivamente en el proceso de regeneración de los tejidos, haciendo que el proceso de curación sea aún más eficiente, con una menor tasa de complicaciones y fístulas postoperatorias. El omega-3 actúa suprimiendo la transcripción de genes proinflamatorios, estimulando las vías mediadoras inflamatorias y ralentizando el crecimiento tumoral. **Consideraciones finales:** La inmunonutrición juega un papel importante en el soporte nutricional de los pacientes, siendo ampliamente adoptada debido a su capacidad de contribuir a la mejora del estado clínico de los individuos. Esto se manifiesta a través de la modulación no sólo de procesos inmunológicos, sino también metabólicos e inflamatorios. Además, la inmunonutrición es particularmente valiosa en situaciones en las que el estado nutricional de los pacientes está agotado, proporcionando una amplia gama de beneficios durante el tratamiento de diversas neoplasias.

Palabras clave: Cáncer, Inmunonutrición, Nutrientes, Terapia Nutricional.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública global (BRAY F, et al., 2020). A ocorrência desta doença complexa pode ser atribuída à interação de diversos fatores de risco, que incluem elementos nutricionais, predisposições genéticas e influências ambientais adversas. A complexidade do câncer se manifesta em suas mais de 100 variações distintas, cada uma delas com características específicas que afetam o desenvolvimento, a progressão e a resposta ao tratamento da doença. (CUPPARI L, 2019).

A imunonutrição é uma abordagem que visa fortalecer o sistema imunológico por meio da adequação nutricional, ganhou destaque significativo na última década no tratamento de pacientes com câncer. Enfrentar essa doença complexa requer não apenas tratamentos tradicionais, como quimioterapia e radioterapia, mas também a atenção à saúde nutricional e imunológica dos pacientes. A literatura científica recente tem se concentrado nas interações entre a nutrição e o sistema imunológico, destacando a importância de uma abordagem integrada para otimizar os resultados clínicos (JABŁOŃSKA B, et al., 2020 e HÉBUTERNE X, et al., 2020).

O câncer, caracterizado pelo crescimento descontrolado de células malignas, coloca uma pressão significativa sobre o sistema imunológico do paciente, enfraquecendo sua capacidade de combater infecções e tolerar tratamentos agressivos. A imunonutrição surge como uma estratégia promissora para melhorar a resposta imunológica, reduzir complicações relacionadas ao tratamento e, em última análise, aprimorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer (FALCONER JS, et al., 2020 e ROSSI FE, et al., 2021).

A capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células cancerígenas é crucial para o controle e a erradicação da doença (GOMEZ M, et al., 2021). À medida que os avanços no tratamento oncológico aumentam, evidências emergentes sugerem que a imunonutrição pode não apenas fortalecer o sistema imunológico dos pacientes com câncer, mas também influenciar positivamente a progressão da doença, a resposta ao tratamento e até mesmo a sobrevida. Compreender o papel desses nutrientes na otimização do tratamento do câncer é essencial para a prática clínica e pode representar um avanço significativo na abordagem multidisciplinar do câncer (VOSS AC, et al., 2021 e WISCHMEYER PE, et al., 2020).

Neste contexto, através da análise crítica de estudos relevantes e evidências científicas sólidas, pretende-se fornecer uma visão abrangente e atualizada das implicações clínicas da imunonutrição. Além disso, serão abordados os mecanismos subjacentes pelos quais esses nutrientes podem modular a resposta imunológica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Tal questão merece maior atenção, tendo em vista o aumento do número de casos e dos impactos do uso de imunonutrientes no tratamento da doença (SIDDIQUI NU, et al., 2020 e ZHANG L, et al., 2021). E ainda, busca contribuir para uma compreensão mais profunda do papel dos imunonutrientes no tratamento do câncer e oferecer orientações valiosas para profissionais de saúde envolvidos no cuidado desses pacientes. À medida que a medicina personalizada ganha destaque na oncologia, a imunonutrição surge como um componente essencial na abordagem holística do paciente com câncer (CALDER PC, 2020).

Com isso, este trabalho buscou contribuir para a disseminação do conhecimento atualizado sobre o papel dos imunonutrientes no tratamento do câncer. Esta revisão narrativa da literatura teve como objetivo explorar o panorama atual de pesquisa sobre os efeitos dos imunonutrientes em pacientes com câncer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os principais imunonutrientes usados no tratamento do câncer

Glutamina

A glutamina, um dos aminoácidos mais prevalentes no organismo, desempenha múltiplos papéis essenciais. É fundamental para o equilíbrio do nitrogênio, age como fonte de energia para as células e contribui para a síntese de proteínas. É importante ressaltar que, embora o organismo seja capaz de sintetizar a glutamina internamente, em situações de estresse, como nos casos de pacientes com câncer, essa produção endógena pode ser insuficiente para atender aos crescentes demandas do corpo. Consequentemente, os níveis de glutamina podem ser reduzidos, o que pode comprometer o funcionamento adequado do sistema imunológico e contribuir para a fadiga e a degradação do estado nutricional dos indivíduos afetados. Portanto, a compreensão desses múltiplos papéis da glutamina e sua relação com o câncer se revela de suma importância no desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes para pacientes oncológicos (DA SILVA L, et al., 2023).

Em situações de alta demanda nos tecidos, a glutamina pode ter seus níveis no sangue significativamente reduzidos, mesmo com um aumento na liberação desse aminoácido pelos músculos esqueléticos. Isso leva à classificação da glutamina como um aminoácido condicionalmente essencial em situações de hipermetabolismo, como ocorre em grandes cirurgias, queimaduras extensas, sepse e inflamações, que resultam em um balanço nitrogenado negativo e aumento na degradação de proteínas. Além disso, a sua importância também é evidente em estados de imunodeficiência frequentemente observados em pacientes com câncer (BOLIGON CS e HUTH A, 2011).

A administração de glutamina apresenta potencialidades terapêuticas amplas no contexto do tratamento oncológico, constituindo-se como uma estratégia valiosa para atenuar os efeitos adversos associados ao câncer e suas terapias. Em particular, destaca-se sua eficácia na mitigação das mucosites, que são lesões na mucosa oral frequentemente desencadeadas como efeito colateral das intervenções antineoplásicas. Estas mucosites não só geram desconforto considerável para os pacientes, mas também podem ter um impacto direto na ingestão de alimentos e, conseqüentemente, na nutrição. Portanto, a incorporação da glutamina no plano terapêutico visa não apenas a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados pelo câncer, mas também a preservação de sua capacidade de se alimentar adequadamente, o que desempenha um papel fundamental na recuperação e na resistência ao tratamento. (MIRANDA M, et al., 2015).

A glutamina também exerce um efeito positivo na função gastrointestinal, protegendo a barreira intestinal e reduzindo a formação de radicais livres, o que, por sua vez, ajuda a controlar a replicação das células tumorais (ABRAHÃO SAB e MACHADO EC, 2014). Além disso, contribui para a redução da diarreia, dor abdominal e distensão, melhorando a absorção nutricional e, conseqüentemente, o estado nutricional dos pacientes. Essa melhora é evidenciada pelo aumento nas concentrações de pré-albumina, linfócitos e monócitos (CHÁIDEZ YLB, et al., 2019).

A glutamina desempenha ainda um papel relevante na cicatrização de feridas, uma vez que serve como precursora de arginina e citrulina. Seus níveis diminuem substancialmente em situações de estresse metabólico, mas, ao mesmo tempo, sua ação na redução da permeabilidade intestinal contribui para a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (LÓPEZ E, et al., 2021).

No ambiente da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a utilização da glutamina é um tema controverso. Ela é contraindicada em pacientes com falência orgânica múltipla, insuficiência renal, hepática ou instabilidade hemodinâmica. Entretanto, para outros pacientes críticos, especialmente aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos, a administração de glutamina como parte de uma nutrição parenteral

cuidadosamente calculada pode ser considerada. Quanto ao uso de glutamina via nutrição enteral, não existem dados suficientes para fazer recomendações específicas (HORIE LM, et al., 2019).

Arginina

A arginina é classificada como um aminoácido parcialmente essencial para o funcionamento do organismo humano. Isso significa que, em circunstâncias normais, o corpo é capaz de sintetizá-la internamente em quantidades suficientes para atender às suas necessidades metabólicas. No entanto, em situações específicas, como em casos de câncer, ocorre uma redução na concentração de arginina, o que pode resultar em uma diminuição da sua eficácia nas atividades metabólicas. Nesses cenários, torna-se crucial suplementar a arginina por meio da sua ingestão, a fim de garantir o adequado funcionamento do organismo (BARBOSA LBG, et al., 2017).

Além disso, este aminoácido atua na estimulação da secreção do hormônio do crescimento, o qual tem por função acelerar os processos de cicatrização, como também inibir a perda de massa muscular, o que é entendido como de fundamental importância para pacientes oncológicos com déficits energéticos. Em relação ao tratamento de pacientes com câncer, a arginina vem sendo muito utilizada na suplementação desses pacientes na perspectiva de melhorar as condições, estímulos e ações do sistema imunológico, resultando, assim, em aumento da produção de Linfócitos T, citocinas, interleucinas e óxido nítrico contra a neoplasia diminuindo as altas incidências de infecção (FERREIRA C, et al., 2019).

Pacientes com tumores, mesmo sem apresentar grande perda de peso, apresentam diminuição das concentrações plasmáticas de arginina. Sugerindo que a diminuição da disponibilidade da arginina é uma característica específica na presença de câncer. O suporte nutricional é sugestivo com arginina para melhorar o estado nutricional e a função imunológica, que pode subsequentemente resultar em maior defesa contra o crescimento do tumor. As implicações terapêuticas da arginina em pacientes com câncer sugerem um importante papel deste aminoácido no prognóstico, devido à estimulação do sistema imunológico e melhora dos processos de cicatrização. Contudo a suplementação da arginina estava associada a outros nutrientes imunomoduladores (DA SILVA L, et al., 2023).

Em conjunto com aminoácidos balanceados utilizados para estimular a síntese proteica muscular, ela é capaz de melhorar o equilíbrio proteico (WAITZBERG DL, 2017). Em um estudo de Roman NR, et al, (2016), com 195 pacientes cirúrgicos com câncer de cabeça e pescoço de alto risco, foi oferecido para todos os pacientes do grupo de intervenção uma preparação pré-operatória por 5 dias de uma fórmula nutricional a base de Arginina. Uma similar, fórmula comercialmente foi administrada por sonda baseada no peso corporal dos pacientes até pelo menos 5 dias pós-operatório. O grupo que recebeu dieta enriquecida com arginina teve menor índice de complicações e de fístulas pós-operatórias.

Para pacientes com câncer submetidos à cirurgia, desnutridos ou em risco de desnutrição candidatos a cirurgia de médio ou grande porte, recomenda-se a utilização de fórmulas hiperproteicas, imunomoduladoras contendo arginina, juntamente com o ácido graxo ômega-3 e nucleotídeos, por via oral ou enteral na quantidade mínima de 500ml/dia no período perioperatório, iniciando 5 a 7 dias antes da cirurgia (OSLAND E, et al., 2014). Mas, a Diretriz da Espen de cirurgia de Weimann A, et al. (2017) destaca que não há evidências claras para o uso dessas fórmulas enriquecidas com imunonutrientes comparado a suplementos nutricionais orais padrão, exclusivamente no período pré-operatório.

Ácido Graxo Ômega-3

O ácido graxo ômega-3 é um composto lipídico essencial de cadeia longa, constituído por três ácidos graxos distintos: o ALA (ácido alfa-linolênico), encontrado em fontes vegetais como a linhaça, que serve como precursor do EPA (ácido eicosapentaenoico) e do DHA (ácido docosaenoico), presente em fontes animais como o óleo de peixe. É importante ressaltar que esses ácidos graxos não podem ser sintetizados pelo corpo (MACHADO G, et al., 2019).

Essas substâncias têm a capacidade de mitigar a manipulação de proteínas em indivíduos com caquexia e reduzir a resposta inflamatória em pacientes com câncer, o que é evidenciado pela diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios, como a IL-6 e a proteína C reativa (ARENDS J, et al., 2019).

A utilização de ácidos graxos ômega-3 no tratamento oncológico oferece vantagens em relação às terapias convencionais. Isso deve, em parte, ser de baixa ou nula toxicidade das doses administradas, bem como da capacidade desses ácidos graxos de reduzir a toxicidade associada à quimioterapia. Além disso, eles demonstram diversos benefícios, como a capacidade de inibir a expressão de genes pró-inflamatórios, retardar o crescimento tumoral, aumentar a eficácia de tratamentos como quimioterapia e radioterapia, além de melhorar a síntese muscular (CORREIA MLS, et al., 2020)

Além disso, o ômega-3 também apresenta resultados promissores em pacientes oncológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos, pois ajuda a reduzir o impacto típico do trauma cirúrgico. Além disso, nos casos de caquexia decorrente do câncer, esse ácido graxo desempenha um papel importante na terapia nutricional, auxiliando na preservação e recuperação da massa muscular do paciente (CORREIA MLS, et al., 2020).

Em um estudo realizado em 2015, foi destacada a ação protetora do ômega-3 em diversos tipos de câncer, incluindo mama, pâncreas, colorretal, gástrico, leucemias, cabeça e pescoço, pulmão, próstata, esôfago e também na caquexia relacionada ao câncer. Os benefícios desse nutriente podem ser atribuídos à sua capacidade de modificação da composição da membrana celular, afetando a comunicação entre as células e regulando processos inflamatórios (NABAVI SF, et al., 2015).

Segundo a diretriz da Braspen de Arends J, et al. (2019), é recomendada a inclusão de suplementação de ômega-3 como parte do tratamento em pacientes com câncer avançado que estão passando por terapias antineoplásicas e apresentam risco de desnutrição ou já estão desnutridos. O objetivo dessa suplementação é mitigar a perda de peso e melhorar a inclusão de alimentos, resultando na estabilização ou no aumento do apetite, consumo alimentar, massa magra e peso corporal.

No entanto, é necessário ter cautela ao considerar a suplementação em pacientes com plaquetopenia. Embora geralmente bem tolerada, a suplementação pode causar efeitos leves gastrointestinais, como desconforto abdominal, flatulência, náuseas, vômitos ou esteatorreia, devido aos relatos relacionados ao sabor do óleo de peixe.

Aspectos essenciais e panorama dos estudos

Estudos recentes demonstraram que a glutamina desempenha um papel significativo na melhora do sistema imunológico em pacientes com neoplasias. Ela é a fonte preferencial de combustível para células como enterócitos, linfócitos e macrófagos, melhorando a resposta imunológica e a função da barreira intestinal, com conseqüente redução da translocação bacteriana (PETZKE KJ, et al., 2019). Além disso, a glutamina desempenha um papel importante em processos metabólicos, incluindo a síntese proteica (CRUZAT V, et al., 2018).

A arginina, conforme demonstrado em estudos recentes, exerce influência positiva no processo de regeneração dos tecidos. Isso resulta em uma cicatrização mais eficiente e um menor índice de complicações pós-operatórias, como fístulas. A arginina é um precursor do óxido nítrico, que promove o fluxo sanguíneo nos tecidos, facilitando a cicatrização (BARBUL A, et al., 2019 e MARQUES C, et al., 2019).

Pesquisas recentes destacam os efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3, na redução da inflamação. Esses ácidos graxos suprimem a transcrição de genes pró-inflamatórios e estimulam a produção de mediadores anti-inflamatórios. Isso é particularmente relevante para pacientes com câncer, uma vez que a inflamação pode estar relacionada ao desenvolvimento e progressão da doença. Além disso, estudos sugerem que o ômega-3 pode retardar o crescimento de tumores (CALDER PC, 2020).

Essa abordagem nutricional, que inclui a administração controlada de nutrientes como glutamina, arginina e ômega-3, não apenas pode resultar em uma redução no tempo de permanência hospitalar, mas também melhora a qualidade de vida dos pacientes e fortalece seu sistema imunológico (TAN SE, et al., 2022). Portanto, essas evidências atuais destacam a importância da imunonutrição, incorporando esses nutrientes específicos, na promoção da resposta imunológica, na cicatrização de tecidos e na redução da inflamação em pacientes com câncer, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e recuperação mais eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dessa revisão observou-se que a imunonutrição vem sendo bastante utilizada durante o suporte nutricional, devido a mesma colaborar para melhora do estado clínico dos pacientes, proporcionando muitos benefícios no decorrer do tratamento de diferentes neoplasias. Mas, também mostra que mais estudos na área de imunonutrição são necessários. É importante que haja um consenso em relação a quantidade a ser prescrita bem como o tempo de utilização dos imunonutrientes. Desta forma, será possível o melhor estabelecimento de achados clínicos significantes em relação as vantagens e desvantagens do uso dessas substancias em pacientes durante o tratamento do câncer. Contudo, o uso de imunomoduladores apresenta notáveis vantagens para a saúde de pacientes com câncer. No entanto, é crucial que sua utilização seja acompanhada por uma terapia nutricional individualizada, a fim de garantir a eficácia do tratamento. Apesar disso, há diversos fatores que podem gerar diferenças nos resultados das pesquisas analisadas. Essas variações podem surgir devido às particularidades na maneira como os estudos são conduzidos, ao número de pessoas testadas, à duração das análises e até mesmo à quantidade exata de imunomoduladores utilizada. Adicionalmente, é importante destacar que muitos desses estudos envolvem um número relativamente pequeno de participantes. Para obter uma compreensão mais sólida, é fundamental expandir e melhorar essas pesquisas, incluindo grupos maiores e mais semelhantes entre si, a fim de fortalecer a base de evidências científicas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHÃO SAB e MACHADO EC. Suplementação de Glutamina no Tratamento de Pacientes com Câncer: uma revisão bibliográfica. 2014; 41(2):215-22.
2. ARENDS J, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. BRASPEN Journal, 2019; 34(1): 11-48.
3. BOLIGON CS e HUTH A. O Impacto Do Uso De Glutamina Em Pacientes Com Tumores De Cabeça E Pescoço Em Tratamento Radioterápico E Quimioterápico. Rev. Bras. Cancerol. 2011, 57, 31-38.
4. 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*, 68(6), 394–424.
5. CALDER PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 2020; 3(1), 74-92.
6. CHÁIDEZ YLB, et al. Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Nutrición hospitalaria*, 2019; 36(1), 5-12.
7. CORREIA MLS, et al. Ômega-3 como Composto Bioativo Adjuvante à Terapia Nutricional da Caquexia Oncológica. *Revista Referência em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás*, 2020;1(3):145-150.
8. CUPPARI L. Nutrição clínica no adulto. 4. ed. São Paulo: Manole, 2019.
9. DA SILVA L, et al. Suplementação de glutamina e seu benefício no tratamento do câncer: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, 2023; 9 (3), 9456–9475.
10. FALCONER JS, et al. Nutritional Support and Clinical Outcomes in Malnourished Patients with Cancer. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2020; 39, 39-48.
11. FERREIRA C, et al. Suplementação com arginina na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019;27:e760.
12. GOMEZ M, et al. Resposta Imunológica na Erradicação do Câncer. *Revista de Medicina Oncológica*, 2021;15(1)20-35.
13. HÉBUTERNE X, et al. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients with Cancer. *Journal of parenteral and Enteral Nutrition*, 2020; 44(4), 647-655.
14. HORIE LM, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. BRASPEN Journal, 2019; 34(1): 2-32.
15. JABŁOŃSKA B e MROWIEC S. The Role of Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Nutrients*. 2020; 12(9):2547.
16. LÓPEZ E, et al. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients*, 2021; 13(8): 2498.

17. MACHADO G, et al. Nutracêuticos: aspectos legais e científicos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2019; 16 (E).
18. MIRANDA M, et al. Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: Uma Revisão Sistemática da Literatura. *Revista brasileira de Cancerologia*, 2015;61(3). 277,285.
19. NABAVI SF, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34(3):359–80.
20. OSLAND E, et al. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(1):53-69.
21. ROSSI FE, et al. The Role of Immunonutrition in the Postoperative Healing Process of Gastrointestinal Cancer: A Narrative Review. *Nutricion Hospitalaria*, 2021; 38(3), 697-705.
22. SIDDIQUI NU, et al. Immunonutrition in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 2020; 39(10), 2943-2949.
23. TAN SE, et al. Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment - A Systematic Review. *Front Nutr.* 2022; 9:821924.
24. VOSS AC, et al. Immunonutrition for Athletes: A Systematic Review. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2021 31(4), 335-346.
25. WAITZBERG DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na pratica clínica*. 5. Ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
26. WEIMANN A, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36(3):623-50.
27. WISCHMEYER PE, et al. Rethinking Nutritional Support in Patients with Coronavirus Disease-2019. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2020; 44(7), 1156-1157.
28. ZHANG L, et al. Effect of preoperative immunonutrition on postoperative complications and immunologic function in gastric cancer patients following radical gastrectomy. *Cancer Management and Research*, 2021; 13, 4055-4064.