

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Efeitos da imunonutrição na recuperação cirúrgica de doentes com cancro
gástrico**

**Effects of immunonutrition on surgical recovery of patients with gastric
cancer**

Ana Bárbara Costa Pereira

Orientado por: Dr^a Cidália Fátima Castro Carção Gil

Tipo de documento: Revisão temática

**Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da
Universidade do Porto**

Porto, 2019

Resumo

O suporte nutricional é fundamental em doentes com cancro gástrico (CG), especialmente naqueles que são submetidos a cirurgia gastrointestinal altamente invasiva e está associado a melhores resultados pós-operatórios.

A imunonutrição (IN) é definida como a modulação das atividades do sistema imunológico e as consequências da sua ativação através de nutrientes (imunonutrientes) específicos. Tendo em conta o *stress* inflamatório, imunológico e oxidativo que ocorre no pós-operatório, o fornecimento de nutrientes imunomoduladores poderá ter efeito na modulação dessas respostas imunológicas e metabólicas e, deste modo, melhorar o prognóstico em doentes com CG. De facto, a IN tem recebido atenção crescente, no entanto o regime ideal de administração para doentes com CG submetidos a cirurgia ainda é controverso.

A presente revisão tem como objetivos: 1) descrever as principais alterações que ocorrem no estado nutricional no doente com CG, 2) Expor as principais consequências no estado nutricional, metabólico e imunológico após cirurgia dirigida ao tratamento de CG, 3) Perceber o efeito da IN na redução das complicações pós-operatórias e no tempo de internamento hospitalar.

Dada a heterogeneidade entre os estudos sobre o momento ideal de administração, a dose, os constituintes individuais das fórmulas de IN e as populações que serão beneficiadas urge a necessidade de novos estudos, realizados através de metodologias comparáveis, com o objetivo de estabelecer o efeito benéfico real da IN nestes doentes e incrementar a sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Cancro gástrico, desnutrição, cirurgia, imunonutrição

Abstract

Nutritional support is critical in gastric cancer (CG) patients, especially those undergoing highly invasive gastrointestinal surgery, and is associated with better postoperative outcomes.

Immunonutrition (IN) is defined as the modulation of immune system activities and the consequences of its activation through specific nutrients (immunonutrients). Taking into account the postoperative inflammatory, immunological and oxidative stress, the provision of immunomodulatory nutrients may have an effect on modulating these immune and metabolic responses and thus improve prognosis in patients with CG. In fact, IN has been receiving increasing attention, however the optimal administration regimen for patients with GC undergoing surgery is still controversial.

The present review aims to: 1) describe the main changes that occur in nutritional status of patients with CG; 2) expose the main consequences in nutritional, metabolic and immune status after surgery directed to the treatment of CG; 3) understand the effect of IN in reducing postoperative complications and length of hospital stay.

Given the heterogeneity between studies regarding the optimal timing of administration, the dose, the individual constituents of the IN formulas, and the populations that will benefit, there is a need for further studies using comparable methodologies to establish the real IN beneficial effect in these patients and increase their clinical applicability.

Key-words: Gastric cancer, malnutrition, surgery, immunonutrition.

Lista abreviaturas, siglas e acrónimos

CG- Cancro Gástrico

IN- Imunonutrição

TIH- Tempo internamento hospitalar

CI- Complicações infecciosas

CNI- Complicações não infecciosas

RCT- Estudo controlado randomizado

Pré-op- Pré-operatório

Pós-op- Pós-operatório

SNP- Suporte nutricional padrão

ESPEN- Sociedade Europeia para Nutrição Parentérica e Entérica

ASPEN- Sociedade Americana para Nutrição Parentérica e Entérica

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Introdução	1
1.Cancro gástrico	2
2.Desnutrição e cancro gástrico	3
2.1- Anorexia e Caquexia Oncológica	4
3.Cirurgia e Cancro Gástrico	5
3.1- Influência da cirurgia no estado nutricional	5
3.2- Influência da cirurgia no sistema imunológico	6
4. Imunonutrição	7
4.1-Ácidos gordos ómega-3	8
4.2-Arginina	8
4.3-Glutamina	9
4.4-Nucleotídeos	9
5.Efeitos da imunonutrição na recuperação cirúrgica	10
5.1-<i>Guidelines</i> para a administração de imunonutrição	12
Análise Crítica	13
Conclusão	15
Referências	16
A-Fisiopatologia da caquexia oncológica	22
B-Estudos analisados acerca do efeito da imunonutrição na recuperação cirúrgica	22

Introdução

O cancro é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade em todo o mundo e, segundo estatísticas recentes, o número de novos casos deverá aumentar significativamente nas próximas décadas. O cancro gástrico (CG), em particular, corresponde à 5ª neoplasia mais comum e à terceira mais mortal. ⁽¹⁻³⁾

Nos doentes com esta patologia, a desnutrição e a perda de massa muscular são complicações frequentes, não só devido aos efeitos causados pelo tumor, mas também devido ao próprio tratamento em si. ^(4, 5) De facto, a cirurgia constitui o principal método terapêutico do CG e está associada, não só a um aumento do catabolismo, mas também a complicações pós-cirúrgicas. Dentro destas, destacam-se as complicações infecciosas (CI), bem como as perturbações nos sistemas imunológico, metabólico e neuroendócrino. Para além disso, o estado nutricional do doente é fortemente afetado, o que contribui para a elevada taxa de mortalidade e morbilidade pós-cirúrgica. ⁽⁶⁻⁸⁾ Todas as complicações pós-operatórias referidas têm impacto negativo no desfecho clínico, estando associadas a uma redução da qualidade de vida, prolongamento do tempo de internamento hospitalar (TIH) e atraso no tratamento oncológico adjuvante. ⁽⁹⁾ Desta forma, a suplementação nutricional deve ser parte integrante dos tratamentos oncológicos, de forma a reduzir a incidência de complicações, aumentar a tolerância à terapêutica e melhorar a evolução clínica.

A imunonutrição (IN) consiste numa combinação de nutrientes específicos (glutamina, arginina, ácidos gordos polinsaturados ômega-3, nucleotídeos, entre outros) capazes de moldar favoravelmente a resposta imunológica. ⁽¹⁰⁾ Segundo vários estudos, a IN surge como uma opção de tratamento promissora capaz de modificar a resposta imunológica e metabólica nestes doentes. Deste modo, poderá

contribuir para a redução da incidência de complicações pós-operatórias e do TIH.

(1, 6, 8, 11, 12)

A presente revisão tem como objetivos: 1) descrever as principais alterações que ocorrem no estado nutricional no doente com CG; 2) Expor as principais consequências no estado nutricional, metabólico e imunológico após cirurgia dirigida ao tratamento de CG; 3) Perceber o efeito da IN na redução das complicações pós-operatórias e no TIH.

Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, através dos motores de pesquisa Pubmed e Scopus, recorrendo aos seguintes termos: *“Gastric cancer AND incidence”*; *“Malnutrition AND gastric cancer”*; *“Anorexia OR caquexia AND gastric cancer”*; *“Gastrectomy AND gastric cancer”*, *“Gastric cancer surgery AND malnutrition”*; *“Gastric cancer surgery AND immune system”*; *“immunonutrition AND surgical recovery”*, *“glutamine OR arginine OR ómega-3 fatty acids OR nucleotids AND gastric cancer”*; *“immunonutrition AND surgery”*. Foram selecionados artigos até junho de 2019 que abordassem os objetivos da presente revisão.

Desenvolvimento do tema

1.Cancro gástrico

O CG continua a ser um dos tipos de carcinoma mais comuns e mortais no mundo, apesar do declínio da sua incidência nos últimos anos.⁽²⁾ Na Europa, em 2018, foram notificados 140.000 novos casos de CG.⁽¹³⁾ Com base nos dados do GLOBOCAN 2018, constitui a 5ª neoplasia mais comum e a terceira com maior mortalidade, com estimativa de 783.000 mortes no ano de 2018. ⁽³⁾

O principal fator de risco para o CG é a infecção pela *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), uma bactéria que cresce na camada de muco que reveste o interior do estômago humano. A *H. Pylori* infeta aproximadamente 50% da população e estima-se que 78% dos casos de CG se devem à infecção por esta bactéria. ^(14, 15) Por outro lado, estudos recentes mostram uma associação entre o consumo excessivo de sal e carne vermelha com o risco de desenvolver CG. O sal provoca corrosão da barreira da mucosa gástrica, originando inflamação a este nível. A carne vermelha, por sua vez, é rica em gordura saturada, contribuindo assim para o processo inflamatório e, conseqüentemente, para o aumento do risco de desenvolver CG. ^(16, 17)

Além disso, existem outros fatores de risco para o desenvolvimento de CG, tais como fatores genéticos, doença de refluxo gastro-esofágico, úlcera gástrica, consumo excessivo de álcool, hábitos tabágicos, obesidade, anemia perniciosa e a infecção pelo vírus Epstein-Barr. ⁽¹⁶⁾

2.Desnutrição e cancro gástrico

A desnutrição e a perda de massa muscular são complicações frequentes em doentes com CG. Estudos recentes sugerem que 40 a 80% dos pacientes com cancro se encontram desnutridos, constituindo uma das principais causas de mortalidade associadas a esta malignidade ^(18, 19).

A desnutrição associada ao CG pode resultar de efeitos sistémicos e locais do tumor, da resposta do hospedeiro ao carcinoma e das terapêuticas antineoplásicas.⁽²⁰⁾ Os efeitos sistémicos do tumor incluem anorexia, caquexia, astenia, náuseas, vômitos, dor, alterações do olfato e do paladar. Os efeitos locais do tumor incluem odinofagia, disfagia, obstrução gastrointestinal, saciedade precoce, mal absorção e dor. ⁽²¹⁾

A desnutrição está associada a situações clínicas adversas como disfunção dos músculos respiratórios, cardíaco e esquelético, atrofia da mucosa intestinal e redução das secreções intestinais, com comprometimento da função do tubo digestivo. ⁽²²⁾

2.1- Anorexia e Caquexia Oncológica

A anorexia encontra-se presente em quase todos os doentes com CG e afeta de forma significativa a qualidade de vida dos doentes. ^(23, 24) Além disso, compreende uma serie de sintomas que influenciam o comportamento alimentar, incluindo perda de apetite, saciedade precoce, alterações no paladar e no olfato, disfagia e deglutição dolorosa. ^(25, 26)

A fisiopatologia é caracterizada por um balanço energético e proteico negativo, impulsionado pela redução da ingestão alimentar e metabolismo anormal ⁽²⁷⁾. A patogénese da anorexia é multifatorial. Por um lado, está associada a distúrbios dos mecanismos fisiológicos centrais que controlam a ingestão alimentar, mas também a perturbações do humor, como a ansiedade e a depressão. ^(20, 28)

A caquexia oncológica corresponde a um estado patológico em que ocorre perda de massa muscular (esquelética e visceral) com ou sem perda de massa gorda. ⁽²⁶⁾ Consequentemente, leva à perda de peso (\geq a 5% nos últimos 6 meses), assim como à fraqueza muscular, que, por sua vez, afeta não só o estado funcional, mas também provoca comprometimento do sistema imunológico e disfunção metabólica. Estas alterações metabólicas incluem libertação das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1, TNF-alfa) e alterações endócrinas, tais como o aumento da grelina e diminuição dos níveis de leptina. A nível neurológico ocorre ativação simpática e disfunção vagal. ^(20, 29) Além disso, ocorrem distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, com conseqente intolerância à glicose, resistência à

insulina e aumento da gliconeogénese a partir de aminoácidos e lactato (ciclo de *Cori*)⁽³⁰⁾. Relativamente ao metabolismo lipídico, verifica-se um aumento da mobilização e oxidação lipídica, devido ao aumento do fator de mobilização de lípidos. Consequentemente, ocorre aumento do gasto energético em repouso e redução da massa gorda corporal.⁽³¹⁾ No que diz respeito ao metabolismo proteico verifica-se diminuição na síntese proteica, aumento do catabolismo proteico, indução de vias proteolíticas lisossomais e produção hepática de proteínas de fase aguda, com consequente depleção muscular.^(20, 32) (Anexo A)

3.Cirurgia e Cancro Gástrico

A cirurgia permanece como a principal opção para o tratamento do CG.⁽³³⁾ Segundo estudos recentes, a ressecção cirúrgica incluindo gastrectomia parcial ou total é o único tratamento curativo para o CG.⁽³⁴⁾ O tipo de cirurgia geralmente depende da parte do estômago afetada e do grau de disseminação do carcinoma para os tecidos adjacentes.⁽³⁵⁾

A ressecção endoscópica da mucosa e da submucosa geralmente são realizadas para tratamento de alguns tipos de cancro em estadio inicial.⁽³⁶⁾ A gastrectomia parcial consiste na remoção parcial do estômago, sendo que a extensão da ressecção gástrica depende do local e tamanho do tumor primário^(37, 38) Por sua vez, a gastrectomia total é realizada quando o carcinoma se encontra disseminado por todo o estômago ou em tumores localizados na região proximal do estômago, adjacente ao esófago. Neste tipo de cirurgia, ocorre ressecção do estômago na totalidade.^(20, 39)

3.1- Influência da cirurgia no estado nutricional

A ressecção cirúrgica está associada ao agravamento progressivo do estado nutricional. De facto, a médio e a longo prazo, as alterações anatómicas do trato

gastrointestinal, podem proporcionar deficiências nutricionais importantes, dependentes da localização do tumor, da extensão da ressecção e das complicações inerentes à técnica cirúrgica. Estudos sugerem que a incidência de complicações pós-operatórias e a taxa de sobrevivência associada ao CG estão diretamente relacionadas com o estado nutricional do doente. (8, 40, 41)

A perda de peso em doentes com CG submetidos a ressecção gástrica é frequente e varia de 10% a 30% do peso pré-operatório.⁽⁴²⁾ A perda ponderal pós-cirúrgica está relacionada com a combinação de vários fatores, nomeadamente, o jejum no período pós-operatório, o hipercatabolismo, a ingestão oral inadequada, a saciedade precoce, sintomas da síndrome de *dumping*, má absorção, redução do tempo de trânsito intestinal, alterações na fisiologia da digestão, distensão abdominal e supercrescimento bacteriano. Estudos mostram que estes fatores potenciam a desnutrição em aproximadamente 80% dos doentes que realizam este tipo de cirurgia. (18, 20, 43).

Adicionalmente, as deficiências nutricionais representam uma consequência grave inerente à cirurgia, que afetam cerca de 80% dos doentes devido a alterações na absorção e no processo digestivo. (44) Após a cirurgia é fundamental a monitorização de vários componentes nutricionais, tais como vitaminas B1, B6, B12, A, D, E e K, folato, ferro, zinco e proteína.⁽⁴⁵⁾

3.2- Influência da cirurgia no sistema imunológico

A cirurgia para o CG afeta profundamente o sistema imunológico, incluindo as respostas imunes inata e adaptativa. Além disso, desencadeia respostas de fase aguda e deprime transitoriamente a função imunológica sistémica. (46) Esta disfunção imunológica pode levar a uma resposta inflamatória exagerada ou a uma supressão da imunidade mediada por células. (47,48)

Adicionalmente, verifica-se a libertação de hormonas de *stress*, aumento de radicais superóxido, ativação do sistema do complemento, aumento da adesão de moléculas endoteliais e produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α) iniciada por macrófagos e monócitos como parte da resposta de fase aguda. ^(47, 48) A supressão da função adaptativa imunológica nos primeiros dias após o procedimento cirúrgico deve-se principalmente à diminuição dos linfócitos, alteração das células T e desvio das células T *helper* tipo 2 (Th2). ⁽⁴⁹⁾

A supressão do sistema imunológico predispõe o doente a um aumento significativo do risco de morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica, sendo, por isso, necessárias estratégias terapêuticas direcionadas a evitar a disfunção imunológica. ⁽⁵⁰⁾

4. Imunonutrição

A IN é definida como a modulação das atividades do sistema imunológico e as consequências da sua ativação, através de nutrientes (imunonutrientes) específicos. ⁽⁵¹⁾ Os Imunonutrientes têm a capacidade de estimular a resposta imunológica e melhorar o controlo da resposta inflamatória, o equilíbrio de azoto e a síntese proteica. ^(6,52)

Existe uma vasta gama de nutrientes que podem ser incluídos nesta definição, como a glutamina, a arginina, os ácidos gordos omega-3, os nucleotídeos, a taurina, as vitaminas A, E e C, o beta-caroteno e os oligoelementos, nomeadamente o zinco e o selénio. ^(6, 52). Dentro destes, a arginina, a glutamina e os nucleotídeos, em pessoas saudáveis não são considerados essenciais. No entanto, em situações de stress catabólico e doença crítica as necessidades superam os níveis intracelulares. Nestes casos são considerados semi-essenciais. ⁽⁵³⁻⁶¹⁾

4.1-Ácidos gordos ómega-3

Os ácidos gordos ómega-3 são ácidos gordos polinsaturados essenciais. Para além de serem componentes estruturais das membranas celulares, exercem funções tanto anti-inflamatórias como imunomoduladoras, através do controlo da produção de mediadores bioquímicos de resposta inflamatória e imunológica, como os eicosanóides, as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. ⁽⁵²⁾ Através da regulação do metabolismo do óxido nítrico, melhoram ainda a complacência arterial e a função endotelial. ⁽⁶²⁾ Para além disso, têm efeito na diminuição dos níveis de IL-1, TNF e fibrinogénio, e contribuem para a redução, tanto da pressão arterial como da proliferação celular. ⁽⁶³⁾

Uma meta análise recente, desenvolvida por Zhao et al. mostrou que a suplementação com ácidos gordos ómega-3 em doentes com cancro do trato gastrointestinal levou a uma melhoria da resposta inflamatória e imunológica. ⁽⁶⁴⁾ O mesmo foi confirmado por Okamoto et al. ⁽⁶³⁾

4.2-Arginina

A arginina tem efeito anabólico e estimula a síntese de óxido nítrico a partir de estímulos inflamatórios, o que contribui para a melhoria da função endotelial. Além disso, é precursora de uma vasta gama de compostos, tais como a ornitina, a creatina, a ureia, as poliaminas, a prolina, o glutamato e a agmatina, estimula a síntese da hormona de crescimento e funciona como um promotor das células *T helper*. ^(52, 54, 55, 65) Assim, a arginina e os produtos resultantes do seu metabolismo são essenciais para a reparação tecidual de feridas agudas e crónicas. ^(66, 67) Um estudo randomizado controlado desenvolvido por Zhao et al. sugere que a suplementação rica em arginina está associada a uma melhoria da função imunológica e da qualidade de vida, em doentes com CG desnutridos. ⁽⁶⁸⁾

4.3-Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo humano. Desempenha um papel importante na manutenção de vários processos fisiológicos que ocorrem no rim, fígado, sistema nervoso central, pâncreas e sistema imunológico, bem como na manutenção da integridade da mucosa intestinal e na preservação da massa magra corporal. ⁽⁶⁹⁾

A glutamina é também precursora de peptídeos, proteínas, glicose, purinas, pirimidinas e, subsequentemente, de ácidos nucleicos e nucleotídeos. Além disso, exerce uma função essencial na prevenção do *stress* oxidativo através da formação de L-glutathione, um poderoso antioxidante endógeno. ⁽⁶⁹⁾

Estudos anteriores demonstraram que, em doentes com cancro e/ou submetidos a cirurgia, a glutamina inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias, melhora a função da barreira gastrointestinal e a função imunológica^(56, 70, 71).

4.4-Nucleotídeos

Os nucleotídeos são moléculas biológicas de baixo peso molecular fundamentais nos processos bioquímicos, especificamente como componentes dos ácidos nucleicos- DNA e RNA. Além disso, exercem efeitos importantes no crescimento e desenvolvimento de células de rápido *turnover*, como as do sistema imunológico e do trato gastrointestinal. ⁽⁶¹⁾

A suplementação com RNA ou uracilo (precursores de nucleotídeos) ajuda na restauração da hipersensibilidade retardada, aumenta a resposta linfoproliferativa e a expressão do recetor para a IL-2. Para além disso, os nucleotídeos presentes na dieta são essenciais para a atividade de linfócitos *T-helper*. ⁽³⁵⁾

5. Efeitos da imunonutrição na recuperação cirúrgica

Tendo em conta o *stress* inflamatório, imunológico e oxidativo que ocorre no período pós-operatório, o fornecimento de nutrientes imunomoduladores poderá ter efeito na regulação de respostas tanto imunológicas como metabólicas e, deste modo, melhorar a resposta clínica. ^(72, 73)

Estudos recentes [Tabela 1] sugerem que o suporte com IN pode resultar na diminuição de CI e complicações não infecciosas (CNI) pós-operatórias e redução do TIH em doentes com CG submetidos a cirurgia. Uma meta-análise desenvolvida por Marimuthu et al., demonstrou haver diferenças significativas na redução de CI com o uso de IN pré, peri e pós-operatória. No que diz respeito aos efeitos da IN na redução de CNI, só foram encontradas diferenças significativas em doentes que receberam suplementação peri e pós-operatória. O TIH foi significativamente menor nos doentes que receberam IN. Para além disso, este estudo mostrou que, para maximizar o efeito da IN é necessário suplementação durante, pelo menos, 5 a 7 dias. ⁽⁷³⁾ Song, et al. também reportaram efeitos positivos da IN na recuperação cirúrgica de doentes com CG submetidos a gastrectomia. Os resultados deste estudo apontam para que o uso das combinações de imunonutrientes com arginina + glutamina + ácidos gordos ómega-3, assim como arginina + RNA + ácidos gordos ómega-3 sejam os regimes ideais para redução das CI pós-operatórias e redução do TIH. ⁽⁷⁴⁾

Lewis et al., num estudo recente (n=108), mostraram efeitos benéficos da suplementação com IN pré-operatória na redução de complicações pós-operatórias e na redução do TIH. ⁽⁷⁵⁾ Em contrapartida, um estudo desenvolvido por Hübner et al. (n=152) demonstrou não existir superioridade da IN pré-operatória na redução de CI, CNI e TIH, em comparação com o SNP. ⁽⁷⁶⁾ Uma meta-análise recente

desenvolvida por Hegazi et al., em que foi realizada uma comparação de estudos com administração pré operatória de IN *versus* SNP *versus* sem administração de suplementação, também demonstrou não existir superioridade do suporte nutricional pré-operatório com IN, em comparação com o SNP nos desfechos clínicos pós-operatórios, considerando os altos custos e a baixa palatabilidade dos produtos de IN. Para além disso, apenas nos estudos com grupo controlo em que não houve suplementação com SNP foram encontradas diferenças significativas na diminuição das CI e no TIH (diferença média 2,22 dias). No entanto, esta meta-análise demonstrou que a suplementação com IN pós-operatória tem sido, em muitos estudos, apontada como sendo eficiente na redução de CI, dos dias de ventilação e de deiscências da anastomose. ⁽⁷⁷⁾

A meta-análise desenvolvida por Song et al., por sua vez, aponta que a suplementação com IN peri-operatória seja a melhor opção de tratamento para doentes com CG submetidos a cirurgia, devido à redução de incidência de CI e CNI no pós-operatório, assim como à redução no TIH. ⁽⁷⁸⁾ Segundo a Sociedade Europeia para Nutrição Parentérica e Entérica (ESPEN), a administração de IN oral/entérica no peri-operatório em doentes com CG submetidos a ressecção cirúrgica está associada a uma redução das complicações pós-operatórias.⁽¹⁾

Para além dos efeitos da IN na redução de CI, CNI e TIH, a meta-análise conduzida por Cheng et al. demonstrou efeitos benéficos da IN na melhoria da imunidade celular e na modulação da resposta inflamatória. Os resultados demonstraram que a suplementação com IN, durante um período superior a 7 dias no pós-operatório, provocou um aumento dos níveis de CD4 +, CD4 + / CD8 +, IgM, IgG, linfócitos e proalbumina. ⁽⁷⁹⁾ O mesmo foi confirmado por Li, K et al. e Wong et al. Os resultados do primeiro estudo demonstraram que a suplementação com IN no período pós-

operatório contribuiu para uma melhoria da função imunológica e da resposta inflamatória. ⁽⁸⁰⁾ No segundo estudo, os resultados apontam para que, no geral, a administração de IN contribua para a redução das taxas de infecção da ferida e para a redução do TIH, pelo que deve ser rotineiramente administrada no período pós-operatório. Esta meta-análise mostrou ainda que, para maximizar o efeito da IN, é necessário suplementação durante, pelo menos, 5 a 7 dias ⁽⁸¹⁾ Os resultados de um estudo desenvolvido pela Sociedade Americana para Nutrição Parentérica e Entérica (ASPEN) permitiram concluir que a IN é segura e bem tolerada, que leva à melhoria do estado nutricional pós-operatório e à redução do TIH. Para além disso, melhora a função imunológica e reduz os níveis séricos de citocinas inflamatórias.⁽⁸⁾

5.1-Guidelines para a administração de imunonutrição

Várias organizações desenvolveram *guidelines* para a administração de IN, particularmente o Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), o Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP), a Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), a ESPEN e a ASPEN.

Todas estas organizações eram consistentes em recomendar a administração de IN entérica (oral ou por sonda) no período pré-operatório, durante 5 a 7 dias, em todos os doentes submetidos a cirurgia gastrointestinal, independentemente do estado nutricional. Além disso, o suporte com IN deveria ser administrado no período pós-operatório, apenas em doentes que se apresentavam desnutridos no pré-operatório, durante 5 a 7 dias, na ausência de complicações ou até que a alimentação oral tenha sido restabelecida, fornecendo pelo menos 60% das necessidades nutricionais.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ No entanto muitos autores têm questionado a importância da IN em doentes com CG que não se apresentem desnutridos. ⁽⁸⁷⁾ Um

estudo desenvolvido por Tsujinaka et al. (n=244), mostrou que a suplementação pré-operatória com IN (arginina, ácidos gordos ómega-3 e ribonucleotídeos) não apresentou qualquer efeito benéfico significativo na redução de complicações pós-operatórias em doentes bem nutridos com CG submetidos a gastrectomia total. ⁽⁷⁾ O mesmo foi confirmado por Klek et al. (n=873). ⁽⁸⁸⁾

De facto, as *guidelines* mais recentes da ESPEN recomendam a administração de IN no período peri-operatório ou, pelo menos, no pós-operatório em doentes desnutridos submetidos a cirurgia oncológica de grande porte. Além disso, sugerem que atualmente não há evidências claras para o uso de fórmulas de IN exclusivamente no período pré-operatório. ⁽⁴⁸⁾ O mesmo foi demonstrado num estudo desenvolvido pela ASPEN ⁽⁷²⁾.

Análise Crítica

Este trabalho, ao confirmar que a desnutrição induzida pelo CG tem impacto negativo na evolução pós-cirúrgica, sugere que a suplementação nutricional é fundamental na redução de complicações pós-operatórias de doentes com CG submetidos a cirurgia. O papel do suporte nutricional não passa apenas pelo fornecimento energético adequado, como também pela satisfação das necessidades nutricionais do doente e melhoria da resposta metabólica e imunológica. ⁽⁸⁹⁾ No entanto, é necessário que as conclusões relativas à eficácia da intervenção nutricional ultrapassem a esfera da teoria científica e passem a ser utilizadas regularmente na prática clínica.

A análise dos estudos utilizados na presente revisão permitiu concluir que as diferenças metodológicas entre os mesmos dificultaram a comparação dos resultados. Alguns destes incluíram apenas doentes desnutridos, o que resulta num viés potencial, uma vez que está estabelecido que o suporte nutricional é

fundamental em doentes com desnutrição moderada a severa.⁽⁹⁰⁾ Em contraste, o mesmo não se verifica em relação a doentes que se apresentem com um estado nutricional adequado. Estudos que incluíram tanto doentes desnutridos, como doentes não desnutridos sugerem que a IN apresenta efeito benéfico na redução de CI e TIH, apesar de apenas se ter verificado um efeito significativo no primeiro grupo. ^(7, 88)

Para além disso, também ficou evidente que persiste um debate contínuo sobre o momento ideal de administração de IN na prática cirúrgica. Enquanto que uns estudos apontam para que a suplementação com IN no pré-operatório está associada a uma redução das complicações pós-cirúrgicas e do TIH⁽⁷³⁻⁷⁵⁾, outros não mostram superioridade da administração de IN pré-operatória em comparação com o SNP, num deles considerando os altos custos e a baixa palatabilidade dos produtos de IN.^(76, 77) De facto, é difícil demonstrar que este tipo de intervenção pode reduzir significativamente as complicações cirúrgicas, em particular se os doentes não estiverem severamente desnutridos. ⁽⁹¹⁾ Além disso, dados atuais sugerem que não há evidências claras para o uso de fórmulas de IN exclusivamente no período pré-operatório.^(48, 72) Em contrapartida, existe evidência clara sobre a eficácia do suporte nutricional com IN no período peri-operatório e pós-operatório, na recuperação cirúrgica de doentes com CG submetidos a cirurgia. ^(1, 73, 74, 77-81)

Apesar dos custos da IN serem superiores quando comparados com fórmulas de SNP, estudos anteriores demonstraram um significativo custo benefício na utilização de IN, uma vez que se repercute numa redução das complicações pós-cirúrgicas e, conseqüentemente, na redução do TIH. Por sua vez, a redução do período de hospitalização traduz-se na redução dos custos associados e melhoria da qualidade de vida do doente. ^(7, 75, 92)

A arginina, a glutamina, os ácidos gordos ómega-3 e os nucleotídeos constituem os principais imunonutrientes utilizados nas fórmulas de IN administradas nos estudos incluídos nesta revisão. No entanto, a combinação dos diferentes imunonutrientes, a dose, o tempo de administração e a duração do suporte com IN é diferente entre estudos. Isto leva ao comprometimento dos resultados, uma vez que estes fatores influenciam significativamente o efeito da IN nos desfechos clínicos pós-operatórios.

Conclusão

Em suma, a IN é recomendada com base na evidência científica existente para doentes com CG submetidos a cirurgia. A sua administração encontra-se associada à melhoria da função imunológica e da resposta inflamatória, bem como à redução de complicações pós-operatórias, particularmente CI e redução do TIH, o que se repercute na redução dos custos associados.

Embora vários estudos demonstrem o papel benéfico da IN e várias organizações apresentem *guidelines* para a sua administração, ainda há algum debate sobre o momento ideal de administração, os constituintes individuais das fórmulas de IN, a dose ideal de cada substrato e as populações alvo. Para além disso, o tempo de administração do suporte nutricional, o tempo de medição dos resultados e o estado nutricional dos pacientes são diferentes entre estudos. Deste modo, são necessários novos estudos, realizados através de metodologias comparáveis, com o objetivo de estabelecer o efeito benéfico real da IN nestes doentes e incrementar a sua aplicabilidade clínica.

Referências

1. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2017; 36(1):11-48.
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014; 23(5):700-13.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6):394-424.
4. Ongaro E, Buoro V, Cinausero M, Caccialanza R, Turri A, Fanotto V, et al. Sarcopenia in gastric cancer: when the loss costs too much. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2017; 20(4):563-72.
5. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology research and practice*. 2011; 2011:601434.
6. Mariette C. Immunonutrition. *Journal of visceral surgery*. 2015; 152 Suppl 1:S14-7.
7. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2012; 99(5):621-9.
8. Luo Z, Wang J, Zhang Z, Li H, Huang L, Qiao Y, et al. Efficacy of Early Enteral Immunonutrition on Immune Function and Clinical Outcome for Postoperative Patients With Gastrointestinal Cancer. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2018; 42(4):758-65.
9. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *The British journal of surgery*. 2011; 98(1):37-48.
10. Mueller SA, Mayer C, Bojaxhiu B, Aeberhard C, Schuetz P, Stanga Z, et al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2019; 48(1):25.
11. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 11:Cd008879.
12. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2017; 36(5):1187-96.
13. Gramaticu IM, Croitoru AE. Current Management of Gastric Cancer in Europe. *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990). 2018; 113(6):758-64.
14. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5):1113-24.e5.
15. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(6):607-15.

16. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2019; 14(1):26-38.
17. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2007; 10(2):75-83.
18. Seo SH, Kim SE, Kang YK, Ryoo BY, Ryu MH, Jeong JH, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC cancer*. 2016; 16(1):900.
19. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *Journal of surgical oncology*. 2013; 107(7):702-8.
20. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2013; 67(8):807-17.
21. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005; 9 Suppl 2:S51-63.
22. Bispo SniBr. Efeito da nutrição pré-operatória em doentes desnutridos com patologia oncológica digestiva. 2009
23. Blauwhoff-Buskermolen S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016; 24(2):661-66.
24. Del Fabbro E. Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2015:e229-37.
25. Laviano A, Koverech A, Seelaender M. Assessing pathophysiology of cancer anorexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2017; 20(5):340-45.
26. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nature clinical practice Oncology*. 2005; 2(3):158-65.
27. Le-Rademacher JG, Crawford J, Evans WJ, Jatoi A. Overcoming obstacles in the design of cancer anorexia/weight loss trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017; 117:30-37.
28. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005; 9 Suppl 2:S39-50.
29. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *Journal of oncology practice*. 2016; 12(11):1163-71.
30. Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *Journal of the American College of Nutrition*. 1992; 11(4):445-56.
31. Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, van Harmelen V, Dicker A, Laurencikiene J, et al. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer research*. 2007; 67(11):5531-7.
32. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2001; 17(5):438-42.

33. Chen WZ, Chen XY, Zhang FM, Dong QT, Ji YB, Chen XL, et al. Effect of nutritional risk on short-term outcomes after laparoscopic-assisted gastrectomy: a prospective study from two centers. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018; 30(2):136-42.
34. Liu Z, Feng F, Guo M, Liu S, Zheng G, Xu G, et al. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine*. 2017; 96(5):e6003.
35. Lawrence W.WAY GMD. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. 11 ed.; 2003.
36. Board PDQATE. Gastric Cancer Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
37. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Annals of surgery*. 2005; 241(2):232-7.
38. Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(38):13667-80.
39. team TACSmaec. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Gastric Cancer Treatment.; 2/2/2017. Accessed at: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional on November 20, 2017.
40. Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutrition journal*. 2015; 14:91.
41. Hur H, Si Y, Kang WK, Kim W, Jeon HM. Effects of early oral feeding on surgical outcomes and recovery after curative surgery for gastric cancer: pilot study results. *World journal of surgery*. 2009; 33(7):1454-8.
42. Bozzetti F, Ravera E, Cozzaglio L, Dossena G, Agradi E, Bonfanti G, et al. Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1990; 6(5):371-5.
43. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World journal of gastroenterology*. 2010; 16(26):3310-7.
44. Rino Y, Oshima T, Yoshikawa T. Changes in fat-soluble vitamin levels after gastrectomy for gastric cancer. *Surgery today*. 2017; 47(2):145-50.
45. Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. *ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient*. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2008; 4(5 Suppl):S73-108.
46. Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2006; 141(11):1132-40.
47. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today*. 1994; 15(2):74-80.
48. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017; 36(3):623-50.
49. Hobaika MNLAbdS. Immune system and anesthesia [Artigo de revisão]. *Revista médica de minas gerais*. 2011; 21.4
50. Huang L, Liu S, Lei Y, Wang K, Xu M, Chen Y, et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget*. 2016; 7(28):44185-93.

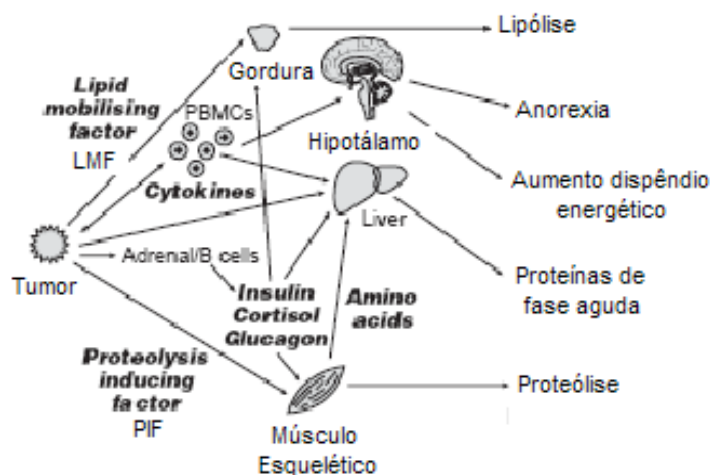
51. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2001; 60(3):389-97.
52. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *Clinical nutrition ESPEN*. 2009; 4(1):e10-e13.
53. Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *The Journal of nutrition*. 2016; 146(12):2594s-600s.
54. Popovic PJ, Zeh HJ, 3rd, Ochoa JB. Arginine and immunity. *The Journal of nutrition*. 2007; 137(6 Suppl 2):1681s-86s.
55. Morris SM, Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. *British journal of pharmacology*. 2009; 157(6):922-30.
56. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei medical journal*. 2011; 52(6):892-7.
57. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2013; 13(5):468-74.
58. Liu YH, Guo PF, Chen GY, Bo YC, Ma Y, Cui ZJ. [Advances in the research of effects of glutamine on immune function of burn patients]. *Zhonghua shao shang za zhi = Zhonghua shaoshang zazhi = Chinese journal of burns*. 2018; 34(4):249-53.
59. Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *The Journal of clinical investigation*. 2013; 123(9):3678-84.
60. Maldonado J, Navarro J, Narbona E, Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early human development*. 2001; 65 Suppl:S69-74.
61. Dancy CP, Attree EA, Brown KF. Nucleotide supplementation: a randomised double-blind placebo controlled trial of IntestAidIB in people with Irritable Bowel Syndrome [ISRCTN67764449]. *Nutrition journal*. 2006; 5:16.
62. CAMERON JL. *Current Surgical Therapy*. 9th ed.; 2008.
63. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World journal of surgery*. 2009; 33(9):1815-21.
64. Zhao Y, Wang C. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine*. 2018; 97(16):e0472.
65. Holan V, Pindjakova J, Krulova M, Neuwirth A, Fric J, Zajicova A. Production of nitric oxide during graft rejection is regulated by the Th1/Th2 balance, the arginase activity, and L-arginine metabolism. *Transplantation*. 2006; 81(12):1708-15.
66. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005; 20(1):52-61.
67. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2003; 11(6):419-23.

68. Zhao H, Zhao H, Wang Y, Jing H, Ding Q, Xue J. Randomized clinical trial of arginine-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013; 139(9):1465-70.
69. Martins HA, Sehaber CC, Hermes-Uliana C, Mariani FA, Guarnier FA, Vicentini GE, et al. Supplementation with L-glutamine prevents tumor growth and cancer-induced cachexia as well as restores cell proliferation of intestinal mucosa of Walker-256 tumor-bearing rats. *Amino acids*. 2016; 48(12):2773-84.
70. Wang J, Li Y, Qi Y. Effect of glutamine-enriched nutritional support on intestinal mucosal barrier function, MMP-2, MMP-9 and immune function in patients with advanced gastric cancer during perioperative chemotherapy. *Oncology letters*. 2017; 14(3):3606-10.
71. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Critical care medicine*. 2002; 30(9):2022-9.
72. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014; 38(1):53-69.
73. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Annals of surgery*. 2012; 255(6):1060-8.
74. Song GM, Liu XL, Bian W, Wu J, Deng YH, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget*. 2017; 8(14):23376-88.
75. Lewis S, Pugsley M, Schneider C, Rakita SS, Moudgill LJ. The Effect of Immunonutrition on Veterans Undergoing Major Surgery for Gastrointestinal Cancer. *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS*. 2018; 35(Suppl 4):S49-s56.
76. Hubner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schafer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *European journal of clinical nutrition*. 2012; 66(7):850-5.
77. Hegazi RA, Hustead DS, Evans DC. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 219(5):1078-87.
78. Song GM, Tian X, Zhang L, Ou YX, Yi LJ, Shuai T, 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*. 2015; 94(29):e1225.
79. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2018; 18(1):11.
80. Li K, Xu Y, Hu Y, Liu Y, Chen X, Zhou Y. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2019:1-10.

81. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2016; 29:137-50.
82. Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. [Perioperative care in digestive surgery]. *Journal de chirurgie*. 2005; 142(1):14-28.
83. Chambrier C, Sztark F. French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *Journal of visceral surgery*. 2012; 149(5):e325-36.
84. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Journal of visceral surgery*. 2014; 151(1):65-79.
85. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006; 25(2):224-44.
86. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013; 37(5 Suppl):99s-105s.
87. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006; 25(5):716-26.
88. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World journal of surgery*. 2014; 38(4):803-12.
89. Choi WJ, Kim J. Nutritional Care of Gastric Cancer Patients with Clinical Outcomes and Complications: A Review. *Clinical nutrition research*. 2016; 5(2):65-78.
90. Huhmann MB, August DA. Nutrition support in surgical oncology. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009; 24(4):520-6.
91. McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative Issues in Clinical Nutrition. *Chest*. 1999; 115(5, Supplement):64S-70S.
92. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Severac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World journal of surgical oncology*. 2012; 10:136.

Anexos

A-Fisiopatologia da caquexia oncológica ⁽²⁸⁾



B-Estudos analisados acerca do efeito da imunonutrição na recuperação cirúrgica.

Abreviaturas- RCT: Randomized control trial; Pré-op: pré-operatório; Peri-op; peri-operatório; Pós-op: Pós-operatório; Vs: Versus; Arg: Arginina; ω-3-FAs: ômega 3 fatty acids; NP: Nutrição Parentérica; SNEP: Suporte nutricional entérico padrão; INE: imunonutrição entérica; SNPP: Suporte nutricional parentérico padrão; INP: imunonutrição parentérica

<u>Autor</u> <u>Ano</u> <u>Referência</u>	<u>Tipo de estudo</u>	<u>Comparação</u>	<u>Amostra (n)</u>	<u>Grupo tratamento</u>	<u>Grupo controle</u>	<u>Tempo de administração de IN</u>	<u>Tempo de duração do suporte com IN</u>	<u>Conclusões</u>
Marimuthu et al. 2012 ⁽⁷³⁾	Meta-análise (26 RCTs)	-IN vs SNP	2496	1252	1244	Pré-op Peri-op Pós-op	- 5-7 dias pré-op em 6 estudos - ≥ 5 dias pós-op em 15 estudos - Peri-op em 3 estudos: -5 dias antes cirurgia e 7 dias após em 1 estudo -7 dias antes e 5 dias após em 2 estudos	- Redução das CI com uso de IN pré, peri e pós-op -Redução CNI apenas com IN peri e pós-op -Redução TIH com IN - Para maximizar o efeito da IN é necessário suplementação durante, pelo menos, 5-7 dias.

Song et al. 2017 (74)	Meta-análise (11 RCTs)	- IN vs SNP ou -Comparação de diferentes fórmulas de IN	840	426	414	-Pré-op -Pós-op	- 6 estudos (n=191) durante 7 dias pós-op -1 estudo (n=30) durante 7 dias pré-op - 1 estudo (n=120) durante 5 dias pré-op -2 estudos (n=50) durante 8 dias pós-op -1 estudo (n=35) durante 7 dias pré-op e 7 dias pós-op.	- IN eficaz na recuperação cirúrgica de doentes com CG submetidos a gastrectomia - Arg+RNA+ω-3-FAs and Arg+Gln+ω-3-FAs são os regimes ótimos para redução de CI e TIH;
Lewis et al. 2018 (75)	RCT	-IN vs SNP	108	54	54	Pré-op	5 dias	Suplementação com IN pré-operatória levou à redução de incidência de complicações pós-operatórias e redução do TIH.
Hübner et al. (76)	RCT duplamente cego	-IN vs SNP	145	72	73	Pré-op	-5 dias	- Não foram encontradas diferenças significativas da IN na redução de CI, CNI e no TIH em comparação com SNP.
Hegazi et al. 2014 (79)	Meta-análise (17 RCTs)	-8 RCTs: IN vs SNP -9 RCTs: IN vs sem suplementação	1456: -561 IN vs SNP - 895 IN vs sem suplementação	-284 (IN vs SNP) -452 (IN vs sem suplementação)	<u>-277</u> (IN vs SNP) <u>-443</u> (IN vs sem suplementação)	-Pré-op -Pós-op	- 7 estudos (n=330) durante 5 dias pré-op; - 5 estudos (n=99) durante 7 dias pré-op; -1 estudo (n=55) durante 3 dias pré-op; - 3 estudos (n=202) durante 5 dias pré-op+ pós-op; -1 estudo (n=50) durante 7d pré-op+ pós-op	- Sem diferenças significativas entre IN e SNP pré-operatória - Custos da IN são muito elevados -Baixa acessibilidade da IN - IN pós-operatória eficiente na redução de complicações infecciosas, dos dias de ventilação e de deiscências da anastomose
Song et al. 2015 (77)	Meta-análise (27 RCTs)	-IN vs SNP Ou -Comparação de diferentes regimes de IN	2434	1269	1165	Pré-op Peri-op Pós-op	- 7 estudos (n=456) durante 7 dias pós-op; -4 estudos (n=109) durante 7 dias pré-op -2 estudos (n=151) durante 5 dias pré-op	- IN apresenta benefícios na recuperação cirúrgica de doentes com CG submetidos a cirurgia - O regime peri-operatório é o ideal na

							<p>-1 estudo (n=14) durante 5 dias pré-op e 7 dias pós-op;</p> <p>-2 estudos (n=71) durante 3 dias pré-op;</p> <p>-2 estudos (n=75) durante 4 dias pós-op;</p> <p>-1 estudo (n=77) durante 5 dias pós-op;</p> <p>-1 estudo (n=30) durante 3 dias pós-op;</p> <p>-1 estudo (n=78) durante 5 dias pré-op e 5 dias pós-op;</p> <p>-1 estudo (n=85) durante 7 dias pré-op e 7 dias pós-op;</p> <p>-4 estudos (n=123) pós-op sem especificação da duração</p>	recuperação cirúrgica, uma vez que está associado à redução de CI e CNI e TIH.
Cheng et al. 2018 (78)	Meta-análise (7 RCTs)	IN vs SNP	583	297	286	Pré-op Pós-op	<p>-4 estudos (n=132) durante 7 dias pós-op;</p> <p>-1 estudo (n=30) durante 3 dias pré-op;</p> <p>- 1 estudo (n=120) durante 5 dias pré-op;</p> <p>-1 estudo (n=15) pós-op (duração do suporte nutricional não descrito)</p>	<p>- Melhoria da imunidade celular e reação inflamatória com o uso de IN;</p> <p>-Redução das complicações pós-operatórias com a administração de IN;</p> <p>- A suplementação com IN durante um período superior a 7 dias no pós-operatório levou a um aumento dos níveis de CD4 +, CD4 + / CD8 +, IgM, IgG, linfócitos e proalbumina.</p>
Li, K et al. 2019 (80)	RCT duplamente cego	-IN vs SNP	124	62	62	-Pós-op	5 dias	<p>- Aumento da proporção de células T CD4 +, células T CD3 + e CD4 + / CD8 +, IgG, IgM, IgA com IN, ou seja verificou-se uma melhoria significativa da função imunológica;</p> <p>- Nível de WBC, PCR e TNF-alfa inferiores no grupo com IN, ou seja, verificou-se uma melhoria na função inflamatória</p>

Wong et al. 2016 ⁽⁸¹⁾	Meta-análise (19 RCTs)	- IN vs SNP	2016	1017	999	-Pré-op -Pós-op	-3 estudos (n=79) durante 4 dias pós-op; - 2 estudos (n=63) até retomar ingestão oral pós-op; - 1 estudo (n=77) durante 5 dias pós-op; -6 estudos (n=406) durante 7 dias pós-op; -1 estudo (n=78) durante 15 dias pré-op; -1 estudo (n=59) durante 10-14 dias pós-op; -1 estudo (n=16) durante 17 dias pré-op; -1 estudo (n=30) durante 7 dias pré-op; -1 estudo (n=28) durante 26 dias pré-op; -1 estudo (n=120) durante 5 dias pré-op; -1 estudo (n=66) durante 14 dias pré-op	- Suplementação com IN pós-operatória está associada à redução das complicações infecciosas e TIH, - O tempo, a duração e a dose de administração são fatores que influenciam efeito da IN, sendo necessário suplementação com IN durante, pelo menos, 5 a 7 dias antes e após a cirurgia.
Luo, et al. 2018 ⁽⁸⁾	RCT	NP vs IN entérica	78	34	44	Pós-op	8 dias	- IN é segura e bem tolerada - IN reduz TIH e os níveis de citocinas inflamatórias - IN melhora função imunológica,
Tsujinaka et al 2012 ⁽⁷⁾	RCT	IN vs dieta regular sem suplementação nutricional	244	127	117	Pré-op	5 dias	-IN apresenta efeitos benéficos na redução de CI em doentes com CG desnutridos, no entanto, sem efeito significativo em doentes que não se apresentem desnutridos.

Klek et al. 2014 (85)	RCT	SNEP vs INE vs SNPP vs INP	873	440	433	Peri-op	7 dias	- Não foram encontradas diferenças significativas em doentes bem nutridos da IN em comparação com SNP - No entanto, em doentes malnutridos, o uso de IN reduziu o TIH, CI pós-operatórias, a taxa de mortalidade e morbidade em comparação com SNP.
-----------------------------	-----	----------------------------------	-----	-----	-----	---------	--------	--