

**Imunonutrição no contexto do
protocolo ERAS em doentes com
neoplasias gastrointestinais
submetidos a cirurgia major**

***Immunonutrition in the context of the
ERAS protocol in patients with
gastrointestinal neoplasms undergoing
major surgery***

Beatriz Ferreira e Silva

ORIENTADO POR: Dr^a Cidália Gil

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2025



Resumo

A imunonutrição tem-se destacado como uma abordagem perioperatória promissora no contexto cirúrgico oncológico, sobretudo em doentes com neoplasias gastrointestinais submetidos a cirurgia major. Esta revisão tem como objetivo descrever a evidência científica atual sobre o impacto da suplementação nutricional com imunonutrientes, nomeadamente arginina, glutamina, ácidos gordos ómega-3 e nucleótidos, no prognóstico clínico destes doentes, em particular quando integrada no protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery).

A revisão da literatura evidenciou que o uso da imunonutrição está associada a uma menor incidência de complicações infecciosas, a uma redução do internamento hospitalar e à melhoria do perfil inflamatório, especialmente em doentes desnutridos ou com caquexia. Contudo, ainda existe alguma heterogeneidade na composição das fórmulas nutricionais, nos momentos e vias de administração, bem como nos critérios utilizados para avaliar os resultados clínicos. Para além disso, os estudos que avaliam o impacto da imunonutrição integrada no protocolo ERAS ainda são escassos. Deste modo, são necessários mais ensaios clínicos robustos e padronizados, para a consolidação destes dados.

Apesar destas limitações, os dados disponíveis indicam que a imunonutrição é uma estratégia potencialmente eficaz, quando integrada de forma personalizada e multidisciplinar nos cuidados perioperatórios.

Palavras-Chave

Imunonutrição, Protocolo Eras, Neoplasia Gastrointestinal, suplementação nutricional, Cirurgia

Abstract

Immunonutrition has emerged as a promising perioperative approach in the oncological surgical setting, particularly in patients with gastrointestinal neoplasms undergoing major surgery. This review aims to describe the current scientific evidence on the impact of immunonutrient supplementation, namely arginine, glutamine, omega-3 fatty acids, and nucleotides, on the clinical outcomes of these patients, especially when integrated into the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. The literature review demonstrated that immunonutrition is associated with a lower incidence of infectious complications, reduced hospital length of stay, and improvement in inflammatory status, particularly in malnourished or cachectic patients. However, there is still considerable heterogeneity regarding the composition of the formulas, timing and route of administration, as well as the clinical outcome measures employed. Additionally, studies specifically assessing the integration of immunonutrition into the ERAS protocol remain limited. Therefore, further well-designed and standardized clinical trials are necessary to consolidate the current findings. Despite these limitations, the available data suggest that immunonutrition is a potentially effective strategy when applied in a personalized and multidisciplinary manner within perioperative care.

Keywords

Immunonutrition, ERAS protocol, Gastrointestinal neoplasms, Nutritional supplementation, surgery

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos (conforme aplicável)

AA - Ácido Araquidónico

AG w-3 - Ácidos Gordos Ómega-3

ALA - Ácido Alfa-Linolénico

ASPEN - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

CG - Cancro Gástrico

CCR - Cancro Colorretal

COX-2 - Ciclooxygenase-2

DHA - Ácido Docosahexaenóico

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EPA - Ácido Eicosapentaenóico

ERAS - *Enhanced Recovery After Surgery*

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

IH - Internamento Hospitalar

IL - Interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

IMN - Imunonutrição

NF- κ B - *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

OMS - Organização Mundial de Saúde

ON - Óxido Nítrico

PUFAs - *Polyunsaturated Fatty Acids*

RNA - Ácido Ribonucleico

SV - Suporte vasopressor

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor - α*

TGI - Trato gastrointestinal

Sumário

Resumo e Palavras-Chave	i
Abstract and Keywords	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução	1
Objetivos.....	1
Metodologia	2
Neoplasia gastrointestinal.....	2
Estado Nutricional do doente com neoplasia gastrointestinal	3
Protocolo ERAS - Enhanced Recovery After Surgery	6
Imunonutrição.....	7
1. Arginina	8
2. Glutamina.....	10
3. Ácidos-gordos ómega-3	12
4. Nucleotídeos	12
Imunonutrição na cirurgia oncológica gastrointestinal	12
Análise Crítica.....	12
Conclusões.....	15
Agradecimentos.....	16
Referências	17

Introdução

Nos últimos anos, a imunonutrição tem emergido como uma abordagem nutricional peri-operatória promissora, com o objetivo de modular a resposta imunológica dos doentes e reduzir as suas complicações pós-operatórias, promovendo uma recuperação mais célere. ⁽¹⁾

Os doentes com neoplasias malignas do trato gastrointestinal (TGI) apresentam frequentemente desnutrição e alterações metabólicas, e são muitas vezes submetidos a cirurgias complexas. ^(2, 3)

Paralelamente, o desenvolvimento de protocolos como o programa ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), tem transformado a prática cirúrgica ao integrarem estratégias multidisciplinares com o propósito de reduzir o stress pós cirúrgico e acelerar a recuperação destes doentes. ^(4, 5)

Embora os benefícios da imunonutrição já estejam documentados em diversas populações cirúrgicas, ainda persistem algumas questões em aberto quanto à sua implementação padronizada dentro do protocolo ERAS, principalmente em relação ao tempo de administração, à composição das fórmulas administradas e aos perfis de doentes que mais beneficiarão com esta intervenção.

Objetivos

A presente revisão pretende demonstrar a importância do papel da imunonutrição no período peri-operatório em doentes com neoplasias gastrointestinais submetidos a cirurgias, focando os seus efeitos na resposta inflamatória, nas complicações pós-operatórias e no prognóstico global, em sinergia com os princípios do programa ERAS. A compreensão aprofundada desta relação pode

contribuir para a otimização das estratégias nutricionais no período peri-operatório e na melhoria do estado nutricional dos doentes.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica decorreu de fevereiro a junho de 2025, dando ênfase a artigos de revisão, meta-análises e artigos originais escritos em inglês e publicados nos últimos 10 anos, através das bases de dados eletrónicas PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect. No entanto, foram consultados artigos anteriores a esta data, para avaliar a evolução temporal da imunonutrição. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês, aplicados isoladamente ou combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR: “Imunonutrição”/“Immunonutrition”, “Protocolo ERAS”/“ERAS protocol”, “Neoplasias gastrointestinais”/“Gastrointestinal neoplasms”, “Cirurgia major”/“Major surgery”, “Ácidos gordos ómega-3”/“Omega-3 fatty acids”, “Arginina”/“Arginine”, “Nucleótidos”/“Nucleotides” , “Glutamina”/“Glutamine” e “Suplementação nutricional”/“Nutritional supplementation”. A gestão das referências bibliográficas foi realizada com recurso ao software Endnote 21.

Neoplasia Gastrointestinal

As neoplasias gastrointestinais estão entre os 5 tipos de cancro mais comuns.^(1, 6) Estas incluem os tumores que envolvem todo o TGI. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2020 foram diagnosticados cerca de 3 milhões de novos casos de cancro gastrointestinal a nível global. Apesar de o cancro do esófago apresentar uma taxa de incidência relativamente baixa, o cancro gástrico (CG) destaca-se como o quinto mais prevalente entre todos os tipos de cancro e ocupa a terceira posição entre as principais causas de mortalidade oncológica. Já

o cancro colorretal (CCR) constitui o terceiro tipo de cancro mais diagnosticado no mundo, ficando atrás apenas dos cancros do pulmão e da mama, sendo, no entanto, a segunda causa mais comum de morte por cancro.^(2, 7)

O cancro gastrointestinal, a nível mundial está entre as principais causas de morbilidade e mortalidade representando 25 % de todos os casos de cancro e 33 % das mortes por esta doença.⁽⁸⁾

Os doentes oncológicos apresentam um elevado risco de desenvolver desnutrição, consequência do acentuado catabolismo frequentemente associado à própria doença. Esta condição adversa está presente em cerca de 20% a 70% dos casos, variando consoante o local do tumor, o estadio da doença e o prognóstico. Para evitar o subdiagnóstico e permitir uma intervenção atempada, é essencial implementar uma monitorização nutricional sistemática e recorrente. O estado nutricional destes doentes é influenciado por múltiplos fatores, tanto modificáveis como não modificáveis, sendo a inflamação sistémica um dos principais impulsionadores das alterações metabólicas características, como a anorexia, fadiga, perda de massa muscular, lipólise, alterações na síntese hepática de proteínas de fase aguda e disfunções endócrinas, incluindo a resistência à insulina e o anabolismo comprometido. Estas alterações promovem e aceleram a desnutrição, impactando negativamente a tolerância aos tratamentos, aumentando a toxicidade, reduzindo a intensidade terapêutica, comprometendo a qualidade de vida e, por fim, diminuindo a sobrevivência.⁽⁹⁻¹¹⁾

Estado nutricional do doente com neoplasia gastrointestinal

De acordo com as diretrizes da OMS, da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) e da European Society for Clinical Nutrition and

Metabolism (ESPEN), a desnutrição é definida como um desequilíbrio na ingestão de nutrientes ou como a disfunção nos processos de utilização dos mesmos.⁽¹²⁻¹⁴⁾

A caquexia oncológica caracteriza-se por um desequilíbrio metabólico persistente com predominância do catabolismo, conduzindo à perda de massa muscular e de peso, independentemente da ingestão calórica. Esta pode ser dividida em três fases: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária. Na fase de pré-caquexia, ocorrem sinais iniciais como perda de peso inferior a 5%, anorexia e alterações metabólicas ligeiras. A fase de caquexia caracteriza-se por uma perda de peso superior a 5% (ou $\geq 2\%$ em doentes com IMC (Índice de massa Corporal) < 20), acompanhada por inflamação sistémica, diminuição da massa muscular e incapacidade de reversão apenas com suporte nutricional. A fase refratária corresponde ao estadio terminal da doença, com prognóstico muito limitado e ausência de resposta aos tratamentos, sendo o foco direcionado para cuidados de conforto e qualidade de vida. Este estado resulta de interações complexas entre fatores inflamatórios, hormonais e metabólicos, frequentemente associados a alterações psicoemocionais. O tratamento destes doentes deve ser multidisciplinar e incluir suporte nutricional personalizado (oral, entérico ou parentérico), prática de atividade física adaptada e apoio psicossocial, com o objetivo de promover o anabolismo e melhorar a qualidade de vida.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

No CG, o declínio do estado nutricional é frequentemente multifatorial, resultando da própria localização do tumor, que pode comprometer a ingestão, a digestão e absorção dos alimentos, dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos e do aumento do catabolismo induzido pela inflamação sistémica. Esta deterioração nutricional agrava o prognóstico, estando associada a maior

incidência de complicações pós-operatórias, recuperação mais lenta, internamentos prolongados e menor tolerância aos tratamentos.^(11, 16, 18)

Pode afetar até 60% dos doentes, devido à caquexia associada ao cancro e às alterações anatómicas, relacionadas com a intervenção cirúrgica.^(19, 20) No cancro pancreático a presença de caquexia é bastante comum, afetando 70-80% dos doentes.⁽²¹⁾

Barreiro et al. (2022) relataram, num estudo realizado com 382 doentes submetidos a cirurgia por cancro colorretal, que 50,6% apresentavam algum indicador de risco de desnutrição no momento da admissão.⁽²²⁾

O tratamento mais comum nas neoplasias gastrointestinais passa pela cirurgia.

Uma cirurgia abdominal major é definida como qualquer operação que envolva a criação de uma anastomose gastrointestinal ou a ressecção de parênquima hepático ou pancreático.⁽²³⁾ Em doentes com CG submetidos a cirurgia, a perda de peso perioperatória pode variar entre 10% a 20%, sendo que 33% dos doentes perdem mais de 5% do peso corporal nesse período.⁽²⁴⁾

Sob a perspetiva metabólica e nutricional, os cuidados no período perioperatório devem focar-se em seguir o protocolo ERAS, de modo a otimizar o estado nutricional antes da cirurgia, com o objetivo de reduzir as complicações pós-operatórias e melhorar os desfechos clínicos.^(17, 25, 26)

Uma meta-análise recente de Weimann et al., que incluiu 29 estudos com um total de 7.179 doentes demonstrou que a sarcopenia está associada a um risco aumentado de complicações pós-operatórias, em doentes submetidos a cirurgia por neoplasias do TGI.⁽¹²⁾

Protocolo ERAS - Enhanced Recovery After Surgery

O protocolo ERAS (Enhanced Recovery After surgery) é um protocolo perioperatório multimodal, sustentado por evidência científica, que visa a redução da resposta ao stress cirúrgico e a promoção de um restabelecimento funcional mais célere do doente. ^(25, 27, 28) Existem diversos protocolos já publicados nomeadamente para a cirurgia colorretal, gástrica e pancreática. ^(5, 29)

Globalmente a implementação inicia-se ainda no período pré-operatório, com a realização de ações educativas dirigidas aos doentes. Estas abordam aspetos como o suporte nutricional adequado, o controlo eficaz da dor e a importância da mobilização precoce no período pós-cirúrgico. ⁽³⁰⁾

Relativamente à preparação intestinal, esta é iniciada com jejum 5 a 6 horas antes da cirurgia, sendo permitida a ingestão de até 500 ml de uma solução de glicose a 10% até duas horas antes do procedimento. De igual modo, não se procede à colocação de sondas de descompressão gastrointestinal no pré-operatório. Durante a intervenção, procede-se à colocação de uma sonda nasogástrica com o intuito de minimizar o edema tecidular, bem como de um dreno abdominal, conforme indicação clínica. No pós-operatório, o controlo da dor é efetuado por meio de sistemas de analgesia controlada pelo doente, os quais permitem maior autonomia e conforto. A recuperação funcional precoce é incentivada, promovendo-se a mobilização assim que o estado clínico o permita. Paralelamente, a reintrodução da alimentação ocorre de forma precoce, com o início de uma dieta líquida clara, progredindo conforme a tolerância do doente. Por fim, a remoção da sonda nasogástrica, dos cateteres e dos drenos abdominais é realizada o mais precocemente possível, de forma a favorecer a reabilitação e reduzir o risco de complicações.

Diversos estudos demonstram que a aplicação do protocolo ERAS contribui de forma significativa para a redução do tempo de recuperação, da incidência de complicações pós-operatórias e, simultaneamente, revela-se como uma estratégia custo-efetiva no contexto hospitalar.^(4, 29, 31)

Uma meta-análise de Lourenzo et al. (2023)⁽²⁸⁾, confirmou o impacto positivo do protocolo ERAS na recuperação pós-operatória após uma duodenopancreatectomia, revelando taxas significativamente mais baixas de atraso no esvaziamento gástrico (DGE), menos infecções abdominais, menos complicações pós-operatórias e uma menor duração de internamento hospitalar no grupo de doentes abordados pelo o protocolo ERAS, em comparação com o grupo de controlo gerido com o protocolo perioperatório tradicional.

Imunonutrição

O reforço das defesas imunológicas representa uma estratégia fundamental no contexto cirúrgico, permitindo uma redução das complicações associadas ao cancro. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas fórmulas nutricionais enriquecidas com nutrientes específicos com o objetivo de estimular a resposta imunitária do doente, modular a inflamação e promover a recuperação metabólica após grandes intervenções. Esses compostos bioativos, conhecidos como imunonutrientes, incluem a arginina, os ácidos gordos polinsaturados (ómega-3), os nucleotídeos, a taurina, as vitaminas A, C e E, o beta-caroteno e os micronutrientes como o zinco e o selénio. A combinação desses nutrientes em fórmulas nutricionais específicas é denominada imunonutrição.⁽³²⁾

A imunonutrição pode ser definida como o uso de substratos nutricionais capazes de modular positivamente os mecanismos envolvidos nas respostas inflamatórias

e imunológicas. Esta abordagem nutricional tem demonstrado benefícios significativos, como o reforço das defesas imunitárias, a redução da inflamação e a promoção do equilíbrio nitrogenado e da síntese proteica.

A administração de fórmulas enriquecidas com imunonutrientes, nomeadamente arginina, AG w-3 (ácidos gordos ómega-3) e ribonucleótidos em doentes desnutridos submetidos a cirurgia oncológica foi abordada nas diretrizes mais recentes da ESPEN, que atribuem um grau de recomendação B/O para a sua administração perioperatória, ou pelo menos pós-operatória (durante 7 dias após a cirurgia), no contexto de cirurgia oncológica major. ⁽¹²⁾

Em doentes submetidos a cirurgias eletivas, a imunonutrição tem-se mostrado eficaz na redução de complicações pós-operatórias, na diminuição do tempo de internamento hospitalar e na mortalidade, contribuindo de forma relevante para a melhoria do prognóstico clínico e da qualidade de vida dos doentes. ^(33, 34)

A administração destes imunonutrientes contribui para a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e a interleucina (IL)-6, estimulando ao mesmo tempo a proliferação e a atividade do sistema imunitário. Esse efeito ocorre por meio da ativação das células T, das células B e dos macrófagos, além de contribuírem para a manutenção da integridade da barreira intestinal, influenciando positivamente a composição da microbiota intestinal. ⁽³⁵⁾

1. Arginina

A arginina é um aminoácido não essencial em condições fisiológicas normais, mas que se torna condicionalmente essencial em situações de stress metabólico intenso, como no caso de infeções graves, de trauma ou de doença oncológica. Esta é sintetizada no fígado, rins e enterócitos, sendo também fornecida

exogenamente. Participa na síntese de nucleótidos e estimula a atividade dos linfócitos e hormonas.⁽³⁶⁾

A sua importância na modulação da resposta imune e no metabolismo celular torna-a um dos principais imunonutrientes utilizados na prática clínica. Frequentemente designada como um “suplemento para as células T”, a arginina estimula diretamente a proliferação dos linfócitos T, potencia a resposta imunitária celular e aumenta a síntese de óxido nítrico (ON), um mediador com funções antimicrobianas, vasodilatadoras e de regulação imunitária.⁽³⁷⁾

A suplementação de arginina tem demonstrado promover a cicatrização de feridas, aumentar a deposição de proteínas e colagénio e melhorar a atividade das células T. A arginina também contribui para a adequada síntese proteica, sendo que a sua deficiência compromete este processo. A dose considerada eficaz para potenciar o sistema imunitário é cerca de 3 a 4 vezes superior à ingestão habitual proveniente da alimentação, que ronda os 5,5 g/dia.⁽³⁸⁾

Estudos como o de Fu et al. (2022)⁽³⁹⁾ demonstraram que a arginina contribui para a regulação da resposta inflamatória, melhorando a função imunológica e a perfusão tumoral, além de ter um efeito anabólico, contribuindo assim para a recuperação nutricional. No entanto, a sua suplementação deve ser feita com ponderação, especialmente em doentes críticos ou em fases agudas de inflamação, pois a produção excessiva de ON pode agravar o quadro clínico. Deste modo, o uso clínico da arginina deve ser individualizado, considerando o estado e as necessidades de cada doente.⁽¹⁾

2. Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo humano e assume um papel central em diversas funções fisiológicas, sendo considerada condicionalmente essencial em estados de stress metabólico, como sépsis e doença oncológica avançada. É uma fonte de energia fundamental para os enterócitos e para as células imunitárias, contribuindo para a manutenção da integridade da mucosa intestinal, da função imunológica e do equilíbrio do metabolismo do azoto. Em situações de catabolismo aumentado, a produção endógena de glutamina pode revelar-se insuficiente, esta diminuição está associada a maior risco de infeções secundárias, prolongamento do tempo de recuperação e aumento da mortalidade.⁽³⁸⁾ O fornecimento exógeno de glutamina contribui para a redução da degradação proteica e para a melhoria da síntese de proteínas. A integração destes efeitos traduz-se numa melhoria da resposta imunitária e numa diminuição da incidência de infeções.⁽⁴⁰⁾

Na prática clínica, a suplementação oral com glutamina tem-se revelado benéfica em diversos casos de doença oncológica, contribuindo para o reforço do sistema imunitário, atenuando os efeitos adversos associados à quimioterapia e/ou radioterapia, e promovendo uma melhoria nos desfechos terapêuticos. No entanto o seu mecanismo continua incerto.⁽⁴¹⁾

Para algumas situações catabólicas e/ou onde há falta de glutamina obtida da dieta, a suplementação de aminoácidos pode ser necessária. A este respeito, as propriedades imunológicas da suplementação de glutamina têm sido extensivamente estudadas e novas questões e perspectivas são formuladas.⁽⁴²⁾

3. Ácidos-gordos ômega-3

Os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) dividem-se em três grandes grupos: ômega-3, ômega-6 e ômega-9, sendo os PUFAs ômega-3 — nomeadamente o ácido α -linolénico (ALA), o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA) — reconhecidos como nutrientes com propriedades imunomoduladoras. Estes demonstraram ainda a capacidade de suprimir a produção de eicosanóides derivados do ácido araquidónico (AA), competindo com este nas vias metabólicas, reduzindo assim as reações inflamatórias.⁽⁴³⁾ Adicionalmente, uma meta-análise recente realizada por Xu et al. (2022)⁽⁴⁴⁾ revelou que a suplementação perioperatória com AG w-3 em doentes submetidos a cirurgia por cancro do TGI reduziu significativamente a resposta inflamatória e o tempo de internamento hospitalar.

Adicionalmente, os AG w-3 são imunonutrientes essenciais que contribuem para a integridade intestinal, servindo como fonte de energia para os enterócitos e promovendo a função intestinal. Estudos, como o de Yue et al. (2022)⁽⁴⁵⁾, demonstram que a administração de AG w-3 promovem a melhoria da imunidade humoral e a função das células T em doentes com CCR. Estes lípidos modulam a inflamação ao inibirem a degradação de NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) e a expressão de COX-2 (Ciclooxigenase-2), reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Também influenciam a composição das membranas celulares, afetando a ativação e função das células imunes. A sua deficiência pode agravar a resposta inflamatória, levando à imunossupressão e agregação plaquetária. Ao regularem negativamente os eicosanóides, os AG w-3 reforçam a função imunitária e favorecem a regeneração

tecidual, sendo particularmente relevantes no contexto perioperatório oncológico. ⁽³²⁾

4. Nucleotídeos

Os nucleótidos, componentes fundamentais dos ácidos nucleicos (DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e RNA (Ácido Ribonucleico)), das coenzimas e dos trifosfatos, estão envolvidos em diversos processos bioquímicos no organismo humano. Contribuem para o bom funcionamento do sistema imunitário associado ao TGI, promovem a regeneração das vilosidades e mucosa intestinal e reduzem a translocação bacteriana. ⁽⁴⁶⁾

Os nucleótidos, essenciais ao organismo podem ser obtidos por síntese endógena ou pela dieta. Têm função imunomoduladora, promovendo a maturação e proliferação dos linfócitos, e auxiliam na regeneração das células intestinais. ⁽⁴⁶⁾

Imunonutrição na cirurgia oncológica gastrointestinal

Diversos estudos têm vindo a demonstrar os benefícios clínicos associados à administração de IMN - nomeadamente o uso de fórmulas com arginina, glutamina, AG w-3 e nucleótidos – nos períodos pré e/ou pós-operatórios. A tabela seguinte (tabela 1.) apresenta uma síntese dos principais estudos publicados entre 2020 e 2025, destacando o tipo de estudo realizado, o diagnóstico ou tipo de cirurgia envolvida, a composição da suplementação utilizada, o momento da sua administração, bem como os principais resultados clínicos reportados. A presente sistematização possibilita uma análise crítica e comparativa da eficácia da imunonutrição no âmbito da cirurgia oncológica, contribuindo para a definição de estratégias nutricionais mais eficazes na prática clínica.

Tabela 1. Estudos sobre IMN na cirurgia oncológica.

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	DIAGNÓSTICO/TIPO DE CIRURGIA	TIPO DE SUPLEMENTAÇÃO/DIETA	PERÍODO DE ADM	OUTCOMES
CHONA CHONA ET AL. 2025 ⁽⁸⁾	Coorte retrospectivo	Neoplasias de todo o TGI	IMN: Ag w-3, arginina e nucleotídeos	Pré-operatório	Diminuição das infecções, da necessidade de VM, SV e de admissão na UCI
KHAN ET AL. 2023 ⁽⁴⁷⁾	Meta-análise	Neoplasias de todo o TGI	IMN: Ag w-3, arginina, glutamina e nucleotídeos	Pré, peri e pós-operatório	Diminuição infecções pós-op., e do tempo de IH
RICCI ET AL. 2023 ⁽⁴⁸⁾	Revisão sistemática	Cirurgia abdominal major	IMN: Ag w-3 ou arginina, glutamina e nucleotídeos	Pré,peri e pós-operatório	Diminuição da morbidade
GARCÍA-MALPARTIDA ET AL. 2023 ⁽⁴⁹⁾	Revisão sistemática	Cirurgia oncológica	IMN: Ag w-3, arginina, glutamina e nucleotídeos	Pré, peri e pós-operatório	Diminuição infecções pós-op., e do tempo de IH
SLIM ET AL. 2022 ⁽⁵⁰⁾	Umbrella review	Cirurgias abdominais	IMN vs dieta isocalórica	Pré, peri e pós-operatório	Diminuição infecções pós-op, e da morbidade global
YU ET AL. 2024 ⁽⁵¹⁾	Ensaio clínico prospectivo randomizado	Neoplasias gástricas em doentes com caquexia	IMN: Ag w-3, arginina e nucleotídeos vs SNO standard	Pré-operatório	Diminuição da incidência de infecções pós-op., e do tempo de IH, melhoria do estado inflamatório
MATSUI ET AL. 2024 ⁽⁵²⁾	Meta-análise	Neoplasias do TGI superior	IMN: Ag w-3 ou arginina ou glutamina	Pré, peri e pós-operatório	Redução do risco de complicações infecciosas
LI ET AL. 2024 ⁽⁵³⁾	Revisão sistemática	Neoplasias gástricas	IMN: Ag w-3, arginina, glutamina e nucleotídeos	Pré, peri e pós-operatório	Melhoria do SI, redução das infecções pós-op.
WONG ET AL. 2025 ⁽⁵⁴⁾	Meta-análise	Neoplasias do colon	IMN: Ag w-3, arginina e nucleotídeos	Pré-operatório	Diminuição infecções pós-op., e do tempo de IH
YANG ET AL. 2020 ⁽⁵⁵⁾	Revisão sistemática	Neoplasias pancreáticas	IMN: Ag w-3, arginina e nucleotídeos	Pré, peri e pós-operatório	Diminuição infecções pós-op., e do tempo de IH

Legenda: ADM - administração; IMN - Imunonutrição; UCI - Unidade de Cuidados Intensivos; IH

- Internamento hospitalar; VM - Ventilação mecânica; SV - suporte vasopressor;

Análise crítica

A IMN tem emergido como uma abordagem terapêutica promissora no apoio nutricional a doentes submetidos a cirurgia oncológica do TGI, sendo progressivamente integrada em diretrizes internacionais e protocolos de recuperação pós-operatória, como o ERAS. A tabela apresentada sintetiza diversos

estudos recentes que avaliam os efeitos da suplementação imunonutricional em diferentes contextos cirúrgicos, em particular nas neoplasias gastrointestinais.

De forma geral, os resultados indicam potenciais benefícios da suplementação com IMN, em particular na redução de complicações infecciosas, na diminuição do tempo de IH e, em alguns casos, na melhoria do estado inflamatório e na redução da necessidade de cuidados intensivos. Estes efeitos parecem ser mais evidentes em doentes com malnutrição, caquexia ou inflamação crónica associada à doença oncológica. Contudo, é importante sublinhar que os benefícios em doentes não desnutridos permanecem controversos, como indicado por vários ensaios clínicos recentes, o que levanta questões sobre a generalização da sua aplicação.

Um fator importante a ter em conta é a heterogeneidade entre os estudos, tanto na composição das fórmulas utilizadas (variando entre diferentes combinações de arginina, glutamina, AG w-3 e nucleótidos), como nos critérios para definir complicações pós-operatórias. Esta falta de uniformidade metodológica dificulta a comparação direta entre estudos e compromete, em parte, a robustez das conclusões gerais.

Além disso, apesar do crescente interesse científico, persistem lacunas importantes na literatura:

- A dose ideal e a composição específica das fórmulas imunonutricionais ainda não estão consensualmente definidas;
- Há escassez de dados sobre o impacto da suplementação com IMN na massa muscular, na função física e nos custos associados ao IH;
- A integração da IMN em programas ERAS é limitada em muitos estudos, o que dificulta a avaliação do seu verdadeiro contributo num contexto de reabilitação multidisciplinar.

Outro ponto relevante prende-se com a via de administração da IMN. A evidência atual sugere que a administração por via oral é a mais apropriada, tanto por razões fisiológicas como por estar mais alinhada com os princípios dos protocolos ERAS, ao contrário da nutrição entérica por sonda ou parentérica, especialmente no período pós-operatório.

Apesar dos mecanismos imunológicos e anti-inflamatórios da IMN estarem teoricamente bem estabelecidos, a sua tradução prática em termos de mortalidade, recuperação funcional e qualidade de vida continua a necessitar de validação em estudos de elevada qualidade metodológica, idealmente com avaliação anatómico-fisiológica e do estado nutricional, em populações estratificadas por risco nutricional.

Conclusões

A IMN tem vindo a afirmar-se como uma estratégia promissora em doentes submetidos a cirurgia oncológica gastrointestinal, nomeadamente quando integrada no protocolo ERAS. Embora os dados disponíveis sejam promissores, ainda existem algumas lacunas no conhecimento que impossibilitam a generalização desta abordagem, particularmente na padronização das fórmulas, no momento ideal de administração e nos doentes que mais beneficiarão com esta abordagem. Isto compromete a sua integração no protocolo ERAS. São necessários mais ensaios clínicos robustos para consolidar a sua aplicação prática. Ainda assim, a IMN representa um contributo relevante para a otimização da recuperação cirúrgica e do prognóstico global destes doentes.

Agradecimentos

Aos meus pais, José e Dina,

Ao meu irmão e avós.

Ao Pedro e à Cuca.

Aos meus amigos.

À minha família.

Às pessoas que se cruzaram no meu caminho e fizeram parte desta bonita história.

Lamento pelo tempo e atenção que não vos pude dar.

É com imenso carinho que vos agradeço pela paciência, compreensão e apoio ao longo desta jornada.

Da vossa Bea, com amor.

Referências

1. Ma X, Pei B, Wu N, Wang C, Yu Y, Yang W. Current research and future prospects of immunonutrition in gastrointestinal malignancies. *Front Immunol*. 2024; 15:1420415.
2. Kuntz S, Kriehhoff-Henning E, Kather JN, Jutzi T, Höhn J, Kiehl L, et al. Gastrointestinal cancer classification and prognostication from histology using deep learning: Systematic review. *Eur J Cancer*. 2021; 155:200-15.
3. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021; 40(5):2898-913.
4. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol*. 2018; 35(6):95.
5. Gustafsson UOR, T.A.; Wexner, S.; How, K.Y.; Emile, S.; Marchuk, A.; Fawcett, W.J.; Sioson, M.; Riedel, B.; Chahal, R.; Balfour, A.; Baldini, G.; de Groof, E.J.; Romagnoli, S.; Coca-Martinez, M.; Grass, F.; Brindle, M.; Hubner, M. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. *Surgery*. 2025
6. Organization WH. Cancer. World Health Organization; 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
7. Organization IAfRoCIWH. WHO Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization; 2025. Disponível em: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>.
8. Chona Chona M, Lopez Basto LM, Pinzon Ospina C, Pardo Coronado AC, Guzman Silva MP, Marin M, et al. Preoperative immunonutrition and postoperative outcomes in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: Retrospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2025; 65:324-30.
9. Arends J. Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options. *Eur J Surg Oncol*. 2024; 50(5):107074.
10. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021; 13(6)
11. Matsui R, Rifu K, Watanabe J, Inaki N, Fukunaga T. Impact of malnutrition as defined by the GLIM criteria on treatment outcomes in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2023; 42(5):615-24.
12. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021; 40(7):4745-61.
13. Organization WH. Healthy diet. World Health Organization; 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
14. (ASPEN) ASfPaEN. ASPEN - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN); 2025. Disponível em: <https://nutritioncare.org/>.
15. Muscaritoli M, Imbimbo G, Jager-Wittenaar H, Cederholm T, Rothenberg E, di Girolamo FG, et al. Disease-related malnutrition with inflammation and cachexia. *Clin Nutr*. 2023; 42(8):1475-79.

16. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16)
17. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36(5):1187-96.
18. Cass AR, Charlton KE. Prevalence of hospital-acquired malnutrition and modifiable determinants of nutritional deterioration during inpatient admissions: A systematic review of the evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2022; 35(6):1043-58.
19. Kang MK, Lee HJ. Impact of malnutrition and nutritional support after gastrectomy in patients with gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2024; 8(4):534-52.
20. Wang HM, Wang TJ, Huang CS, Liang SY, Yu CH, Lin TR, et al. Nutritional Status and Related Factors in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2022; 14(13)
21. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, et al. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients.* 2020; 12(6)
22. Barreiro Domínguez E, Sánchez Santos R, Ballinas Miranda JR, Carrera Dacosta E, Pérez Corbal L, Diz Jueguen S, et al. [Prognostic factors for malnutrition in patients with colorectal cancer]. *Nutr Hosp.* 2022; 39(6):1306-15.
23. Tesaro M, Guida AM, Siragusa L, Sensi B, Bellato V, Di Daniele N, et al. Preoperative Immunonutrition vs. Standard Dietary Advice in Normo-Nourished Patients Undergoing Fast-Track Laparoscopic Colorectal Surgery. *J Clin Med.* 2021; 10(3)
24. Sagawa M, Matsui R, Sano A, Sakai M, Hiraoka S, Tabei I, et al. Perioperative or combined preoperative and postoperative standard nutrition therapy for patients with head and neck or gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2025; 67:567-77.
25. Klek S, Salowka J, Choruz R, Cegielný T, Welanyk J, Wilczek M, et al. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol Is a Safe and Effective Approach in Patients with Gastrointestinal Fistulas Undergoing Reconstruction: Results from a Prospective Study. *Nutrients.* 2021; 13(6)
26. Lewandowska A, Religioni U, Czerw A, Deptała A, Karakiewicz B, Partyka O, et al. Nutritional Treatment of Patients with Colorectal Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(11)
27. Rasilainen S, Tiainen T, Pakarinen M, Bumblyte V, Scheinin T, Schramko A. ERAS failure and major complications in elective colon surgery: Common risk factors. *Surg Pract Sci.* 2022; 10:100080.
28. Lorenzon L, Caccialanza R, Casalone V, Santoro G, Delrio P, Izzo F, et al. The impact of preoperative nutritional screening, ERAS protocol, and mini-invasive surgery in surgical oncology: A multi-institutional SEM analysis of patients with digestive cancer. *Front Nutr.* 2023; 10:1041153.
29. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59(10):1212-31
30. Society E. Specialities. ERAS® Society; 2025. Disponível em: <https://erassociety.org/specialties/>.
31. Tian Y, Lin Y, Sun C, Lowe S, Bentley R, Yang P, et al. Comparison of short-term efficacy and safety between total robotic and total 3D laparoscopic distal

- radical gastrectomy for gastric cancer in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol: a propensity score matching study. *J Robot Surg.* 2023; 17(3):1151-58.
32. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition - Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action [Short survey]. *e-SPEN.* 2009; 4(1):e10-e13.
 33. Mariette C. Immunonutrition. *J Visc Surg.* 2015; 152 Suppl 1:S14-7.
 34. Gianotti L, Nespoli L, Sandini M. Pharmaconutrition: Which substrates? *Eur J Surg Oncol.* 2024; 50(5):106798.
 35. Koo TH, Leong XB, Zakaria AD. Current Trend and Outcomes on Immunonutrition in Medical and Surgical Fields: An Updated Perspective. *Malays J Med Sci.* 2024; 31(6):65-76.
 36. Raczyńska A, Leszczyńska T, Skotnicki P, Koronowicz A. The Impact of Immunomodulatory Components Used in Clinical Nutrition—A Narrative Review [Review]. *Nutrients.* 2025; 17(5)
 37. Tejera Pérez C, Guillín Amarelle C, Rodríguez Novo N, Lugo Rodríguez G, Mantiñán Gil B, Palmeiro Carballeira R, et al. [Immunonutrition, evidence and experiences]. *Nutr Hosp.* 2023; 40(1):186-99.
 38. Cintoni M, Mele MC. The Role of Immunonutrition in Patients. *Nutrients.* 2023; 15(3)
 39. Fu H, Li B, Liang Z. Effect of enteral immunonutrition compared with enteral nutrition on surgical wound infection, immune and inflammatory factors, serum proteins, and cellular immunity in subjects with gastric cancer undergoing a total gastrectomy: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2022; 19(7):1625-36.
 40. Oldani M, Sandini M, Nespoli L, Coppola S, Bernasconi DP, Gianotti L. Glutamine Supplementation in Intensive Care Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(31):e1319.
 41. Nan D, Yao W, Huang L, Liu R, Chen X, Xia W, et al. Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets. *Cell Commun Signal.* 2025; 23(1):45.
 42. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients.* 2018; 10(11)
 43. Mohsen G, Stroemer A, Mayr A, Kunsorg A, Stoppe C, Wittmann M, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Postoperative Inflammatory Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023; 15(15)
 44. Xu LN, Xu YY, Li GP, Yang B. Effect of Postoperative ω -3 Fatty Acid Immunonutritional Therapy on NK Cell Gene Methylation in Elderly Patients with Gastric Cancer. *Curr Med Sci.* 2022; 42(2):373-78.
 45. Yue T, Xiong K, Deng J, Hu W, Tan T, Li S, et al. Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer. *Front Nutr.* 2022; 9:945590.
 46. Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Folwarski M, Makarewicz W, Lebieźńska A. Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2020; 45(4):454-60.
 47. Khan A, Wong J, Riedel B, Laing E, Beaumont A, Kong J, et al. The Impact of Peri-operative Enteral Immunonutrition on Post-operative Complications in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(6):3619-31.

48. Ricci C, Serbassi F, Alberici L, Ingaldi C, Gaetani L, De Raffe E, et al. Immunonutrition in patients who underwent major abdominal surgery: A comprehensive systematic review and component network metanalysis using GRADE and CINeMA approaches. *Surgery*. 2023; 174(6):1401-09.
49. García-Malpartida K, Aragón-Valera C, Botella-Romero F, Ocón-Bretón MJ, López-Gómez JJ. Effects of Immunonutrition on Cancer Patients Undergoing Surgery: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023; 15(7)
50. Slim K, Badon F, Vacheron CH, Occean BV, Dziri C, Chambrier C. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 48:99-108.
51. Yu J, Yuan A, Liu Q, Wang W, Sun Y, Li Z, et al. Effect of preoperative immunonutrition on postoperative short-term clinical outcomes in patients with gastric cancer cachexia: a prospective randomized controlled trial [Article]. *World Journal of Surgical Oncology*. 2024; 22(1)
52. Matsui R, Sagawa M, Inaki N, Fukunaga T, Nunobe S. Impact of Perioperative Immunonutrition on Postoperative Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2024; 16(5)
53. Li J, Xiang QL, Zhu JX, Zhang YX, Li SQ. Comparison of enteral immunonutrition and enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med Res*. 2024; 52(1):3000605231220870.
54. Wong CS, Zaman S, Siddiraju K, Sellvaraj A, Ghattas T, Tryliskyy Y. Effects of enteral immunonutrition in laparoscopic versus open resections in colorectal cancer surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol*. 2025; 51(2):109488.
55. Yang FA, Chen YC, Tiong C. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020; 12(9)

