



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

VINÍCIUS BOBEK DE ANDRADE LIMA

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO IMUNOMODULADORA EM DESFECHOS DE
CIRURGIA DE TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO

RIO DE JANEIRO

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

VINÍCIUS BOBEK DE ANDRADE LIMA

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO IMUNOMODULADORA EM DESFECHOS DE
CIRURGIA DE TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharelado em
Nutrição.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Fernanda Jurema Medeiros

RIO DE JANEIRO

2023

B663

Bobek de Andrade Lima, Vinicius
EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO IMUNOMODULADORA EM DESFECHOS
DE CIRURGIA DE TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE
ESCOPO / Vinicius Bobek de Andrade Lima. -- Rio de
Janeiro, 2023.

61

Orientador: Fernanda Jurema Medeiros .
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Graduação
em Nutrição, 2023.

1. Cirurgias de trato gastrointestinal. 2. Estado
nutricional. 3. Suplementação imunomoduladora. I. Título.

VINÍCIUS BOBEK DE ANDRADE LIMA

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO IMUNOMODULADORA EM DESFECHOS DE
CIRURGIA DE TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharelado em
Nutrição.

Data de aprovação:05/12/2023

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Fernanda Jurema Medeiros

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Orientador

Prof. Dr. Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Trabalho dedicado a quem tornou

toda essa jornada possível.

Obrigado, Mãe.

AGRADECIMENTOS

Em 2015 entrei para minha primeira faculdade com sonhos e desejos de um menino de 18 anos. Com o passar do tempo, observei que queria mais do que a biomedicina...queria virar Nutricionista. Talvez a decisão mais difícil de tomar...fazer uma segunda graduação? Mais 5 anos de faculdade? Minha mãe e meu padrasto foram claros: “se é isso que você quer, vai em frente”. E lá fui eu. Quis o destino que o reingresso para a UFRJ não desse certo...fiquei chateado pois já estava acostumado a estar naquela faculdade. Vim parar portanto na universidade que me deu a oportunidade de reingressar de forma não burocrática: a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, a UNIRIO. Agradeço, por tanto, ao destino, por ter me colocado nessa universidade. E que Universidade! são tantas histórias que vivem na memória: alegrias e tristezas. Amores e ódios. Risadas e choros. Um turbilhão de sentimentos e emoções que estão guardados na memória para todo o sempre. Obrigado por tudo, UNIRIO =)

Um agradecimento especial a minha família por oportunizar o privilégio que é estar realizando esta segunda graduação. Obrigado por segurarem todas as barras e estresses e me permitirem estar onde estou.

Um agradecimento especial aos meus amigos (e agregados) incríveis que eu fiz nesse tempo de jornada de faculdade. São muitos e não ousou aqui citar cada um, pois detestaria esquecer de alguém. Não esperava mesmo que a segunda jornada de faculdade iria me proporcionar amizades tão enriquecedoras e tão sólidas para o resto da vida. Vocês me ensinaram (e ensinam) muito e tornaram todo esse processo mais divertido.

Um agradecimento especial às minhas amigas de longuíssima duração:meus amigos do colégio. Já se passaram quase 10 anos da nossa formatura no ensino médio, mas o companheirismo ainda parece das antigas. Obrigado por tanto tempo aturando minhas gracinhas e o meu jeito de ser.

Um agradecimento a todas as pessoas que fizeram (e fazem) da minha jornada um caminho de amadurecimento. Aqueles que vieram e que passaram; e aos que vieram e que ficaram. Obrigado pela oportunidade de aprender, nem sempre de forma fácil, a lidar com todas as dificuldades da vida.

Vamos tricolores, chegou a hora! Agradecimento ao time Campeão da Libertadores da América: Fluminense Football Club. Obrigado por todas as alegrias neste ano de 2023.

Agradeço aos músicos que estão no meu fone de ouvido todos os dias. Obrigado por me acompanharem por mais de 30.000 minutos (segundo a retrospectiva do *Spotify*) neste ano. Em especial aos queridos do Red Hot Chili Peppers, minha banda favorita.

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar vivendo o que estou vivendo, afinal: “Deus é maior, maior é Deus...quem está com Ele, nunca está só...o que seria do mundo sem Ele?”

*“And oh, as I fade away
They'll all look at me and say
And they'll say, "Hey, look at him"
"I'll never live that way"
And that's ok, they're just afraid to change*

*When you feel life ain't worth living
You've got to stand up
Take a look around, look up way to the sky, hell yeah
And when your deepest thoughts are broken
Keep on dreamin' boy, 'cause when you stop dreamin' it's time to die*

*And as we all play parts of tomorrow, Lord no
Some ways we'll work, and other ways we'll play, yeah
But I know we can't all stay here forever
So I'm gonna write my words on the face of today
And then they'll paint it.”*

Change – Blind Melon

Brad Smith / Thomas Stevens / Shannon Hoon / Glen Graham / Christopher Thorn

LIMA, Vinícius Bobek de Andrade. **Eficácia da suplementação imunomoduladora em desfechos de cirurgia de trato gastrointestinal: uma revisão de escopo.** 2023. 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

RESUMO

As cirurgias de Trato Gastrointestinal (TGI) provocam resposta catabólica proporcional a magnitude do procedimento, o que resulta em inflamação, catabolismo proteico e perdas nitrogenadas podendo causar complicações pós-operatórias graves. Neste contexto, o estado nutricional do paciente é estreitamente correlacionado com pior prognóstico. Formas eficazes para recuperar e/ou manter o estado nutricional adequado perioperatório são necessárias e os suplementos nutricionais podem melhorar os desfechos pós-operatórios e o prognóstico. Suplementos imunomoduladores são uma classe diferente de suplementos que contém compostos (ômega 3, arginina e nucleotídeos) que interagem através de uma série de mecanismos com efeitos antiinflamatórios, reguladores e proliferadores do sistema imune. O objetivo do trabalho é entender o papel e a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória em desfechos clinicamente relevantes em pacientes submetidos a cirurgia de TGI comparado aos suplementos nutricionais padrões. Para isso, foi realizada uma revisão de escopo com ensaios clínicos randomizados que analisaram pelo menos um dos seguintes desfechos: mortalidade, tempo de internação e/ou complicações pós-operatórias. Foram identificados 387 artigos na busca através das bases de dados selecionadas e após as etapas de rastreamento e elegibilidade foram incluídos 13 estudos na síntese final. Os artigos analisados não evidenciaram superioridade da intervenção imunomoduladora em relação à mortalidade. Já em relação a tempo de internação e complicações pós-operatórias, os estudos divergiram quanto à eficácia da intervenção: foram observados artigos com resultados a favor da suplementação imunomoduladora e artigos que não observaram eficácia. A heterogeneidade dos artigos quanto a metodologia foi uma limitação identificada. São necessários ensaios clínicos randomizados mais bem conduzidos metodologicamente para clarear a tomada de decisão dos profissionais de saúde baseada em evidências de alta qualidade.

Palavras-chave: Cirurgias de trato gastrointestinal. Estado nutricional. Imunonutrição. Suplementação imunomoduladora. Eficácia clínica.

LIMA, Vinícius Bobek de Andrade. **Efficacy of immunomodulatory supplementation on gastrointestinal tract surgery outcomes: a scoping review.** 2023. 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023

ABSTRACT

Gastrointestinal (GI) tract surgeries cause a catabolic response proportional to the magnitude of the procedure, which results in inflammation, protein catabolism and nitrogen losses, which can cause serious postoperative complications. In this context, the patient's nutritional status is closely correlated with a worse prognosis. Effective ways to recover and/or maintain adequate perioperative nutritional status are needed and nutritional supplements can improve postoperative outcomes and prognosis. Immunomodulatory supplements are a different class of supplements that contain compounds (omega 3, arginine and nucleotides) that interact through a series of mechanisms with anti-inflammatory, regulatory and immune system proliferative effects. The objective of the work is to understand the role and effectiveness of perioperative immunonutrition diet in clinically relevant outcomes in patients undergoing GI tract surgery compared to standard nutritional supplements. To this end, a scoping review was carried out with randomized clinical trials that analyzed at least one of the following outcomes: mortality, length of stay and/or postoperative complications. 387 articles were identified in the search strategies through the selected databases and after the screening and eligibility steps, 13 studies were included in the final synthesis. The articles analyzed did not show superiority of the immunomodulatory intervention in relation to mortality; in relation to length of stay and postoperative complications, results in favor of immunonutrition diet and results with no difference compared to the control group with standard nutritional supplements were observed. The heterogeneity of the articles in terms of methodology is an identified limitation. Better methodologically conducted randomized clinical trials are needed to clarify decision-making by healthcare professionals based on high-quality evidence.

Keywords: Gastrointestinal tract surgeries. Nutritional status. Immunonutrition diet. Immunomodulatory supplements. Clinical efficacy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Total de participantes, sexo e idade dos estudos incluídos.....	35
Tabela 2 - Eficácia da intervenção imunomoduladora em relação aos desfechos de interesse.....	48
Tabela 3 - Eficácia do desfecho de interesse em relação ao período da intervenção imunomoduladora.....	48
Tabela 4 - Eficácia do desfecho de interesse em relação ao cegamento do estudo	49
Tabela 5 - Artigos sem e com cegamento e sua eficácia em relação aos desfechos de interesse.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Lista de cirurgias de trato gastrointestinal mais comuns e suas respectivas indicações.....	15
Quadro 2 - Estratégias de busca por base de dados.....	28
Quadro 3 - Caracterização dos estudos incluídos.....	32
Quadro 4 - Caracterização das intervenções dos estudos incluídos.....	37
Quadro 5 – Resultados obtidos dos estudos incluídos.....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 CIRURGIAS DE TRATO GASTROINTESTINAL.....	15
2.2 NUTRIÇÃO NO PERIOPERATÓRIO.....	16
2.2.1 Manejo Nutricional Pré-Operatório.....	16
2.2.2 Manejo Nutricional Pós-Operatório.....	17
2.3 IMUNONUTRIÇÃO.....	18
2.3.1 Nutrição, Imunidade e Cirurgia.....	18
2.3.2 Nutrientes Imunomoduladores.....	18
3. JUSTIFICATIVA.....	21
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 OBJETIVO GERAL.....	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
5. METODOLOGIA.....	23
6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	51
7.1 ESOFAGECTOMIA E GASTRECTOMIA.....	51
7.2 EM CIRURGIAS DE TRATO GASTROINTESTINAL DIVERSAS.....	52
7.3 MARCADORES LABORATORIAIS.....	53
7.4 LIMITAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS.....	54
7.4.1 Intervenção.....	54
7.4.2 Riscos de Viés.....	54
7.5 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	55
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
9. REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

As cirurgias de trato gastrointestinal (TGI) provocam uma resposta catabólica proporcional à magnitude do procedimento, o que resulta em inflamação, catabolismo proteico e perdas nitrogenadas podendo causar complicações pós-operatórias graves (Lobo et al., 2020). O paciente em risco nutricional ou desnutrição tem piora da resposta metabólica, o que leva a um cenário alarmante de prognóstico ruim (Senkal et al., 2021). A intervenção nutricional portanto se mostra importante no período perioperatório, com os principais objetivos incluindo a triagem e a avaliação do estado nutricional pré cirurgia, o tratamento da desnutrição e a prevenção do catabolismo e da desnutrição pós operatória (Weimann et al., 2017).

Desfechos como tempo de internação, complicações pós-operatórias e mortalidade estão relacionados ao estado nutricional do paciente (Weimann et al., 2021). A piora do prognóstico causa aumento nos custos hospitalares (Reis et al., 2016), o que aumenta a demanda por formas eficazes para recuperar e/ou manter o estado nutricional adequado perioperatório.

O uso de suplementos nutricionais hiperproteicos e hipercalóricos padrões, sem a presença dos compostos de imunomodulação, são bem estabelecidos na literatura para recuperação do estado nutricional e consequente melhora no prognóstico do paciente (Weimann et al., 2021). O sistema imune é gravemente impactado pelo procedimento cirúrgico (e pelo processo até a cirurgia), com a exacerbação do processo inflamatório e supressão do sistema imunológico (Barker et al., 2013). O suplemento imunomodulador foi uma solução criada pela indústria procurando melhorar os desfechos pós-operatórios. A imunomodulação contém compostos (ômega 3, arginina e nucleotídeos) que interagem através de uma série de mecanismos com efeitos antiinflamatórios, reguladores e proliferadores do sistema imune (Mariette, 2015). Entender se os suplementos com nutrientes imunomoduladores são superiores aos suplementos nutricionais padrões é fundamental para verificar a real eficácia em desfechos clinicamente relevantes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CIRURGIAS DE TRATO GASTROINTESTINAL

O TGI é responsável pelo tratamento mecânico e digestão química do alimento, absorção de nutrientes e excreção do material não processado ou não absorvido. As cirurgias de aparelho digestório visam tratar doenças benignas e malignas do aparelho digestório e incluem portanto os órgãos conjuntos do TGI: cavidade oral, faringe, esôfago, estômago e toda a extensão dos intestinos delgado e grosso; e órgãos anexos: fígado, vesícula biliar e pâncreas (Gordon et al., 1999).

Diversas doenças ou enfermidades e complicações do TGI possuem como indicação para seu tratamento procedimentos cirúrgicos. As cirurgias mais comuns para essas áreas e suas indicações estão dispostas na tabela abaixo:

Quadro 1: Lista de cirurgias de trato gastrointestinal mais comuns e suas respectivas indicações

Órgão	Cirurgia	Indicação
Esôfago	Esofagectomia	Megaesôfago avançado; tumores esofágicos
Esôfago	Correção de Hérnia de Hiato	Hérnia Hiatal; Doença do Refluxo Gastroesofágico; Esôfago de Barret
Esôfago	Esofagomiotomia	Megaesôfago, Acalásia, Divertículo de Zenker
Esôfago e Estômago	Esofagogastrectomia	Grandes tumores da transição esofagogástrica; lesões cáusticas graves; atresia congênita de esôfago
Estômago	Gastrectomia parcial	Úlceras pépticas; tumores precoces; tratamento da obesidade.
Estômago	Gastrectomia total	Tumores avançados
Intestino Delgado	Enterectomia	Neoplasia, aderências intestinais, hérnias, infarto mesentérico, torções e doenças inflamatórias intestinais
Intestino Grosso	Colectomia	Câncer, obstruções, Doença de Crohn, retocolite ulcerática, diverticulite
Intestino Grosso	Retossigmoidectomia	Neoplasias de reto e cólon sigmoide, doença diverticular no cólon sigmoide

Fonte: adaptado de Brasil (2023); Lopes et al. (2020)

Como é possível observar pela tabela, há uma diversidade de procedimentos cirúrgicos indicados para diversos tipos de condições patológicas do TGI, o que deixa claro a complexidade que envolve o cuidado do paciente enfermo no perioperatório.

As cirurgias do TGI são procedimentos de alto risco para o paciente, que pode desenvolver complicações pós operatórias como infecção da ferida, abscesso abdominal, pneumonia, infecções de trato urinário, deiscência de anastomose, falha renal aguda e eventos cardiovasculares (Braga; Giannotti, 2005). Essas mazelas diminuem a qualidade de vida, aumentam o tempo de internação hospitalar e atrasam a recuperação dos pacientes (Bozzetti et al., 2007).

2.2 NUTRIÇÃO NO PERIOPERATÓRIO

O procedimento cirúrgico gera resposta fisiológica de estresse ao corpo humano, que responde de maneira catabólica através da mediação do sistema nervoso central, que resulta na produção de hormônios do estresse, como cortisol, adrenalina e norepinefrina e no disparo de citocinas inflamatórias (Ljungqvist et al., 2017). A resposta à infecção e lesão por esses mediadores inflamatórios causam a “Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)”, o que resulta em grande impacto no metabolismo humano. A SIRS causa o catabolismo de glicogênio, lipídeos e proteínas, que liberam na circulação glicose, ácidos graxos livres e aminoácidos, que são desviados de sua principal objetivo de manutenção da massa muscular para o processo de recuperação e resposta imune (Weimann et al., 2017). A principal consequência dessa resposta é o catabolismo proteico com perda de massa magra, que é fundamental para melhor prognóstico do paciente. Para poupar o tecido muscular periférico, mecanismos como a lipólise, a oxidação lipídica e a diminuição da oxidação de glicose são importantes (Soeters et al., 2012). Para restaurar a massa muscular, é necessário que o corpo lide de forma eficiente com o trauma cirúrgico e com possíveis infecções, sendo a intervenção nutricional fundamental (Weimann et al., 2017).

A intervenção nutricional no paciente cirúrgico é um componente fundamental para redução de estresse perioperatório e melhor prognóstico (Weimann et al., 2021). A desnutrição está associada a pior prognóstico do paciente (Yeh et al., 2016). Além disso, o estado nutricional é considerado fator de risco para complicações operatórias, incluindo complicações infecciosas e cicatrização de feridas prejudicada, o que aumenta o tempo de internação do indivíduo e leva a maiores taxas de morbidade e mortalidade (Seo et al., 2021). Portanto, o manejo nutricional perioperatório, ou seja, pré e pós operatório, deve ser componente fundamental dos protocolos operatórios.

2.2.1 Manejo Nutricional Pré-Operatório

O manejo nutricional no pré-operatório deve incluir a realização da triagem dos pacientes cirúrgicos através de rastreamento de risco nutricional com instrumento validado. O *Nutrition Risk Screening* (NRS, 2002) é uma ferramenta amplamente validada para pacientes cirúrgicos (Kondrup, 2003). A triagem leva em conta os seguintes parâmetros: redução ponderal superior a 5% em 3 meses, IMC < 20,5 kg/m², gravidade da doença e diminuição na ingestão alimentar.

Os pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição podem se beneficiar de uma avaliação nutricional mais específica e completa para diagnóstico. A avaliação deve levar em consideração diversos parâmetros como a história social e clínica do paciente (história de patologias pregressas, história relacionada a doença atual entre outros); análise minuciosa dos exames bioquímicos e suas possíveis relações com o estado nutricional e ingestão alimentar; história alimentar através de ferramenta validadas de recordatório alimentar e frequência alimentar; exame físico para observação de possíveis deficiências nutricionais e avaliação antropométrica de peso, altura, circunferências corporais e pregas cutâneas; e por fim cálculo das necessidades nutricionais (Lobo et al., 2020; Mueller et al., 2011).

O tratamento nutricional individualizado pré-operatório tem como objetivo prevenir ou corrigir o estado de desnutrição através da recuperação do estado nutricional, com restauração da ingestão energética necessária para o paciente (retirar o paciente do estado de déficit calórico prolongado), evitar a perda de peso e preservar a microbiota intestinal. Para obter sucesso no tratamento, Lobo et al., 2020 indica uma dieta normocalórica e hiperproteica (1.2g/kg). O uso de suplementos nutricionais são indicados para auxiliar que os pacientes atinjam a ingesta adequada de energia e macronutrientes necessária para recuperar ou manter um estado nutricional adequado para a cirurgia (Weimann et al., 2017).

2.2.2 Manejo Nutricional Pós-Operatório

No período pós-operatório há a necessidade de nutrientes e energia suficientes para uma recuperação e cicatrização adequada do procedimento e minimizar, se possível, o catabolismo muscular (Weimann et al., 2017). As consequências de reserva protéica insuficiente no pós-operatório incluem a piora da cicatrização da ferida, resposta imune ineficiente, barreira da mucosa intestinal permeável e menor mobilidade e capacidade respiratória, o que leva a piora em curso da recuperação (Friedman et al., 2015).

A nutrição pós-operatória oral e enteral deve ser a preferência para os pacientes cirúrgicos e está associada a menores complicações e é preferida em relação à nutrição parenteral (Gerritsen et al., 2013). A indicação de não utilizar a via oral no pós-operatório para evitar complicações não se demonstrou benéfica, ao contrário do que se pensava. Na verdade, a demora de alimentar o paciente carrega consigo o risco de exacerbar a desnutrição e influenciar nas complicações pós-operatórias (Lobo et al., 2020).

A evolução dietoterápica depende de cada tipo de cirurgia e deve levar em conta suas especificidades, para que o paciente possa voltar a se nutrir adequadamente de forma que evite a desnutrição pós-operatória e estimule uma recuperação mais rápida e eficaz (Ljungqvist et al., 2017).

2.3 IMUNONUTRIÇÃO

2.3.1 Nutrição, Imunidade e Cirurgia

A imunonutrição estuda a interação entre a nutrição, sistema imune, infecção, inflamação, lesões e danos teciduais (Marcos, 2015). O sistema imune é um complexo sistema de defesa que protege o corpo contra possíveis agentes nocivos e possui a capacidade de responder a milhões de antígenos. A resposta imune ocorre através de reações orquestradas que reconhecem e removem patógenos (Romeo et al., 2013) e sabe-se que a nutrição adequada é um importante fator para seu correto funcionamento.

A cirurgia é um processo estressor e invasivo, que estimula a imunossupressão transitória devido a resposta inflamatória exacerbada, o que leva ao risco de complicações infecciosas (Barker et al., 2013). Em procedimentos de TGI pode haver alterações de sua função com aumento da permeabilidade da barreira da mucosa intestinal e translocação bacteriana, o que pode resultar em disfunção do órgão pela interação de leucócitos e o revestimento endotelial do trato (Andersson et al., 2006). Portanto, soluções nutricionais que pensem em melhora da resposta imune para um melhor prognóstico do paciente foram testadas.

A suplementação imunomoduladora consiste em uma solução enriquecida com nutrientes que estimulam a resposta imune do indivíduo, melhorando o controle da resposta inflamatória e aumentando o balanço de nitrogênio e a síntese proteica (Mariette, 2015). Existem diversos nutrientes que estão relacionados ao sistema imune, mas os produtos disponíveis, em geral, consistem de uma solução com arginina, ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e nucleotídeos.

2.3.2 Nutrientes Imunomoduladores

A arginina é um aminoácido semi essencial para o catabolismo, desempenha papel importante na síntese de proteínas. Promove células T e aumenta sua atividade e estimula a fagocitose de neutrófilos. Em estudo de Yeh et al. (2002), a arginina reduziu a produção de

mediadores inflamatórios (interleucina (IL)-1 beta, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, IL-18 no local da lesão tecidual) e estimula o crescimento tecidual após infecção. A arginina melhora a cicatrização e regeneração de feridas e modula a inflamação e a resposta imune (Silvestri et al., 2016). Além disso, induz a secreção de hormônios como o hormônio do crescimento hipofisário, fator de crescimento semelhante à insulina IgF-1, insulina, vasopressina, catecolaminas e somatostatina, além de inibir a translocação de NF- κ B, bloquear moléculas de adesão e inibir a peroxidação lipídica (Andersson et al., 2006). O nutriente é um substrato de óxido nítrico, um radical livre, melhorando a circulação e matando microrganismos, porém a produção excessiva de óxido nítrico pela óxido nítrico sintase pode causar hipotensão refratária e lesão tecidual (Jabłońska; Mrowiec, 2020).

Os ácidos graxos ômega-3 são ácidos graxos poliinsaturados essenciais, com os tipos mais comuns sendo o ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido alfa-linolênico (ALA). Possui função imunomoduladora e efeitos anti-inflamatórios (Serhan; Chiang, 2008). Os mecanismos relacionados a sua função são variados. São metabolizados em mediadores anti-inflamatórios, como resolvinas e protectinas, que terminam rapidamente a inflamação modulando neutrófilos polimorfonucleares e funções de macrófagos no local inflamatório (Fukkatsu, 2019). Esses nutrientes aumentam a produção de uma série de prostaglandinas e leucotrienos, que reduzem o potencial pró-inflamatório e diminuem a produção de outra série de prostaglandinas (PGE₂) e leucotrienos, que reduzem a citotoxicidade de macrófagos, linfócitos e células natural killer (Jabłońska; Mrowiec, 2020). O ácido eicosapentaenóico (EPA) compete com o ácido araquidônico (AA) pelos sítios de ligação da ciclooxigenase e 5-lipooxigenase, reduz a produção de prostaglandina PGE₂ e, assim, reduz a inflamação do tecido. Reduz a produção de prostaciclina e tromboxano (TX-A₂), prostaglandina G₂ e leucotrienos, e modula a imunidade mediada (Aida et al., 2014).

Os nucleotídeos são moléculas presentes nas células formadas por bases nitrogenadas, fosfato e pentose e possuem funções importantes no sistema imune. São necessários para a proliferação de células imunes e outras células importantes para a cicatrização de feridas (Shirakawa et al., 2012), regulam a produção de anticorpos dependentes de células T e função dos linfócitos (Andersson et al., 2006). São substratos indispensáveis para as células, principalmente para as de rápido *turnover*. Em casos de estresse metabólico, um suprimento extra de nucleotídeos é necessário para promover a proliferação adequada de células T (Niu et

al., 2021), logo uma dieta deficiente nesse composto resulta em menor produção de mediadores anti-inflamatórios e na resposta de células T (Gregori et al., 2023)

3. JUSTIFICATIVA

A nutrição no ambiente hospitalar é fundamental para melhor prognóstico do paciente cirúrgico. A cirurgia é um procedimento invasivo e de difícil recuperação o que demanda a busca por soluções que melhorem desfechos pós-operatórios clinicamente relevantes como tempo de internação, complicações infecciosas e mortalidade.

O estado nutricional adequado do paciente é fundamental para melhora dos desfechos após o procedimento. Além disso, o custo com cada paciente presente no hospital é altíssimo e pacientes com complicações ficam mais tempo internados e, portanto, demandam maiores custos. Soluções que melhorem o prognóstico do paciente e diminuam os custos hospitalares são fundamentais.

A suplementação hipercalórica e hiperproteica padrão é utilizada na rotina dos hospitais para a recuperação e ou manutenção do estado nutricional. A suplementação imunomoduladora possui nutrientes (ômega 3, arginina e nucleotídeos) que os suplementos padrões não possuem, e por terem compostos imunomoduladores, podem ter efeitos diferenciados. Porém, é necessário analisar através da literatura se existe diferença clinicamente relevante no uso entre os dois tipos de suplementos.

Portanto, entender o papel e a eficácia da suplementação imunomoduladora em desfechos clinicamente relevantes é fundamental para a tomada de decisão no ambiente hospitalar, buscando evidências científicas robustas na literatura que justifiquem os benefícios da suplementação ao paciente.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória em desfechos clinicamente relevantes em pacientes submetidos a cirurgia de trato gastrointestinal.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória no tempo de internação do paciente *versus* suplementação padrão.
- Analisar a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória na taxa de complicações pós operatórias *versus* suplementação padrão.
- Analisar a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória na taxa de mortalidade *versus* suplementação padrão.

5. METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão de escopo sobre o tema. As revisões de escopo tem como intuito identificar lacunas de conhecimento, examinar um corpo de literatura, esclarecer conceitos ou investigar condutas de pesquisa. Embora úteis por si só, as revisões de escopo também podem ser precursores úteis de revisões sistemáticas e podem ser usadas para confirmar a relevância dos critérios de inclusão e de possíveis questões (Munn et al., 2018).

As etapas desta revisão seguiram as diretrizes e protocolos da extensão PRISMA - ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews Checklist*), na qual tem o objetivo de orientar a elaboração de revisões de escopo na área da saúde (Tricco et al., 2018).

A busca dos estudos foi realizada entre setembro e outubro de 2023, através da busca de artigos científicos nas bases de dados:

- Medline (PubMed)
- Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)
- Biblioteca Cochrane

As palavras-chaves selecionadas levam em consideração os termos fixados na Medical Subject Headings (MeSH). A MeSH é um sistema de metadados médicos em língua inglesa que diz respeito à nomenclatura e baseando-se na indexação de artigos no campo das ciências da saúde, apoiando-se no sistema MEDLINE-PubMed. Os seguintes termos serão utilizados:

- *Immunonutrition Diet*
- *Digestive system Surgical Procedures*
- *Gastrointestinal Surgery (e surgeries)*
- *Gastrointestinal Tract Surgery*

Com a finalidade de incorporar a busca, empregou-se o uso combinado dos operadores booleanos “OR” e “AND” para estabelecer uma relação entre os termos.

A análise consistiu em 4 etapas:

- Identificação: pesquisa do artigo nas bases de dados trabalhadas utilizando as palavras-chave selecionadas

- Rastreamento: leitura do título e resumo do artigo para filtrar se o artigo atendeu os critérios de inclusão
- Elegibilidade: leitura completa dos artigos para minuciosa análise se o artigo atendeu os critérios de inclusão
- Inclusão: estudos incluídos na análise final que atendeu os critérios de inclusão

Foram incluídos para a análise artigos em inglês, espanhol ou português

Para definir a pergunta da pesquisa e auxiliar nos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, a estratégia **PICO** foi utilizada:

P (população/paciente): pacientes em perioperatório de cirurgia de TGI

I (intervenção): uso de suplementação imunomoduladora oral ou enteral (ômega 3, arginina e nucleotídeos)

C (controle): pacientes que utilizaram suplementação oral ou enteral padrão (sem os nutrientes: ômega 3, arginina e nucleotídeos)

O (outcome/desfecho): tempo de internação, complicações pós operatórias e mortalidade

→ **Critérios de inclusão para seleção dos artigos; os artigos contiveram:**

- Desenho de estudos de intervenção: ensaio clínico randomizados
- População/pacientes: internados para procedimento operatório de trato gastrointestinal que envolva pelo menos um dos seguintes órgãos: esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso.
- Intervenção: suplementação imunomoduladora oral/enteral que contenha em conjunto os ingredientes: ômega 3, arginina e nucleotídeos.
- Grupo Controle: que utilize suplementação oral/enteral padrão (sem os compostos imunomoduladores) e que seja isocalórica e isoproteica ao suplemento imunomodulador.
- Desfecho (*outcome*): abordar pelo menos um dos seguintes desfechos: tempo de internação, complicações pós operatórias e mortalidade
- Utilização da suplementação pré operatório e/ou pós-operatório

→ **Critérios de exclusão para seleção dos artigos:**

- Desenho de estudos que não medem eficácia: estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos, transversais, séries de caso, estudos de caso etc) e revisões da literatura
- Procedimento operatório que não envolva algum dos seguintes órgãos: esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso; por exemplo: estudos sobre pâncreas, fígado e vesícula biliar.
- Suplementação imunomoduladora que não contenha os ingredientes em conjunto: ômega 3, arginina e nucleotídeos.
- Estudo com grupo controle que utiliza como controle do estudo nenhum tipo de suplementação ou suplementação/dieta enteral com valores calóricos e proteicos discrepantes da intervenção.
- Não abordar pelo menos um dos seguintes desfechos: tempo de internação, complicações pós operatórias e mortalidade

A coleta dos artigos científicos foi realizada pelo autor. Os estudos foram recuperados e exportados das bases de dados pesquisadas para o software Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) para a realização do rastreamento, elegibilidade e inclusão dos artigos finais. O fluxograma de Galvão et al. (2015) de busca e seleção de estudos elegíveis para a revisão foi utilizado.

A identificação e o rastreamento dos artigos foram baseados na leitura do título e do resumo. Para selecionar os estudos elegíveis e incluí-los na síntese final, foi realizada a análise do texto completo. Para realizar a identificação e exclusão dos artigos foi levado em questão: aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade, duplicatas e estudos com texto completo indisponível.

Para a extração dos dados relevantes dos artigos incluídos, foi desenvolvido e aplicado um formulário de extração de dados baseado em Espindola (2023), através de planilhas no *software Microsoft Excel®*. Foram registradas as seguintes informações sobre cada estudo: autores do artigo, objetivo, desenho de estudo, local em que a pesquisa foi realizada, tipo de cirurgia, população participante do estudo (número de pessoas, sexo e idade), duração da intervenção, protocolo da intervenção, desfechos observados, resultados obtidos relacionados aos desfechos de interesse (mortalidade, tempo de internação e complicações pós-operatórias)

e outros resultados caso haja. Dessa forma, foi elaborado uma síntese descritiva dos artigos incluídos, com quadros e tabelas referentes à: caracterização dos estudos; caracterização das intervenções; resultados obtidos; eficácia da intervenção imunomoduladora em relação aos desfechos de interesse; eficácia do desfecho de interesse em relação ao período da intervenção imunomoduladora; eficácia do desfecho de interesse em relação ao cegamento do estudo; e artigos com e sem cegamento e sua eficácia em relação aos desfechos de interesse. Os quadros e tabelas citados foram apresentados na seção de Resultados deste trabalho.

6. RESULTADOS

O quadro 2 apresenta as estratégias de busca em cada base de dados. Os descritores (palavras-chave) selecionados para a pesquisa deste trabalho geram termos de entrada em cada base de dados, visando a procura por sinônimos e termos similares para compor de forma mais completa a procura por artigos sobre o tema de interesse.

Quadro 2 - Estratégias de busca por base de dados

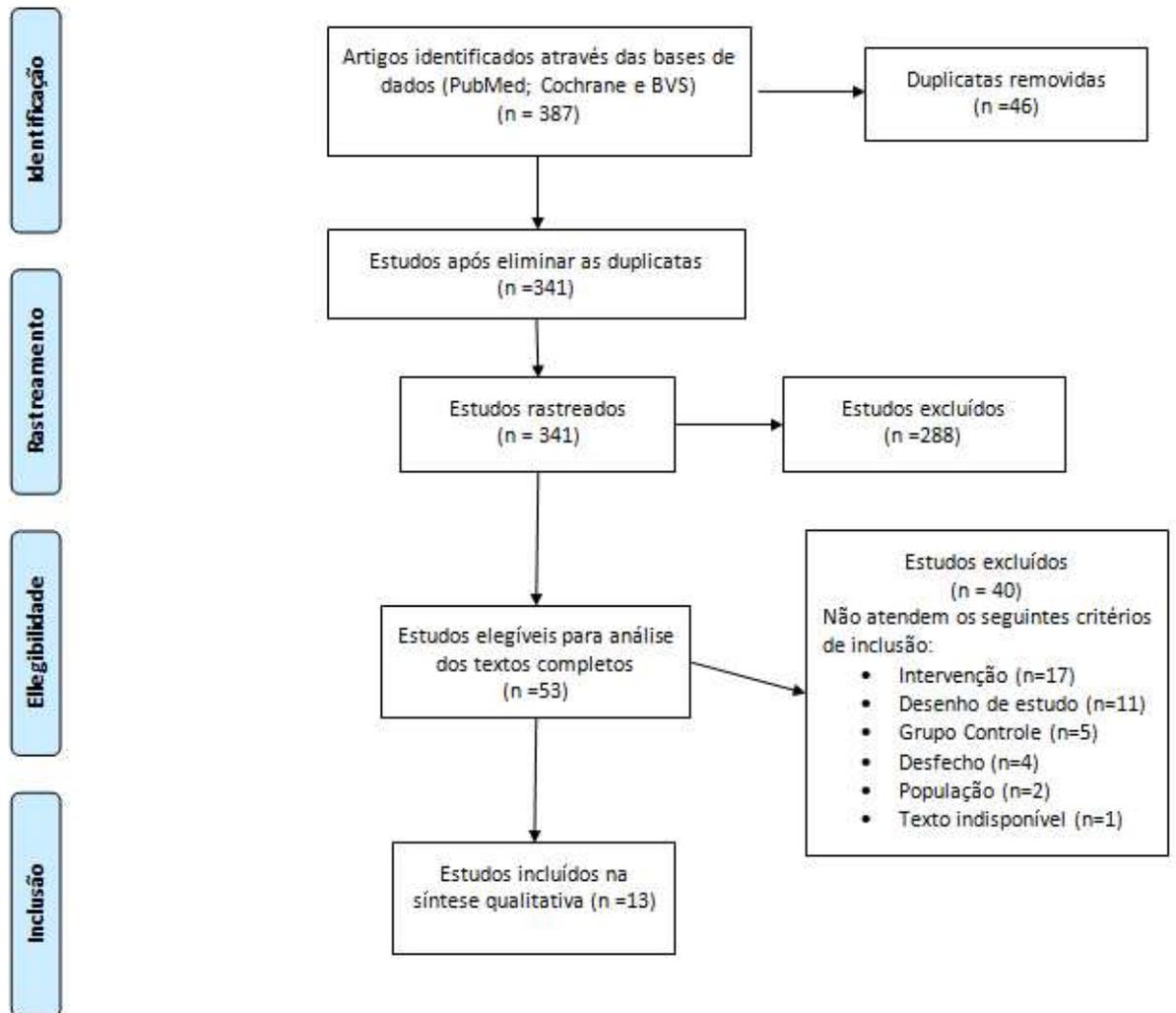
Bases de dados	DeCS/MESH e Operadores Booleanos
<p>PubMed / Medline</p>	<p>("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("procedure"[All Fields] AND "digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields])) OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields])) OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedure"[All Fields]) OR "gastrointestinal surgical procedure"[All Fields]) OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "gastrointestinal surgical procedures"[All Fields]) OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "gastrointestinal surgery"[All Fields]) OR ("digestive system surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "digestive system surgical procedures"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "surgeries"[All Fields]) OR "gastrointestinal surgeries"[All Fields]) OR ("gastrointestinal tract"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "tract"[All Fields]) OR "gastrointestinal tract"[All Fields]) AND ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields])) AND ("immunonutrition diet"[MeSH Terms] OR ("immunonutrition"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "immunonutrition diet"[All Fields] OR "immunonutrition"[All Fields] OR "immunonutritional"[All Fields] OR ("immunonutrition diet"[MeSH Terms] OR ("immunonutrition"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "immunonutrition diet"[All Fields] OR ("diet"[All Fields] AND "immunonutrition"[All Fields]) OR "diet immunonutrition"[All Fields]) OR ("immunonutrition diet"[MeSH Terms] OR</p>

	<p>(immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diets[All Fields] AND immunonutrition[All Fields]) OR diets immunonutrition[All Fields] OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunonutrition[All Fields] AND diets[All Fields]) OR immunonutrition diets[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunomodulatory[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunomodulatory diet[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diet[All Fields] AND immunomodulatory[All Fields]) OR diet immunomodulatory[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diets[All Fields] AND immunomodulatory[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunomodulatory[All Fields] AND diets[All Fields]) OR immunomodulatory diets[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunonutrient[All Fields] AND enriched[All Fields] AND diet[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diet[All Fields] AND immunonutrient[All Fields] AND enriched[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diets[All Fields] AND immunonutrient[All Fields] AND enriched[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunonutrient[All Fields] AND enriched[All Fields] AND diet[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunonutrient[All Fields] AND enriched[All Fields] AND diets[All Fields]) OR immunonutrient enriched diets[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunomodulating[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunomodulating diet[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diet[All Fields] AND immunomodulating[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (diets[All Fields] AND immunomodulating[All Fields])) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immunomodulating[All Fields] AND diets[All Fields]) OR immunomodulating diets[All Fields]) OR (immunonutrition diet[MeSH Terms] OR (immunonutrition[All Fields] AND diet[All Fields]) OR immunonutrition diet[All Fields] OR (immuno[All Fields] AND nutrition[All Fields]) OR immuno nutrition[All Fields]))</p>
<p>Cochrane</p>	<p>Immunonutrition Diet AND (Digestive system Surgical Procedures OR Gastrointestinal Surgery (e surgeries) OR Gastrointestinal Tract Surgery)</p>

BVS	(gastrointestinal tract surgery) AND (immunonutrition diet); (gastrointestinal Surgery (e surgeries)) AND (immunonutrition diet); (digestive system Surgical Procedures) AND (immunonutrition diet)
------------	---

Como pode ser observado na figura 1, foi realizado um fluxograma de busca e seleção de estudos elegíveis. A busca eletrônica nas bases de dados resultou em 387 artigos. Após excluir as duplicatas, 341 artigos foram rastreados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e foram excluídos através da leitura do título e resumo do artigo. Dessa forma, 288 estudos foram eliminados. Para a análise do texto completo 53 estudos estavam elegíveis e 40 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão referentes a: intervenção (17 artigos com suplementação com ingredientes faltantes ou que não faziam parte da premissa do estudo); desenho de estudo (11 artigos com desenho de pesquisa incorreto); grupo controle (5 artigos com o grupo controle sem suplementação padrão ou sem suplementação isocalórica e isoproteica); desfecho (4 artigos que não analisaram nenhum dos desfechos clínicos desejados); população (2 artigos que não estudaram pacientes de cirurgia trato gastrointestinal) e texto indisponível (1 artigo em que não foi possível acessar o artigo completo).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de estudos elegíveis para esta revisão



Fonte: adaptado de Galvão et al. (2015)

As características dos treze estudos incluídos na revisão foram resumidas no quadro 3.

Quadro 3 - Caracterização dos estudos incluídos

Estudo	Objetivos	Desenho	Local	Tipo de Cirurgia	População	
					Nº de participantes, Sexo e Idade (média)	
					Imunomoduladora	Controle
Li XK et al., 2020	Investigar a eficácia pré e pós operatória da dieta enteral imunomoduladora x dieta enteral	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	China	Esofagectomia	53 (36H/15M)	50 (35H/15M)
					62,13 anos	61,52 anos
Mudge et al., 2018	comparar o efeito da combinação pré-operatório e pós-operatório da imunonutrição versus nutrição padrão no taxa de complicações infecciosas e não infecciosas, duração de internação em UTI e hospital, mortalidade e desfechos de nutrição e qualidade de vida (QV) em pacientes submetidos a esofagectomia para ressecção de câncer	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Austrália	Esofagectomia	perioperatório: 73 (62H/11M) pré op: 69 (61H/8M) pós-op: 68 (51H/17M)	66 (49H/17M)
					perioperatório: 62,5 anos pré op: 64,6 anos pós op: 62,5 anos	64,6 anos
Marano et al., 2013	Avaliar o impacto da imunonutrição enteral pós-operatória precoce em desfechos clínicos e imunológicos em um grupo homogêneo de pacientes com câncer gástrico submetidos a gastrectomia	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	Itália	Gastrectomia	54 (34H/20M)	55 (37H/18M)

Giger-Pabst et al., 2013	Investigar a eficácia de uma dieta imunomoduladora em pacientes bem nutridos administrada por 3 dias pré operatória	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Suíça	Cirurgias de adenocarcinoma de TGI inferior ou superior	55 (34H/21M) 64,9 anos	53 (32H/21M) 63,2 anos
Hubner et al., 2012	Avaliar o impacto da imunonutrição pré-operatória em desfechos clínicos pós-operatórios em pacientes em risco nutricional em cirurgia gastrointestinal	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Suíça	Cirurgia eletiva de TGI	73 (45H/28M) 67 anos	72 (38H/34M) 68 anos
Okamoto et al., 2009	Avaliar os efeitos da imunonutrição pré operatória em desfechos pós-operatórios imunocelulares e clínicos em pacientes com câncer gástrico	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	Japão	Gastrectomia	30 (20H/10M) 66,9 anos	30 (22H/8M) 70,9 anos
Xu et al., 2006	Avaliar os efeitos da imunonutrição pré operatória em desfechos pós-operatórios imunocelulares e clínicos em pacientes com câncer gastrointestinal	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	China	Cirurgias de carcinoma gástrico ou colorretal	30 (17H/13M) 60,05 anos	30 (19H/11M) 57,68 anos
Farreras et al., 2005	Avaliar a eficácia da imunonutrição enteral pós operatória no processo de cicatrização de feridas e desfechos clínicos em pacientes com câncer gastrointestinal	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Espanha	Cirurgias de carcinoma gastrointestinal	30 (17H/13M) 66,7 anos	30 (15H/15M) 69,2 anos

Braga et al., 2002a	Avaliar a eficácia da suplementação oral imunomoduladora pré-operatória em pacientes com câncer colorretal	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	Itália	Cirurgias de câncer colorretal	perioperatório: 50 (28H/22M) pré op: 50 (30H/20M)	controle: 50 (31H/19M) sem suplementação: 50 (29H/21M)
					perioperatório: 60,5 anos pré op: 63 anos	controle: 61,8 anos sem suplementação: 62,2 anos
Braga et al., 2002b	Avaliar a eficácia da imunonutrição perioperatória em desfechos clínicos em pacientes desnutridos com câncer gastrointestinal	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	itália	Cirurgias de câncer gastrointestinal	perioperatório: 50 (26H/24M) pré op: 50 (30H/20M)	50 (28H/19M)
					perioperatório: 64,1 anos pré op: 65,9 anos	65,5 anos
Senkal et al., 1999	Avaliar a eficácia da imunonutrição perioperatória em desfechos clínicos e custos em pacientes com câncer de trato gastrointestinal superior	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Alemanha	Cirurgias de câncer de trato gastrointestinal superior	78 (48H/30M)	76 (52H/24M)
					64 anos	67 anos
Braga et al., 1999	Avaliar a eficácia da imunonutrição perioperatória em desfechos clínicos em pacientes com câncer de trato gastrointestinal	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Itália	Cirurgias de câncer de trato gastrointestinal	85 (50H/35M)	86 (56H/30M)
					60,9 anos	60,8 anos
Gianotti et al., 1997	Avaliar a eficácia da imunonutrição pós-operatória em desfechos imunocelulares e clínicos em pacientes com câncer de trato gastrointestinal	Ensaio clínico randomizado sem cegamento	Itália	Cirurgias de câncer de trato gastrointestinal	87 (51H/36M)	87 (48H/39M)
					62,7 anos	64,5 anos

legenda: H= Homens; M= Mulheres; pré-op= pré-operatório; pós-op= pós-operatório;
TGI= trato gastrointestinal

Fonte: próprio autor

O número total de participantes, o sexo e a idade estão incluídos na tabela 1. Totalizando os estudos, 1717 pessoas participaram dos ensaios clínicos com 985 (640 homens e 345 mulheres) sendo do grupo intervenção (suplementação imunomoduladora) e 732 (490 homens e 242 mulheres) do grupo controle (dieta isocalórica e isoproteica sem a adição dos nutrientes imunomoduladores). O tamanho amostral variou entre 60 e 216 participantes. A média de idade foi de 63,82 anos no grupo intervenção e 64,42 anos no grupo controle.

Tabela 1 -Total de participantes, sexo e idade dos estudos incluídos

	Intervenção	Controle
Pacientes	985	732
Sexo	640H / 345M	490H / 242M
Idade média (em anos)	63,82	64,42

Legenda: H=Homem; M=Mulher

Fonte: próprio autor

Em relação aos desenhos de estudo dos ensaios clínicos, os treze artigos selecionados são controlados e randomizados, porém sete são do tipo duplo-cego e seis são do tipo aberto, ou seja, sem cegamento. Em relação ao local dos estudos, nove foram conduzidos na Europa (cinco na Itália, dois na Suíça, um na Espanha e um na Alemanha), três na Ásia (dois na China e um no Japão) e um na Oceania (Austrália). Quanto ao período de publicação, quatro artigos foram publicados nos últimos dez anos, quatro nos últimos vinte anos e cinco nos últimos trinta anos. Quanto ao idioma, todos os estudos selecionados foram publicados na língua inglesa.

Os estudos selecionados investigaram a eficácia da suplementação imunomoduladora em diferentes contextos. As características das intervenções e os resultados obtidos foram resumidos no quadro 4 e quadro 5.

Quadro 4 - Caracterização das intervenções dos estudos incluídos

Estudo	Duração da intervenção	Intervenção			Desfechos observados
		Imunomodulador	Controle	Dosagem	
Li XK et al., 2020	7 dias pré operatório 30 dias pós operatório	<u>Peptisorb:</u> por 100ml: 75 kcal com 3,2g ptn (arginina (0,13g/100ml) + RNA + 6% ômega 3)	<u>Peptisorb:</u> por 100ml: 75 kcal com 3,2g ptn	<u>pré - op: via oral:</u> dia 1 - 7: 500ml/dia até o dia da operação <u>pós op: via enteral:</u> dia 1:250ml dia 2: 500-750 ml dia 3: 500-1000ml dia 4 800-1200ml dia 5 1200-1800ml dia 6 1500-1800ml dia 7 1500-2000ml dia 7 - 30: 500ml/dia até completar 30 dias	Mortalidade, complicações pós-op e indicadores imunológicos

Mudge et al., 2018	7 dias pré operatório 30 dias pós operatório	<u>impact:</u> por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pré - op: via oral:</u> dia 1:900ml dia 2: 900 ml dia 3: 900ml dia 4: 900ml dia 5: 900ml dia 6: 900 ml dia 7: 900ml <u>pós op: via enteral:</u> dia 1: 40 ml/h dia 2- 7: incremento de 20 ml/h por dia até atingir o gasto energético individual do paciente)	Desfecho primário: ocorrência de complicações infecciosas Desfecho secundário: outras complicações pós op, tempo de internação, mortalidade e desfechos de nutrição e qualidade de vida por questionário aplicado
Marano et al., 2013	7 dias pós operatório	<u>impact:</u> por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	pós op: jejunostomia: 10ml/h aumentando 10ml/h a cada 12 horas no limite de 80ml/h (de acordo com gasto energético individual do paciente - máximo 35 kcal/kg/dia) por 7 dias	Desfecho primário: complicações infecciosas pós op, tempo de internação, mortalidade Desfecho secundário: parâmetros imunológicos com foco em CD4+ e CD8+

Giger-Pabst et al., 2013	3 dias pré operatório	<u>impact</u> RTD: por 100ml: 140 kcal com 2,23g arginina + 0,17g RNA + 0,44g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml	Pré-op; via oral: dia 1: 750ml dia 2: 750ml dia 3: 750ml	Mortalidade, complicações pós operatórias e tempo de internação
Hubner et al., 2012	5 dias pré operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	Pré-op; via oral: dia 1: 3 doses (= 900ml) dia 2: 3 doses (= 900ml) dia 3: 3 doses (= 900ml) dia 4: 3 doses (= 900ml) dia 5: 3 doses (= 900ml)	Complicações pós operatórias, tempo de internação, indicadores imunológicos
Okamoto et al., 2009	7 dias pré operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico por 100ml: 100 kcal	Pré-op; via oral: dia 1: 750ml dia 2: 750ml dia 3: 750ml dia 4: 750ml dia 5: 750ml dia 6: 750ml dia 7: 750ml	Complicações pós-operatórias infecciosas ou não-infecciosas, tempo de internação e parâmetros imunológicos perioperatórios

Xu et al., 2006	7 dias pré operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	Pré-op; via enteral: dia 1 - 7: 25 kcal/kg peso/dia)	Complicações pós-operatórias infecciosas ou não-infecciosas, tempo de internação e parâmetros imunológicos perioperatórios
-----------------	-----------------------	---	--	---	--

Farreras et al., 2006	7 dias pós operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	pós op: jejunostomia: dia 1: 20ml/h dia 2: 30 ml/h dia 3: 50ml/h dia 4 - 7: de acordo com o gasto calórico do paciente (em média 62 ml/h)	Desfecho primário: cicatrização de feridas e complicações infecciosas Desfecho secundário: complicações não infecciosas, tempo de internação, morbidade, mortalidade e parâmetros bioquímicos
-----------------------	-----------------------	---	--	--	--

Braga et al., 2002a	5 dias pré operatório N.I. dias pós operatório	<u>impact:</u> por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pré-op; via oral:</u> dia 1 - 5: 1000ml <u>pós op:</u> enteral: dia 1: 10 ml/h dia 2- 3: progressão individual; dia 4: até 65 ml/h (1500ml)	Parâmetros relacionados à resposta imune, oxigenação do intestino, taxa de complicações infecciosas e não infecciosas, tempo de internação e mortalidade.
Braga et al., 2002b	7 dias pré operatório N.I. dias pós operatório (até o dia em que o paciente atingir 50% da ingestão oral normal)	<u>impact:</u> por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pré-op; via oral:</u> dia 1 - 7: 1000ml <u>pós op:</u> enteral: dia 1: 10 ml/h dia 2- N.I. : progressão de 20ml/h por dia até atingir meta calórica de 28 kcal/kg/dia	Complicações pós-operatórias infecciosas ou não-infecciosas, tempo de internação e mortalidade
Senkal et al., 1999	5 dias pré operatório 5 dias pós operatório	<u>impact:</u> por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pré-op; via oral:</u> dia 1 - 5: 1000ml <u>pós op:</u> jejunostomia: dia 1: 20 ml/h dia 2- 5: progressão individual; até 80 ml/h	Complicações pós operatórias infecciosas e não infecciosas, tempo de internação e custo-benefício do tratamento

Braga et al., 1999	7 dias pré operatório 7 dias pós operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pré-op: via oral</u> : dia 1 - 7: 1000ml <u>pós op</u> : enteral: dia 1: 10 ml/h dia 2- 3: progressão individual; dia 3: até 65 ml/h (1500ml) dia 4-7: 1500 ml	Complicações pós-operatórias infecciosas e não infecciosas, tempo de internação
Gianotti et al., 1997	7 dias pós operatório	<u>impact</u> : por 100ml: 101 kcal com 5,6g ptn (incluindo 1,26g arginina) + 0,13g RNA + 0,33g ômega 3	Sup.oral isocalórico e isoproteico por 100ml: 101 kcal + 5,6g ptn	<u>pós op</u> : enteral: dia 1: 10 ml/h dia 2- 7 : progressão de 20ml/h por dia até atingir meta calórica de 25 kcal/kg/dia	Complicações pós operatórias infecciosas, tempo de internação hospitalar e mortalidade; resposta imunológica por capacidade de fagocitose de células polimorfonucleares, níveis de receptor interleucina(IL) -2 e hipersensibilidade retardada; IL-6 e pré-albumina como marcadores de síntese de proteínas

Legenda: pré-op=pré-operatório; pós-op=pós-operatório; kcal=quilocalorias; kg=quilogramas; ptn=proteínas; g=gramas;
h=horas; N.I. = Não informado pelo autor

Fonte: próprio autor

Quadro 5 – Resultados obtidos dos estudos incluídos

Estudo	Resultados obtidos (desfechos de interesse)	Outros resultados
Li XK et al., 2020	Nenhuma diferença significativa foi encontrada em complicações pós op sobrevivência e sobrevivência global em 2 anos de acompanhamento;	Grupo imunomodulador rendeu um resultado significativamente menor taxa de CD8/CD3 (%) no 3º dia pós-op em comparação com o grupo controle. A taxa de CD4/CD8 (%) no grupo Imunomodulador foi maior que no grupo controle no 3º dia pós-op. Os níveis séricos de IgM no 3º e 7º dia pós-op foram significativamente maiores no grupo imunomodulador em comparação com o grupo controle. A taxa de NK (%) e o nível sérico de IgA foram significativamente maiores no grupo imunomodulador em comparação com o grupo controle no 30º dia pós-operatório.
Mudge et al., 2018	Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos na taxa de complicações infecciosas; também não houve diferença na taxa de complicações não infecciosas, tempo de internação e taxa de mortalidade 14 dias pós cirurgia	Não houve diferença significativa para desfechos relacionados à qualidade de vida ou outros desfechos clínicos

Marano et al., 2013	<p>A incidência de complicações infecciosas pós-operatórias no grupo dieta imunomoduladora (7,4%) foi significativamente ($p < 0,05$) menor que o do grupo controle (20%), bem como a taxa de anastomose (3,7% no grupo dieta imunomoduladora vs 7,3% no grupo controle). A taxa de mortalidade não apresentou diferenças significativas; O grupo dieta imunomoduladora teve um tempo de internação significativamente reduzido ($12,7 \pm 2,3$ dias) quando comparado ao grupo de dieta controle ($15,9 \pm 3,4$ dias).</p>	<p>Os dados sobre imunidade celular mostraram que a contagens de células T CD4 pós-operatório diminuiu em ambos os grupos, mas a redução no grupo dieta imunomoduladora foi significativamente maior em comparação com o grupo controle</p>
Giger-Pabst et al., 2013	<p>A mortalidade geral foi de 2,8% e não significativamente diferente entre os dois grupos (grupo imunomodulador: 3,6% vs. grupo Controle: 1,9%, $P = 1,00$). A análise por intenção de tratar não mostrou diferença na incidência de complicações pós-operatórias geral (grupo imunomodulador: 29% vs. grupo Controle: 30%; $P = 1,00$) e infecciosas (grupo imunomodulador: 15% vs. grupo Controle: 17%; $P = 0,79$). O tempo de internação hospitalar foi de 12 dias no grupo imunomodulador e de 11,6 dias no grupo controle ($P = 0,68$).</p>	N.A.
Hubner et al., 2012	<p>Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos na taxa de complicações infecciosas; também não houve diferença na taxa de complicações não infecciosas e tempo de internação</p>	<p>O aumento dos níveis de IL-6 e IL-10 no pós-operatório foi proeminente no grupo controle nas primeiras 24 horas. No segundo dia de pós-operatório, os níveis de interleucina foram semelhantes entre os dois grupos, e quase nos níveis pré-operatórios. Não houve diferença em relação à contagem de glóbulos brancos e níveis de proteína C reativa.</p>

Okamoto et al., 2009	<p>A taxa de complicações infecciosas pós-operatórias no grupo imunonutrição (6%) foi significativamente ($p < 0,05$) inferior ao do grupo controle (28%). Não houve diferença estatisticamente significante no tempo de internação e complicações não infecciosas</p>	<p>As contagens de linfócito e células T CD4 pós-operatório diminuíram significativamente em ambos os grupos. No entanto, o número de células T CD4 no primeiro dia pré-operatório e o 7º dia de pós-operatório foi significativamente maior no grupo Imunonutrição do que no grupo controle.</p>
Xu et al., 2006	<p>A incidência de complicações pós-operatórias foi significativamente menor e o tempo de internação pós-operatória foram significativamente diminuídos no grupo imunonutrição em relação ao grupo controle</p>	<p>As concentrações séricas de pré-albumina (PALB) e transferrina (TRF) foram significativamente menores no grupo controle do que no grupo imunonutrição no 7º dia de pós-operatório. Imunoglobulina pós-operatória (IgG) no grupo imunonutrição foi maior do que no grupo controle (13,35 – 2,06 g/l vs. 9,59 – 2,23 g/l). A relação CD4/CD8 foi significativamente maior no grupo imunonutrição (2,10 – 0,51 vs. 1,62 – 0,52).</p>
Farreras et al., 2006	<p>Episódios significativamente mais baixos de complicações de cicatrização de feridas cirúrgicas (0 vs. 8 (26,7%) $P = 0,005$) quando comparados aos pacientes alimentados com o fórmula de controle. A taxa de complicações não infecciosas e o tempo de internação foram significativamente menores no grupo imunonutrição, enquanto não houve diferença no desfecho mortalidade.</p>	<p>Pacientes alimentados com imunonutrição mostraram níveis locais mais elevados de hidroxiprolina (59,7 nmol (5,0–201,8), vs. 28,0 nmol (5,8–89,6) $P=0,0018$). Parâmetros bioquímicos mostraram uma diminuição menor e uma recuperação mais rápida dos níveis de linfócitos, albumina e pré-albumina.</p>

Braga et al., 2002a	<p>As taxas de complicações infecciosas e tempo de internação foram significativamente menores no grupo imunonutrição do que nos grupos controle e sem suplementação. Não houve diferença significativa para taxa de complicações não infecciosas e mortalidade.</p>	<p>Os 2 grupos que receberam imunonutrientes (pré-operatório e perioperatório) tiveram uma resposta imunológica significativamente melhor, oxigenação do intestino e microperfusão do que nos grupos que não receberam imunonutrição (controle e sem suplementação)</p>
Braga et al., 2002b	<p>As taxas totais de complicações foram significativamente menores no grupo imunonutrição perioperatória em relação ao grupo controle, mas não foram significativas quando separadas em complicações infecciosas e não-infecciosas. O tempo de internação foi significativamente menor no grupo imunonutrição perioperatória em relação ao grupo imunonutrição pré-operatória e em relação ao grupo controle. Não houve diferença em relação à mortalidade.</p>	N.A.
Senkal et al., 1999	<p>Houve significativamente menos eventos de complicações infecciosas e não-infecciosas no grupo imunonutrição em relação ao grupo controle. Não houve diferença significativa no tempo de internação entre os grupos</p>	<p>O custo do tratamento das complicações pós operatórias reduziu significativamente no grupo imunonutrição em relação ao grupo controle</p>

Braga et al., 1999

As taxas de complicações infecciosas e tempo de internação foram significativamente menores no grupo imunonutrição do que nos grupos controle Não houve diferença significativa para taxa de complicações não infecciosas

N.A.

Gianotti et al., 1997

O tempo de internação do grupo imunomodulador foi significativamente menor do que no grupo controle. Não houve diferença significativa para taxa de complicações infecciosas entre os grupos

O grupo imunomodulador teve uma significativa melhor recuperação dos parâmetros imunológicos no pós-operatório em comparação com o grupo controle

legenda: N.A= não se aplica

Fonte: próprio autor

Em relação ao período e a duração da intervenção, quatro artigos utilizaram a suplementação imunomoduladora no pré-operatório (Giger-Pabst et al., 2013; Hubner et al., 2012; Okamoto et al., 2009; Xu et al., 2006). Seis artigos realizaram o protocolo de forma perioperatória (Braga et al., 1999; Braga et al., 2002a; Braga et al., 2002b; Li et al., 2020; Mudge et al., 2018;; Senkal et al., 1999), e por fim, três estudos realizaram a intervenção no pós-operatório (Farreras et al., 2005; Gianotti et al., 1997; Marano et al., 2013). A duração da intervenção variou entre os estudos, de no mínimo 3 dias pré-operatório a no máximo 7 dias pré-operatório; e no mínimo 5 dias pós-operatório a no máximo 30 dias pós-operatório.

A suplementação imunomoduladora foi administrada de duas formas. No pré-operatório, apenas um artigo (Xu et al., 2006) optou pelo uso via enteral da dieta com os nutrientes imunomoduladores, enquanto os outros optaram pela administração via oral do suplemento. No pós-operatório, devido à natureza da operação e tolerância à via oral, todos os estudos utilizam a via enteral para alimentação do paciente. O volume utilizado no pré-operatório variou de no mínimo 500ml por dia até 1000 ml para os estudos via oral; e o volume para atingir 25 quilocalorias de peso corporal do paciente por dia no estudo via enteral. No pós-operatório, o volume de dieta enteral variou de no mínimo 220 ml por dia (reinício da alimentação via sonda ou ostomia) até o volume para atingir 35 quilocalorias de peso corporal (valor energético total pleno com viabilidade do trato gastrointestinal). Doze artigos optaram por utilizar o suplemento *Impact®Nestlé* e um artigo pelo suplemento *Peptisorb® Nutricia/Danone*.

O recrutamento de pacientes exclusivamente de acordo com o estado nutricional foi realizado apenas em três estudos. Dois artigos selecionaram pacientes em risco nutricional e/ou desnutridos (Braga et al., 2002b; Hubner et al., 2012) e um artigo selecionou pacientes sem risco nutricional/bem nutridos (Giger-Pabst et al., 2013). Os dez artigos restantes possuíam amostras heterogêneas quanto ao estado nutricional, selecionando tanto pacientes em risco nutricional e em desnutrição quanto pacientes sem risco nutricional e bem nutridos.

Os ensaios clínicos foram avaliados qualitativamente para os desfechos de interesse adotados nos critérios de inclusão, como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2 - Eficácia da intervenção imunomoduladora em relação aos desfechos de interesse

Desfechos de interesse	Artigos	Eficácia da intervenção		%
		Sim	Não	
Mortalidade	7	0	7	0%
Tempo de internação	12	7	5	58%
Complicações pós-operatórias	13	9	4	69%

Fonte: próprio autor

O desfecho mortalidade não apresentou resultados a favor da intervenção imunomoduladora em nenhum dos sete artigos em que foi abordada. As complicações operatórias foram alvo de todos os estudos selecionados, com resultados estatisticamente significantes de diminuição das complicações infecciosas e/ou não infecciosas a favor da suplementação imunomoduladora em 69% dos artigos. O tempo de internação foi abordado em doze estudos e 58% dos artigos tiveram redução estatisticamente significativa no tempo de internação em relação ao grupo controle sem a suplementação dos nutrientes imunomoduladores.

A tabela 3 avalia a eficácia do desfecho de interesse em relação ao período da intervenção imunomoduladora.

Tabela 3 - Eficácia do desfecho de interesse em relação ao período da intervenção imunomoduladora

Intervenção	Artigos	Eficácia em desfecho de interesse		%
		sim	não	
pré-operatório	4	2	2	50%
perioperatório	6	4	2	66%
pós-operatório	3	3	0	100%

Fonte: próprio autor

Em relação aos quatro artigos que utilizaram a suplementação imunomoduladora de forma pré-operatória, foi observado eficácia em algum dos desfechos de interesse (mortalidade, tempo de internação ou complicações pós-operatórias) em dois deles (Okamoto et al., 2009; Xu et al., 2006). Nos seis artigos que realizaram o protocolo de forma perioperatória (ou seja, pré-operatória e pós-operatória), foram observados desfechos a favor

da suplementação imunomoduladora em quatro estudos (Braga et al., 1999; Braga et al., 2002a; Braga et al., 2002b; Senkal et al., 1999). Por fim, os três estudos que realizaram a intervenção de forma pós-operatória tiveram eficácia demonstrada em algum dos desfechos de interesse (Farreras et al., 2005; Gianotti et al., 1997; Marano et al., 2013).

Os estudos foram analisados quanto ao cegamento dos ensaios clínicos em relação aos pacientes e aos profissionais envolvidos com a pesquisa, como mostrado na tabela 4 e tabela 5

Tabela 4 - Eficácia do desfecho de interesse em relação ao cegamento do estudo

	Artigos	Eficácia em desfecho de interesse
Sem cegamento	46%	100%
Cegamento	54%	43%

Fonte: próprio autor

Tabela 5 - Artigos sem e com cegamento e sua eficácia em relação aos desfechos de interesse

Artigos sem cegamento	Eficácia	Artigos com cegamento	Eficácia
Marano et al., 2013	sim	Li et al., 2020	não
Okamoto et al., 2009	sim	Mudge et al., 2018	não
Xu et al., 2006	sim	Giger-Pabst et al., 2013	não
Braga et al., 2002a	sim	Hubner et al., 2012	não
Braga et al., 2002b	sim	Farreras et al., 2005	sim
Gianotti et al., 1997	sim	Senkal et al., 1999	sim
		Braga et al., 1999	sim

Fonte: próprio autor

Não houve cegamento em seis artigos analisados e foi observado que todos os estudos não cegos tiveram desfechos de interesse (mortalidade, tempo de internação e/ou complicações pós-operatórias) a favor da intervenção imunomoduladora. Sete artigos foram realizados com desenho de estudo duplo-cego e em três artigos (43%) foi observado eficácia em pelo menos um desfecho de interesse.

Além de avaliarem os desfechos de interesse desta revisão, os estudos selecionados observam outros desfechos como indicadores do sistema imune (linfócitos T, imunoglobulinas

e interleucinas) e do estado nutricional e inflamação (pré-albumina, albumina, transferrina e proteína c-reativa). Os artigos que analisaram os níveis basais dos marcadores citados observaram um impacto modulatório positivo da suplementação imunomoduladora em relação ao grupo da suplementação padrão.

7. DISCUSSÃO

Os estudos selecionados para comporem esta revisão sugerem resultados conflitantes quanto aos desfechos de interesse de relevância clínica.

No desfecho mortalidade não foram observados resultados favoráveis à intervenção imunomoduladora. Os estudos acompanham apenas a mortalidade imediata pós-operatória e não a longo prazo, o que sugere que a curto prazo a suplementação imunomoduladora não é eficaz em relação à suplementação padrão. Apenas Li et al. (2020) acompanhou a sobrevivência global dos participantes em 2 anos de acompanhamento e não observou eficácia a favor da intervenção. Xia et al. (2016) em metanálise comparando imunonutrição enteral versus nutrição enteral padrão em pacientes com tumor gastrointestinal para procedimento cirúrgico, não observa diferença em mortalidade na comparação entre subgrupos realizada no estudo, o que está de acordo com o que foi observado nesta revisão.

Em relação aos desfechos clínicos de tempo de internação e complicações pós-operatórias, os resultados dos estudos selecionados conflitam quanto à eficácia da suplementação. A diminuição no tempo de internação foi observada em 58% (sete) dos artigos analisados, enquanto a diminuição de complicações pós-operatórias foram relatadas em 69% (nove) pesquisas.

7.1 ESOFAGECTOMIA E GASTRECTOMIA

Os estudos que avaliaram apenas pacientes submetidos a esofagectomia (Li et al., 2020; Mudge et al., 2018) não apontaram para benefícios da suplementação para nenhum dos dois desfechos, o que condiz com metanálises realizada apenas com pacientes submetidos a este procedimento (Li et al., 2020; Mingliang et al., 2020). Os estudos que testam a intervenção imunomoduladora em pacientes com tumor esofágico são escassos e necessitam de melhor elaboração e desenho com foco em pacientes desnutridos, além de explorarem os efeitos a longo prazo da suplementação (Li et al, 2020; Zhuo et al., 2021).

Marano et al. (2013) e Okamoto et al. (2009) pesquisaram apenas pacientes com câncer submetidos a gastrectomia. Marano et al. (2013) observou melhora na incidência de complicações infecciosas pós-operatórias no grupo dieta imunomoduladora bem como a taxa de anastomose, além do tempo de internação significativamente reduzido. O estudo porém realiza análise de complicações pós-operatórias com amostra pequena, com diferenças

estatisticamente relevantes mas clinicamente sem importância. Okamoto et al. (2009) não aponta para benefício da dieta em relação ao tempo de internação, mas apenas para complicações pós-operatórias. A pesquisa não informa sobre a utilização da suplementação isoproteica no grupo controle, o que pode alterar a ingestão proteica total dos grupos pré-operatória e influenciar nos desfechos analisados, pois a ingestão proteica total é parâmetro importante na recuperação pós-operatória (Weimann et al., 2021).

7.2 EM CIRURGIAS DE TRATO GASTROINTESTINAL DIVERSAS

Os demais ensaios clínicos analisados exploraram pacientes com câncer em diferentes porções e diferentes cirurgias do trato gastrointestinal como estômago, intestino delgado e intestino grosso. Além disso, a reunião de uma amostra heterogênea de pacientes pode influenciar no resultado das intervenções devido ao tipo de câncer e estágio do tumor (Adiamah et al., 2019).

Os estudos que realizaram a intervenção exclusivamente de forma pré-operatória observaram resultados favoráveis à suplementação imunomoduladora apenas em Xu et al. (2006). Porém, o estudo não informa sobre o estado nutricional dos pacientes, o que mascara possíveis diferenças entre os grupos. Pacientes com desnutrição possuem maior taxa de complicações pós-operatórias, maior tempo de internação e mortalidade (Weimann et al., 2021), portanto, diferenças entre os grupos podem influenciar no resultado dos desfechos analisados. Já Giger-Pabst et al. (2013) realizou um ensaio clínico levando em conta o estado nutricional dos pacientes e selecionando uma amostra apenas de pacientes eutróficos. Os resultados não apontam para diferenças significativas para tempo de internação, complicações e mortalidade. O estudo não observa eficácia em pacientes eutróficos, o que está de acordo com o guideline da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), que recomenda a terapia nutricional imunomoduladora pré-cirurgia apenas para pacientes em risco nutricional (Weimann et al., 2021). Outro tópico importante desta pesquisa é o fato de suplementar apenas 3 dias antes da operação, o que poderia evidenciar que o tempo de utilização não é suficiente para um prognóstico a favor da intervenção, pois as recomendações variam em torno de 5 a 7 dias (Weimann et al., 2021). Apesar disso, o estudo de Hubner et al. (2012) verificou essa questão e realizou a intervenção imunomoduladora por 5 dias pré-operatório, mas em pacientes com risco nutricional. Não houve resultados a favor da suplementação em relação aos desfechos de interesse, portanto o risco nutricional e os dias de uso não foram preponderantes para alterar o desfecho nesse ensaio clínico.

Dois estudos testaram de forma pós-operatória a eficácia da suplementação imunomoduladora. O tempo de internação foi reduzido nos dois estudos a favor da intervenção com imunonutrientes (Farreras et al., 2005; Gianotti et al., 1997) e a taxa de complicações e cicatrização das feridas cirúrgicas em Farreras et al. (2005). Os achados confirmam o benefício da administração pós-operatória em procedimentos cirúrgicos de diferentes órgãos observados na metanálise de Probst et al. (2017). No período pós-operatório há a necessidade de nutrientes e energia suficientes para uma recuperação e cicatrização adequada do procedimento (Weimann et al., 2017). Os nutrientes presentes no suplemento imunomodulador possuem características que modulam a resposta inflamatória e auxiliam no processo de cicatrização de feridas, o que portanto pode estar relacionado aos desfechos clínicos favoráveis (Farreras et al., 2005).

Por fim, os estudos que avaliaram de forma perioperatória cirurgias de TGI possuem pelo menos um dos desfechos de interesse (tempo de internação ou complicações pós-operatórias) a favor da intervenção imunomoduladora. Os resultados a favor da utilização são semelhantes em estudos que abordam procedimentos cirúrgicos que incluem outros órgãos (Marik & Zaloga, 2010; Stableforth et al., 2009). A utilização perioperatória da suplementação imunomoduladora parece ser o protocolo mais eficiente para melhorar os desfechos clínicos do paciente e é a forma recomendada de uso pela ESPEN (Weimann et al., 2021). A capacidade de recuperação ou manutenção do estado nutricional e a modulação da resposta inflamatória são pontos a favor da suplementação imunomoduladora no período perioperatório (Weimann et al., 2017).

7.3 MARCADORES LABORATORIAIS

Parâmetros imunológicos (linfócitos T, imunoglobulinas e interleucinas), do estado nutricional e inflamação (pré-albumina, albumina, transferrina e proteína c-reativa) foram analisados nos artigos incluídos com resultados de impacto positivo a favor da intervenção com a suplementação imunomoduladora. O procedimento cirúrgico é um processo que estimula a supressão do sistema imune de forma transitória podendo causar complicações pós-operatórias graves (Barker et al., 2013) e no escape da vigilância do sistema imune, podendo causar a recidiva do câncer (Ling et al., 2012). Identificar os níveis basais de indicadores bioquímicos perioperatórios possibilita um olhar complementar sobre o perfil do paciente analisado, mas não é um dado que pode ser usado isoladamente para avaliar a eficácia da intervenção.

7.4 LIMITAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS

7.4.1 Intervenção

Os artigos incluídos nesta revisão são heterogêneos quanto aos protocolos de utilização da intervenção, principalmente por via oral. A administração varia de 500 a 1000ml nos estudos que avaliaram a ingestão pré-operatória, o que dificulta na comparação dos resultados entre estudos.

A adesão à intervenção proposta é uma limitação importante dos estudos que analisaram a ingestão via oral do suplemento. Em Hubner et al. (2012), metade dos participantes do estudo não consumiram o suplemento de acordo com o protocolo. Fatores psicossociais como ansiedade e depressão; e fatores relacionados à doença de base e ao tratamento quimioterápico como anorexia, náusea, disgeusia e anosmia, favorecem a baixa adesão (Stratton; Elia, 2007). Os estudos sobre a utilização do suplemento via oral devem sempre avaliar a ingestão para poder realizar de forma correta as análises sobre sua possível eficácia.

A avaliação do valor energético consumido através da alimentação pré-operatória nos pacientes com ingestão via oral não foi realizada em grande parte dos estudos selecionados. A combinação do plano alimentar pré-operatório com a suplementação auxiliam na manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente (Weimann et al., 2017). Entender se os pacientes do grupo imunomodulador e controle tiveram o mesmo comportamento quanto a adesão ao planejamento alimentar (ou seja, se consumiram em média a mesma quantidade calórica planejada para seu estado nutricional) é fundamental para poder comparar pós cirurgia os desfechos de interesse entre os grupos.

7.4.2 Riscos de Viés

Boutron et al. (2023) define viés como um erro sistemático nos resultados, que pode levar a maior ou menor estimativa do efeito da intervenção e portanto levar a conclusões equivocadas quanto aos resultados de um ensaio clínico.

O cegamento, denominado também de mascaramento, é uma forma de manter desconhecido aos participantes, pesquisadores da intervenção e responsáveis pela avaliação dos desfechos, sobre a alocação de cada participante nos grupos de intervenção (Devereaux et

al., 2001). O mascaramento tem como objetivo reduzir os riscos de viés associados (Bandeira, 2021; Nunan; Heneghan, 2018):

- Viés de condução: os pesquisadores e equipe podem, de forma consciente ou inconsciente, modificar sua conduta no tratamento e no suporte dado aos participantes a depender do grupo de alocação. Por parte dos participantes, a aderência à intervenção proposta pode ser maior ou menor sabendo em qual grupo estão alocados.
- Viés de aferição: os avaliadores do desfecho podem, de modo consciente ou inconsciente, direcionar suas avaliações a depender do grupo de alocação.

Foi observado que nos treze estudos incluídos nesta revisão, apenas sete possuíam cegamento em sua metodologia e que desses, quatro não observaram eficácia em algum dos desfechos de interesse. Já nos estudos sem mascaramento, todos observaram eficácia em tempo de internação e/ou complicações pós-operatórias.

Uma preocupação que também pode trazer viés aos estudos é o conflito de interesses do autor e a fonte de financiamento da pesquisa (Santiago Junior et al., 2021). Savovic et al. (2018) analisa que resultados de estudos patrocinados pela indústria podem ser mais propensos a resultados estatisticamente significativos e conclusões positivas. Portanto, deve ser realizada uma análise crítica sobre o desenho do estudo, a conduta e a análise e relato dos resultados (Boutron et al., 2023).

Há diversos tipos de viés inerentes aos ensaios clínicos randomizados além das ligadas a ausência de cegamento e aos conflitos de interesse. Ferramentas como a “*Risk of Bias Tools 2.0 (RoB 2.0)*” (Sterne et al., 2019), disponibilizado pela Colaboração *Cochrane*, auxilia os pesquisadores a identificar e classificar os estudos em relação a todos os tipos de risco viés a serem considerados em um ensaio clínico randomizado.

7.5 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este trabalho foi capaz de identificar a heterogeneidade que existe na literatura sobre a eficácia da suplementação imunomoduladora e traz um ponto de vista fundamental sobre o risco de viés relacionado à ausência de cegamento dos artigos analisados.

Apesar de observar vieses relacionados ao cegamento, não foi realizada uma análise de risco de viés completa dos estudos selecionados, o que impossibilita a classificação dos artigos como baixo risco ou alto risco em ferramentas como a RoB 2.0 (Sterne et al., 2019).

Essa ferramenta auxilia na interpretação dos resultados dos ensaios clínicos randomizados selecionados quanto à eficácia nos desfechos de interesse.

O processo de busca e seleção dos estudos elegíveis pode sofrer com a ausência de artigos sobre o tema, por terem passado despercebidos ou julgados de forma equivocada na análise do resumo e texto completo. Além disso, é possível que haja artigos sobre o tema presentes em outras bases de dados não incluídas neste trabalho.

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados sobre o tema no Brasil, o que limita o entendimento sobre a utilização e a eficácia da suplementação imunomoduladora em desfechos de cirurgia de TGI no perfil de pacientes brasileiros.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho analisou artigos sobre a eficácia da suplementação imunomoduladora perioperatória quanto a diferentes desfechos de interesse em pacientes submetidos a cirurgia de trato gastrointestinal. Em relação à mortalidade, os artigos analisados não mostraram superioridade da intervenção imunomoduladora. Já em relação ao tempo de internação e complicações pós-operatórias, foram observados resultados distintos: a favor da suplementação imunomoduladora; e resultados sem diferença estatisticamente significativa e clinicamente relevantes em relação ao grupo de suplemento padrão/controle.

Foram identificadas lacunas presentes na literatura sobre a eficácia da suplementação imunomoduladora em desfechos perioperatórios de TGI. A heterogeneidade dos estudos quanto a amostra (estado nutricional, tipo de câncer, estágio da doença, adesão ao protocolo), a suplementação (volume de suplemento fornecido por dia), o período de utilização da intervenção (pré, peri ou pós – operatório e por quantos dias), a ausência de cegamento e o conflito de interesses são alguns dos pontos presentes na análise realizada nesta revisão.

São necessários mais estudos sobre o tema: ensaios clínicos randomizados duplo-cego bem conduzidos quanto ao rigor metodológico, que eliminem ao máximo os riscos de viés associados a esse tipo de pesquisa. Dessa forma, será possível clarear a tomada de decisão dos profissionais de saúde baseada em evidências de alta qualidade.

Suporte financeiro

Esta pesquisa não recebeu financiamento de agências de fomento, setores comerciais ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflito de interesses

9. REFERÊNCIAS

ADIAMAH, Alfred; SKOŘEPA, Pavel; WEIMANN, Arved; *et al.* The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Surgery**, v. 270, n. 2, p. 247–256, 2019.

AIDA, Toshiaki; FURUKAWA, Katsunori; SUZUKI, Daisuke; *et al.* Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. **Surgery**, v. 155, n. 1, p. 124–133, 2014.

ANDERSSON, R.; ANDERSSON, B.; ANDERSSON, E.; *et al.* Immunomodulation in surgical practice. **HPB**, v. 8, n. 2, p. 116–123, 2006.

BANDEIRA, Melissa Diniz. Mascaramento em ensaios clínicos. 2021. Disponível em: <https://eme.cochrane.org/mascaramento-em-ensaios-clinicos/>. Acesso em: 15 nov. 2023.

BARKER, L A; GRAY, C; WILSON, L; *et al.* Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 8, p. 802–807, 2013.

BOUTRON I, PAGE MJ, Higgins JPT, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em 10.11.2023

BOZZETTI, Federico; GIANOTTI, Luca; BRAGA, Mario; *et al.* Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 6, p. 698–709, 2007.

BRAGA, M; GIANOTTI, L; RADAELLI, G; *et al.* Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, v. 134, n. 4, p. 428–33, 1999.

BRAGA, Marco; GIANOTTI, Luca; NESPOLI, Luca; *et al.* Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. **Arch Surg**, v. 137, n. 2, p. 174–80, 2002.

BRAGA, M; GIANOTTI, L; VIGNALI, A; *et al.* Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. **Surgery**, v. 132, n. 5, p. 805–14, 2002.

BRAGA, Marco; GIANOTTI, Luca. Preoperative Immunonutrition: Cost-Benefit Analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 29, n. 1S, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/01486071050290S1S57>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BRASIL. DATASUS. (org.). PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS - POR LOCAL DE INTERNAÇÃO: tecnologia da informação a serviço do sus. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em: 12 jun. 2023

DEVEREAUX, P. J. Physician Interpretations and Textbook Definitions of Blinding Terminology in Randomized Controlled Trials. **JAMA**, v. 285, n. 15, p. 2000, 2001.

ESPINDOLA, Anna Beatriz Silva. **O potencial terapêutico da Mucuna pruriens na sintomatologia motora da doença de parkinson: uma revisão sistemática**. 2023. 81 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Escola de Nutrição, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio), Rio de Janeiro, 2023.

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

FRIEDMAN, Jeffrey; LUSSIEZ, Alisha; SULLIVAN, June; *et al.* Implications of Sarcopenia in Major Surgery. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 2, p. 175–179, 2015.

FUKATSU, Kazuhiko. Role of nutrition in gastroenterological surgery. **Annals of Gastroenterological Surgery**, v. 3, n. 2, p. 160–168, 2019.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. DE S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335–342, jun. 2015.

GERRITSEN, A; BESSELINK, M G H; GOUMA, D J; *et al.* Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. **British Journal of Surgery**, v. 100, n. 5, p. 589–598, 2013.

GIGER-PABST, Urs; LANGE, Jochen; MAURER, Christoph; BUCHER, Carine; SCHREIBER, Vital; SCHLUMPF, Rolf; KOCHER, Thomas; SCHWEIZER, Walter; KRÄHENBÜHL, Stephan; KRÄHENBÜHL, Lukas. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. **Nutrition**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 724-729, maio 2013. Elsevier BV

GIANOTTI, L; BRAGA, M; VIGNALI, A; *et al.* Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, v. 132, n. 11, p. 1222–9; discussion 1229-30, 1997.

GORDON, Toby; BOWMAN, Helen M; BASS, Eric B; LILLEMOR, Keith D; YEO, Charles J; HEITMILLER, Richard F; A CHOTI, Michael; BURLEYSON, Gregg P; HSIEH, Ginny; CAMERON, John L. Complex gastrointestinal surgery: impact of provider experience on clinical and economic outcomes. **Journal Of The American College Of Surgeons**, [S.L.], v. 189, n. 1, p. 46-56, jul. 1999. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

GREGORI, Pietro; FRANCESCHETTI, Edoardo; BASCIANI, Susanna; *et al.* Immunonutrition in Orthopedic and Traumatic Patients. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 537, 2023.

HUBNER, M; CERANTOLA, Y; GRASS, F; *et al.* Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. v. 66, n. 7, p. 850-855, 2012.

JABŁOŃSKA, Beata; MROWIEC, Sławomir. The Role of Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2547, 2020.

KONDRUP, J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 4, p. 415–421, 2003.

LI, Xiao-Kun; ZHOU, Hai; XU, Yang; *et al.* Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, v. 30, n. 6, p. 854–862, 2020.

LI, Xiao-Kun; CONG, Zhuang-Zhuang; WU, Wen-Jie; XU, Yang; ZHOU, Hai; WANG, Gao-Ming; QIANG, Yong; LUO, Li-Guo; SHEN, Yi. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled trial. **Annals Of Palliative Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 1351-1361, fev. 2021. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-1399>

LING, Yang; CHEN, Jia; TAO, Min; *et al.* A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Journal of Thoracic Disease**, v. 4, n. 1, p. 58–62, 2012.

LJUNGQVIST, Olle; SCOTT, Michael; FEARON, Kenneth C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. **JAMA Surgery**, v. 152, n. 3, p. 292, 2017.

LOBO, Dileep N.; GIANOTTI, Luca; ADIAMAHA, Alfred; *et al.* Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 11, p. 3211–3227, 2020.

LOPES, Márcia Marília Gomes Dantas et al. Evolução dietoterápica no pós-operatório de cirurgias gastrointestinais. Porto Alegre: Simplíssimo Livros, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/344155630_Evolucao_dietoterapica_no_pos-operatorio_de_cirurgias_gastrointestinais. Acesso em: 02 jun. 2023

MARANO, L; PORFIDIA, R; PEZZELLA, M; *et al.* Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study. **Annals of surgical oncology**, v. 20, n. 12, p. 3912–8, 2013.

MARCOS, Ascensión. Inmunonutrición: metodología y aplicaciones. **NUTRICION HOSPITALARIA**, n. 3, p. 145–154, 2015.

MARIETTE, C. Immunonutrition. **Journal of Visceral Surgery**, v. 152, p. S14–S17, 2015.

MARIK, Paul E.; ZALOGA, Gary P. Immunonutrition in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review and Analysis of the Literature. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 34, n. 4, p. 378–386, 2010.

MINGLIANG, Wang; ZHANGYAN, Ke; FANGFANG, Fan; *et al.* Perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy: the first

meta-analysis of randomized clinical trials. **Diseases of the Esophagus**, v. 33, n. 4, p. do111, 2020.

MUDGE, LA; WATSON, DI; SMITHERS, BM; *et al.* Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. **The British journal of surgery**, v. 105, n. 10, p. 1262–1272, 2018.

MUELLER, Charles; COMPHER, Charlene; ELLEN, Druyan Mary; *et al.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 16–24, 2011.

MUNN, Zachary; PETERS, Micah D. J.; STERN, Cindy; *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 1, p. 143, 2018.

NIU, Jin-Wei; ZHOU, Lei; LIU, Zhi-Ze; *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Perioperative Immunonutrition in Gastrointestinal Cancer Patients. **Nutrition and Cancer**, v. 73, n. 2, p. 252–261, 2021.

NUNAN, D; HENEGHAN, C. Catalogue of Bias Collaboration. Lack of blinding. In: **Catalogue Of Bias 2018**. Disponível em: catalogueofbiases.org/biases/lackofblinding. Acesso em: 13.11.2023.

OKAMOTO, Yoshiki; OKANO, Keiichi; IZUISHI, Kunihiko; USUKI, Hisashi; WAKABAYASHI, Hisao; SUZUKI, Yasuyuki. Attenuation of the Systemic Inflammatory Response and Infectious Complications After Gastrectomy with Preoperative Oral Arginine and ω -3 Fatty Acids Supplemented Immunonutrition. **World Journal Of Surgery**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 1815-1821, 23 jul. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

PROBST, P; OHMANN, S; KLAIBER, U; *et al.* Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. **British Journal of Surgery**, v. 104, n. 12, p. 1594–1608, 2017.

REIS, Audrey Machado Dos; KABKE, Geórgia Brum; FRUCHTENICHT, Ana Valéria Gonçalves; *et al.* COST-EFFECTIVENESS OF PERIOPERATIVE IMMUNONUTRITION IN GASTROINTESTINAL ONCOLOGIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 29, n. 2, p. 121–125, 2016.

ROMEO, J.; PÉREZ DE HEREDIA, F.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; *et al.* Food Supplements and Immune Function in Humans. In: **Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases**. [s.l.]: Elsevier, 2013, p. 145–156. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971562000090>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

SANTIAGO JUNIOR, Joel Ferreira; LEMOS, Cleidiel Aparecido Araújo; BATISTA, Victor Eduardo de Souza; PERALTA-MAMANI, Mariela; SILVA, Bruna Machado da; HONÓRIO, Heitor Marques. Tipos de vieses em ensaios clínicos randomizados (ECR). In: CANTO, Graziela de Luca; STEFANI, Cristine Miron; MASSIGNAN, Carla (org.). **Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático**. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 2. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-2-tipos-de-vieses-em-ensaios-clinicos-randomizados-ecr/>. Acesso em: 22 11. 2023.

SAVOVIĆ, Jelena; AKL, Elie A.; HRÓBJARTSSON, Asbjørn. Financial conflicts of interest in clinical research. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 10, p. 1767–1769, 2018.

SENKAL, M; ZUMTOBEL, V; BAUER, KH; *et al.* Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, v. 134, n. 12, p. 1309–16, 1999.

SENKAL, Metin; BONAVINA, Luigi; REITH, Bernd; *et al.* Perioperative peripheral parenteral nutrition to support major gastrointestinal surgery: Expert opinion on treating the right patients at the right time. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 43, p. 16–24, 2021.

SEO, Jeong-Meen; JOSHI, Rajeev; CHAUDHARY, Adarsh; *et al.* A multinational observational study of clinical nutrition practice in patients undergoing major gastrointestinal surgery: The Nutrition Insights Day. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 41, p. 254–260, 2021.

SERHAN, Charles N.; CHIANG, Nan; VAN DYKE, Thomas E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 5, p. 349–361, 2008.

SHIRAKAWA, Hirofumi; KINOSHITA, Taira; GOTOHDA, Naoto; *et al.* Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, v. 19, n. 3, p. 249–258, 2012.

SILVESTRI, S.; FRANCELLO, A.; DEIRO, G.; *et al.* Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **International Journal of Surgery**, v. 31, p. 93–99, 2016.

SOETERS, Maarten R.; SOETERS, Peter B.; SCHOONEMAN, Marieke G.; *et al.* Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 303, n. 12, p. E1397–E1407, 2012.

SONG, Guo-Min; TIAN, Xu; LIANG, Hui; *et al.* Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Medicine**, v. 94, n. 31, p. e1311, 2015.

STABLEFORTH, W.D.; THOMAS, S.; LEWIS, S.J. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 2, p. 103–110, 2009.

STERNE, Jonathan A C; SAVOVIĆ, Jelena; PAGE, Matthew J; *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, p. 14898, 2019.

STRATTON, Rebecca J.; ELIA, Marinos. Who benefits from nutritional support: what is the evidence?: **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 353–358, 2007.

TRICCO, Andrea C.; LILLIE, Erin; ZARIN, Wasifa; *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018.

WEIMANN, Arved; BRAGA, Marco; CARLI, Franco; *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 3, p. 623–650, 2017.

WEIMANN, Arved; BRAGA, Marco; CARLI, Franco; *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 7, p. 4745–4761, 2021.

XU, Jianmin; ZHONG, Yunshi; JING, Dayong; WU, Zhaohan. Preoperative Enteral Immunonutrition Improves Postoperative Outcome in Patients with Gastrointestinal Cancer. **World Journal Of Surgery**, [S.L.], v. 30, n. 7, p. 1284-1289, 21 jun. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-0756-8>

YEH, Chiu-Li; YEH, Sung-Ling; LIN, Ming-Tsan; *et al.* Effects of arginine-enriched total parenteral nutrition on inflammatory-related mediator and T-cell population in septic rats. **Nutrition**, v. 18, n. 7–8, p. 631–635, 2002.

YEH, D. Dante; FUENTES, Eva; QURAIISHI, Sadeq A.; *et al.* Adequate Nutrition May Get You Home: Effect of Caloric/Protein Deficits on the Discharge Destination of Critically Ill Surgical Patients. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 37–44, 2016.

YILDIZ, SY; YAZICIOĞLU, MB; TIRYAKI, Ç; *et al.* The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. **Turkish journal of medical sciences**, v. 46, n. 2, p. 393–400, 2016.

ZHUO, Ze-Guo; LUO, Jun; SONG, Han Yu Deng Tie Niu; *et al.* Is immunonutrition superior to standard enteral nutrition in reducing postoperative complications in patients undergoing esophagectomy? A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 26, n. 1, p. 204–210, 2021.