

NTRR – N°01/2025/NATS/HE-UFPeI

Uso da terapia nutricional imunomoduladora como alternativa à terapia nutricional padrão em pacientes desnutridos submetidos a cirurgias oncológicas gastrointestinais eletivas

Autores:

Cibele Veleda

Gabriela Klein Couto

Juliano Bouffleur Farinha

Lauren Sallaberry Stefanello

Mariléia Stübe

Priscila Weber

Sumário

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVO	3
3 MÉTODOS	3
3.1 Pergunta PICO ou problema de pesquisa	4
3.2 Critérios de inclusão	4
3.3 Critérios de exclusão	4
3.4 Método de busca de evidências	4
3.5 Seleção de estudos	5
3.6 Fluxograma da estratégia de busca	6
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
5 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	16
6 CONCLUSÃO	17
7 DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	18
8 REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2022), a neoplasia maligna é considerada um problema de saúde pública, estando associada ao aumento da taxa de mortalidade geral da população. Para o período de 2023 a 2025, são estimados 704 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo mais recorrentes nas regiões sul e sudeste. O tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não melanoma (31,3%), seguido pelos de mama feminino (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (INCA, 2022). O aumento expressivo na incidência e na taxa de mortalidade do câncer se deve ao envelhecimento, a mudanças comportamentais e ambientais, bem como ao aumento da poluição e piores hábitos alimentares.

Por ser uma doença complexa, o tratamento do câncer deve ter uma abordagem holística e multiprofissional. Com o objetivo de cura ou melhora da qualidade de vida dos pacientes, existem diversas modalidades terapêuticas disponíveis, como a quimioterapia, radioterapia, terapia alvo, imunoterapia, hormônio terapia, transplante de medula ou cirurgias, podendo optar-se por uma combinação entre elas conforme a necessidade do paciente (INCA, 2022; SOUZA *et al.*, 2017).

Durante o período de tratamento do câncer, a redução da ingestão de macro e micronutrientes, e a consequente desnutrição proteico-energética, geram um impacto negativo na recuperação pós-cirúrgica, podendo levar em alguns casos, ao óbito. A desnutrição e as desordens metabólicas, muitas vezes presentes em pacientes com câncer, podem impactar negativamente o tratamento da doença (cirurgia, radioterapia e terapias farmacológicas) e a qualidade de vida do paciente (HORIE *et al.*, 2019).

Sabe-se que a intervenção cirúrgica causa diversas modificações fisiológicas e metabólicas, ocasionando ou podendo gerar lesões teciduais, distúrbios hemodinâmicos e isquemia. A intensidade da resposta imunológica, por sua vez, é diretamente proporcional a gravidade da cirurgia, ao surgimento de complicações e aos fatores envolvidos no diagnóstico e tratamento. Nesse sentido, ao considerar a terapia cirúrgica, deve-se atentar para a avaliação nutricional prévia do paciente e a necessidade de implementação de terapia nutricional imunomoduladora, a qual visa auxiliar na resposta imunológica, diminuindo assim, a ocorrência de complicações pós-operatórias (AZEVEDO *et al.*, 2023).

A Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN) recomenda, dentro das ações de combate à desnutrição causada pelo câncer, a oferta de dietas imunomoduladoras,

com o objetivo de reduzir complicações infecciosas em pacientes com indicação cirúrgica (ARENDS *et al.*, 2017). Em geral, pacientes desnutridos com câncer ou em risco nutricional parecem ter melhores benefícios com a imunonutrição perioperatória. Benefícios esses relacionados ao menor tempo de internação hospitalar, menor incidência de deiscências de anastomoses e menos complicações infecciosas em relação aos pacientes bem nutridos (BRAGA *et al.*, 2002). Além disso, estudos de custo-efetividade relacionados as fórmulas imunomoduladoras nessa população têm demonstrado redução nos custos do tratamento de complicações infecciosas e no custo global do paciente submetidos ao tratamento cirúrgico (BRAGA e GIANOTTI, 2005; CHEVROU-SÉVERAC *et al.*, 2014).

A partir do I Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica, da Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica (2021), orienta-se que a fórmula hiper proteica e imunomoduladora deve ser oferecida, por via oral ou enteral, para o paciente em risco nutricional ou desnutrido, submetido a cirurgias de médio e grande portes. No que se refere aos pacientes desnutridos ou submetidos a cirurgias altas ou de cabeça e pescoço, essa fórmula deve ser continuada no pós-operatório, também por cinco a sete dias. Para os pacientes oncológicos que não estão internados e estão em tratamento ambulatorial, a dieta imunomoduladora deve ser prescrita também por um período mínimo de cinco a sete dias antes da operação (SBNO, 2021).

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil, e seu tratamento exige uma abordagem integrada que inclua o cuidado nutricional. A desnutrição, comumente observada em pacientes oncológicos, pode comprometer a resposta ao tratamento cirúrgico e aumentar o risco de complicações pós-operatórias. Portanto, é essencial estabelecer o protocolo nutricional mais adequado, levando em consideração não apenas a busca pela cura, mas também o bem-estar do paciente, com o objetivo de promover uma recuperação mais rápida, prevenir complicações e melhorar sua qualidade de vida a longo prazo.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da terapia imunomoduladora comparada à terapia nutricional padrão em pacientes adultos desnutridos submetidos a cirurgias oncológicas gastrointestinais eletivas.

3 MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão rápida de evidências científicas para a tomada de decisão em saúde, sendo baseada em um *overview* de revisões sistemáticas com metanálise.

3.1 Pergunta PICO ou problema de pesquisa

A terapia nutricional imunomoduladora para pacientes adultos desnutridos submetidos a cirurgias oncológicas gastrointestinais eletivas é mais eficaz quando comparada à terapia nutricional padrão?

P: Pacientes adultos desnutridos submetidos a cirurgia oncológica gastrointestinal eletiva de grande porte.

I: Terapia imunomoduladora.

C: Terapia nutricional padrão.

O: Mortalidade, infecção geral e do sítio cirúrgico, tempo de internação.

S: Revisão sistemática com metanálise.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas com metanálise publicadas nos últimos 10 anos (2014-2024) que avaliaram o uso combinado de pelo menos dois dos seguintes componentes: arginina, ômega 3, nucleotídeos e glutamina (imunonutrição – IMN).

3.3 Critérios de exclusão

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: (1) revisões sistemáticas (RS) com metanálise que não envolveram somente pacientes oncológicos; (2) RS com metanálise que investigaram o efeito da IMN em pacientes submetidos a sessões de quimioterapia e/ou radioterapia e não à cirurgia oncológica; (3) RS que não analisaram o efeito isolado da IMN administrada via oral e/ou enteral ao incluir a via parenteral nas mesmas metanálises; (4) RS com metanálise que avaliaram o uso de apenas um dos seguintes componentes: arginina, ômega-3, nucleotídeos (RNA) e glutamina; (5) RS sem a análise estatística (metanálise) dos desfechos.

3.4 Método de busca de evidências

As buscas por referências bibliográficas sobre o tema de pesquisa foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acesso via PubMed), Cochrane e Embase. As buscas

foram realizadas no dia 06 de setembro de 2024, sendo posteriormente atualizada, sem novas publicações disponíveis. Os descritores utilizados foram: cirurgia de câncer, imunonutrição e câncer, imunonutrição, arginina, ômega-3, nucleotídeos, oral, enteral e revisão sistemática, os quais foram combinados nas bases de dados conforme estratégia de busca descrita no Quadro 1.

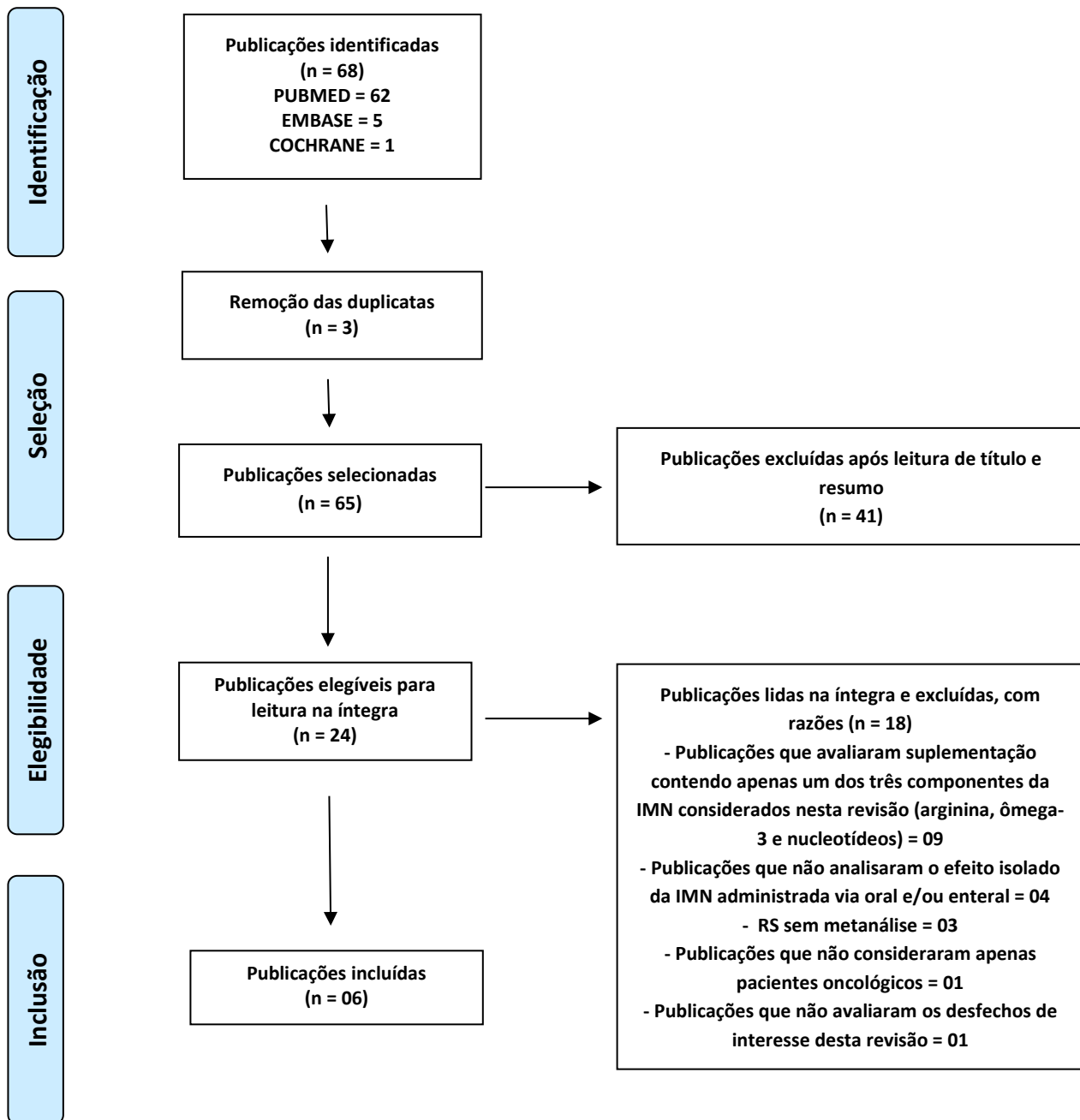
Quadro 1. Estratégia de busca utilizada nas diferentes bases de dados.

BASE	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed	(enteral [All Fields] OR oral [All Fields] AND immunonutrition [All Fields] AND systematic[sb])
Cochrane	(immunonutrition and cancer)
Embase	('immunonutrition'/exp OR 'immunonutrition') AND ('arginine'/exp OR 'arginine') AND ('omega-3'/exp OR 'omega-3') AND ('nucleotides'/exp OR 'nucleotides') AND ('cancer surgery'/exp OR 'cancer surgery') AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review')

3.5 Seleção de estudos

Foram recuperadas 68 referências nas bases de dados pesquisadas. Após a exclusão das duplicatas, restaram 65 referências para a etapa da leitura de títulos e resumos, sendo posteriormente, eliminadas aquelas que não apresentavam relação com o tema proposto. Para a leitura na íntegra, foram selecionadas 24 revisões sistemáticas, das quais dezoito foram excluídas conforme descrito abaixo, resultando assim em seis publicações analisadas com mais profundidade.

3.6 Fluxograma da estratégia de busca



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 2. Resumo analítico das revisões sistemáticas incluídas.

Identificação	Métodos				Desfechos		
	Autor e ano	Localização do câncer	Comparadores e via de administração	Momento e período	Delimitação dos estudos	Tempo de internação	Sobrevida
Song et al. (2015)	Pacientes submetidos a cirurgia de câncer gastrointestinal (pâncreas, estômago, colorretal, esôfago, fígado e reto)	IMN: arginina, ômega-3, RNA	Pré-operatório: 3 a 7 dias ou Pós-operatório: 7 a 15 dias ou Perioperatório: 5 a 21 dias	ECR	IMN ↓ dias IMN Pós-operatória (MD -2,38; IC 95% 3,44; -1,31)	Não avaliada	IMN ↓ complicações infecciosas IMN Pré-operatória (RR 0,58; IC 95% 0,43; 0,78)
		CON: nutrição padrão					IMN ↓ complicações infecciosas IMN Perioperatória (RR 0,46; IC 95% 0,34; 0,62)
		VIA: enteral e oral					IMN ↓ complicações infecciosas IMN Pós-operatória (RR 0,63; IC 95% 0,52; 0,76)
Wong et al. (2016)	Pacientes submetidos a cirurgia do trato gastrointestinal (gastrectomia, esofagectomia, pancreatocomia)	IMN: arginina, ômega-3	Pré-operatório: 5 a 26 dias ou Pós-operatório: 4 a 14 dias	ECR	IMN pós-operatório ↓ (MD -2,92 dias; IC 95% -3,89; -1,95)	= taxa de mortalidade entre os grupos	IMN ↓ risco para infecção de sítio cirúrgico (RR 0,69; IC 95% 0,50; 0,94)
		CON: nutrição padrão					IMN ↓ complicações de infecção de sítio cirúrgico (RR 0,59; IC 95% 0,40; 0,88)
		VIA: oral e enteral					= entre os grupos para outras morbidades pós-cirúrgicas
Song et al. (2017)	Pacientes submetidos a gastrectomia.	IMN: (4 combinações de NP+ pelos menos dois dos componentes arginina, nucleotídeos, ácidos graxos, glutamina).	Pré-operatório: 5 a 7 dias ou Pós-operatório: 7 a 8 dias	ECR	IMN ↓ (MD -0,42 dias; IC 95% -0,74; -0,10)	Não avaliada	IMN ↓ complicações infecciosas RR 0,56; IC 95% 0,36; 0,86)
		CON: Nutrição padrão					
		Via: enteral e oral					
Adiamah et al. (2019)	Pacientes submetidos à cirurgia de câncer de estômago, intestino, colorretal, esôfago, fígado, pâncreas	IMN: arginina, ômega-3 e RNA	Pré-operatório: 3 a 8 dias	ECR	IMN ↓ 1,57 dias (MD -1,57; IC 95% 2,48; -0,66)	= mortalidade em até 30 dias entre os grupos	IMN ↓ chance de ocorrência de infecção (OR 0,49; IC 95% 0,28; 0,85)
		CON: nutrição padrão ou nutrição isonitrogenada e isocalórica					IMN ↓ complicações infecciosas (OR 0,52; IC 95% 0,38; 0,71)
		VIA: oral e enteral					= complicações não infecciosas entre os grupos
Buzquurz et al. (2020)	Pacientes submetidos à cirurgia de câncer de cabeça, pescoço, estômago, intestino, cólon/reto, esôfago, fígado, bexiga, pâncreas	IMN: arginina, glutamina, ômega-3, RNA	Pré-operatório: 5 a 14 dias Pós-operatório: 3 a 8 dias; Perioperatório 10 a 21 dias	ECR	Não avaliado	= mortalidade em até 30 dias entre os grupos	IMN ↓ infecções no sítio cirúrgico (OR 0,65; IC 95% 0,50; 0,85)
		CON: nutrição placebo isocalórica e/ou nutrição padrão					IMN ↓ infecções gerais (OR 0,58; IC 95% 0,48; 0,70)
		VIA: oral					IMN perioperatória ↓ infecções de sítio cirúrgico vs. IMN pré-operatória
Shen et al. (2022)	Pacientes submetidos a cirurgia de câncer gastrointestinal (estômago, colorretal, esôfago, periampular e pâncreas)	IMN: arginina, ômega-3, RNA	Pré-operatório: 3 a 7 dias ou Pós-operatório: 7 a 15 dias ou Perioperatório: 5 a 21 dias	ECR	IMN ↓ 2,03 (RR -2,03; IC 95% -2,97; -1,10)	= taxa de mortalidade entre os grupos	IMN ↓ complicações gerais (RR 0,79; IC 95% 0,70; 0,88)
		CON: dieta padrão com ou sem suplemento					IMN ↓ mortalidade (RR 0,26; IC 95% 0,09; 0,78) em desnutridos
		VIA: enteral					IMN ↓ complicações infecciosas (infecção do sítio cirúrgico, abscesso abdominal, vazamento anastomótico, bacteremia, duração da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e duração da antibioticoterapia) (RR 0,66; IC 95% 0,55; 0,78)

CON: grupo controle. MD: *mean difference* - diferença média. ECR: ensaios clínicos randomizados. IMN: imunonutrição. ITU: infecção do trato urinário. RNA: ácido ribonucleico. OR: *odds ratio* – razão de chances. RR: risco relativo.

O quadro 2 apresenta um resumo analítico dos estudos incluídos. A partir da sumarização dos resultados, observa-se uma variabilidade especialmente em relação ao sítio do câncer do trato gastrointestinal (TGI) abordado, as vias (oral e enteral) e o regime (pré, peri e pós-operatório) de administração da imunonutrição, bem com sua composição e posologia. Por outro lado, os estudos foram muito semelhantes quanto a escolha dos desfechos primários e secundários, os quais envolveram especialmente a ocorrência de complicações infecciosas gerais e de sítio cirúrgico, tempo de internação hospitalar pós-operatória e taxa de mortalidade.

Song *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar os efeitos da imunonutrição enteral (INE), comparada à nutrição enteral padrão (NEP), em pacientes submetidos a cirurgia para câncer gastrointestinal. O diferencial deste estudo baseou-se na comparação de diferentes regimes de administração da INE: (1) INE pré-operatória (antes), (2) INE pós-operatória (após), e (3) INE perioperatória (antes e depois da cirurgia). Os desfechos primários avaliados foram as taxas de complicações infecciosas e não infecciosas pós-operatórias. Como desfecho secundário, foi considerada a duração da hospitalização pós-operatória. Na metanálise, foram incluídos 27 ensaios clínicos randomizados (ECRs) compreendendo 2.200 pacientes.

Em relação as complicações infecciosas pós-operatórias, os três regimes de administração da INE foram protetivos e superiores quando comparados com a NEP. No entanto, a INE perioperatória foi considerada ideal, estando associada a uma redução de risco significativa de 54% (RR=0,46; 95% IC: 0,34;0,62) e 35% (RR=0,65; 95% IC: 0,44;0,95) na ocorrência de complicações pós-operatórias infecciosas e não infecciosas, respectivamente (SONG *et al.*, 2015). Além disso, o grupo que recebeu a INE perioperatória apresentou uma redução média de 2,64 dias (95% IC: -3,28;-1,99) de internação hospitalar pós-operatória. Os participantes que receberam INE pré-operatória obtiveram um risco reduzido de infecção de 42% (RR=0,58; 95% IC: 0,43;0,78). Para os pacientes oncológicos que usaram a INE no pós-operatório, os resultados também foram satisfatórios, sendo observada uma redução do risco de infecção em 37% (RR=0,63; 95% IC: 0,52;0,76) e redução do período de internação hospitalar em 2,38 dias (95% IC: -3,44;-1,31) (SONG *et al.*, 2015).

Os achados de Song *et al.* (2015) apoiam a utilização da INE como uma estratégia nutricional superior para essa população, ressaltando seu potencial para melhorar os resultados clínicos e diminuir as complicações relacionadas aos procedimentos cirúrgicos. Os autores utilizaram a ferramenta de avaliação da colaboração Cochrane para analisar criticamente a presença de viés dos estudos originais incluídos. A maior parte foi classificada com baixo risco

de viés, o que reforça a credibilidade dos resultados encontrados, sendo observada uma maior proporção de risco incerto para os critérios de randomização, ocultação da alocação e cegamento dos participantes e avaliadores (SONG *et al.*, 2015).

O estudo de Wong *et al.* (2016) abrangeu um total de 19 ECRs e contou com 2.016 pacientes, dos quais 1.017 receberam INE e 999 receberam NEP. O trabalho incluiu pacientes submetidos à cirurgia eletiva para cânceres do TGI superior, mais especificamente câncer de esôfago, estômago e pâncreas. Os objetivos do estudo foram analisar o efeito da INE nas taxas de infecção do sítio cirúrgico e na duração da internação hospitalar (desfechos primários), bem como na ocorrência de outras morbidades pós-operatórias como vazamento anastomótico, infecções pulmonares e taxa de mortalidade geral (desfechos secundários). Além disso, os autores investigaram o efeito da INE em subgrupos de pacientes, como aqueles que receberam INE no pré-operatório ou no pós-operatório, para determinar possíveis variações nos resultados com base nesses fatores (WONG *et al.*, 2016).

O risco para infecção de sítio cirúrgico foi significativamente reduzido em 31% no grupo que recebeu INE comparativamente ao grupo de NEP (RR=0,69; 95% IC: 0,50;0,94). A partir da análise de sensibilidade, quando foram excluídos os estudos de menor qualidade, foi observada uma redução ainda maior desse risco, cerca de 35% (RR=0,65; 95% IC: 0,44;0,97). Para o mesmo desfecho, a análise de subgrupos não evidenciou diferença entre aqueles que receberam administração de INE pré-operatória e o subgrupo de NEP. Curiosamente, foi observada uma redução de 41% no risco de infecção do sítio cirúrgico (RR=0,59; 95% IC: 0,40;0,88) com a INE pós-operatória. Os autores ainda identificaram uma redução média no tempo de internação hospitalar de 2,51 dias (95% IC: -3,47;-1,55) para aqueles que receberam a INE quando comparados ao grupo de NEP. O resultado foi consistente quando realizada a análise dos subgrupos, pois aqueles que receberam a INE apenas no período pós-operatório apresentaram uma redução média no período de internação de 2,92 dias (IC 95% IC: -3,89;-1,95). Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos em relação a outras morbidades pós-operatórias de interesse (vazamento anastomótico e infecção pulmonar) e quanto a taxa de mortalidade geral destes pacientes (WONG *et al.*, 2016).

Wong *et al.* (2016) utilizaram a ferramenta *Jadad* para avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos, composta por uma pontuação que varia de 0 a 5, na qual estudos com 3 ou mais pontos são considerados de alta qualidade. Na revisão sistemática com metanálise, 10 dos 19 estudos originais incluídos apresentaram alta qualidade. O risco de viés foi analisado por meio de ferramenta da Cochrane. O único critério avaliado com “baixo risco” foi o relacionado ao processo de randomização. Viés de seleção por falta de ocultação da

alocação dos participantes, viés de atrito, viés de relato e outras fontes foram classificados com “alto risco”. Em relação ao cegamento dos participantes e avaliadores dos desfechos, os autores concluíram como “risco de viés incerto”, possivelmente pela informação incompleta dos estudos em relação a esses quesitos. De maneira geral, os autores concluíram que a INE reduz as taxas de infecção do sítio cirúrgico e diminui o tempo de internação, enquanto as taxas de mortalidade não foram impactadas. Objetivamente, sugere-se que a INE seja administrada de forma rotineira, especialmente no período pós-operatório de cirurgias eletivas do TGI (WONG *et al.*, 2016).

A metanálise de Song *et al.* (2017) não avaliou o momento de administração da INE, mas investigou a eficácia comparativa de diferentes fórmulas de INE. As fórmulas foram compostas de: (1) combinação de arginina (Arg) e ácido ribonucleico (RNA); (2) combinação de Arg, RNA e ácidos graxos ômega-3 (ω -3-FAs); (3) combinação de Arg e glutamina (Gln); e (4) combinação de Arg, Gln e ω -3-FAs. Todas as fórmulas de INE foram comparadas diretamente (metanálise pareada) com a NEP e, posteriormente, comparadas entre si por meio de metanálise em rede. O estudo incluiu 11 ECRs e um total de 840 pacientes diagnosticados com câncer gástrico, que é um dos tipos mais comuns de câncer do trato digestivo. Foram considerados como desfechos primários as complicações infecciosas e não infecciosas, enquanto o desfecho secundário consistiu no tempo de internação hospitalar.

A metanálise pareada indicou que as combinações Arg+RNA+ ω -3-FAs (RR=0,37; 95% IC: 0,22;0,63; DM -0,42, 95% IC: -0,75;-0,07) e Arg+Gln+ ω -3-FAs (RR=0,22; 95% IC: 0,05;0,94; DM -0,69, 95% IC: -1,22;1,07) reduziram o risco de complicações infecciosas em 63% e 78%, respectivamente, bem como o tempo médio de internação hospitalar. A metanálise em rede confirmou o potencial do complexo Arg+RNA+ ω -3-FAs na redução da chance de complicação infecciosa pós-cirúrgica (OR=0,27, 95% ICr: 0,12;0,49) e no tempo de internação hospitalar (DMP -0,63, Cr195% -1,07;-0,13). Pacientes que receberam o composto Arg+Gln+ ω -3-FAs também apresentaram 78% menos chance de apresentar complicações infecciosas (OR=0,22; 95% ICr: 0,02;0,84) (SONG *et al.*, 2017).

Song *et al.* (2017) utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane, enquanto a certeza da evidência foi avaliada utilizando-se a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). De modo geral, os achados sugeriram que, embora algumas evidências fossem de qualidade moderada, restavam preocupações em relação aos vieses, especialmente o de seleção, que poderiam afetar a confiabilidade dos resultados. A revisão sistemática com metanálise concluiu que a INE reduz significativamente o risco de complicações e o tempo de internação hospitalar em pacientes

submetidos a cirurgias para malignidades gástricas. Especificamente, a análise identificou dois regimes ideais: Arg+Gln+ ω -3-FAs e Arg+RNA+ ω -3-FAs, os quais estiveram associados à redução de complicações infecciosas e do tempo de internação hospitalar (SONG *et al.*, 2017).

A metanálise realizada por Adiamah *et al.* (2019) incluiu 16 estudos, totalizando 1.387 pacientes divididos em dois grupos: 715 no grupo IMN e 672 no grupo NEP, esta segunda caracterizada pela nutrição isonitrogênica e isocalórica ou pela ausência de qualquer tipo de suplementação. A IMN incluiu todos os tipos e combinações de Arg, Gln, ω -3-FAs e nucleotídeos, fornecidos como parte da suplementação oral ou nutrição enteral. Os estudos originais abordaram diferentes tipos de câncer gastrointestinal, incluindo câncer colorretal, gástrico, pancreático, esofágico e hepático. Além disso, a revisão incluiu pacientes com diferentes estados nutricionais, como desnutridos e bem-nutridos, refletindo uma diversidade na população estudada. O objetivo primário do estudo foi avaliar as complicações infecciosas pós-operatórias, e os objetivos secundários incluíram a duração da internação hospitalar, complicações não infecciosas e a mortalidade até 30 dias após a cirurgia (ADIAMAH *et al.*, 2019).

Os principais achados da revisão sistemática mostraram que a chance de desenvolver complicações infecciosas pós-cirúrgicas foi significativamente reduzida em 48% nos pacientes que receberam IMN pré-operatória (OR agrupado = 0,52; 95% IC: 0,38;0,71). Ressalta-se que foi observada uma redução de 51% na chance de ocorrência de infecção quando comparado ao grupo controle que recebeu nutrição isonitrogênica e isocalórica (OR=0,49 95% IC: 0,28;0,85). Nos estudos em que o grupo controle considerado foi o dos participantes que não receberam nenhum suplemento, a OR foi de 0,52 (95% IC: 0,35–0,78). Além disso, a IMN reduziu significativamente o tempo de internação hospitalar em 1,57 dias (95% IC: -2,48; -0,66), o que pode estar relacionado à diminuição das complicações infecciosas. Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a complicações não infecciosas (OR=0,98; 95% IC: 0,73;1,33) ou a mortalidade (OR=0,55; 95% IC: 0,18;1,68) (ADIAMAH *et al.*, 2019).

Os resultados de Adiamah *et al.* (2019) apresentaram variabilidade em relação ao risco viés em diferentes domínios segundo ferramenta da Cochrane. De forma geral, a grande maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés quanto à randomização, cegamento no processo de avaliação dos resultados e abordagem de dados faltantes. O risco de viés para relato seletivo e ocultação da alocação foi incerto, uma vez que nem todos os estudos forneceram protocolos completos ou resultados pré-registrados, bem como detalhamento claro do processo de ocultação de alocação, respectivamente. A maioria dos estudos apresentou alto risco de viés no

domínio de cegamento dos participantes, muitas vezes inviável em intervenções nutricionais. Os autores enfatizaram a importância de considerar esses vieses ao interpretar os resultados da metanálise. De maneira geral, embora alguns estudos tenham se concentrado em pacientes desnutridos, a revisão abrangeu uma variedade de estados nutricionais, o que invariavelmente pode ter impactado os resultados. Os autores especulam que a administração de IMN oral em pacientes desnutridos poderia ter resultado em uma maior magnitude de efeito nos desfechos avaliados (ADIAMAH *et al.*, 2019).

Com o objetivo de avaliar o efeito da INE e da IMN oral em desfechos clínicos pós-operatórios em pacientes oncológicos, a metanálise de Buzquur *et al.* (2020) reuniu 22 ECRs, envolvendo um total de 2.159 participantes. O estudo estabeleceu como desfecho primário a ocorrência de complicações infecciosas gerais e como desfechos secundários a infecção do sítio cirúrgico e a taxa de mortalidade em 30 dias. A IMN foi definida como a presença de pelo menos dois dos seguintes componentes na formulação nutricional: Arg, Gln, ω -3-FAs, e RNA. Foram incluídos estudos originais em que o grupo controle recebeu placebo ou NEP, abrangendo pacientes submetidos a ressecção curativa eletiva de câncer sólido de qualquer tipo envolvendo o TGI (BUZQUUR *et al.*, 2020).

Os resultados revelaram que a IMN oral pré-operatória e perioperatória reduziram significativamente as complicações infecciosas gerais e as infecções de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas. Em relação às complicações infecciosas gerais, a IMN promoveu uma diminuição do risco relativo em 42% (95% IC: 0,48;0,70) em comparação com o grupo controle, enquanto para as infecções de sítio cirúrgico a redução foi de 35% (95% IC: 0,50;0,85). Por outro lado, os autores não encontraram diferença significativa entre os grupos no desfecho de mortalidade em 30 dias (RR=0,69, 95% IC: 0,33;1,40) (BUZQUUR *et al.*, 2020).

A análise de subgrupos não revelou diferença significativa nas complicações infecciosas gerais entre pacientes que receberam IMN perioperatória ou pré-operatória ($p=0,070$). Por outro lado, considerando a infecção de sítio cirúrgico, a administração perioperatória esteve associada a melhores resultados (RR=0,46; 95% IC: 0,35;0,62) quando comparada a pré-operatória (RR=0,65; 95% IC: 0,51;0,82), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p<0,006$). Em relação aos diferentes estados nutricionais, não foram encontradas diferenças entre os grupos para ambos os desfechos, sugerindo que os efeitos da imunonutrição podem ser mais farmacológicos do que nutricionais (BUZQUUR *et al.*, 2020).

O risco de viés foi avaliado de forma independente por dois revisores através de ferramenta da Cochrane. Além disso, a qualidade da evidência foi determinada com base na

abordagem GRADE, que levou em consideração fatores como desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. O estudo apontou um alto risco de viés de desempenho devido à falta de cegamento de metade dos estudos incluídos. Os demais critérios foram considerados de risco incerto ou baixo risco. De modo geral, a qualidade da evidência foi considerada moderada para a redução das complicações infecciosas e baixa para infecção do sítio cirúrgico a mortalidade. Assim, os autores concluíram com grau moderado de evidência que a IMN oral ou enteral merece consideração como uma estratégia para reduzir complicações infecciosas gerais após cirurgia oncológica (BUZQUUR *et al.*, 2020).

A metanálise publicada recentemente por Shen *et al.* (2022) reuniu 35 estudos originais, totalizando 3.692 pacientes submetidos a cirurgia eletiva para câncer gastrointestinal. Embora o foco principal tenha sido o câncer gástrico, a população do estudo também incluiu pacientes com outros tipos de câncer gastrointestinal, como câncer colorretal, esofágico e periampular. Os pacientes foram divididos em grupos que receberam INE e grupos controle que receberam NEP ou nenhuma suplementação. A análise considerou diferentes períodos de intervenção, incluindo grupos pré-operatórios, pós-operatórios e perioperatórios. Os desfechos primários analisados foram complicações gerais e infecciosas. Já os desfechos secundários incluíram complicações infecciosas específicas, como infecções de sítio cirúrgico, abscessos abdominais, vazamento anastomótico e bacteremia, duração da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, da terapia antibiótica, e da internação hospitalar e mortalidade (SHEN *et al.*, 2022).

Os autores concluíram que a INE reduziu o risco de complicações gerais e infecciosas em 21% (RR=0,79; 95% IC: 0,70;0,88) e 34% (RR=0,66; 95% IC: 0,55;0,78), respectivamente. A revisão destacou os potenciais benefícios da INE em melhorar a função imunológica e modular a resposta inflamatória na população avaliada. Quando comparados ao grupo controle, os pacientes do grupo INE apresentaram uma redução significativa do risco de complicações infecciosas específicas, como infecções de sítio cirúrgico (RR=0,66; 95% IC: 0,53;0,83), abscessos abdominais (RR=0,60; 95% IC: 0,41;0,86), vazamento anastomótico (RR=0,65; 95% IC: 0,49;0,85) e bacteremia (RR=0,35; 95% IC: 0,19;0,64), bem como na duração da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (DM -0,35 dias, 95%IC: -0,48;-0,23), da terapia antibiótica (DM -2,50 dias, 95% IC: -3,11;-1,88) e da internação hospitalar (DM -2,03 dias, 95% IC: -2,97;-1,10). Não houve redução significativa em relação a mortalidade entre os grupos (RR=0,67; 95% IC: 0,40;1,11). Eles também não diferiram em relação ao risco de ocorrência de efeitos adversos, como inchaço, vômito e diarreia (SHEN *et al.*, 2022).

Ressalta-se que quando Shen *et al.* (2022) compilaram apenas resultados de pacientes desnutridos, presentes em 4 estudos, além da redução do risco de complicações gerais (RR=0,67; 95% IC: 0,54;0,84), complicações infecciosas (RR=0,71; 95% IC: 0,54;0,92), bacteremia (RR=0,28; 95% IC: 0,10;0,78) e do número de dias de internação (DM -2,62 dias, 95% IC: -4,04;-1,19), houve uma redução expressiva do risco de mortalidade em 74% (RR=0,26; 95% IC: 0,09;0,78). O estudo também realizou a comparação dos diferentes regimes de administração da INE. Comparativamente ao grupo controle, aqueles que receberam INE no pós-operatório apresentaram redução do risco de complicações gerais (RR=0,80; 95% IC: 0,66;0,96), de infecção do sítio cirúrgico (RR=0,61; 95% IC: 0,40;0,93), e de ocorrência de bacteremia (RR=0,43; 95% IC: 0,19;0,99). A administração da INE no período pré-operatório reduziu significativamente o risco de complicações infecciosas (RR=0,62; 95% IC: 0,48;0,81) e de vazamento anastomótico (RR=0,65; 95% IC: 0,42;0,99), bem como a duração média de uso de antibioticoterapia (DM -2,32 dias, 95% IC: -3,20;-1,44) e de internação hospitalar (DM -2,10 dias, 95% IC: -3,52;-0,58) (SHEN *et al.*, 2022).

Shen *et al.* (2022) observaram melhores resultados no grupo que recebeu a INE perioperatória. Comparativamente ao grupo controle, foi demonstrada uma redução significativa no risco de complicações gerais (RR=0,68; 95% IC: 0,54;0,84), infecciosas gerais (RR=0,54; 95% IC: 0,37;0,79) e de sítio cirúrgico (RR=0,47; 95% IC: 0,31; 0,71), menor risco de ocorrência de abscesso abdominal (RR=0,36; 95% IC: 0,14;0,90) vazamento anastomótico (RR=0,57; 95% IC: 0,37;0,90) e bacteremia (RR=0,24; 95% IC: 0,06; 0,96). Além disso, houve uma redução expressiva na média de dias de uso de antibioticoterapia (DM -2,80 dias, 95% IC: -3,79; -1,82) e de internação hospitalar (DM -2,38 dias, 95% IC: -3,20; -1,56).

A maioria dos estudos originais apresentou risco incerto na avaliação de viés de desempenho, referente ao cegamento dos participantes e dos avaliadores do desfecho. Todos os outros critérios foram avaliados com baixo risco de viés, o que corrobora com a robustez e confiabilidade dos resultados encontrados nesta metanálise. As evidências indicam que a INE reduz significativamente o risco de complicações gerais e infecciosas, a ocorrência de abscessos abdominais, vazamento anastomótico e bacteremia, diminui o tempo de uso de antibioticoterapia e de internação hospitalar, podendo ainda contribuir para a redução das taxas de mortalidade em pacientes desnutridos. Além disso, a administração perioperatória da INE é preferível pelo melhor desempenho nos desfechos avaliados (SHEN *et al.*, 2022).

De modo geral, os estudos acima apresentaram algumas limitações. A composição específica da NEP não está bem detalhada. No entanto, a literatura geralmente menciona que as fórmulas de nutrição enteral padrão são projetadas para fornecer uma mistura equilibrada de

macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) e micronutrientes (vitaminas e minerais) para atender às necessidades nutricionais dos pacientes.

Além disso, a definição e medida da desnutrição não foram padronizadas entre os estudos, o que pode ter dificultado uma avaliação mais precisa das características nutricionais dos participantes. As análises de subgrupos são cruciais para entender como diferentes perfis nutricionais podem influenciar os resultados de intervenções nutricionais em pacientes com câncer, e estas foram observadas apenas em dois estudos (BUZQUURZ *et al.* 2020; SHEN *et al.* 2022). No estudo de Shen *et al.* (2022), a desnutrição pré-operatória foi um fator significativo, sendo reportada em 20 dos 35 estudos analisados. A população do estudo permitiu uma análise mais abrangente dos efeitos da INE em diferentes perfis nutricionais. Pacientes desnutridos são conhecidos pelo risco aumentado de complicações pós-operatórias, e a pesquisa focou em como a INE poderia melhorar tal estado. Embora os benefícios tenham sido demonstrados em ambos os grupos, os resultados foram mais pronunciados em pacientes desnutridos, indicando que a nutrição INE pode ser particularmente benéfica para essa população vulnerável.

Por fim, o regime e dosagem da INE variou entre os estudos incluídos na análise. Em geral, a INE foi administrada tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório, com a quantidade e a composição variando conforme o protocolo de cada estudo. Apenas três trabalhos (SONG *et al.* 2015; WONG *et al.* 2016; BUZQUURZ *et al.* 2020) apresentaram análises de sensibilidade para verificação do melhor regime de administração, sendo a forma perioperatória referida com os melhores desfechos.

Em suma, o compilado de resultados das seis metanálises incluídas destaca a importância de integrar a INE e a IMN oral particularmente nos cuidados peri e pós-operatórios de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais com o intuito de otimizar a recuperação e os resultados do tratamento cirúrgico. A inclusão de um número significativo de ECRs sumarizados em metanálises, as quais passaram por rigorosos instrumentos avaliativos para detecção de potenciais riscos de viés e qualidade metodológica, permite uma avaliação mais robusta e confiável dos resultados, aumentando a validade das conclusões apontadas sobre as complicações pós-operatórias e outros desfechos clínicos relevantes.

Os resultados dos estudos aqui sumarizados corroboram com aqueles apontados pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) sobre nutrição em pacientes com câncer. As evidências foram avaliadas e integradas para desenvolver recomendações clínicas utilizando também a metodologia GRADE. Todas as recomendações

foram fundamentadas não apenas em evidências, mas também passaram por um processo de consenso, resultando em um determinado percentual de concordância. Segundo a ESPEN, em pacientes com câncer gastrointestinal submetidos a ressecção cirúrgica, dentro do contexto de cuidados perioperatórios tradicionais, recomenda-se o uso de IMN oral ou INE, que inclui: 1) arginina, um aminoácido que pode ajudar na recuperação e na função imunológica; 2) ω -3-FAs, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e potencial para melhorar a resposta imunológica; e 3) nucleotídeos, que são os blocos de construção do DNA e RNA, e podem ajudar na regeneração celular e na função imunológica. A força da recomendação é classificada como forte, o que indica que há um alto nível de confiança na eficácia dessa abordagem nutricional. O nível de evidência é considerado alto, o que significa que as recomendações são baseadas em estudos robustos e bem conduzidos. Além disso, há um forte consenso entre os especialistas sobre a validade dessa recomendação, que reforça sua importância na prática clínica para melhorar os resultados em pacientes em risco nutricional severo.

A "Diretriz de Terapia Nutricional no Paciente com Câncer" foi elaborada por um grupo de especialistas da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), em colaboração com outras instituições relevantes, como a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e o INCA. O documento foi desenvolvido com base em diretrizes internacionais e estudos relevantes, visando recomendações baseadas em evidências para a prática clínica. A diretriz menciona que não há evidências claras que sustentem o uso de imuno nutrientes em comparação com suplementos nutricionais padrão, exclusivamente no período pré-operatório. No entanto, alguns estudos e metanálises indicam benefícios da INE e da IMN oral no período perioperatório e no pós-operatório, como redução de complicações infecciosas e tempo de internação em pacientes submetidos a cirurgias gastrointestinais eletivas. Assim, com nível de evidência moderado, a diretriz recomenda para pacientes que estão desnutridos ou em risco de desnutrição e que serão submetidos a cirurgias de médio ou grande porte, a utilização de fórmulas hiper proteicas com imuno nutrientes (como Arg, ω -3-FAs e nucleotídeos). Essas fórmulas devem ser administradas por via oral ou enteral, na quantidade mínima de 500 mL/dia, iniciando-se 5 a 7 dias antes da cirurgia

5 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) para revisões sistemáticas (Quadro 3). A classificação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas é

obtida por meio da aplicação dos seguintes critérios: (1) Alta: se a revisão sistemática não apresentar nenhuma ou uma única resposta “NÃO” para um item considerado não crítico; (2) Moderada: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” em itens considerados não críticos; (3) Baixa: se a revisão sistemática apresentar, pelo menos, uma resposta “NÃO” em um item crítico, com ou sem resposta “NÃO” para itens considerados não críticos; (4) Criticamente baixa: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta “NÃO” para itens considerados críticos, com ou sem respostas “NÃO” para itens não críticos.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência segundo a ferramenta AMSTAR-2.

Estudo (RS)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade
Song <i>et al.</i> 2015	S	PS	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	Moderada
Wong <i>et al.</i> 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	Moderada
Song <i>et al.</i> 2017	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderada
Adiamah <i>et al.</i> 2019	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	Moderada
Buzquurz <i>et al.</i> 2020	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	N	Moderada
Shen <i>et al.</i> 2022	S	PS	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	PS	S	N	Moderada

1	As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho)?
2*	O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?
3	Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos?
4*	Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura?
5	Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?
6	Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata?
7*	Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão?
8	Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado?
9*	Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?
10	Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?
11*	Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos?
12	Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?
13*	Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?
14	Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?
15*	Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?
16	Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?

Legenda: N: não; S: sim; PS: possivelmente sim; *: itens críticos.

6 CONCLUSÃO

As evidências das Metanálises selecionadas sugerem, com moderada certeza da evidência, a INE como terapia nutricional superior à NEP no tratamento de pacientes adultos submetidos a cirurgias oncológicas gastrointestinais eletivas. O componente imunomodulador suprime a resposta inflamatória associada a cirurgias abdominais maiores, otimizando a recuperação pós-operatória, e reduz as complicações infecciosas, resultando em estadias hospitalares mais curtas.

7 DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores Cibele Veleda, Gabriela Klein Couto, Juliano Boufleur Farinha, Lauren Sallaberry Stefanello, Mariléia Stübe e Priscila Weber não têm vínculo com indústrias farmacêuticas e não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Esse trabalho não recebeu fomento de agências de qualquer natureza, seja ela pública, privada ou, ainda, sem fins lucrativos.

8 REFERÊNCIAS

ADIAMAH A., et al. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann Surg**, v. 270, n. 2, p. 247-256, 2019.

ARENDS J., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clin Nutr**, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.

ARENDS J., et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clin Nutr**, v. 36, n. 5, p. 1187-1196, 2017.

AZEVEDO E., et al. Elaboração do protocolo de terapia nutricional de imunomoduladores para pacientes pré-cirúrgicos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 9, p. 2981-3000, 2023.

BRAGA M., GIANOTTI L. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. **Arch Surg**, v. 137, n. 2, p. 174-180, 2002.

BRAGA M., GIANOTTI L. Preoperative immunonutrition: cost benefit analysis. **JPEN J Parenter Enter Nutr**, v. 29, S57-61.

BRAZILIAN SOCIETY OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer, organizado por Lilian Mika Horie. São Paulo, v. 34, p. 2-32, 2019.

BUZQUURZ F., et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. **BJS Open**, v. 4, n. 5, p. 764-775, 2020.

CHEVROU-SÉVERAC H., et al. Cost-effectiveness analysis of immunomodulating nutritional support for gastrointestinal cancer patients. **Clin Nutr**, v. 33, n. 4, p. 649-654, 2014.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/canais-de-atendimento/imprensa/releases/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 27 set. 2024.

SHEN J., et al. Effect of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. **Front Nutr**, v. 9, p. 1-15, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO ONCOLÓGICA. I Consenso brasileiro de nutrição oncológica da SBNO, organizado por Nivaldo Barroso de Pinho. Rio de Janeiro: Edite, 2021. 164 p.

SONG G., et al. Immunonutrition support for patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: preoperative, postoperative, or perioperative? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 29, p. 1-17, 2015.

SONG G., et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. **Oncotarget**, v. 8, n. 14, p. 23376-23388, 2017.

SOUZA., et al. Atuação de enfermeiros em serviços de radioterapia. **Rev enferm UERJ**, v. 25, p. 1-7, 2017.

WONG C., ALY E. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. **Int J Surg**, v. 29, p. 137-150, 2016.