

Ricardo Filipe Silva Moreira

Imunonutrição em Doentes com Cancro Gastrointestinal

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ricardo Filipe Silva Moreira

Imunonutrição em Doentes com Cancro Gastrointestinal

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2013

Ricardo Filipe Silva Moreira

Imunonutrição em Doentes com Cancro Gastrointestinal

(Ricardo Filipe Silva Moreira)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientador: Prof. Doutora Sandra Soares

Imunonutrição em Doentes com Cancro Gastrointestinal

Ricardo Moreira 1; Sandra Soares 2

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.
2. Orientador do Trabalho Complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa.

Autor para correspondência:

Ricardo Filipe Silva Moreira

Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade de Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200-150 Porto

Telf.+351 225074630; E-mail: 21801@ufp.edu.pt

Título resumido: Imunonutrição, Cancro Gastrointestinal.

Contagem de palavras: 4961

Número de tabelas: 1

Conflito de interesses: Nada a declarar.

RESUMO

Objetivo: Fazer uma breve revisão da literatura sobre a importância da nutrição artificial, nomeadamente a imunonutrição, por via entérica, em doentes com cancro gastrointestinal, sujeitos ou não a cirurgia.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa na base de dados da *National Library of Medicine PUBMed-Medline e B-on*, entre Abril e Outubro de 2013, utilizando-se os termos de pesquisa:

“immunonutrition in gastrointestinal cancer surgery”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer surgery operative”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer preoperative”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer perioperative” e “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer postoperative”.

Ao resultado da pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- artigos que não estivessem escritos em inglês ou em português
- artigos que não iam de encontro ao assunto em questão

Além dos artigos, foram utilizadas revistas, livros científicos e alguns locais de internet.

Resultados: Vários estudos demonstram que a imunonutrição é superior à nutrição padrão no que respeita à restauração da imunidade ajudando a modular a reação inflamatória, principalmente, em pacientes sujeitos a grandes cirurgias.

A imunonutrição entérica, utilizando arginina, nucleótidos e glutamina, quando administrada no pré e pós-operatório é de grande valor clínico, nomeadamente em pacientes desnutridos. No pós-operatório, qualquer tipo de dieta imunomoduladora beneficia significativamente o paciente mas apenas em casos de desnutrição.

Em pacientes, com cancro gastrointestinal, que recebem o suporte nutricional, a distribuição de nutrientes por via entérica é mais eficaz e mais económica do que a via parentérica.

Conclusões: Comparado com a nutrição entérica padrão, a imunonutrição por via entérica pode melhorar os mecanismos de defesa do organismo do doente com cancro gastrointestinal e modular a ação inflamatória pós cirurgia.

Vários estudos comprovam que a imunonutrição entérica pré-operatória, actua, reduzindo as complicações, a morbilidade e a mortalidade no pós-operatório, encurtando o tempo de internamento pós-cirurgia e assim reduzindo os custos na saúde. Em suma, a sua utilização tem uma boa relação custo-benefício.

Palavras-chave: Imunonutrição, imunonutrição entérica, imunonutrição parentérica, nutrição padrão, cancro gastrointestinal, complicações pós-operatórias, complicações infecciosas.

ABSTRACT

Objective: To make a brief review of the literature about the importance of artificial nutrition, specifically, enteral immunonutrition in patients with gastrointestinal cancer, whether or not subjected to surgery.

Methodology: It was performed a literature research in the database of the National Library of Medicine PubMed, Medline, and B-on, between April and October 2013, using the following terms: "Immunonutrition in gastrointestinal cancer surgery", "enteral immunonutrition gastrointestinal cancer surgery operative", "enteral immunonutrition gastrointestinal cancer preoperative ", "enteral immunonutrition gastrointestinal cancer perioperative" and "enteral immunonutrition gastrointestinal cancer postoperative."

To the outcome of the research were applied the following exclusion criteria:

- articles that were not written in English or Portuguese,
- articles that were not related to the subject matter,

In addition to the articles, were used journals, scientific books and some internet sites.

Results: Several studies have shown that immunonutrition is better than the standard nutrition, helping to restore the immunity and modulating the inflammatory reaction namely in patients who have undergone major surgery. The enteric immunonutrition, using arginine, glutamine and nucleotides, administered preoperatively and postoperatively is a promising way of nutritional support particularly in malnourished patients. Postoperatively, any kind of immunomodulatory diet significantly benefits the patient but only in cases of malnutrition. In patients, with gastrointestinal cancer, receiving nutritional support, the enteral distribution of nutrients is more effective and economical than the parenteral route

Conclusions: Compared with standard enteral nutrition, enteral immunonutrition can improve the defense mechanisms of the patient with gastrointestinal cancer and modulate inflammatory reaction, after surgery. Several studies have shown that preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome by reducing postoperative complications, morbidity and mortality in the postoperative period, shortening the hospital stay after surgery and thus reducing health costs. So, it as a good cost-benefit ratio.

Keywords: Immunonutrition, enteral immunonutrition, parenteral immunonutrition, standard nutrition, gastrointestinal cancer, postoperative complications, infectious complications.

I. INTRODUÇÃO

A doença oncológica é uma das piores doenças no século XX e provavelmente do século XXI. Apesar das evidências nos mostrarem que o *ratio* do número de mortes causadas por cancro tem diminuído, o número absoluto de novos casos e de mortes continua a aumentar, sendo nos dias de hoje considerada a maior causa de morte a nível mundial. Pensa-se que se atingirá 12 milhões de novos casos de cancro em todo o mundo em 2030 ¹.

Na Europa, no ano de 2008, foram registados cerca de 2,5 milhões de novos casos de cancro e registados 1,3 milhões de mortes causadas pelo mesmo ².

Em Portugal, no ano de 2008, houve registos de cerca de 42000 novos casos de diferentes tipos de cancro e 23000 mortes provocadas pelo mesmo. De todos os diferentes tipos de cancro, em Portugal, os mais frequentes e os que apresentam maior mortalidade são o cancro da mama, próstata, pulmão, e nomeadamente o cancro colo-rectal e estômago. Nos homens, os cancros mais frequentes são: cancro da próstata (23,7%), cancro colo-rectal (18,6%) e cancro do pulmão (12,1%). Enquanto que nas mulheres, os cancros mais frequentes são: o cancro da mama (31,7%), o cancro colo-rectal (17,3%) e o cancro do estômago (6,4%). ²

O cancro tem um impacto cada vez maior na sociedade, devido às mais variadas razões altamente desestabilizadoras na vida do doente. A própria doença e os tratamentos antineoplásicos podem causar profundas alterações no metabolismo e no estado nutricional do doente. Assim, a nutrição é um factor central na oncologia, influenciando o desenvolvimento do carcinoma e a sua sintomatologia, e a própria resposta aos tratamentos tendo então uma influência determinante no prognóstico da mesma e na própria qualidade de vida do doente ¹.

O objetivo deste artigo é efetuar uma revisão da literatura sobre o papel da nutrição artificial, mais propriamente a nutrição entérica comparando-a com a parentérica e a nutrição padrão, no doente oncológico gastrointestinal, tendo sido sujeito a cirurgia ou não, abordando as suas vantagens e desvantagens.

II. METODOLOGIA

Foi feita uma revisão da literatura, orientada pela pesquisa bibliográfica nas bases de dados da *National Library of Medicine PUBMed-Medline e B-on*. Estas bases foram escolhidas por abordarem especificamente assuntos que envolvem a área da saúde.

A pesquisa foi efetuada entre abril e outubro de 2013 e abrangeu, maioritariamente, as publicações relativas aos últimos 5 anos. As palavras-chave, em língua inglesa, utilizadas na pesquisa foram: “immunonutrition in gastrointestinal cancer surgery”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer surgery operative”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer preoperative”, “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer perioperative” e “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer postoperative”.

III. RESULTADOS

Com base na pesquisa efetuada obtiveram-se 64 artigos, em língua inglesa, para as palavras-chave “immunonutrition in gastrointestinal cancer surgery”, 2 artigos, também em língua inglesa, para as palavras-chave “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer surgery operative”, 28 artigos, em língua inglesa, para as palavras-chave “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer preoperative”, 29 artigos, em língua inglesa, para as palavras-chave “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer perioperative” e 50 artigos, também em língua inglesa, para as palavras-chave “enteral immunonutrition gastrointestinal cancer postoperative”. Desta pesquisa foram inicialmente excluídos todos os artigos tendo como base experiências em animais e laboratório.

1. Cancro

O Cancro é um termo usado para as doenças oncológicas que se caracterizam por um crescimento celular descontrolado com alterações na normal expressão genética, podendo estas células alteradas se espalhar para outros tecidos do corpo através do sangue e sistema linfático.

Existem mais de cem tipos diferentes de cancros e normalmente são denominados conforme o órgão ou tipo de tecido/célula onde iniciam.

São agrupados por diferentes categorias, tal como se pode observar na Tabela 1:

Tabela 1: Tipos de carcinoma e sua origem

Carcinoma	Tipo de cancro que se inicia nos tecidos epiteliais/glandulares que revestem os órgãos internos, nomeadamente, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma de células transicionais e carcinoma de células escamosas.
Sarcoma	Tipo de cancro que se inicia no tecido ósseo, cartilagem, vasos sanguíneos, músculo, gordura.
Linfoma e Mieloma	Tipo de cancro que tem início nas células do sistema imunitário
Leucemia	Tipo de cancro que inicia na medula óssea, em que há formação de um grande número de células anormais podendo estas percorrer o sangue.
Cancros do Sistema Nervoso Central	Tipos de cancro que se iniciam nos tecidos do cérebro e da medula espinhal.

Fonte: adaptado de ³.

No corpo, as células crescem e dividem-se de forma controlada. Quando as células se tornam velhas ou danificadas, morrem (por apoptose) e são substituídas por células novas. Quando o material genético da célula se altera (por acção de variados fatores, ex. tabaco, fármacos, raios UV, etc...), vão ocorrer mutações interferindo no crescimento e divisão celular normal. O crescimento descontrolado de células anormais leva à formação de uma massa de células/tecido, que normalmente se designa por tumor.

Os tumores podem ser distinguidos em benignos ou malignos, dependendo se as células tumorais se espalham ou não para outros tipos de tecidos do organismo. Os tumores benignos não são cancerosos, as células não se espalham para outros tecidos do corpo e normalmente são removidos sem haver reincidências. Já os tumores malignos são cancerosos, as células destes podem invadir tecidos circundantes e propagam-se para outras partes do corpo (metástases).

Nem todos os cancros formam tumores, como é o caso da leucemia. ^{3,4}

1.1. Cancro Gastrointestinal

O cancro gastrointestinal trata-se de um tumor maligno do trato gastrointestinal ou de órgãos acessórios à digestão, envolvendo o esófago, estômago, sistema biliar, pâncreas, intestino delgado, intestino grosso, recto e ânus. Normalmente, os sintomas associados ao órgão afectado podem incluir a obstrução, a dificuldade na deglutição ou para defecar, sangramento anormal ou outros problemas associados. Normalmente o diagnóstico faz-se com endoscopia, seguida de biópsia do tecido suspeito. O tratamento depende da localização do tumor, do tipo de células afetadas e se o cancro já se espalhou para outros tecidos ^{5,6}.

2. Estado Nutricional do paciente oncológico

Hoje, sabe-se que a nutrição tem uma função reguladora do metabolismo carcinogénico, pois tem influência nos mecanismos da replicação e diferenciação celular, na inflamação, e na regulação hormonal. Uma alimentação/nutrição adequada e também, associada à atividade física, pode prevenir cerca de 35% dos cancros. ⁴

Num doente oncológico, ocorrem várias alterações, típicas de um estado de hipermetabolismo, resultado da interação tumor-hospedeiro e que vão originar alterações progressivas e involuntárias da normal composição corporal – perda ponderal devido ao consumo de massa magra e gorda, e também devido à diminuição da ingestão de alimentos – anorexia, tão comum em doentes desta natureza ⁴

Devido à alteração no metabolismo proteico, a proteólise encontra-se aumentada ao passo que a síntese de proteínas musculares está deprimida, havendo uma mobilização das proteínas dos músculos para o fígado com a consequente perda de músculo/massa magra. ⁴ Acontece também no metabolismo lipídico um aumento do “desvio” da gordura periférica, armazenada nas células adiposas, para uma lipólise aumentada, processo este que decorre da degradação dos lípidos que são transformados em ácidos gordos e glicerol e consequentemente haverá uma diminuição de reservas de tecido adiposo. No metabolismo dos hidratos de carbono, também alterado, há um aumento da gliconeogénese a partir dos aminoácidos, há, também, uma maior resistência à insulina, o que irá aumentar os níveis de glicose no sangue e assim, por consequência, diminuir a sua acumulação no tecido adiposo ^{4,7}.

É importante uma ingestão diária aumentada de hidratos de carbono, lípidos e proteínas de forma a evitar uma diminuição de peso e atrofia muscular no doente oncológico. Existem valores de referência para esta ingestão, consoante a idade e sexo do doente ^{8,9}.

A má nutrição acompanha muitos doentes oncológicos e é considerada uma das causas da perda de função física, cognitiva, emocional e social, fadiga, insónia, dispneia, em suma, pior qualidade de vida. A terapêutica nutricional é bastante importante como adjuvante dos tratamentos, sendo fundamental, desde o momento que se começa a desenvolver a neoplasia, e no curso do tratamento, visando manter ou aumentar a massa magra e controlar a massa gorda; deste modo contribui para uma maior adaptação na resposta aos tratamentos, melhorando o prognóstico e reduzindo os custos da patologia.⁴

Sabe-se também que citocinas pró-inflamatórias produzidas por estes doentes estimulam o aumento da produção de proteínas de fase aguda, estas também associadas a um hipermetabolismo e a processos de inflamação aguda ^{4,8}. Há autores que defendem que citocinas como a IL-1, IL-6 e o TNF- α , influenciam directamente a diminuição da massa magra e das reservas de tecido adiposo, agravando a desnutrição e perda de peso do paciente oncológico – caquexia ⁸. Porém, a produção de citocinas e a resposta do organismo às mesmas pode variar dependendo do estágio e histologia do tumor ⁴.

Localmente, o próprio tumor também pode induzir a diminuição da ingestão de alimentos e posterior perda de peso, que é o caso dos tumores gastrointestinais, podendo haver obstrução do lúmen do estômago e não só, má absorção de nutrientes e dores abdominais ¹.

No caso de obstrução, a cirurgia é um dos tratamentos de eleição, embora esteja também associada a uma resposta de stress por parte do organismo e consequentemente hipermetabolismo, perda proteica e lesões tecidulares. Associando isto às alterações metabólicas originadas pela doença em si, poderá haver maior perda ponderal e diminuição da capacidade funcional, que obviamente, pode agravar a situação se houver uma diminuição da ingestão nutricional no pós-operatório ¹⁰.

Os doentes com tumores na cabeça, pescoço e no tracto gastrointestinal são os que correm maior risco de desnutrição. Se o tumor se localizar no intestino grosso mas com

ressecção de parte do intestino delgado, é possível que o doente venha a fazer uma deficiente absorção de nutrientes no pós-operatório, e aumentar as hipóteses de desnutrição¹⁰.

A desnutrição, no paciente oncológico, leva à depressão da imunidade celular e humoral a alterações na resposta inflamatória, atrasos de cicatrização e aparecimento de úlceras, o que em conjunto leva a internamentos prolongados e a um aumento da taxa de mortalidade¹¹.

O estado nutricional do paciente oncológico, também se deteriora, não só devido à própria natureza da doença mas também devido às terapêuticas clássicas que ele tem que efetuar; os medicamentos quimioterápicos podem ser divididos em agentes alquilantes, inibidores mitóticos, antimetabolitos, inibidores da topoisomerase e outros. O uso destes quimioterápicos está associado a uma depressão do próprio sistema imunológico, que pode causar infecções potencialmente fatais, e a uma serie de efeitos colaterais como fadiga, anemia, trombocitopenia, vômitos, náuseas, e desconforto gastrointestinal; o paciente deixa de comer e vai perdendo peso, o que associado à desnutrição pode levar à sua morte¹².

Os pacientes com tumores da cabeça e pescoço, e não só, sujeitos a radioterapia frequente, desenvolvem também alterações no paladar e xerostomia o que irá dificultar a ingestão/deglutição dos alimentos e novamente levar a perda de peso¹⁰.

Muitos autores afirmam que a nutrição pré-operatória melhora os resultados no pós-operatório, reduzindo a probabilidade de desenvolvimento de infecções¹³. As dietas imunoestimulantes, com arginina, glutamina, ácidos gordos ómega-3, vitaminas C, E e nucleótidos, provam ser muito eficientes, em melhorar os resultados pós cirúrgicos¹³

A desnutrição e a caquexia, embora associadas a várias neoplasias, têm particular incidência nos pacientes com cancro esofágico, pancreático e gástrico¹⁴.

Resumindo, vários estudos provam que a perda de peso e a desnutrição associada ao cancro leva a uma pior qualidade de vida do doente, a um pior prognóstico e a uma pior tolerância às terapêuticas anti-neoplásicas normalmente utilizadas, apesar de ser um tema pouco valorizado pelos clínicos¹⁵.

3. Imunonutrição

As cirurgias como tratamento de cancro do tracto gastrointestinal estão associadas a uma elevada taxa de morbilidade no pós-operatório, com custos elevados no tratamento e podem consumir uma quantidade significativa de recursos nos cuidados de saúde ^{16,17}. Sendo assim, umas das estratégias utilizadas para reduzir a morbilidade no pós-operatório e os respectivos custos hospitalares é a utilização de dietas compostas por determinados nutrientes, estes, com funções imunomoduladoras (imunonutrição) ¹⁸⁻²⁴.

A imunonutrição, baseia-se na modulação da actividade do sistema imunitário por meio da intervenção com nutrientes específicos como a arginina, glutamina, taurina, ácidos gordos ómega-3, nucleótidos, aminoácidos de cadeia ramificada e antioxidantes; a imunonutrição não demonstra causar disfunções hepáticas ou renais. Este conceito pode ser aplicado a qualquer situação em que uma fonte de nutrientes alterada é usada para modificar as respostas imunológicas do paciente. ¹³

A imunonutrição associa-se a tentativas de melhorar a evolução clínica de pacientes oncológicos e não só, sujeitos a situações de stress ou trauma grave, pacientes em cuidados intensivos, e outros que, muitas vezes, necessitam de uma fonte exógena de nutrientes através da via parentérica ou entérica. Para além da imunomodulação, a imunonutrição permite restaurar o estado nutricional do paciente beneficiando o processo de convalescença ²⁵.

As combinações de alguns ou de todos estes nutrientes estão presentes na nutrição entérica e parentérica e estão disponíveis em fórmulas comerciais. Os componentes individuais de imunonutrição têm sido relatados para preservar ou aumentar os vários aspetos da função imunitária celular e para modificar a produção de mediadores inflamatórios ²⁶.

Os três principais alvos da imunonutrição são: a manutenção da integridade da barreira de defesa da mucosa intestinal, a estimulação de células fagocíticas e a modulação da inflamação local ou sistémica ^{23,26-30}.

Há evidências que demonstram que os resultados da imunonutrição são superiores à nutrição padrão em restabelecer a imunidade do organismo e modular a reação inflamatória em pacientes que tenham sofrido cirurgias complicadas³¹.

As fórmulas mais utilizadas e estudadas neste contexto são Novartis Nutrition, Minneapolis, B Braun, Irvine e CA³².

Não é ainda muito claro, em termos individuais, qual o constituinte responsável pelo reforço imunológico, devido à escassez de grandes ensaios, mas sim, a certeza de que, quando em combinação o uso destes nutrientes é bastante eficaz.^{33,34}

Os principais nutrientes utilizados em Imunonutrição são:

Arginina: Funciona como um precursor para a prolina, glutamato e poliaminas e participa no metabolismo da amónia.

O seu papel na síntese de óxido nítrico³⁵ gerou alguma controvérsia quanto à segurança do seu uso em pacientes criticamente doentes ou com sépsis.^{36,37} O esgotamento de arginina reduz a cicatrização e a função das células de Kupfer, estimula a libertação de insulina e hormonas de crescimento. A sua suplementação promove a proliferação de células T e aumenta a citotoxicidade das células Natural Killer (NK)³¹, a fagocitose dos macrófagos, e a actividade citolítica das células T.

É também um precursor da síntese de ácidos nucleicos, determinantes para a proliferação e diferenciação celular.^{31,38}

Embora benéfica como suplemento, a arginina, pode ser prejudicial num paciente cirúrgico, devido à activação da produção de óxido nítrico, podendo lesar os tecidos³⁹.

Glutamina: A Glutamina é como um “combustível” para linfócitos e macrófagos. É também um precursor para a síntese de nucleótidos e age como precursor para a glutathiona, com importante papel de defesa antioxidante. A glutamina é também necessária para a uma maior fagocitose, desempenhando um papel importante na imunidade mediada por células e na integridade da mucosa^{31 40 41}. Durante grave stress metabólico (por exemplo, traumatismo, sépsis, cirurgia, transplante de medula óssea, quimioterapia e radioterapia) a glutamina diminui^{27,42,43}. A suplementação de glutamina durante a doença melhora a barreira intestinal, melhora a função dos linfócitos e preserva a massa corporal magra. A glutamina protege contra o choque séptico,

impedindo a diminuição de glutathione e reduzindo assim a morte celular ⁴⁴. Nos pacientes cirúrgicos oncológicos, a suplementação com glutamina diminui a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias ^{45,46}.

Ácidos gordos ómega 3: Ácidos gordos polinsaturadas ómega-3 (PUFA's) têm um importante papel de modulação da resposta imunitária, essencial para manter a integridade da membrana celular, a transdução de sinal e a síntese de eicosinóides (importantes mediadores inflamatórios que modulam a resposta imunitária). Estudos demonstraram que os ácidos gordos ómega-3 reduzem a síntese de IL-1, a IL-2, IL-6 e a produção de TNF- α ³¹. O aumento das concentrações de IL-6 e TNF- α tem sido relacionado com complicações infecciosas no pós-operatório ^{47,48}.

Antioxidantes: vitaminas A, E e selénio, funcionam como excelentes antioxidantes, inibindo os radicais livres de danificarem as células; são determinantes na diferenciação celular e modulação do sistema imunitário assim como intervém na manutenção da integridade do sistema muscular e nervoso. ⁴⁹.

Nucleótidos: A suplementação com nucleótidos melhora a resposta imune a infecções / trauma, induzindo a proliferação de linfócitos T *helper* ou CD4+ e a produção de IL-2; são abundantes no leite materno e possuem uma função imunomoduladora nas crianças. A acção benéfica da adição de nucleótidos à dieta dos seres humanos carece de mais estudos clínicos, mas vários autores mostram que esta suplementação, nomeadamente em roedores, torna-os mais resistentes a infecções nomeadamente fúngicas, causadas por *Candida albicans* ^{50,51, 52},

Aminoácidos de Cadeia Ramificada (BCAAs): são aminoácidos essenciais para a síntese proteica, nomeadamente para o músculo-esquelético, especialmente importantes durante o stress pós-operatório e sépsis. Os aminoácidos leucina, isoleucina e valina, são adicionados às fórmulas, como fonte complementar às necessidades metabólicas do músculo-esquelético ⁵³.

Existem, no entanto, alguns estudos, que demonstram que a imunonutrição, não está associada a uma diminuição da taxa de mortalidade ^{54,55}. Alivizatos et al. ⁵⁶, Satinsky et

al.⁵⁷, Heyland et al.⁵⁸ e Helminen et al.⁵⁹ realçaram que o uso da imunonutrição, não reduziu o número das complicações hospitalares⁵⁶⁻⁵⁹. Não observaram uma redução do número de complicações infecciosas, nem houve uma boa relação custo-benefício desta terapêutica, especialmente em paciente bem nutridos^{56,60-64}. Além disso, nem todos os ensaios confirmaram claramente que tais fórmulas reduzem as complicações infecciosas, e alguns ainda sugeriram que a imunonutrição pode até aumentar o risco de morte em pacientes em estado crítico³⁹.

Estes resultados podem ser explicados pois foram realizados em pacientes bem nutridos, enquanto outros estudos demonstraram a redução de complicações, em pacientes moderadamente ou gravemente desnutridos, como nos estudos de Daly e Kudsk.^{18,39}

Por outro lado, não é só a heterogeneidade dos grupos de estudo usados em ensaios clínicos sobre imunonutrição que explica os resultados díspares. Tal como Kudsk et al. e Lobo et al. nomearam existem outras limitações relativas à imunonutrição, tais como: a variabilidade nas definições da desnutrição e da incidência de desnutrição e outras comorbilidades, a via de administração e duração do suporte nutricional, a quantidade e composição do suporte de nutricional, e a incidência de complicações relacionadas com esse suporte^{28,39,65}.

4. Imunonutrição Entérica no doente com cancro GI

Sabe-se que em pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal, o estado nutricional do paciente é um factor chave, e que este influencia o resultado da mesma^{54,55,66}.

A imunonutrição no pré e pós-operatório, em pacientes moderadamente ou gravemente desnutridos submetidos a cirurgias gastrointestinais, é benéfica quando administrado 7 dias antes da cirurgia, para reduzir as complicações pós-operatórias. Quando se trata de pacientes mal nutridos, é importante continuar a imunonutrição durante 7 dias após cirurgia ou até os pacientes iniciarem a alimentação normal²³.

Pacientes com cancro gastrointestinal submetidos a cirurgia estão em alto risco de desenvolver complicações, nomeadamente, infecciosas e o próprio processo da doença coloca esses pacientes em maior risco de desnutrição, com complicações pós-operatórias, subsequentes. Devido a estas cirurgias, é importante otimizar as condições

do paciente num período de tempo útil prévio: existem vários estudos que sugerem que a suplementação com imunonutrição no pré-operatório melhora os resultados e possui uma boa relação custo-benefício, reduzindo as complicações^{23,67}.

A imunonutrição nutricional entérica ou parentérica, não fornece apenas os nutrientes essenciais, mas também influencia o sistema imunológico através do uso de vários agentes, tais como os ácidos gordos ómega-3, glutamina, arginina, aminoácidos, nucleótidos e anti-oxidantes, que são capazes, por si só ou em conjunto, de modificar a resposta imune⁶¹.

A intervenção cirúrgica normalmente resulta num maior comprometimento dos mecanismos de defesa imunitários e de respostas inflamatórias alteradas em doentes já com distúrbios nutricionais subjacentes^{68,69}.

4.1 Pré-operatório

A Imunonutrição no pré-operatório é bem tolerada pelos pacientes com cancro GI, conseguindo reduzir o stress pós-cirúrgico.⁷⁰

Um estudo prospectivo multicêntrico com 154 pacientes com cancro gastrointestinal revelou que a administração de imunonutrição entérica no pré-operatório diminuiu significativamente a ocorrência precoce de infeções pós-operatórias^{60,71}. Da mesma forma, Braga et al.⁷² relataram também uma redução de complicações infecciosas no pós-operatório, utilizando uma dieta imunoestimulante.

Em relação à imunonutrição parentérica, alguns estudos demonstram que apenas em casos de pacientes gravemente desnutridos existe um benefício, nomeadamente no período pré-operatório (NPT), daí se optar pela nutrição entérica¹³.

A nutrição entérica pré-operatória é considerada mais eficaz que a NPT; muitos estudos comparando imunonutrição entérica pré-operatória e parentérica revelaram que a entérica melhora os resultados cirúrgicos e reduz as taxas de complicações infecciosas pós-operatórias. Assim sendo esta, é recomendada nomeadamente em pacientes com desnutrição ou ingestão oral insuficiente⁷³.

A imunonutrição entérica no pré-operatório também mostrou ser eficaz em diminuir complicações infecciosas no pós-operatório em doentes sem desnutrição⁷⁴.

Num estudo de Kasim et al., 28 pacientes com cancro colo-rectal foram agrupados aleatoriamente em quatro grupos de acordo com os regimes de alimentação e receberam imunonutrição, nutrição entérica padrão, nutrição parentérica padrão e nutrição normal; todos os diferentes regimes de alimentação continham o mesmo teor de calorias e proteínas e foram administrados durante 7 dias antes da cirurgia (pré-operatório). Concluiu-se que o suporte nutricional no pré-operatório aumentou o número de células T *helper* e T citotóxicas ou CD8+, e que, de todos os diferentes regimes de alimentação, a imunonutrição foi a mais eficaz neste aumento ⁷⁵.

4.2 Peri-operatório

Estudos demonstram também que a imunonutrição entérica no peri-operatório também acarreta diminuição de morbilidade e permanência hospitalar, mas não a mortalidade após grandes cirurgias gastrointestinais ⁷⁶.

Por exemplo, uma recente meta-análise de 13 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 1,269 indivíduos demonstrou que a imunonutrição administrada no peri-operatório, em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal, reduziu significativamente as taxas de infecção pós-operatória, encurtou o tempo de internamento e melhorou vários parâmetros do sistema imunitário. ^{60,65,77}.

Várias meta-análises e ensaios clínicos randomizados mostraram que o uso de uma fórmula entérica no peri-operatório composta por arginina, ácidos de glutamina, e ácidos gordos ómega-3 teve um efeito benéfico sobre o resultado cirúrgico em dois grupos de pacientes: os bem nutridos e os desnutridos ⁷⁸. Os benefícios incluem a redução de infecção pós-operatória, da taxa de complicações e o encurtamento do tempo de internamento hospitalar em comparação com a dieta padrão ^{79,80}. Os efeitos observados são independentes da idade, e são mais notáveis quando a imunonutrição é também realizada no pré-operatório. Em todos os pacientes observa-se um aumento do número de linfócitos totais, nomeadamente de T *helper*, dos níveis de anticorpos IgG e uma diminuição dos níveis de IL-6 ⁷⁹. Alguns autores indicam que os efeitos destas dietas específicas podem ser observados, logo após, sete dias do início da terapia ^{81,82}.

4.3 Pós-operatório

O uso da nutrição entérica é bem tolerada no pós-operatório e tem uma vantagem significativa na redução de complicações infecciosas e em melhorar o resultado do paciente. Os nutrientes normalmente utilizados são a arginina, glutamina, nucleótidos e ácidos gordos $\omega 3$ e todos têm apresentado bons resultados ⁵⁰.

Com o suporte imunonutricional entérico pós-operatório, vários estudos apontam para uma melhor e mais rápida recuperação pós cirúrgica ³¹.

Os níveis de concentração plasmática de imunoglobulina, os níveis de pré-albumina e transferrina, o número de células T CD4, a relação CD4/CD8 e os níveis de citocina IL-2 aumentam quando os pacientes são submetidos à imunonutrição entérica pós-operatória. Por outro lado, a quantidade de IL-6 e a TNF- α é significativamente menor, comparando com grupos submetidos a nutrição entérica padrão. Estes resultados indicam que a imunonutrição entérica pós-cirúrgica pode aumentar a imunidade e atenuar a inflamação provocada pela própria intervenção ³¹.

Comparado com a nutrição entérica padrão, a imunonutrição parentérica pode também melhorar os mecanismos de defesa do organismo do doente e modular a ação inflamatória após cirurgia para cancro gastrointestinal. No entanto, em pacientes que recebem este suporte nutricional, a distribuição de nutrientes por via entérica é mais eficaz e mais económico do que via parentérica ^{31,83}.

Apesar de tudo, a nutrição parentérica deve ser utilizada em pacientes com intolerância digestiva grave e quando a nutrição entérica não é possível ⁸⁴.

5. Imunonutrição Entérica e outras neoplasias

Num estudo de Felekis et al ⁸⁵, realizado em doentes cirúrgicos com cancro da cabeça e pescoço, chegou-se à conclusão que os pacientes bem nutridos que receberam imunonutrição tiveram menos complicações comparando com os doentes igualmente bem nutridos mas tratados com uma fórmula entérica padrão. Os seus dados estão em conformidade com Gianotti et al ⁷⁷, que em pacientes bem nutridos com cancro gastrointestinal, a administração de compostos específicos, tais como arginina, RNA e

ácidos gordos ómega-3 melhorou o estado clínico resultante, quando comparado com um tratamento convencional.

Por outro lado De Luis et al ⁸⁶ avaliando o efeito da imunonutrição entérica pós-operatória também em pacientes com cancro na cabeça e pescoço suplementada com arginina, concluíram que a adição de arginina não alterou o seu estado inflamatório.

Casas - Roderer et al ⁸⁷, também num estudo com pacientes com cancro na cabeça e pescoço e utilizando imunonutrição entérica no pós-operatório, comparando os resultados com um grupo controlo, não encontraram diferenças significativas no que toca aos níveis de albumina e pré-albumina, TNF - α e PCR (proteína C-reativa, sintetizada num estado inflamatório ativo) ⁸⁸

6. Conclusão

O crescente uso de nutrição entérica em hospitais tem estimulado o desenvolvimento de fórmulas de imunonutrição e novos apoios têm surgido na área da imunonutrição, nomeadamente para doentes oncológicos submetidos a cirurgias, como forma de suporte ao seu tratamento ³¹.

Várias evidências mostram cada vez mais que o apoio nutricional reduz as complicações pós-operatórias e melhora os resultados cirúrgicos. Uma das abordagens ao paciente oncológico sujeito a cirurgia GI poderá ser a imunonutrição entérica cujos ensaios tem demonstrado efeitos positivos sobre as funções imunológicas e a reação inflamatória ³¹.

Estudos sugerem que, para pacientes cirúrgicos, gravemente desnutridos, pelo menos 10 dias de suporte nutricional antes da cirurgia ao aparelho digestivo é associada com uma diminuição de 50% na incidência de complicações pós-operatórias ⁸⁴.

Apesar dos benefícios claros das dietas entéricas imunomoduladoras ao nível de complicações pós-operatórias, vários autores afirmam que não há necessidade de administrar dietas imunomoduladoras caras em todos os pacientes cirúrgicos ¹³.

Comparando imunonutrição entérica e parentérica, não há diferenças significativas no rácio de complicações infecciosas em pacientes recebendo fórmulas entéricas ou parentéricas ⁸⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Oncologia EM, Carvalho G De, Camilo ME, Ravasco P. QUAL A RELEVÂNCIA DA NUTRIÇÃO. 2011;24:1041–1050.
2. FERLAY J, PARKIN DM S-FE. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765–781.
3. What Is Cancer? - National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>.
4. Coronha AL, Camilo ME, Ravasco P. A IMPORTÂNCIA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NO DOENTE ONCOLÓGICO Qual a Evidência ? 2011;24:769–778.
5. Types of Gastrointestinal Cancer - Duke Cancer Institute. Disponível em: http://www.dukehealth.org/cancer/patient-care-services/gastrointestinal-cancer/about/care_guides/types-of-gastrointestinal-cancer. [Consultado em: 23/08/2013].
6. Gastrointestinal Cancer - The Ohio State University Comprehensive Cancer Center – Arthur G. James Cancer Hospital. Disponível em: <http://cancer.osu.edu/patientsandvisitors/cancerinfo/cancertypes/gi/about/pages/index.aspx>. [Consultado em: 10/09/2013].
7. Lipolysis, Fat Mobilization, Fatty Acid (beta, alpha, omega) Oxidation, Ketogenesis. Available at: <http://themedicalbiochemistrypage.org/fatty-acid-oxidation.php#intro>. Accessed October 6, 2013.
8. VAN CUTSEM E AJ. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur. J. Oncol. Nurs*. 2005;9 (2):51–63.
9. BROWN JK, BYERS T, DOYLE C et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(5):268–91.
10. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome-- nutrition issues for patients. *Nutrition*. 2001;17(9):769–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527676>.
11. ARGILES JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9((Suppl 2)):p. S39–50.
12. Tipos de quimioterapia. [http://www.news-medical.net/health/Chemotherapy-Types-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Chemotherapy-Types-(Portuguese).aspx).
13. Klek S, Kulig J, Sierzega M, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery--a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin. Nutr*. 2008;27(4):504–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571296>. Accessed October 7, 2013.

14. NITENBERG G and BR. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34(3):137–68.
15. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005;27(8):659–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920748>. Accessed October 6, 2013.
16. Shulkin DJ, Kinosian B, Glick H G-PC. The economic impact of infections. An analysis of hospital costs and charges in surgical patients with cancer. *Arch Surg*. 1993;128:449–452.
17. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R DC V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock*. 2000;14:325–330.
18. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*. 1992;112:56–67.
19. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P D, V. C. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasm. *Arch Surg*. 1997;132:1222–1230.
20. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK B, J, Windeler J, Neumann A Z V. Early postoperative enteral nutrition with arginine, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med*. 1995;23::652–659.
21. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J Z, V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg*. 1995;161:115–122.
22. Josephine A Mauskopf, Sean D Candrilli HC-S and JBO. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J. Surg. Oncol*. 2012;10(136):6–8.
23. Brindisi MC, Ortega-Deballon P. Immunonutrition in surgical oncology: the French experience. *Med. J. Nutrition Metab*. 2011;5(1):71–73. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12349-011-0054-y>. Accessed October 20, 2013.
24. Mudge L, Isenring E, Jamieson GG. Immunonutrition in patients undergoing esophageal cancer resection. *Dis. Esophagus*. 2011;24(3):160–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946133>. Accessed October 17, 2013.
25. Arosa, F.A, Cardoso, E.M., Pacheco F. *Fundamentos de Imunologia*. 2 ed. (Lidel L, ed.); 2012:2 ed.

26. Suchner U, Heyland DK PK. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Brit J Nutr.* 2002;87:s121–32.
27. Andrews FJ GR. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr.* 2002;87:Suppl 1:S3–8.
28. PC C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr.* 2007;98(Suppl. :S133–9.
29. Grimble GK WO. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:57–64.
30. Suchner U, Kuhn KS FP. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:553–63.
31. Chen DW, Fei ZW, Zhang YC, Ou JM, Xu J. Role of Enteral Immunonutrition in Patients with Gastric Carcinoma Undergoing Major Surgery. *Asian J. Surg.* 2005;28(2):121–124. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S101595840960275X>. Accessed October 6, 2013.
32. Karen C, Mc Cowen BRB. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77(4):764–770.
33. Wu GH, Zhang YW WZ. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2001;7:357–62.
34. Kemen M, Senkal M, Homann HH et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acidsupplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med.* 1995;23:652–9.
35. Ochoa JB, Makarenakova V B, V. A rationale use of immuneenhancing diets: When should we use dietary arginine supplementation? *Nutr. Clin. Pr.* 2004;19:216–25.
36. Bertolini G, Lapichino G RD, Facchini R, Simini B et al. Early immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicenter clinical trial. *Intensive Care Med.* 2003;29:834–40.
37. Heyland DK NF. Immunonutrition in the critically ill: more harm than good? *JPEN.* 2001;25 (Suppl.:S51–55.
38. Kirk SJ BA. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *JPEN.* 1990;14(Suppl. :226–29S.
39. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *J Parenter Enter. Nutr.* 2003;27:1–9.

40. Cetinbas F, Yelken B GZ. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care*. 2010;25(661):1–6.
41. Dos Santos RG, Viana ML, Generoso SV, Arantes RE, Davisson Correia MI CV. Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model. *JPEN J Parenter Enter. Nutr.* 2010;34:408–13.
42. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg*. 1996;224:531–40.
43. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. 1992;215:503–11.
44. Singleton KD, Serkova N, Beckey VE WP. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med*. 2005;(33):1206–13.
45. O’Riordain MG, De Beaux A FK. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition*. 1996;12:S82–4.
46. Lu CY, Shih YL, Sun LC, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM et al. The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg*. 2011;77:59–64.
47. C D. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med*. 1984;311:1413–1418.
48. Tang G, Kuo C, Yen T, Kuo H, Chan K et al. Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med*. 1996;24:423–428.
49. Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience. *Nutrition*. 1998;14(7-8):641–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684269>.
50. Dervenis C, Avgerinos C, Lytras D, Delis S. Benefits and limitations of enteral nutrition in the early postoperative period. *Langenbecks. Arch. Surg*. 2003;387(11-12):441–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607126>. Accessed October 8, 2013.
51. Kulkarni AD, Fanslow WC DD, Rudolph FB, Van Buren CT et al. Influence of dietary nucleotide restriction on bacterial sepsis and phagocytic cell function in mice. *Arch. Surg*. 1986;121:169–72.
52. Fanslow WC, Kulkarni AD, Van Buren CT RF. Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *JPEN J Parenter Enter. Nutr*. 1988;12:49–52.

53. Kudsk K a. Immunonutrition in surgery and critical care. *Annu. Rev. Nutr.* 2006;26:463–79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704351>. Accessed October 20, 2013.
54. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V ML. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr.* 2007;26:698–709.
55. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enter. Nutr.* 2002;1(Suppl. 1):1–150.
56. Alivizatos V, Athanasopoulos P, Makris N KN. Early postoperative glutamine-supplemented parenteral nutrition versus enteral immunonutrition in cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery. *J BUON.* 2005;10:119–22.
57. Satinsky I, Mittak M, Foltys A, Kretek J DJ. Comparison various types of artificial nutrition on postoperative complications after major surgery. *Rozhl Chir.* 2005;84:134–41.
58. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M SU. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;22-29(286):944–53.
59. Helminen H, Raitanen M KJ. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg.* 2007;96:46–50.
60. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg.* 1999;134:1309–1316.
61. Turczynowski W, Szczepanik AM KS. Nutritional therapy and the immune system. *Przegl Lek.* 2000;57:36–40.
62. Klek S, Kulig J, Szczepanik AM JJ. The clinical value of parenteral immunonutrition in surgical patients. *Acta Chir Belg.* 2005;(105):175–9.
63. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybinski P, Scislo L et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery e a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2008;27:504–12.
64. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery e a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg.* 2008;248:212–20.
65. Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM PJ, Al E. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin Nutr.* 2006;25:716–26.

66. HO S. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA*. 1936;106:458–60.
67. HC S. Immunonutrition and upper gastrointestinal surgery: what really matters. *Nutr Clin Pr*. 2005;20(5):540–3.
68. Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg*. 1996;162:105–12.
69. Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. Benefits of early postoperative Patients, enteral feeding in cancer. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1995;22:280–4.
70. Tsujinaka T, Hirao M, Fujitani K, et al. Effect of preoperative immunonutrition on body composition in patients undergoing abdominal cancer surgery. *Surg. Today*. 2007;37(2):118–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243029>. Accessed October 9, 2013.
71. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J. Surg*. 2006;30(7):1284–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830214>. Accessed October 20, 2013.
72. Braga M, Gianotti L, Vignali A and C VD. Preoperative oral arginine and ω -3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002;132:05–814.
73. Ikeda K, Kimura Y, Iwaya T, Aoki K, Otsuka K, Nitta H, Ogawa M, Sato N, Ishida K SK. Perioperative nutrition for gastrointestinal surgery. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2004;105((2)):218–22.
74. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg. Today*. 2006;36(12):1063–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123134>. Accessed October 20, 2013.
75. Kasim Caglayan, M.D., Ibrahim Oner, M.D., Yusuf Gunerhan MD, Pınar Ata, M.D., Neset Koksal, M.D., Selvinaz Ozkara MD. The impact of preoperative immunonutrition and other nutrition models on tumor infiltrative lymphocytes in colorectal cancer patients. *Am. J. Surg*. 2012;204:416–421.
76. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br. J. Surg*. 2011;98(1):37–48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931620>. Accessed October 7, 2013.
77. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A et al. A Randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002;122:1763–1770.
78. L. G. Nutrition and infections. *Surg Infect*. 2006;7(Suppl. 2):S29–32.

79. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16(Suppl.):253–7.
80. Xu J, Zhong Y, Jing D WZ. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg.* 2006;30:1284–9.
81. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM RJJL total parenteral, nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery.* 1968;64:134–42.
82. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G DC V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2002;137(2):174–80.
83. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Späth G, Wulfert D, Joosten U, Frei A KM. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med.* 1997;Sep;25(9):1489–96.
84. Senesse P, Assenat E, Schneider S, et al. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat. Rev.* 2008;34(6):568–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455316>. Accessed October 7, 2013.
85. Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, et al. Effect of perioperative immunoenhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr. Cancer.* 2010;62(8):1105–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21058198>. Accessed October 9, 2013.
86. De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Arranz M et al. Effect of c-reactive protein and interleukins blood levels in postsurgery arginine-enhanced enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:96–99.
87. Casas-Rodera P, Gomez-Candela C, Benitez S, Mateo R AM, Al. E. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2008;23:105–110.
88. Morris-Stiff G, Gomez D and PK. C-reactive protein in liver cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:727–729.
89. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, et al. Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients - a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin. Nutr.* 2011;30(6):708–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820770>. Accessed October 7, 2013.