

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia

MARIANA MOREIRA CLAUDINO

**Taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer
gástrico submetidos a terapia nutricional imunomoduladora: um estudo
retrospectivo**

Rio de Janeiro

2019

MARIANA MOREIRA CLAUDINO

Taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer gástrico submetidos a terapia nutricional imunomoduladora: um estudo retrospectivo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia.

Orientadora: Dr^a. Renata Brum Martucci

Rio de Janeiro

2019

C615 CLAUDINO, Mariana Moreira.

Taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer gástrico submetidos a terapia nutricional imunomoduladora: um estudo retrospectivo / Mariana Moreira Claudino. – Rio de Janeiro : INCA 2019.
24f.

Orientador: Renata Brum Martucci.

Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

1. Terapia nutricional. 2. Imunomodulação. 3. Neoplasias gástricas. I. Martucci, Renata Brum. II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.9940654

MARIANA MOREIRA CLAUDINO

Taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer gástrico submetidos a terapia nutricional imunomoduladora: um estudo retrospectivo

Avaliado e Aprovado por:

Dr^a. Renata Brum Martucci

MsC. Patrícia Moreira Feijó

MsC. Viviane Dias Rodrigues

Data: 13/02/2019

Rio de Janeiro

2019

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da terapia nutricional imunomoduladora pré-operatória na taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer gástrico.

Métodos: Uma coorte retrospectiva foi formada após coleta de dados dos pacientes internados com câncer gástrico. Complicações pós-operatórias classificadas de acordo com Clavien-Dindo, tempo de internação hospitalar, reinternações e sobrevida de 6 meses, 1 ano e 5 anos foram analisados. Teste qui-quadrado ou exato de Fischer, teste t de Student ou Mann-Whitney, Kaplan-Meier e Regressão de Cox foram utilizados na análise estatística.

Resultados: Foram incluídos 164 pacientes, 56 no grupo imunonutrição e 108 no grupo convencional. Não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias entre o grupo imunonutrição e o convencional (51,8% vs. 58,3%, $p = 0,423$). As complicações mais frequentes foram fístula e infecção de ferida operatória. O tempo de internação hospitalar não diferiu entre os grupos (mediana de 7,0 dias em ambos, $p = 0,615$) assim como a presença de reinternações (12,5% vs. 15,7%, $p = 0,648$). Na regressão multivariada de Cox, em modelo ajustado para grupo, idade, sexo, índice de massa corporal, índice de comorbidade de Charlson, estadiamento, quimioterapia neoadjuvante e tipo de cirurgia, houve diferença significativa na sobrevida em 6 meses ($p = 0,011$), 1 ano ($p = 0,006$) e 5 anos ($p < 0,001$).

Conclusões: Terapia nutricional imunomoduladora no pré-operatório de pacientes com câncer gástrico não reduziu as complicações pós-operatórias ou o tempo de internação hospitalar. Apesar disso, essa suplementação pode melhorar a sobrevida de até 5 anos, quando associada a outros fatores de proteção.

Palavras-chave: Terapia Nutricional; Imunomodulação; Neoplasias Gástricas; Complicações Pós-Operatórias; Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of preoperative immunonutrition on the rate of postoperative complication and survival of patients with gastric cancer.

Methods: A retrospective cohort was formed after data collection of patients hospitalized with gastric cancer. Postoperative complications classified according to Clavien-Dindo, length of hospital stay, readmissions and survival of 6 months, 1 year and 5 years were analyzed. Chi-square test or Fisher's exact test, test-t of Student or Mann Whitney, Kaplan-Meier and Cox regression were used in the statistical analysis.

Results: Were included 164 patients, 56 in the immunonutrition group and 108 in the conventional group. There were no significant differences in the postoperative complications between the immunonutrition and the conventional group (51.8% vs. 58.3%, $p = 0.423$). The most frequent complications were fistula and surgical wound infection. Length of hospital stay did not differ between groups (median of 7.0 days in both, $p = 0.615$) and the presence of readmissions did not differ either (12.5% vs. 15.7%, $p = 0.648$). In the multivariate Cox regression, in a pooled model – for group, age, sex, body mass index, Charlson comorbidity index, staging, neoadjuvant chemotherapy and type of surgery, there was a significant difference in survival at 6 months ($p = 0.011$), 1 year ($p = 0.006$) and 5 years ($p < 0.001$).

Conclusions: Preoperative immunonutrition in patients with gastric cancer did not reduce postoperative complications or length of hospital stay. Despite this, this supplementation can improve the survival of up to five years, when associated with other protective factors.

Keywords: Nutritional Therapy; Immunomodulation; Gastric Neoplasms; Post-Operative Complications; Survival Analysis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. MÉTODOS.....	8
2.1 <i>Desenho do estudo.....</i>	8
2.2 <i>Critérios de inclusão e exclusão.....</i>	8
2.3 <i>Suporte nutricional.....</i>	8
2.4 <i>Avaliação Clínica e Nutricional.....</i>	8
2.5 <i>Complicações Pós-operatórias, Tempo de Internação Hospitalar, e Reinternações.....</i>	9
2.6 <i>Sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos.....</i>	10
2.7 <i>Análise Estatística.....</i>	10
3. RESULTADOS.....	11
3.1 <i>Complicações pós-operatórias.....</i>	12
3.2 <i>Reinternações hospitalares.....</i>	13
3.3 <i>Sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos.....</i>	14
4. DISCUSSÃO.....	16
5. CONCLUSÕES.....	19
REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa um dos principais problemas de saúde pública mundial, tendo sido evidenciado um aumento no ônus global para 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018 [1]. Diversos fatores contribuem para a ocorrência do câncer, como o crescimento e o desenvolvimento populacional, além de condições sociais e econômicas, com impacto maior nos países menos desenvolvidos [1,2]. O câncer gástrico representa a terceira causa de morte por câncer em todo o mundo [2]. Pacientes com essa neoplasia, muitas vezes, cursam com anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, disfagia, fadiga e perda ponderal, com isso apresentam um prognóstico desfavorável [3].

Atenção especial deve ser dada aos pacientes desnutridos, que apresentam risco aumentado de infecções pós-operatórias, pior adesão ao tratamento antineoplásico, pior qualidade de vida e maior índice de morbimortalidade [4,5]. Além do prejuízo nutricional causado pela doença, a própria gastrectomia envolve mudanças metabólicas que influenciam negativamente no perfil nutricional. O estado nutricional prejudicado pode afetar a taxa de mortalidade pós-operatória assim como idade, estágio da doença e localização do tumor [6]. Nesse contexto, medidas de intervenção nutricional tem sido buscadas para otimizar o perfil nutricional de pacientes com câncer que irão passar por algum tratamento. Uma dessas medidas é a realização da terapia nutricional imunomoduladora, que tem mostrado benefícios na melhoria ou atenuação da resposta imunológica e inflamatória em pacientes cirúrgicos [7-9].

Entre os imunonutrientes mais comuns, destacam-se: arginina, ácidos graxos ômega-3, glutamina, nucleotídeos, micronutrientes e antioxidantes [11,12]. A glutamina é combustível importante para linfócitos, macrófagos e neutrófilos, além de ser precursora de peptídeos e proteínas, purinas, nucleotídeos, ácidos nucleicos e da glutathione peroxidase, sendo uma importante fonte de energia para a mucosa intestinal [15,16]. A arginina tem papel importante na cicatrização de feridas, além de reverter e/ou preservar a massa magra em pacientes cirúrgicos [11,17].

A ESPEN (Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral) recomenda, com nível de evidência forte, a suplementação oral/enteral de imunonutrientes em pacientes com câncer do trato gastrointestinal superior submetidos a ressecção cirúrgica no contexto de cuidados perioperatórios tradicionais, como o câncer de estômago [17]. A ASPEN (Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral), no entanto, recomenda a suplementação de imunonutrientes

para pacientes desnutridos que serão submetidos a cirurgias de grande porte [18]. O consenso brasileiro de nutrição oncológica, uma compilação de estudos internacionais, recomenda a oferta de dietas enriquecidas com imunonutrientes por 5 a 10 dias no pré-operatório de cirurgia do trato digestivo, independentemente do estado nutricional [11]. Na prática clínica, o uso de dietas imunomoduladoras no pré-operatório promoveu benefícios, como: melhora na cicatrização, ganho de peso, redução de complicações infecciosas pós-operatórias e tempo de internação hospitalar, redução da duração da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), redução de complicações de anastomose e regulação de linfócitos infiltrativos tumorais [7-9,19-21,23]. Além disso, existe a possibilidade de imunonutrição melhorar a sobrevida dos pacientes [22].

No entanto, esses achados ainda são conflitantes, existindo estudos que não encontraram benefícios com essa terapia [25,26]. A nível nacional essa definição está ainda mais distante pela carência de estudos em nosso contexto em pacientes cirúrgicos com câncer gástrico. Com isso, o objetivo deste estudo é avaliar o efeito da terapia nutricional imunomoduladora na taxa de complicação pós-operatória e sobrevida de pacientes com câncer gástrico submetidos a cirurgia em um hospital público brasileiro de grande porte.

2. MÉTODOS

2.1 *Desenho do Estudo*

O estudo conduzido é uma coorte retrospectiva, com pacientes que realizaram gastrectomia para neoplasia de estômago entre abril de 2012 e abril de 2014 provenientes do Hospital do Câncer I/Instituto Nacional de Câncer (HCI/INCA), Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local (2.685.547, 30/05/2018).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes do sexo feminino ou masculino com idade entre 20 e 90 anos, com tumores gástricos tipo adenocarcinoma que realizaram ou não quimioterapia neoadjuvante e que foram submetidos a gastrectomia subtotal ou total. Os critérios de exclusão foram: pacientes com história de infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico dentro dos 6 meses antes da cirurgia; pacientes com doença hepática com bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$; portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV); insuficiência cardíaca congestiva classes C (sintomático com alteração estrutural) e D (sintomático grave com otimização de drogas); doença renal crônica com taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60\text{mL/min}/1.73^2$, segundo Levey et al. [27]; pacientes com algum foco de infecção ou doença inflamatória; pacientes em uso de medicação imunossupressora e/ou glicocorticóides.

2.3 Suporte nutricional

A coorte foi dividida em dois grupos: o grupo imunonutrição, que foi composto por pacientes que receberam terapia nutricional imunomoduladora (dieta enteral ou oral polimérica hiperprotéica, enriquecida com arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, totalizando 600mL/dia e 600kcal/dia), durante 5 a 7 dias no pré-operatório, com adesão de no mínimo 80%, isto é, 500ml e no mínimo 5 dias de suplementação. O grupo convencional, composto por pacientes que por qualquer motivo não receberam o suplemento imunomodulador, mas foram operados no INCA. A própria instituição forneceu os insumos para a suplementação, incluindo o material para realizar a dieta via enteral, sem gastos pessoais dos participantes.

2.4 Avaliação Clínica e Nutricional

Na história clínica foram coletados dados de anamnese, como idade, sexo, presença de comorbidades, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer, estadiamento, capacidade funcional, exames laboratoriais e estado nutricional pré-operatório.

As comorbidades foram classificadas de acordo com o Índice de Comorbidade de Charlson [28], que leva em consideração o número e a gravidade da comorbidade, de acordo com seus respectivos riscos relativos. O sistema de pontuação varia de 1 a 6, em ordem crescente da mais leve para a mais grave. À esta pontuação, soma-se a idade: para cada década acima de 40 anos acrescenta-se 1 ponto.

Os pacientes que tiverem relato de consumo de bebida alcóolica atual foram classificados como etilistas. Em relação ao tabagismo, foram considerados pacientes tabagistas aqueles que relataram ser tabagistas atualmente e aqueles que relataram o cessamento do tabagismo em um período de até dez anos. Foram considerados não tabagistas aqueles que relataram nunca ter fumado e aqueles que cessaram o tabagismo em um período maior que dez anos.

A capacidade funcional dos pacientes descrita em prontuário foi avaliada por meio da escala de Performance Status (PS) de Zubrod et al. [29] que tem a função de mensurar o resultado do tratamento oncológico, levando em conta a qualidade de vida do paciente a partir da evolução da capacidade do paciente na realização das atividades da vida diária. Esta escala é graduada de 0 a 4, onde 0 indica que o paciente mantém suas atividades normais e 4 onde o paciente fica restrito ao leito [30].

A avaliação do estado nutricional foi realizada utilizando dados da avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente (ASG-PPP), e de peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Como rotina hospitalar, a ASG-PPP foi aplicada por nutricionista treinado no momento da internação hospitalar e as medidas antropométricas foram coletadas no prontuário hospitalar físico ou eletrônico, podendo terem sido realizadas por qualquer profissional de saúde. A ASG-PPP é um questionário de avaliação de pacientes oncológicos que foi traduzido e validado no Brasil por Gonzalez et al. [31].

2.5 Complicações Pós-operatórias, Tempo de Internação Hospitalar e Reinternações

Os dados de complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar a partir da cirurgia, e reinternações registrados tanto na internação quanto no atendimento ambulatorial foram coletados em prontuário físico e eletrônico até 90 dias após a cirurgia.

A classificação das complicações cirúrgicas foi realizada de acordo com Dindo et al. [32], na qual as complicações são organizadas por severidade, com citações de alguns exemplos, permitindo a descrição do número total de complicações, número total por tipo de complicação e por grau de severidade.

2.6 Sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos

Foi coletada informação sobre óbito ou último contato até 6 meses, 1 ano e 5 anos após a cirurgia, com busca ativa em prontuário físico ou eletrônico.

2.7 Análise Estatística

Foi utilizada uma amostra de conveniência com todos os pacientes matriculados na instituição no período entre abril de 2012 e abril de 2014 com adenocarcinoma gástrico e proposta de gastrectomia no período.

Foi realizado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov para considerar variáveis normais ou paramétricas. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e foi realizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fischer, este último quando as células foram menores que cinco. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio-padrão ou mediana (mínimo-máximo), essas foram comparadas entre os grupos de estudo por teste t de Student ou Mann Whitney.

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para determinar a sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos de cada grupo e o teste Log-rank foi usado para comparar os valores obtidos. A regressão de riscos proporcionais de Cox foi realizada para estimar as razões de risco (HR) ajustadas, com intervalos de confiança de 95%. O nível de significância de 5% de probabilidade foi adotado em todos os casos ($p < 0,05$). Foi utilizado o programa SPSS, versão 17, na análise estatística.

Foi realizado o cálculo do poder amostral post-hoc (<https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>), considerando dois grupos independentes com desfecho dicotômico. Usando o desfecho complicação com o alfa de 0,05 o poder amostral foi de 12,3%, e usando o desfecho sobrevida em 6 meses com o alfa de 0,05 o poder amostral foi de 26,8%.

3. RESULTADOS

Uma amostra final de 164 pacientes foi obtida (*Figura 1*). As características clínicas e nutricionais dos grupos são apresentadas na *Tabela 1*. Houve diferença significativa somente para o número de pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante, o qual foi maior no grupo convencional ($p = 0,039$).

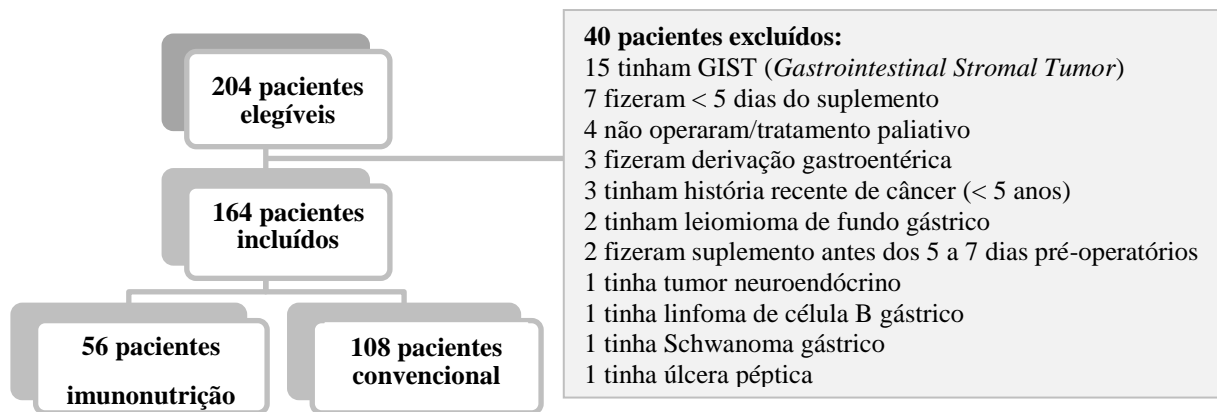


Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes.

De acordo com o IMC, a frequência de desnutrição foi baixa (5,4% grupo imunonutrição vs. 1,9% grupo convencional, $p = 0,397$), porém a presença de algum grau de desnutrição pela ASG-PPP foi elevada (48,2% grupo imunonutrição vs. 50,9% grupo convencional, $p = 0,409$).

A maioria dos pacientes foram classificados com TNM avançado - grau III (62,5% grupo imunonutrição vs. 61,1% grupo convencional). Hipertensão arterial foi a comorbidade mais comum (36%).

Tabela 1. Características clínicas e nutricionais.

	Imunonutrição <i>n</i> = 56	Convencional <i>n</i> = 108	<i>P</i>
Idade (média, \pm DP)	63,7 (\pm 11,8)	61,1 (\pm 13,0)	0,418
Idade \geq 60 anos	38 (67,9%)	57 (52,8%)	0,064
Sexo			
Masculino	32 (57,1%)	56 (51,9%)	0,519
Feminino	24 (42,9%)	52 (48,1%)	
CCI escore (média, \pm DP)	6,6 (\pm 2,4)	6,5 (\pm 2,3)	0,768
Comorbidade			
Sim	24 (42,9%)	48 (44,5%)	0,846
Não	32 (57,1%)	60 (55,5%)	
Tabagismo (<i>n</i> = 55/107)	26 (46,4%)	40 (37,0%)	0,429
Etilismo (<i>n</i> = 55/107)	25 (44,6%)	43 (39,8%)	0,727
História familiar de câncer (<i>n</i> = 54/104)	32 (57,1%)	68 (63,0%)	0,750
ASG-PPP escore (média, \pm DP) (<i>n</i> = 56/107)	6,0 (\pm 5,1)	7,1 (\pm 6,7)	0,235
ASG-PPP			
Moderadamente desnutrido	26 (46,4%)	48 (44,4%)	0,409
Gravemente desnutrido	1 (1,8%)	7 (6,5%)	
Bem nutrido	29 (51,8%)	52 (48,1%)	

IMC (média, \pm DP) ($n = 56/105$)	25,0 (\pm 3,5)	24,7 (\pm 4,1)	0,718
IMC Desnutrição	3 (5,4%)	2 (1,9%)	0,397
Eutrofia	27 (48,2%)	58 (55,2%)	
Sobrepeso e Obesidade	26 (46,4%)	45 (42,9%)	
Albumina g/dl (média, \pm DP)	4,1 (\pm 0,5)	4,2 (\pm 0,5)	0,336
PCR ⁵ mg/dl (mediana) ($n = 52/91$)	0,3 (0 - 3,9)	0,3 (0 - 19)	0,875
<i>Performance status</i> 0	12 (21,4%)	23 (21,3%)	0,645
1	37 (66,1%)	76 (70,4%)	
2	7 (12,5%)	8 (7,4%)	
3	0 (0,0%)	1 (0,9%)	
TNM I	15 (26,8%)	22 (20,4%)	0,213
II	5 (8,9%)	19 (17,6%)	
III	35 (62,5%)	66 (61,1%)	
IV	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
Tipo de cirurgia Total	19 (33,9%)	41 (38,0%)	0,611
Subtotal	37 (66,1%)	67 (62,0%)	
Quimioterapia neoadjuvante	6 (10,7%)	27 (25,0%)	0,039
Quimioterapia adjuvante	26 (46,4%)	44 (40,7%)	0,509
Radioterapia adjuvante	1 (1,8%)	6 (4,7%)	0,424

DP, desvio padrão; CCI, índice de comorbidade de Charlson; ASG-PPP, avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C reativa. Teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t student para variáveis contínuas.

3.1 Complicações pós-operatórias

Foram determinados tanto o tipo quanto o grau de severidade das complicações no período pós-operatório. Como cada paciente poderia apresentar mais de um tipo de complicação, a *Tabela 2* possui dados somente da complicação de maior grau de severidade que cada paciente apresentou.

Não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias entre o grupo imunonutrição e o convencional. O grupo imunonutrição teve um percentual maior de pacientes que não tiveram complicação, embora a diferença não tenha sido significativa. No total, 51,8% dos pacientes do grupo imunonutrição e 58,3% do convencional tiveram algum tipo de complicação. As complicações mais frequentes observadas foram as de grau II, representando aproximadamente um quarto das complicações, que incluíram complicações de anastomose e infecção de ferida operatória.

Tabela 2. Complicações pós-operatórias.

	Imunonutrição $n = 56$	Convencional $n = 108$	<i>P</i>
Dindo et al. (2004)			
Sem complicações	27 (48,2%)	45 (41,7%)	0,423
Grau I	3 (5,4%)	5 (4,6%)	0,837
Fístula	0	1	1,000
Complicação de ferida operatória	1	0	0,341
Íleo	1	1	1,000
Retardo do esvaziamento gástrico	1	1	1,000
Retenção urinária	0	2	0,548
Grau II	14 (25,0%)	31 (28,7%)	0,614

Fístula	6	7	0,370
Complicação de ferida operatória	4	13	0,424
Íleo (nutrição parenteral)	1	1	1,000
Coleção fluída	1	1	1,000
Hematêmese	0	1	1,000
Infecção urinária	1	4	0,662
Pulmonar	1	3	1,000
Trombose venosa profunda	0	1	1,000
Grau IIIa	2 (3,6%)	1 (0,9%)	0,269
Abscesso ou coleção complicada	2	1	0,269
Grau IIIb	5 (8,9%)	9 (8,3%)	1,000
Fístula/Deiscência de anastomose	0	4	0,300
Abscesso ou coleção complicada	2	2	0,606
Evisceração/Perfuração	3	2	0,339
Brida/Obstrução intestinal	0	1	1,000
Grau IVa	1 (1,8%)	3 (2,8%)	1,000
Pulmonar	1	3	1,000
Grau IVb	0 (0,0%)	4 (3,7%)	0,300
Pulmonar + Renal	0	2	0,548
Cardiovascular + Pulmonar + Renal	0	2	0,548
Grau V (mortalidade precoce)	4 (7,1%)	10 (9,2%)	0,774

Considera a complicação pós-operatória de maior grau que ocorreu até 90 dias. Realizado teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

As complicações pós-operatórias infecciosas foram avaliadas separadamente. O grupo imunonutrição teve menor percentual de complicações de origem infecciosa comparado com o grupo convencional, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. A complicação infecciosa mais frequente foi a de ferida operatória ($p = 0,864$), seguida de infecção respiratória ($p = 0,119$) e infecção do trato urinário ($p = 1,000$). O tempo de internação hospitalar não diferiu entre os grupos (mediana de 7,0 dias em ambos, $p = 0,615$).

3.2 Reinternações hospitalares

Apesar do grupo imunonutrição ter tido um menor percentual de pacientes que reinternaram por complicações cirúrgicas do que o grupo convencional, essa diferença não foi significativa (*Tabela 3*). O motivo mais frequente de reinternação foi complicação de ferida operatória.

Tabela 3. Reinternações hospitalares.

	Imunonutrição <i>n</i> = 56	Convencional <i>n</i> = 108	<i>P</i>
Presença de reinternação	7 (12,5%)	17 (15,7%)	0,648
Dias de reinternação (mediana)	13,0 (1,0 - 26,0)	8,0 (1,0 - 54,0)	0,524
Motivos de reinternação			0,591
Complicação de ferida operatória	7	11	
Suboclusão/oclusão intestinal	2	2	
Empiema pleural	0	2	
Hematêmese	0	1	

Margem cirúrgica comprometida	0	1
Trombose venosa profunda	0	1

Pacientes podem apresentar mais de um motivo de reinternação em 90 dias. Teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste Mann-Whitney para variável contínua.

3.3 Sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos

Não houve diferenças significativas na sobrevida em 6 meses (92,6% vs 85,0%, $p = 0,154$), 1 ano (87,0% vs 78,5%, $p = 0,153$) e 5 anos (69,6% vs 58,3%, $p = 0,137$). Apesar disso, o grupo imunonutrição apresentou uma tendência de maior tempo de sobrevida comparado com o convencional.

As análises de sobrevida foram ajustadas para grupo (imunonutrição ou convencional), idade, sexo (masculino ou feminino), IMC, CCI score, estadiamento (inicial - TNM I e II, ou avançado – TNM III e IV), quimioterapia neoadjuvante e tipo de cirurgia (gastrectomia total ou subtotal). Em 6 meses, a idade ($p = 0,003$) e o tipo de cirurgia ($p = 0,012$) foram preditores de sobrevida, enquanto o estadiamento ($p = 0,059$) e o grupo imunonutrição ($p = 0,091$) tiveram uma tendência de aumento da sobrevida. Em 1 ano, a idade ($p = 0,004$), o tipo de cirurgia ($p = 0,046$) e o estadiamento ($p = 0,005$) foram preditores de sobrevida e o grupo imunonutrição ($p = 0,059$) e o CCI score ($p = 0,063$) tiveram uma tendência de aumento da sobrevida. Em 5 anos, a idade ($p = 0,041$) e o estadiamento ($p = 0,001$) foram preditores de sobrevida e a quimioterapia neoadjuvante ($p = 0,086$) mostrou uma tendência de aumento na sobrevida (Tabela 4). Na regressão multivariada de Cox, em modelo agrupado, quando dividido pelos grupos imunonutrição ou convencional, houve uma diferença significativa na sobrevida em 6 meses ($p = 0,011$), 1 ano ($p = 0,006$) e 5 anos ($p < 0,001$) (Figura 2).

Tabela 4. Regressão multivariada de Cox com os fatores preditores de sobrevida em 6 meses, 1 ano e 5 anos.

	6 meses		1 ano		5 anos	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Grupo						
Convencional	1,00 (referência)	0,091	1,00 (referência)	0,059	1,00 (referência)	0,118
Imunonutrição	0,36 (0,11-1,17)		0,41 (0,16-1,03)		0,62 (0,34-1,13)	
Idade (anos)	1,08 (1,03-1,14)	0,003	1,06 (1,02-1,09)	0,004	1,03 (1,00-1,06)	0,041
Sexo						
Masculino	1,00 (referência)	0,573	1,00 (referência)	0,768	1,00 (referência)	0,135
Feminino	0,75 (0,28-2,01)		0,89 (0,41-1,94)		0,66 (0,38-1,14)	
IMC (kg/m²)	0,92 (0,80-1,05)	0,213	0,96 (0,87-1,07)	0,465	0,98 (0,91-1,04)	0,460
CCI (score)	0,77 (0,56-1,07)	0,121	0,78 (0,60-1,01)	0,063	0,92 (0,77-1,11)	0,398
Estadiamento						
Inicial (TNM I e II)	1,00 (referência)	0,059	1,00 (referência)	0,005	1,00 (referência)	0,001
Avançado (TNM III e IV)	4,18 (0,95-18,43)		6,54 (1,79-23,89)		5,20 (2,04-13,28)	

QT neoadjuvante						
Não	1,00 (referência)	0,968	1,00 (referência)	0,416	1,00 (referência)	0,086
Sim	1,02 (0,32-3,25)		0,69 (0,28-1,69)		0,59 (0,32-1,08)	
Tipo de Cirurgia						
Gastrectomia Subtotal	1,00 (referência)	0,012	1,00 (referência)	0,046	1,00 (referência)	0,154
Gastrectomia Total	3,78 (1,33-10,75)		2,32 (1,02-5,30)		1,51 (0,86-2,67)	

HR, razões de risco ajustadas; IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia.

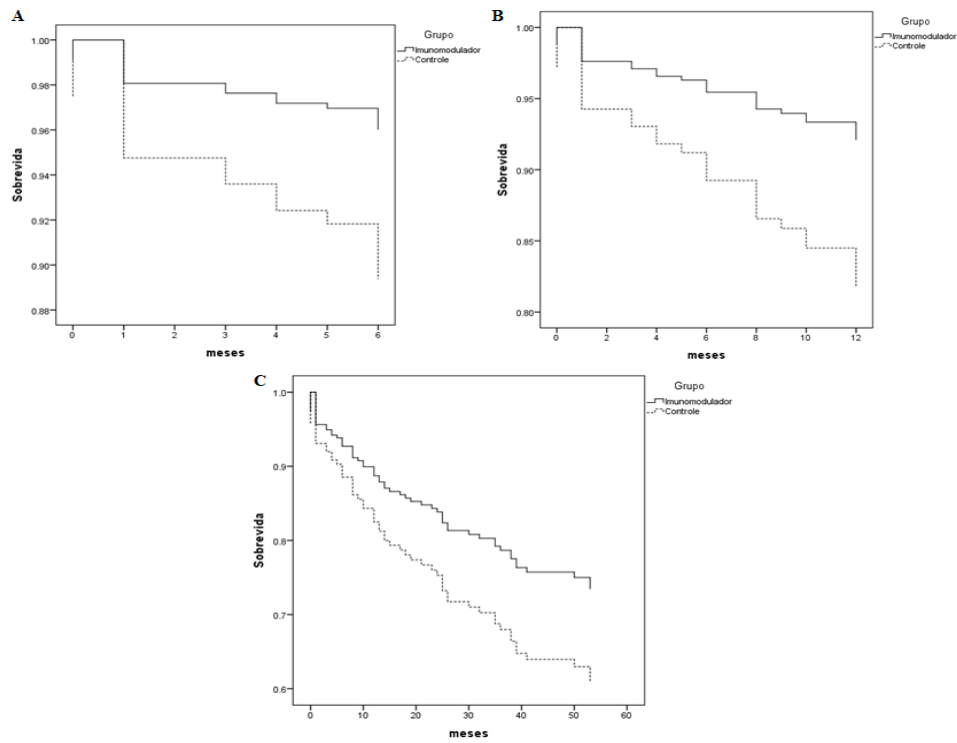


Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com os fatores preditores de sobrevida (**A**) em 6 meses ($p = 0,011$), (**B**) em 1 ano ($p = 0,006$) e (**C**) 5 anos ($p < 0,001$).

4. DISCUSSÃO

Os nutrientes imunomoduladores têm sido descritos na literatura como promissores na redução das complicações pós-operatórias, principalmente as infecciosas, bem como na melhoria da imunidade do paciente cirúrgico com câncer gástrico [7-9,19,21]. Este fato pode ser corroborado por estudos randomizados e não-randomizados, além de revisões sistemáticas da literatura e metanálises recentes [20,32,33].

Esse trabalho acompanhou as complicações pós-operatórias em até 90 dias conforme sugerido por especialistas em realizar gastrectomias [34]. Apesar disso, não foram encontradas associações estatisticamente significativas. Uma das hipóteses para essa ausência de significância entre os grupos pode ser o fato de aproximadamente a metade dos pacientes ser classificada como eutrofia ou sobrepeso e obesidade, de acordo com o IMC e aproximadamente a metade ser classificada como bem nutrido ou moderadamente desnutrido, de acordo com a ASG-PPP, visto que estudos anteriores encontraram associações significativas em pacientes com desnutrição [20,33]. Neste estudo encontramos uma taxa de complicações infecciosas total de 44,6%, esse valor é superior aos valores encontrados na literatura (33,7%³⁶, 25,5%²⁵, 24,6%³⁴, e 24,5%³⁷). Os graus de complicações encontrados no presente estudo foram superiores aos valores encontrados por Kim et al. [37]. As complicações de grau II compreenderam 53,7% em nossa população, enquanto no segundo estudo compreenderam 25,6% das complicações.

Assim como o estudo atual, outros trabalhos também não encontraram resultados significativos dos benefícios da imunonutrição nas complicações pós-operatórias. Fujitani et al. [33] em estudo prospectivo e randomizado, avaliaram a suplementação enteral de imunonutrientes pré-operatória em pacientes bem nutridos com câncer gástrico submetidos a gastrectomia total não encontrando diferenças significativas nas complicações pós-operatórias entre os grupos. Kimura et al. [38] conduziram um estudo prospectivo, randomizado e controlado de fase III para avaliar o efeito da suplementação imunomoduladora pré-operatória sobre a incidência de complicações infecciosas em pacientes não desnutridos após gastrectomia total por câncer gástrico e também não observaram resultados satisfatórios.

O tempo de internação hospitalar de sete dias para ambos os grupos foi inferior ao tempo encontrado por Yildiz et al. [20] de 18 dias para o grupo controle e 12 para o grupo imunonutrição, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Segundo Dindo et al. [31], o tempo de internação hospitalar não é confiável para a comparação entre os centros de

tratamento, pois este parâmetro é influenciado pela política de alta de cada instituição.

Outra questão relevante a ser mencionada é sobre o número de pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante, o qual foi superior no grupo convencional comparado ao grupo imunonutrição. Atualmente sabe-se que a quimioterapia neoadjuvante é o tratamento mais promissor para o adenocarcinoma gástrico ressecável [39], tendo se tornado a estratégia recomendada, nas últimas décadas, para melhorar o prognóstico de pacientes com câncer gástrico, segundo o National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines) [40], a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) [41] e o Guia de Tratamento para Câncer Gástrico Japonês [42]. Apesar disso, o grupo imunonutrição apresentou uma tendência de melhor sobrevida quando comparado ao grupo convencional.

Na análise de sobrevida primária não foram encontradas associações significativas. Uma análise pareada foi realizada em relação ao tipo da cirurgia, gênero, idade e estadiamento dos pacientes (dados não mostrados), porém também não encontramos associações significativas. Quando as variáveis foram ajustadas, a regressão multivariada de Cox evidenciou uma tendência de efeito benéfico do uso do suplemento imunomodulador na sobrevida de 6 meses e 1 ano. Poucos estudos na literatura avaliaram o impacto da terapia nutricional imunomoduladora na sobrevida de pacientes com câncer gástrico. Scislo et al. [36], em estudo randomizado e controlado, avaliaram a suplementação imunomoduladora pós-operatória e não encontraram melhoria na sobrevida de 6 meses e 1 ano em pacientes com câncer gástrico. Klek et al. [22] avaliaram a sobrevida global de 5 anos em pacientes com câncer gástrico submetidos a suplementação imunomoduladora e também não encontraram associações significativas, porém em análise ajustada sugeriram um benefício de curto prazo (nos primeiros 6 meses após a cirurgia) entre os pacientes mais graves (estágio IV).

A sobrevida global em 5 anos dos pacientes nesse estudo foi de 63,9%, inferior ao valor encontrado por Norero et al. [43] de 85% para pacientes com câncer gástrico submetidos a gastrectomia. Diversos fatores podem influenciar no prognóstico desses pacientes, o estudo realizado por Shi et al. [44] concluiu que o índice imune-inflamatório representa um fator de prognóstico independente para pacientes com câncer gástrico em análise multivariada, sendo este um fator essencial para prever a sobrevida desses pacientes. Um maior nível de marcadores inflamatórios também já foi associado ao aumento das taxas de complicações ocorridas após gastrectomias [45]. Outro estudo realizado por Feng et al. [46] mostrou após análise multivariada que o IMC, o tamanho do tumor e o estágio TNM foram fatores prognósticos independentes. Já é sabido na literatura que pacientes desnutridos apresentam maior risco de morbidade pós-operatória, essa, por sua vez, está associada a reoperação,

readmissão, e mortalidade, com isso minimizar o déficit nutricional pode melhorar os resultados da gastrectomia [47].

Para melhorar o estado nutricional dos pacientes, o protocolo de tratamento deve ser bem definido. O melhor momento para realizar a suplementação imunomoduladora ainda está em discussão. Um estudo randomizado e controlado observou que no pré-operatório de pacientes com câncer do trato gastrointestinal é tão eficaz quanto no perioperatória para redução de complicações infecciosas e tempo de internação hospitalar [48]. Em contrapartida, uma meta-análise com 21 estudos concluiu que a administração perioperatória ou pós-operatória reduziu significativamente as complicações infecciosas e o tempo de internação hospitalar, enquanto que a pré-operatória não apresentou vantagens [25]. Outro estudo avaliou prospectivamente as três abordagens de suplementação imunomoduladora - pré, peri e pós-operatória - sobre os desfechos de complicações pós-operatórias e tempo de internação e concluiu que a abordagem perioperatória é a mais eficaz em pacientes desnutridos com câncer do trato gastrointestinal [23], porém essa abordagem é de maior custo por utilizar a suplementação por um período maior, não sendo possível realizá-la em todas as instituições.

Otimizar o estado nutricional e os resultados pós-operatórios são focos frequentes na prática clínica. Esse estudo colabora para esclarecer os reais benefícios de uma intervenção nutricional usada por muitas instituições, porém ainda sem ter total clareza se seu custo adicional realmente é compensado pelos benefícios. Outro ponto forte do presente trabalho foi ter utilizado uma classificação padronizada para complicações, o que facilita a comparação com a literatura científica.

Esse artigo apresenta um estudo retrospectivo sobre a suplementação de nutrientes imunomoduladores em uma amostra de 164 pacientes com câncer gástrico. Um fator limitante se refere a ausência de dados completos sobre a ingestão alimentar, dada a natureza do estudo retrospectivo. A condição ideal para avaliar a eficácia de uma intervenção nutricional seria um estudo controlado, randomizado, duplo-cego e prospectivo. Outra limitação do estudo é o baixo poder amostral, de acordo com a análise post-hoc, apesar disso foi observado uma tendência a menor número de complicações infecciosas e melhor sobrevida no grupo imunonutrição.

5. CONCLUSÕES

No presente estudo, a terapia nutricional imunomoduladora não reduziu a incidência de complicações pós-operatórias e o tempo de internação hospitalar em pacientes com câncer gástrico. Apesar disso, essa suplementação pode melhorar a sobrevida, quando associada a outros fatores de proteção (menor idade, menor índice de comorbidades, estadiamento inicial, ter realizado quimioterapia neoadjuvante e ser submetido a gastrectomia subtotal). Provavelmente, outras variáveis clínicas e nutricionais não avaliadas nesse estudo poderiam estar envolvidas no desfecho, o que nos faz refletir sobre o fato da melhora de sobrevida poder ocorrer mesmo sem impactos significativos nas complicações pós-operatórias.

REFERÊNCIAS

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. PRESS RELEASE N° 263. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. [acesso em 03 jan 2019]. Disponível em: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
- [2] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p. [acesso em 03 jan 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
- [3] Araújo AKC. Tumores de Estômago. In: Hoff PMG (Ed.). Tratado de Oncologia. São Paulo: Atheneu, 2013. 1664 p.
- [4] Isidro MF, Lima DSC. Adequação calórico-proteica da terapia nutricional enteral em pacientes cirúrgicos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n.5, p. 580-86, 2012.
- [5] Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? **Ann Surg Oncol**, v. 19, n. 7, p. 2128-34, 2012.
- [6] Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Repercussão nutricional da cirurgia digestiva para o tratamento do câncer. In: Waitzberg DL (Ed.). Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. 2416 p.
- [7] Martin RC, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). **Eur J Surg Oncol**, v. 43, n.4, p. 772-9, 2017.
- [8] Dos Reis AM, Kabke GB, Fruchtenicht AVG, Barreiro TD, Moreira LF. Custo-benefício da imunonutrição perioperatória em cirurgia oncológica do trato gastrointestinal: uma revisão sistemática. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 29, n. 2, p. 121-5, 2016.
- [9] Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. **Clin Nutr**, v. 24, n. 1, p. 55-65, 2005.

- [10] Waitzberg DL, Mazza RPJ, Alves CC. Imunonutrição em cirurgia. In: Waitzberg DL (Ed.). *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 5. ed.. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. 2112 p.
- [11] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 112 p. [acesso em 03 jan 2019]. Disponível em: https://www.sbno.com.br/UploadsDoc/consensonacional-de-nutricao-oncologica-2-edicao_2015_completo.pdf
- [12] Zhao Y, Wang C. Effect of v-3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy A meta-analysis of randomized control trials in China. **Medicine**, v. 97, n.16, p. 1-12, 2018.
- [13] Ma CJ, Wu JM, Tsai HL, Huang CW, Lu CY, Sun LC, et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. **Nutr J**, v. 14, n. 9, p. 1-12, 2015.
- [14] Martins HA, Sehaber CC, Hermes-Uliana C, Mariani FA, Guarnier FA, Vicentini GE, et al. Supplementation with l- glutamine prevents tumor growth and cancer-induced cachexia as well as restores cell proliferation of intestinal mucosa of Walker-256 tumor-bearing rats. **Amino Acids**, v. 48, n. 12, p. 2773-84, 2016.
- [15] Helminen H, Raitanen M, Kellosalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. **Scand J Surg**, v. 96, n. 1, p. 46–50, 2007.
- [16] Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. **Wound Repair Regen**, v. 11, n. 6, p. 419-23, 2003.
- [17] Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clin Nutr**, v. 36, n. 1, p. 11-48, 2017.
- [18] August DA, Huhmann MB; American Society for parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. **JPEN J Parenter Enteral Nut**, v. 33, n. 5, p. 472-500, 2009.
- [19] Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the Systemic Inflammatory Response and Infectious Complications After Gastrectomy with

Preoperative Oral Arginine and α -3 Fatty Acids Supplemented Immunonutrition. **World J Surg**, v. 33, n. 9, p. 1815-21, 2009.

- [20] Yildiz SY, Yazicioğlu MB, Tiryaki Ç, Çiftçi A, Boyacıoğlu Z. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. **Turk J Med Sci**, v. 46, n. 2, p. 393-400, 2016.
- [21] Peker KD, Ozkanlı SS, Akyuz C, Uzun O, Yasar NF, Duman M, et al. Preoperative immunonutrition regulates tumor infiltrative lymphocytes and increases tumor angiogenesis in gastric cancer patients. **Arch Med Sci**, v. 13, n. 6, p. 1365-72, 2017.
- [22] Klek S, Scislo L, Walewska E, Choruz R, Galas A. Enriched enteral nutrition may improve short-term survival in stage IV gastric cancer patients: A randomized, controlled trial. **Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 46-53, 2017.
- [23] Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. **Arch Surg**, v. 137, n. 2, p. 174-80, 2002.
- [24] Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. **World J Surg**, v. 38, n. 4, p. 803-12, 2014.
- [25] Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 38, n. 1, p. 53-69, 2014.
- [26] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 145, n. 4, p. 247-54, 2006.
- [27] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987.
- [28] Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Gold GL, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. **J Chron Dis**, v. 11, n. 1, p. 7-33, 1960.

- [29] Bonassa EMA, Santana TR. Marcadores tumorais e escalas funcionais. In: Bonassa EMA (Ed.). *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 18 p.
- [30] Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 25, n. 2, p. 102-8, 2010.
- [31] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications-a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg**, v. 240, n. 2, p. 205–13, 2004.
- [32] Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. **BMC Gastroenterol**, v. 18, n. 1, p. 11, 2018.
- [33] Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. **Br J Surg**, v. 99, n. 5, p. 621-9, 2012.
- [34] Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D. Cutoff values of major surgical complications rates after gastrectomy. **Updates Surg**, v. 70, n. 2, p. 251-5, 2018.
- [35] Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Kulig J. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial. **Clin Nutr**, v. 30, n. 3, p. 282–8, 2011.
- [36] Scislo L, Pach R, Nowak A, Walewska E, Gadek M, Brandt P, et al. The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients - Randomized Clinical Trial. **Nutr Cancer**, v. 70, n. 3, p. 453-9, 2018.
- [37] Kim SM, Youn HG, An JY, Choi YY, Noh SH, Oh SJ, et al. Comparison of Open and Laparoscopic Gastrectomy in Elderly Patients. **J Gastrointest Surg**, v. 22, n. 5, p. 785-91, 2018.
- [38] Kimura Y, Tsujinaka T, Fujitani K, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, et al. A randomized controlled phase III trial to evaluate the effect of preoperative enteral immunonutrition on the surgical site infection after total gastrectomy. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 4, p. 74, 2011.

- [39] Van Den Ende T, Teer Veer E, Machiels M, Mali RMA, Abe Nijenhuis FA, de Waal L., et al. The efficacy and safety of (neo)adjuvant therapy for gastric cancer: a network meta-analysis. **Cancers**, v. 11, n. 1, p. 80, 2019.
- [40] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **J Natl Compr Cancer Netw**, v. 14, n. 10, p. 1286-312, 2016.
- [41] Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Eur J Surg Oncol**, v. 40, n. 5, p. 584-91, 2014.
- [42] Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). **Gastric Cancer**, v. 20, n. 1, p. 1-19, 2017.
- [43] Norero E, Vargas C, Achurra P, Ceroni M, Mejia R, Martinez C, et al. Survival and perioperative morbidity of totally laparoscopic versus open gastrectomy for early gastric cancer: analysis from a single latin american centre. **Arq Bras Cir Dig**, v. 32, n. 1, p. 1413, 2019.
- [44] Shi H, Jiang Y, Cao H, Zhu H, Chen B, Ji W. Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Overall Survival in Gastric Cancer Patients. **Disease Markers**, v. 2018, n. 1, p. 11, 2018.
- [45] Dias Rodrigues V, Barroso de Pinho N, Abdelhay E, Viola JP, Correia MI, Brum Martucci R. Nutrition and Immune-Modulatory Intervention in Surgical Patients With Gastric Cancer. **Nutr Clin Pract**, v. 32, n. 1, p. 122-9, 2017.
- [46] Feng F, Zheng G, Guo X, Liu Z, Xu G, Wang F, et al. Impact of body mass index on surgical outcomes of gastric câncer. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 151, 2018.
- [47] Martin AN, Das D, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Morbidity and Mortality After Gastrectomy: Identification of Modifiable Risk Factors. **J Gastrointest Surg**, v. 20, n. 9, p. 1554-64, 2016.
- [48] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. **Gastroenterology**, v. 122, n. 7, p. 1763-70, 2002.