



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ALESSANDRA BAZAGA BAPTISTA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 AO
SUPORTE NUTRICIONAL ENTERAL PRÉ-OPERATÓRIO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À ESOFAGECTOMIA**

UBERABA-MG

2018

ALESSANDRA BAZAGA BAPTISTA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 AO
SUPORTE NUTRICIONAL ENTERAL PRÉ-OPERATÓRIO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À ESOFAGECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Crema
Co-orientador: Prof. Dr. Alex Augusto Silva

UBERABA-MG

2018

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

B172e **Baptista, Alessandra Bazaga**
Efeito da suplementação de glutamina e ácido graxo ômega-3 ao
suporte nutricional enteral pré-operatório em pacientes submetidos à
esofagectomia / Alessandra Bazaga Baptista. -- 2018.
71 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-- Universidade
Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Crema
Coorientador: Prof. Dr. Alex Augusto Silva

1. Esofagectomia. 2. Acalasia esofágica. 3. Terapia nutricional. 4.
Glutamina. 5. Ácidos Graxos Ômega-3. I. Crema, Eduardo. II. Univer-
sidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.32-089

ALESSANDRA BAZAGA BAPTISTA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA E ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 AO
SUPORTE NUTRICIONAL ENTERAL PRÉ-OPERATÓRIO DOS PACIENTES
SUBMETIDOS À ESOFAGECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

28 de fevereiro de 2018

Examinadores:

Orientador

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Avaliador Membro da Banca

Avaliador Membro da Banca

Dedico toda minha trajetória à Deus, que a cada fraqueza renovou-me as forças e o ânimo, germinando esperança para seguir em frente.

Aos meus pais, Cairo Theodoro Baptista e Lunier Teresinha Bazaga Baptista, meus exemplos de amor incondicional, carinho, dignidade e dedicação. “Luzes” da minha vida.

Às minhas irmãs Karine Bazaga Baptista e Patrícia Bazaga Baptista, e ao meu sobrinho Matheus Bazaga de Oliveira, amigos, confidentes e parceiros nas alegrias e tristezas.

Aos meus avós, Genésio Theodoro Baptista, Laurinda Lacerda Baptista, Luciano Bazaga Junior e Geny Silva Bazaga, meus exemplos de vida.

Ao meu namorado, Paulo Roberto Resende da Cunha Junior, presente de Deus, amor verdadeiro, meu apoio em todos os momentos.

À toda minha família, em especial, meus primos Luciano Bazaga Neto, Mariana Baptista e Rochelle Gutierrez Bazaga, meus suportes durante o mestrado.

Aos amigos, que de alguma forma estiveram ao meu lado nessa caminhada. À Sabrina Silva Godoi e Tamires Cristina Pereira Xavier, que compartilharam comigo vários momentos, principalmente os mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Crema, meu orientador, pela oportunidade, confiança, respeito, compreensão e ensinamentos que foram essenciais para minha formação.

Ao Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Junior pela disposição, paciência, conhecimento e contribuições fundamentais na finalização deste trabalho.

A todo grupo de pesquisa pela amizade e apoio. À Luciana Arantes Soares pela ajuda com a aquisição e armazenamento dos suplementos utilizados na pesquisa, ao Tharsus Dias Takeuti pela disponibilidade de realizar a coleta das amostras de sangue e os testes de Elisa, e pelo grande suporte na conclusão do trabalho.

À chefe da Unidade de Nutrição Clínica, Ana Lúcia Lopes Moreira de Almeida, pela compreensão e ajuda durante minha caminhada.

À Sabrina Silva Godoi pela amizade, companheirismo e apoio nos momentos em que precisei me ausentar. Meu sincero carinho e gratidão.

Aos voluntários, participantes do estudo, pela atenção e carinho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação, pelos conhecimentos e experiências transmitidos, que me fizeram crescer como profissional e também como pessoa.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação, Tuânia Alves Cunha e André Luís Rodrigues Costa, pela atenção.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia, Júlio César Machado Rossi e Cristhiene Inacio Fernandes, pelo suporte.

Aos residentes da área de CAD: Marlos Seixas Viana Rodrigues, Rogério Henrique Soares, Celso Junior Oliveira Teles, Rafael Cardoso, Carlos Alfredo Salci Queiroz, Bruno Gil de Oliveira Machado, Miguel Josué Pitta Rodrigues Ferreira de Moraes e Allana Christina Fortunato Maciel pelo apoio na realização da pesquisa.

E a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

RESUMO

O método de escolha para o tratamento do megaesôfago avançado é a realização de esofagectomia, que resulta em resposta inflamatória aguda mediada por citocinas pró-inflamatórias. A implementação de terapia nutricional com imunonutrientes pode modular a resposta imune e conseqüentemente a resposta de fase aguda. O presente estudo comparou as variáveis de composição corporal, os dados hematológicos e a concentração sérica de albumina e citocinas no pré e pós-operatório de pacientes portadores de megaesôfago avançado submetidos à esofagectomia após terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e ácido graxo ômega-3. Foi desenvolvido um estudo prospectivo, que avaliou 20 pacientes, em cinco momentos, denominados M1, M2, M3, M4 e M5. O M1 foi caracterizado pela avaliação inicial, o M2 um dia antes da cirurgia e, o M3, M4 e M5, no quinto, sétimo e nono dia de pós-operatório, respectivamente. A avaliação nutricional foi realizada no M1, M2 e M4, e a coleta de amostras de sangue no M1, M2, M3 e M5. Peso e índice de massa corporal não apresentaram alterações significativas em nenhum momento. Massa livre de gordura, massa muscular esquelética, água intra e extracelular, água corporal total e a relação da água extracelular pela água corporal total aumentaram significativamente no M4, enquanto que a relação da água e a massa de gordura reduziram de maneira significativa no M2. A massa de gordura também reduziu no M4, assim como o ângulo de fase. Houve aumento significativo dos leucócitos no M5, diminuição dos linfócitos no M3 e aumento dos neutrófilos no mesmo período. A albumina reduziu significativamente no M2, M3 e M5. IL-1 β , IL-8, IL-10 e TNF- α apresentaram valores abaixo do limite de detecção do ELISA. Para IL-6 não foi observada diferença significativa entre os momentos. A retenção hídrica característica da resposta de fase aguda interferiu na análise das variáveis de composição corporal e da concentração sérica da albumina. O ELISA, método utilizado para avaliação da concentração sérica de citocinas pode não ter sido o melhor para quantificação das mesmas no soro, já que apenas a IL-6 apresentou valores acima do limite de detecção. Portanto, nas condições empregadas neste estudo, a terapia nutricional suplementada de glutamina e ácido graxo ômega-3 parece não contribuir para melhorar os dados analisados.

Termos de indexação: Terapia Nutricional; Esofagectomia; Megaesôfago; Ácidos Graxos Ômega-3; Glutamina

ABSTRACT

The method of choice for the treatment of advanced megaesophagus is esophagectomy, which results in acute inflammatory response mediated by pro-inflammatory cytokines. The implementation of nutritional therapy with immunonutrients can modulate the immune response and consequently the acute phase response. The present study compared the variables of body composition, hematological data and serum concentration of albumin and cytokines in the preoperative and postoperative periods of patients with advanced megaesophagus submitted to esophagectomy after supplemented enteral nutritional therapy of glutamine and omega-3 fatty acid. A prospective study was conducted, which evaluated 20 patients in five moments, called M1, M2, M3, M4 and M5. M1 was characterized by the initial evaluation, M2 one day before surgery and M3, M4 and M5, on the fifth, seventh and ninth postoperative day, respectively. The nutritional evaluation was performed in M1, M2 and M4, and the collection of blood samples in M1, M2, M3 and M5. Weight and body mass index did not show significant changes at any time. Fat-free mass, skeletal muscle mass, intracellular and extracellular water, total body water and the extracellular water ratio by total body water increased significantly in M4, while the water ratio and fat mass reduced significantly in M2. The fat mass also reduced in the M4, as well as the phase angle. There was a significant increase in leukocytes in M5, decrease in lymphocytes in M3 and increase in neutrophils in the same period. Albumin reduced significantly in M2, M3 and M5. IL-1 β , IL-8, IL-10 and TNF- α showed values below the detection limit of the ELISA. For IL-6, no significant difference was observed between the moments. The water retention characteristic of the acute phase response interfered in the analysis of the variables of body composition and serum albumin concentration. ELISA, a method used to evaluate the serum concentration of cytokines may not have been the best for quantification of serum levels, since only IL-6 presented values above the limit of detection. Therefore, under the conditions employed in this study, the supplemental nutritional therapy of glutamine and omega-3 fatty acid does not seem to contribute to improve the data analyzed.

Key-words: Nutrition Therapy; Esophagectomy; Esophageal Achalasia; Fatty Acids; Omega-3; Glutamine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Posicionamento dos eletrodos das mãos (A) e dos pés (B).....	36
Figura 2: Evolução do peso (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=19).....	433
Figura 3: Evolução do índice de massa corporal (kg/m ²) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=19).....	433
Figura 4: Evolução da massa livre de gordura (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	45
Figura 5: Evolução da massa muscular esquelética (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	455
Figura 6: Evolução da massa de gordura (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	466
Figura 7: Evolução da água intracelular (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	477
Figura 8: Evolução da água extracelular (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	48
Figura 9: Evolução da água corporal total (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	488
Figura 10: Evolução da relação da água extracelular pela água corporal total dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).	499
Figura 11: Evolução do ângulo de fase (°) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).....	50

Figura 12: Evolução dos leucócitos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).....	50
Figura 13: Evolução dos linfócitos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).....	51
Figura 14: Evolução dos neutrófilos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).....	511
Figura 15: Evolução da albumina (g/dL) no período perioperatório de esofagectomia (n=19).....	544
Figura 16: Evolução da interleucina-6 (pg/dL) no período perioperatório de esofagectomia (n=19).....	544

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição da dieta enteral.....	30
Tabela 2: Caracterização dos participantes do estudo (n = 20).	39
Tabela 3: Presença de comorbidades (n = 20).	41
Tabela 4: Análise do recordatório de 24 horas e do dia alimentar habitual dos pacientes da pesquisa (n = 20).	41
Tabela 5: Evolução das variáveis de composição corporal, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.....	44
Tabela 6: Evolução das variáveis de composição corporal, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.....	46
Tabela 7: Evolução dos dados hematológicos e da concentração sérica de albumina, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.....	52
Tabela 8: Evolução dos dados hematológicos e da concentração sérica de albumina, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.....	52
Tabela 9: Evolução da concentração sérica de interleucina-6, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.....	55
Tabela 10: Evolução da concentração sérica de interleucina-6, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.....	55
Tabela 11: Intercorrências cirúrgicas após esofagectomia (n=20).....	56

LISTA DE SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
ACT	Água corporal total
AEC	Água extracelular
AEC/ACT	Relação água extracelular por água corporal total
AF	Ângulo de fase
AG	Ácido graxo
AG ω -3	Ácido graxo ômega-3
AG ω -6	Ácido graxo ômega-6
AGPI	Ácido graxo poli-insaturado
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
ATP	Adenosina trifosfato
BIA	Impedância bioelétrica
DAH	Dia alimentar habitual
DHA	Ácido docosaexaenoico
DPO	Dia de pós-operatório
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EEI	Esfíncter esofágico inferior
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
g	Grama
GET	Gasto energético total
HHA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IFN- γ	Interferon-gama
IMD	Imunomoduladora
IMN	Imunonutrição
IL-1	Interleucina-1
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4

IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
kcal	Quilocaloria
kj	Quilojoule
kg	Quilograma
m	Metro
m ²	Metro ao quadrado
MG	Massa de Gordura
mg	Miligrama
µg	Micrograma
MLG	Massa livre de gordura
MME	Massa muscular esquelética
ME	Megaesôfago
nm	Nanômetro
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Th1	Células T- <i>helper</i> tipo 1
Th2	Células T- <i>helper</i> tipo 2
TN	Terapia Nutricional
TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa
ON	Óxido nítrico
PBS	Tampão fosfato-salino
PBS-BSA	Tampão fosfato-salino contendo albumina de soro bovino
PCR	Proteína C reativa
PGE2	Prostaglandina E2
pH	Potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
R24h	Recordatório de 24 horas
VCT	Valor calórico total
°C	Graus Celsius

LISTA DE SÍMBOLOS

γ	Gama
α	Alfa
ω	Ômega
®	Marca registrada
™	Marca comercial
β	Beta
%	Por cento/Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 MEGAESÔFAGO	16
1.2 NUTRIÇÃO E CIRURGIA	18
1.3 IMUNONUTRIÇÃO	21
1.4 ÁCIDO GRAXO POLI-INSATURADO ÔMEGA-3.....	22
1.5 GLUTAMINA	24
2 HIPÓTESE	26
3 OBJETIVO GERAL	27
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO.....	29
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4.3 ALOCAÇÃO EM GRUPOS	29
4.4 CASUÍSTICA.....	29
4.5 MATERIAIS	30
4.6 MÉTODOS	32
4.6.1 Caracterização da amostra	34
4.6.2 Avaliação nutricional	34
4.6.3 Terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e ácido graxo ômega-3	36
4.6.4 Coleta de amostras de sangue	36
4.6.5 Análises Laboratoriais	37
4.6.4.1 <i>Quantificações de leucócitos e albumina</i>	37
4.6.4.2 <i>Quantificação de citocinas</i>	37
4.6.6 Análise dos dados/estatística	38
5 RESULTADOS	39
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	39
5.2 TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL SUPLEMENTADA DE GLUTAMINA E ÔMEGA-3	42
5.3 VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	42
5.4 DADOS HEMATOLÓGICOS	49
5.5 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALBUMINA	53
5.6 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS	53

5.7 INTRODUÇÃO DA ALIMENTAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO	53
5.8 INTERCORRÊNCIAS E/OU COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	55
6 DISCUSSÃO	57
6.1 VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	57
6.2 DADOS HEMATOLÓGICOS	60
6.3 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALBUMINA	60
6.4 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS	62
6.5 INTRODUÇÃO DA ALIMENTAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO	63
6.6 INTERCORRÊNCIAS E/OU COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	64
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
8 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS.....	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 MEGAESÔFAGO

Diferentes denominações têm sido empregadas como sinônimos de megaesôfago (ME): acalasia da cárdia ou do esôfago, aperistalse do esôfago, etc. O termo “megas” (do grego megás = maior) significa dilatações permanentes e difusas de vísceras ocas ou canais, com aumento da massa muscular, acompanhadas ou não de alongamento do órgão, não provocadas por obstrução mecânica (BRASILEIRO FILHO, 2011).

A incidência de acalasia é de um em cada 100.000 indivíduos por ano com uma prevalência de dez em 10.000. Ocorre igualmente entre mulheres e homens, sem propensão racial. A incidência máxima acontece entre 30 e 60 anos (KRILL; NAIK; VAEZI, 2016).

Os sintomas são odinofagia, dor retroesternal, pirose, soluços, tosse, sialose (BRASILEIRO FILHO, 2011) e principalmente disfagia para sólidos e líquidos associada com regurgitação, alimentos ou saliva não digeridos. A disfagia acontece mais com sólidos do que líquidos, e para facilitar a progressão do bolo alimentar, pacientes geralmente modificam seus hábitos alimentares, comendo mais devagar ou usando algumas manobras, tais como levantar os braços ou arquear as costas (VAEZI *et al.*, 2016). Em casos avançados, aspiração brônquica, perda de peso e caquexia são complicações comuns do ME. Assim como, hipertrofia das glândulas salivares secundária a hipersalivação (ABUD *et al.*, 2016).

A acalasia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto, aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI) e aperistalse (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013) - incoordenação das contrações do corpo esofágico (DANTAS, 2003). O aumento do tônus do EEI pode resultar no comprometimento do relaxamento do músculo liso com conseqüente obstrução funcional do esôfago (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Ao exame radiológico é encontrada retenção do meio de contraste no esôfago, incoordenação e retardo no trânsito, afilamento regular da transição esofagogástrica e esôfago dilatado (DANTAS, 2003). Achados endoscópicos de saliva retida, líquido e alimento no esôfago sem obstrução mecânica provocada por massa ou estenose deve-se suspeitar de acalasia. Os sintomas esofágicos relacionados à refeição

frequentemente levam a diagnósticos errôneos de doença do refluxo gastroesofágico (VAEZI *et al.*, 2016). A acalasia primária causada pela perda de interneurônios inibitórios no plexo mioentérico que estão envolvidos na facilitação do relaxamento do EEI para a acomodação gástrica do bolo alimentar (KRILL; NAIK; VAEZI, 2016) é definida como idiopática (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

O ME idiopático, de sorologia negativa para Chagas, tem causa desconhecida, e caracteriza-se pela ausência ou diminuição acentuada dos plexos mioentéricos da parede esofágica (D'IPPOLITO; MACHADO, 2011). A acalasia secundária pode surgir na doença de Chagas, em que a infecção por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) causa a destruição do plexo mioentérico, falha de relaxamento do EEI e dilatação do esôfago (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Em decorrência, o alimento deglutido não passa do esôfago para o estômago. Estudos patológicos têm mostrado lesão da rede neural do plexo mioentérico nos dois terços inferiores do esôfago. Como resultado, a musculatura do esôfago inferior permanece espasticamente contraída, e o plexo mioentérico perde sua capacidade de transmitir sinal que cause “relaxamento receptivo” do esfíncter gastroesofágico, quando o alimento se aproxima deste durante a deglutição (HALL; GUYTON, 2011).

Quando a acalasia se torna grave, o esôfago não consegue esvaziar o alimento deglutido no estômago por muitas horas, apesar do tempo normal para essa digestão ser de alguns segundos. Durante meses e anos, o esôfago se dilata muito, até que chegue a reter 1 litro de alimento, que se putrefaz por microrganismos, durante os longos períodos de estase esofágica (HALL; GUYTON, 2011).

O ME não se cura espontaneamente, mas pode permanecer estacionário. Sua evolução é intermitente, com períodos de disfagia intercalados com outros de melhora (BRASILEIRO FILHO, 2011). Conseqüentemente, por não conseguir se alimentar e não alcançar sua necessidade calórica, esses pacientes muitas vezes apresentam desnutrição ou até mesmo caquexia, diagnósticos esses que levam a um desequilíbrio imunológico e conseqüentemente aumento de intercorrências (CREMA *et al.*, 2005).

Além de esofagite, complicação frequente que pode ser provocada por estase alimentar, também ocorrem alterações importantes como infiltrado inflamatório de leucócitos mononucleares, hiperplasia do epitélio e graus variados de fibrose na parede (BRASILEIRO FILHO, 2011).

A presença de anticorpos antineuronais e processo inflamatório intenso apoia o envolvimento do sistema imune no processo de destruição das células do plexo

mioentérico. Recentemente, estudos com modelos experimentais indicaram óxido nítrico (ON) como um importante mediador do dano do nervo durante infecção experimental por *T. cruzi*. Durante a resposta imune, a principal fonte de ON é derivada da ativação da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), cuja expressão é aumentada após estimulação com interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Por outro lado, as citocinas tais como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) bloqueiam a expressão de iNOS e inibem a produção de ON (RIBEIRO; CREMA; RODRIGUES, 2008).

As opções para o tratamento da acalasia são vastas, com muitas novas terapias emergentes. Embora nenhuma opção de tratamento atual seja uma cura definitiva, o objetivo é reduzir a hipertonicidade do EEI em um esforço para aliviar os sintomas, melhorar o esvaziamento esofágico e prevenir a dilatação esofágica. Isso é tentado por meios farmacológicos, endoscópicos ou cirúrgicos. A escolha depende das comorbidades do paciente e, portanto, da sua eleição para a intervenção operatória (KRILL; NAIK; VAEZI, 2016).

1.2 NUTRIÇÃO E CIRURGIA

O megaesôfago chagásico, de incidência ainda relevante na população brasileira; bem como o idiopático, doença de baixa incidência; em estágios avançados, podem resultar em cirurgias do esôfago (CREMA *et al.*, 2005). Dos vários procedimentos terapêuticos preconizados para o tratamento do megaesôfago, a intervenção cirúrgica representa a melhor forma por proporcionar alívio dos sintomas e melhora do estado nutricional (AQUINO *et al.*, 2007).

A esofagectomia subtotal com esofagogastroplastia por via laparoscópica é um dos procedimentos cirúrgicos realizados para a retirada parcial do corpo esofágico comprometido pela destruição dos plexos mioentéricos, responsáveis pela motilidade e contração do esôfago (CREMA *et al.*, 2005).

De Paula *et al.* (1995) *apud* Crema *et al.* (2009) propuseram a esofagectomia subtotal através do acesso laparoscópico e transmediastinal para o preparo do estômago, dissecação do esôfago abdominal e torácico e cervicotomia esquerda para retirada da peça e anastomose esôfago-gástrica, técnica empregada nos serviços de referência para o tratamento do megaesôfago avançado.

A magnitude da resposta ao estresse é determinada por vários fatores,

incluindo a invasividade da cirurgia. A cirurgia minimamente invasiva, que é cada vez mais realizada, está associada a uma resposta ao estresse diminuída quando comparada à cirurgia aberta (KINGMA *et al.*, 2017).

A cirurgia induz a vastas mudanças fisiológicas causadas pelo dano tecidual, isquemia e distúrbios hemodinâmicos. Essas mudanças na fisiologia são caracterizadas por alterações metabólicas complexas, conhecidas como resposta de fase aguda. A intensidade dessa reação é variável e diretamente proporcional à gravidade da cirurgia, ocorrência de complicações e aos fatores relacionados com diagnóstico e tratamento (KEEL; TRENTZ, 2005).

Em pacientes expostos a baixos e moderados traumas cirúrgicos e sem complicações, as mudanças metabólicas são brandas e limitadas, porém em pacientes submetidos a grandes e complexas cirurgias, a resposta de fase aguda é mais grave podendo conduzir a um estado hipercatabólico com progressiva perda de peso e massa corpórea (BASILE-FILHO *et al.*, 2001).

A cirurgia provoca uma série de reações e estimula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) que resulta em aumento da secreção de cortisol, epinefrina, glucagon, hormônio do crescimento, aldosterona e hormônio antidiurético. Por outro lado, a resposta inflamatória é mediada por numerosas citocinas, responsáveis em grande parte pela subsequente ativação do sistema imunológico e também demonstraram estimular o eixo HHA, criando assim interação entre as respostas inflamatórias e endócrinas (TORGERSEN; BALTERS, 2015).

A resposta ao trauma é mediada por citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) e outros mediadores da inflamação como, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Estes últimos produzem diversas alterações metabólicas como o aumento de proteína C reativa (PCR); diminuição de albumina, pré-albumina e transferrina; lipólise; proteólise; edema e resistência periférica à insulina podendo levar à hiperglicemia (BOTTONI; BOTTONI; RODRIGUES, 2005).

Esses resultados são consequência do prejuízo da função imunológica, ampliando a resposta ao estresse e a disfunção orgânica (KLEK; SZYBINSKI; SZCZEPANEK, 2014) e levando ao aumento da morbidade (principalmente as infecciosas), da mortalidade e da duração da permanência hospitalar (BARBOSA *et al.*, 2015).

Toda essa repercussão altera o metabolismo basal em duas fases distintas: uma inicial denominada fluxo, que dura de 1 a 3 dias, caracterizada por retenção hídrica, necessidade de fluidos intravenosos para manutenção da hemostasia e normo ou hipometabolismo; e outra, tardia e mais duradoura, chamada de refluxo, que se caracteriza por predominância de catabolismo sobre anabolismo, com aumento de excreção nitrogenada e perda de massa magra (NASCIMENTO *et al.*, 2011). Os estoques de glicogênio são rapidamente depletados e os aminoácidos provenientes das proteínas musculares são posteriormente utilizado para a gliconeogênese hepática (TORGERSEN; BALTERS, 2015).

O estado nutricional do paciente é um dos fatores de risco independentes que mais influência nos resultados pós-operatórios em operações eletivas (DALEY *et al.*, 1997), sendo que a resposta ao estresse pode ser agravada por desnutrição pré-operatória, considerada um importante fator de risco para complicações infecciosas após cirurgia esofágica (KINGMA *et al.*, 2017).

De acordo com Nascimento *et al.* (2011), a resposta orgânica ao trauma pode levar ao aparecimento ou agravamento de desnutrição pré-existente, queda da qualidade de imunidade do paciente e possibilidade de falha de cicatrização e aparecimento de infecções. No entanto, o corpo precisa ser bem nutrido para mobilizar substratos adequados para permitir a síntese de proteínas, células brancas, fibroblastos, colágeno e outros componentes teciduais da área ferida (BRAGA *et al.*, 2013).

O papel da nutrição perioperatória é, portanto, atenuar a resposta ao estresse e fornecer nutrientes adequados para minimizar os efeitos do catabolismo no pós-operatório (TORGERSEN; BALTERS, 2015). Dessa forma, a terapia nutricional (TN) deve ser indicada para o paciente cirúrgico (BICUDO-SALOMÃO; MOURA; DE AGUILAR-NASCIMENTO, 2013).

A TN deve ser implementada no pré-operatório, por um período de 7 a 14 dias. Pacientes com tubo digestivo apto para receber nutrientes e com apetite preservado devem receber suplementos no período perioperatório. Quando isso não for possível, a TN deve ser implementada por via enteral, preferencialmente por meio de sonda nasoentérica, já que a ingestão inadequada por via oral por mais de 14 dias está associada ao aumento de morbimortalidade pós-operatória. A TN pré-operatória, se continuada após a cirurgia, pode melhorar os resultados pós-operatórios (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Atualmente, sociedades científicas como, ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) e ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), recomendam a utilização da nutrição enteral como método de escolha de tratamento no período perioperatório (KLEK; SZYBINSKI; SZCZEPANEK, 2014).

1.3 IMUNONUTRIÇÃO

Imunonutrição (IMN) ou dietas imunomoduladoras (IMD) são alguns dos termos que têm sido utilizados para indicar o uso de nutrientes hábeis em promover ativação de células imune de maneira significativa clinicamente (BARNI; SANTOS, 2011). São consideradas opção de abordagem terapêutica para os pacientes cirúrgicos por reduzir morbidade pós-operatória e custos relacionados (BARBOSA *et al.*, 2015; GIANOTTI *et al.*, 2002).

Alguns autores definem dietas IMDs como formulações nutricionais completas, com proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais (FARIAS; SOUSA; VASCONCELOS, 2014), modificadas pela adição de arginina, ácidos graxos (AG) ômega-3 (ω -3), glutamina e nucleotídeos, que podem aumentar a resposta imune modulando a resposta inflamatória ou aumentando a síntese protéica após a cirurgia (MOYA *et al.*, 2016), mantendo a integridade da mucosa intestinal e consequente melhora do estado clínico e nutricional do paciente (FARIAS; SOUSA; VASCONCELOS, 2014).

As dietas incluem imunonutrientes, isolados ou combinados, que melhoram os mecanismos de defesa após cirurgias de grande porte, sendo utilizadas geralmente no período pré-operatório (BARBOSA *et al.*, 2015). O objetivo é alterar a produção de citocina e a função imunológica e, assim, limitar a estimulação perioperatória da cascata inflamatória e do sistema imune (RICHARD *et al.*, 2014).

Vários estudos buscam esclarecer os efeitos da TN com imunonutrientes e seus benefícios no paciente cirúrgico. De acordo com a ASPEN, o uso pré-operatório de TN com IMNs por 5 a 7 dias oferece benefício para pacientes que se submetem à cirurgia gastrointestinal eletiva, como a esofagectomia (NAGANO *et al.*, 2013). E segundo recomendações da ESPEN, o uso de fórmulas IMD em cirurgias eletivas do trato gastrointestinal alto tem evidência de eficácia (BARBOSA *et al.*, 2015; KREYMANN *et al.*, 2006).

Alguns autores demonstraram que a IMN no perioperatório reduz a inflamação

sistêmica perioperatória e complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia abdominal de grande porte em comparação com a administração apenas de dieta no pós-operatório (AIDA *et al.*, 2014).

Metanálises tem demonstrado redução significativa das complicações após a cirurgia e do tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos a cirurgias gastrointestinais com a utilização da terapia IMD no pré, peri ou pós-operatório (BARBOSA *et al.*, 2015). Isso acontece através de melhorias na imunidade celular e na atividade fagocítica de neutrófilos que vão proporcionar melhora no estado nutricional (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

Anteriormente, acreditava-se que a IMN fosse benéfica apenas em pacientes desnutridos, porém estudos recentes mostraram que ambos pacientes, nutridos e desnutridos, podem se beneficiar da IMN (BHARADWAJ *et al.*, 2016). No entanto, a desnutrição junto com o estresse cirúrgico predis põem pacientes para complicações pós-operatórias significativas e depressão imune. Atrofia dos linfonodos, diminuição da população total de linfócitos e disfunção da imunidade celular associados à desnutrição aumentam as taxas de infecção pós-operatórias (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

Assim, a avaliação clínica e o preparo nutricional pré-operatório devem ser realizados como rotina nesses pacientes, pois além de possuírem comorbidades associadas, apresentam desnutrição na vigência da doença (CREMA *et al.*, 2009).

1.4 ÁCIDO GRAXO POLI-INSATURADO ÔMEGA-3

As gorduras e os óleos utilizados de modo quase universal como formas de armazenamento de energia nos organismos vivos são derivados de AG. O carbono do grupo metila – isto é, o carbono mais distante do grupo carboxila – é chamado de carbono ômega (ω) e recebe o número 1. Nessa convenção, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) com uma ligação dupla entre os carbonos 3 e 4 são chamados de AG ω -3 (NELSON; COX, 2014).

Embora os seres humanos não disponham da capacidade de sintetizar o AG ω -3 - ácido alfa-linolênico (ALA, 18:3) na convenção padrão, ele é necessário e, portanto, deve ser obtido a partir da dieta. À partir do ALA, os seres humanos podem sintetizar dois outros AGPI ω -3 importantes no funcionamento celular: o ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5), e o ácido docosaexaenoico (DHA, 22:6) (NELSON;

COX, 2014).

Os AGs da série ω -3 levam à formação de EPA e induzem à produção das prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos das séries 3 e 5. Assim, a suplementação com AG ω -3 cria uma competição entre o EPA e o ácido araquidônico (AA) como precursores da síntese de eicosanoides (REIMUND *et al.*, 2004) e reduz a inflamação tecidual sem comprometer a função das células mononucleares (AIDA *et al.*, 2014).

Os AGs ω -3 possuem um efeito bem estabelecido no sistema imunológico. O EPA e o DHA estão associados a níveis mais baixos de AA e aumentam a produção de resolvinas e protectinas, que desempenham um papel na resolução da inflamação e melhora na cicatrização de feridas. Além disso, melhoram a resposta imune aperfeiçoando a função linfocitária (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

O uso desse AG foi relatado por diminuir o número total de complicações infecciosas e gastrointestinais e melhorar a função de alguns órgãos no pós-operatório (AKBARSHAHI *et al.*, 2008).

A prostaglandina E2 (PGE2), o leucotrieno B4 e o tromboxano A2, mediadores inflamatórios formados a partir do ácido graxo ômega-6 (AG ω -6) são muito ativos em relação a fenômenos inflamatórios como broncoconstrição, agregação plaquetária e vasodilatação, já os mediadores inflamatórios das séries 3 e 5 (formados a partir do AG ω -3) são considerados mais brandos (REIMUND *et al.*, 2004).

A PGE2 tem um papel amplamente imunossupressor em ativação e proliferação de células T. Os linfócitos T CD4 + podem diferenciar-se em populações de células T auxiliares distintas funcionalmente que são caracterizados por diferentes padrões de secreção de citocinas. As células T-helper tipo 1 (Th1) secretam IFN- γ e interleucina-2 (IL-2) e as células T-helper tipo 2 (Th2) produzem IL-4 e interleucina-5 (IL-5). Tem-se demonstrado que o desequilíbrio na diferenciação Th1/Th2 durante uma resposta imune pode resultar em defesa prejudicada do hospedeiro contra os agentes patogênicos. Alguns autores sugeriram que PGE2 pode alterar a polarização das células T auxiliares em subconjuntos Th1 e Th2, e inibir a produção de IL-2 e IFN- γ (Th1) mas não a produção de IL-4 e IL-5 (Th2) (AIDA *et al.*, 2014).

A integridade estrutural e funcional da membrana celular, transdução de sinal intercelular e a síntese de eicosanoides é a base sobre a qual os ácidos graxos modulam a resposta imune. A flexibilidade da membrana que é essencial para a

fagocitose e a expressão de receptores de IL-2 será melhorada se outros ácidos graxos forem substituídos por AG ω -3 (SONG *et al.*, 2015).

1.5 GLUTAMINA

A glutamina é composta por cadeias laterais polares desprovidas de carga e apresenta pouca mobilidade eletroforética em potencial hidrogeniônico (pH) 7,0. É encontrada no exterior de proteínas que atuam em ambiente aquoso e no interior de proteínas associadas à membrana celular (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

A glutamina é a amida de outro aminoácido também encontrado em proteínas, o glutamato, no qual é facilmente hidrolisada por ácido ou base (NELSON; COX, 2014). A glutamina contém uma ligação amida com a amônia na γ -carboxila, e é formada a partir do glutamato, pela glutamina-sintetase. A reação é impulsionada pela hidrólise de ATP (Adenosina trifosfato). Além de produzir a glutamina para a síntese proteica, essa reação também serve como importante mecanismo para a detoxificação da amônia no encéfalo e no fígado (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

A glutamina é considerada um aminoácido glicogênico (NELSON; COX, 2014), convertida em glutamato e amônia (NH_4^+) pela enzima glutaminase. O glutamato formado é convertido em um intermediário do ciclo do ácido cítrico, o α -cetoglutarato, por transaminação pela glutamato-desidrogenase. A reação fornece α -cetoácidos que podem entrar nas vias centrais do metabolismo energético (gliconeogênese) e liberar o grupo amino como amônia livre, fonte de nitrogênio na síntese da ureia (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

É uma forma de transporte não tóxico para a amônia e normalmente está presente no sangue em concentrações muito maiores que os demais aminoácidos. É um aminoácido clinicamente importante, fonte de grupos amina para a síntese de pirimidinas e purinas (NELSON; COX, 2014).

Em condições de estresse, existe um fluxo de glutamina endógena dos músculos para outros tecidos/órgãos com células de metabolismo e regeneração rápida, como intestino, medula óssea, cérebro, células imunes e fibroblastos, que usam glutamina como principal combustível metabólico (BRAGA *et al.*, 2013).

Vários estudos anteriores relataram deficiências de aminoácidos como a glutamina no período pós-operatório, suas concentrações são marcadamente

diminuídas em estados inflamatórios e, portanto, podem ter um efeito supressivo no sistema imunológico (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

A glutamina é um aminoácido que desempenha um papel crucial na diferenciação de células B, produção de superóxido de neutrófilos, produção de citocinas, proliferação de células T e fagocitose. Além de ser fonte importante de energia para proliferação e diferenciação de enterócitos (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

Existem várias razões para assumir uma eficácia clínica da suplementação de glutamina em pacientes cirúrgicos, principalmente comprovada por efeitos metabólicos, imunológicos e farmacológicos, e também pelo aumento da demanda e o consumo de glutamina pelos tecidos após a cirurgia. A duração do tratamento pré-operatório e a quantidade de glutamina deve ser aumentada para obter níveis adequados no plasma e no tecido no momento da cirurgia (BRAGA *et al.*, 2013).

Vários estudos buscam esclarecer os efeitos da TN com imunonutrientes e seus benefícios quando introduzidos no período perioperatório. Com os avanços das pesquisas para compreender a imunomodulação e a busca por alternativas no auxílio ao tratamento de doenças e tratamento cirúrgico, observou-se que determinados nutrientes podem ter papel farmacológico no sentido de aprimorar a resposta imune e metabólica e melhorar os resultados pós-operatórios.

2 HIPÓTESE

Quando ofertada terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e AG ω -3 no pré-operatório de esofagectomia por megaesôfago avançado, o paciente apresenta efeitos positivos nas variáveis de composição corporal, nos dados hematológicos, na albuminemia e na concentração sérica de citocinas, imediatamente antes da cirurgia e no pós-operatório.

3 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito da suplementação de glutamina e AG ω -3 nas variáveis de composição corporal, nos dados hematológicos, na albuminemia e na concentração sérica de citocinas de pacientes sob terapia nutricional enteral antes e após esofagectomia por megaesôfago avançado.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar as variáveis de composição corporal no pré-operatório de esofagectomia, entre o início e após suplementação de glutamina e AG ω -3, de pacientes portadores de megaesôfago avançado sob terapia nutricional enteral.
2. Comparar os dados hematológicos no pré-operatório de esofagectomia, entre o início e após suplementação de glutamina e AG ω -3, de pacientes portadores de megaesôfago avançado sob terapia nutricional enteral.
3. Comparar a concentração sérica de albumina no pré-operatório de esofagectomia, entre o início e após suplementação de glutamina e AG ω -3, de pacientes portadores de megaesôfago avançado sob terapia nutricional enteral.
4. Comparar as concentrações séricas de citocinas no pré-operatório de esofagectomia, entre o início e após suplementação de glutamina e AG ω -3, de pacientes portadores de megaesôfago avançado sob terapia nutricional enteral.
5. Comparar as variáveis de composição corporal, entre o pré e o pós-operatório de esofagectomia por megaesôfago avançado de pacientes sob terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.
6. Comparar os dados hematológicos, entre o pré e o pós-operatório de esofagectomia por megaesôfago avançado, de pacientes sob terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.
7. Comparar a concentração sérica de albumina, entre o pré e o pós-operatório de esofagectomia por megaesôfago avançado, de pacientes sob terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.
8. Comparar as concentrações séricas de citocinas, entre o pré e o pós-operatório

de esofagectomia por megaesôfago avançado, de pacientes sob terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com 18 anos de idade ou mais, acompanhados pelo Ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo (CAD) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), portadores de megaesôfago avançado com indicação de esofagectomia para tratamento, que tenham assinado o termo de consentimento livre esclarecido.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de câncer de esôfago ou outro tipo de câncer nos três anos anteriores à pesquisa, pacientes em uso de outros suplementos imunomoduladores ou pacientes com hipersensibilidade relatada para AG ω -3 e glutamina.

4.3 ALOCAÇÃO EM GRUPOS

Não houve alocação em grupos. A avaliação inicial foi utilizada como parâmetro para as avaliações subsequentes e, assim, foi realizada análise seriada das modificações ocorridas no organismo dos pacientes submetidos à pesquisa.

4.4 CASUÍSTICA

Foram avaliados 20 pacientes de ambos os sexos, portadores de megaesôfago avançado, submetidos à esofagectomia. Todos os pacientes receberam TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3 no pré-operatório.

O diagnóstico de megaesôfago foi estabelecido com base nos dados de anamnese e laboratorial quanto a positividade ou negatividade para *T. cruzi*. Todos os indivíduos, com exceção de 4 (20%), apresentaram positividade para Chagas. Para identificação da graduação do acometimento esofágico, foi utilizada a classificação de Rezende (1982) e feita correlação com os achados de manometria.

A classificação de Rezende divide o acometimento esofágico em quatro categorias (I a IV), determinadas pelo grau de dilatação e alteração da motilidade do esôfago. Nos indivíduos classificados como grau I, o esôfago apresenta dificuldades de esvaziamento e leve hipotonia, surtos de ondas terciárias e não há dilatação; no grau II, já aparece o aspecto de contração da musculatura da cárdia (acalasia), o esôfago apresenta de leve a moderado aumento do calibre e as ondas terciárias são mais frequentes; no grau III, o esôfago tem evidente aumento do calibre, a porção distal apresenta o clássico aspecto de “bico de pássaro”, podendo haver acinesia total do esôfago que sofre violentas contrações da musculatura circular; no grau IV, além das alterações descritas para o grau III, apresenta dilatação intensa do esôfago, que parece se apoiar na hemicúpula frênica, aspecto denominado “dolicoomegaesôfago”. (REZENDE, 1982; ABUD *et al*, 2016)

A indicação da intervenção cirúrgica baseou-se no grau de dilatação esofágica e na manometria, através da medição das contrações musculares do corpo esofágico. As cirurgias foram realizadas pelos cirurgiões da CAD do Hospital de Clínicas (HC) da UFTM.

4.5 MATERIAIS

A TN no pré-operatório foi realizado com dieta enteral líquida polimérica, normocalórica, normoproteica e normolipídica; em embalagem *Tetra Square* de 1 litro; densidade calórica de 1,2 quilocalorias (kcal)/mL; isenta de sacarose, lactose e glúten; composta por 100% de proteína isolada de soja, 100% de maltodextrina e por 49% de óleo de canola, 43% de triglicerídeos de cadeia média, 5% mono e diglicerídeos e 3% de lecitina de soja como fonte de gordura. A composição da dieta enteral pode ser vista na Tabela 1. O aporte de nutrientes e energia, foi individualizado, baseado na história nutricional, na avaliação clínica, antropométrica e da composição corporal dos pacientes.

Para suplementação de glutamina e AG ω -3 foi realizado levantamento bibliográfico para verificar as quantidades geralmente oferecidas para o paciente cirúrgico, pois ainda não há recomendação específica em relação à oferta desses nutrientes no perioperatório. Assim, a suplementação de AG ω -3 foi padrão, de 4,8 gramas (g)/dia, através da infusão de 10mL de óleo de linhaça dourada (Lino Oil®), e a suplementação de L-glutamina (Comercial Elmar®) variou de 0,4 a 0,7g/quilogramas

(kg)/dia.

Tabela 1: Composição da dieta enteral.

Porção de 100 mL	
Quantidade por porção	
Valor energético	123 kcal = 517kJ
Carboidratos	17g
Proteínas	4,4g
Gorduras totais	4,1g
Gorduras saturadas	2,3g
Gorduras trans	0g
Fibra alimentar	0g
Sódio	100mg
Cálcio	120mg
Ferro	2,0mg
Potássio	170mg
Cloreto	75mg
Fósforo	75mg
Magnésio	24mg
Zinco	0,86mg
Manganês	0,28mg
Cobre	160µg
Molibdênio	10µg
Iodo	13µg
Cromo	5,7µg
Selênio	3,3µg
Vitamina A	58µg de retinol
Vitamina D	1,3µg
Vitamina E	2,2mg de tocoferol
Vitamina C	5,3mg
Niacina	1,6mg
Ácido pantotênico	0,50mg
Vitamina B6	0,17mg

Riboflavina (Vitamina B2)	0,13mg
Tiamina (Vitamina B1)	0,20mg
Biotina	3,6µg
Ácido fólico	25µg
Vitamina K	10µg
Vitamina B12	0,22µg
Colina	73mg

Fonte: Dados fornecidos pelo fabricante.

Para avaliação antropométrica foi utilizada balança eletrônica tipo plataforma com capacidade de até 200 kg e precisão de 100g (Filizola®), e estadiômetro vertical com capacidade de até 2 metros (m) e precisão de 0,5 centímetros (Sanny®). Para avaliação da composição corporal foi utilizada impedância bioelétrica (BIA) multifrequencial, tetrapolar de 8 pontos (Inbody S10 - Ottoboni®), e para análise do consumo alimentar foi utilizado o Programa Dietpro 5i® atualizado.

Foram coletadas amostras de sangue para avaliação hematológica, da concentração sérica de albumina e citocinas em tubos tipo *vacutainer* com gel separador e anticoagulante EDTA. Para a quantificação de citocinas foram utilizados kits específicos para o teste de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) (BD OptEIA™), pela técnica de sanduíche.

4.6 MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo prospectivo, braço único, onde a avaliação prévia ao início da introdução da TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3, foi utilizada como parâmetro para as avaliações subsequentes.

As avaliações foram realizadas em cinco momentos: M1, M2, M3, M4 e M5. Nos dois primeiros momentos as avaliações foram realizadas no pré-operatório, enquanto que nos três últimos, no pós-operatório. O M1 foi caracterizado pela avaliação inicial, anterior à TN suplementada, o M2 um dia antes da cirurgia e, o M3, M4 e M5, no quinto, sétimo e nono dia de pós-operatório (DPO), respectivamente.

A avaliação nutricional foi realizada no M1, M2 e M4, e a coleta de amostras de sangue para avaliações hematológicas, dos níveis séricos de albumina e citocinas no M1, M2, M3 e M5.

A avaliação nutricional consistiu de avaliação antropométrica e da composição corporal em todos os momentos. No M1 também foram coletados dados de consumo alimentar e no M2 informações relevantes sobre a administração da TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.

Os pacientes acompanhados pela CAD com indicação para realização da cirurgia foram encaminhados para avaliação inicial (M1) no Ambulatório Maria da Glória/CAD/Nutrição.

Os participantes foram orientados sobre os procedimentos, os riscos e benefícios da pesquisa; e sobre a interrupção da participação a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento. Mediante concordância, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido. No caso dos pacientes sem instrução, o termo foi assinado pelo responsável.

Os indivíduos receberam orientações oral e por escrito em relação à administração da dieta enteral suplementada em domicílio no período pré-operatório, sobre os cuidados com higiene pessoal, do ambiente, dos materiais e utensílios utilizados no manuseio da dieta.

Ao final do atendimento os pacientes foram encaminhados para o Serviço de Nutrição do HC da UFTM com a solicitação para o fornecimento da dieta enteral, da glutamina e do óleo de linhaça por 14 dias. Nos casos em que a cirurgia aconteceu após esse período o paciente foi encaminhado com uma nova solicitação de fornecimento a fim de garantir o uso da dieta enteral suplementada em todo pré-operatório.

Nesse momento, o paciente também foi encaminhado para a primeira coleta de amostra de sangue para avaliações laboratoriais na sala de coleta do Hospital Dia.

Foi realizado contato com os pacientes durante o pré-operatório para verificar se a TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3 e as orientações estavam sendo seguidas corretamente.

O jejum pré-operatório estabelecido para o procedimento cirúrgico foi de 8 horas, conforme protocolo do serviço.

No M2, M3, M4 e M5, a avaliação nutricional e a coleta de amostra de sangue foram realizadas na Clínica Cirúrgica do HC-UFTM. No M5 também foram coletados dados sobre o pós-operatório, como intercorrências e/ou complicações, presença de fístulas, febre e/ou infecção, número de dias de internação e introdução da

alimentação, obtidos dos registros médicos. Para os pacientes que tiveram alta hospitalar antes do M5, a coleta de sangue foi realizada na sala de coleta do Hospital Dia.

Os pacientes receberam suporte e auxílio dos pesquisadores durante todo o período perioperatório.

4.6.1 Caracterização da amostra

A amostra foi caracterizada levando em consideração dados pessoais como idade e gênero; diagnóstico e grau do megaesôfago; hábitos e estilo de vida como tabagismo e etilismo; história clínica e nutricional: perda de peso, alteração na ingestão alimentar, uso de TN prévia a realização da pesquisa e comorbidades associadas. Os dados referentes ao diagnóstico, grau do megaesôfago e presença de comorbidades foram obtidos dos registros médicos no prontuário.

4.6.2 Avaliação nutricional

Na avaliação antropométrica foi aferido peso, altura e calculado o Índice de Massa Corporal (IMC).

Para aferição do peso foi utilizada balança eletrônica do tipo plataforma, onde o indivíduo foi posicionado em pé, no centro da balança, descalço e utilizando roupas leves. A medida do peso de cada participante foi registrada em kg, considerando a primeira decimal apresentada no visor da balança.

A altura foi aferida com estadiômetro vertical, onde o indivíduo foi posicionado em pé, descalço, ereto, braços estendidos ao lado do corpo; cabeça erguida em ângulo reto com o pescoço, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos; calcanhares, panturrilhas, nádegas, ombros e parte posterior da cabeça encostados no estadiômetro.

A classificação do estado nutricional foi obtida pelo IMC (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), dividindo o peso em kg pela altura em metros ao quadrado (m^2). Para adultos, foi considerado magreza quando o indivíduo apresentou $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrofia, $IMC \geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso, $IMC \geq 25$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para idosos foi considerado baixo peso quando $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$; eutrofia, $IMC \geq 22$ e $< 27 \text{ kg/m}^2$ e sobrepeso, $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$.

A avaliação da composição corporal foi realizada por BIA tetrapolar de oito pontos, multifrequencial, com frequência de 1kHz a 1 kHz e ângulo de fase de 5kHz a 250kHz, sendo coletados massa livre de gordura (MLG), massa muscular esquelética (MME), massa gorda (MG), água intracelular (AIC), água extracelular (AEC), água corporal total (ACT), relação água extracelular por água corporal total (AEC/ACT) e ângulo de fase (AF). O analisador da composição corporal não foi utilizado em pacientes portadores de marcapasso, devido à sua contraindicação.

Para realização do teste de BIA, os pacientes ficaram de jejum pelo menos nas 2 horas que antecederam o exame, para não contabilizar a massa do alimento no peso e para não resultar em erros na medição da composição corporal; estavam vestindo roupas leves; sem joias ou adornos metálicos e estavam com a bexiga vazia. Foram orientados a não praticar exercícios extenuantes ou movimentos vigorosos no dia anterior ao exame e a não tomar banho ou sauna antes do teste, pois ambos podem provocar alterações temporárias na composição corporal. No caso das mulheres, as medições não coincidiram com o período menstrual, o que poderia alterar os resultados devido ao aumento na água corporal.

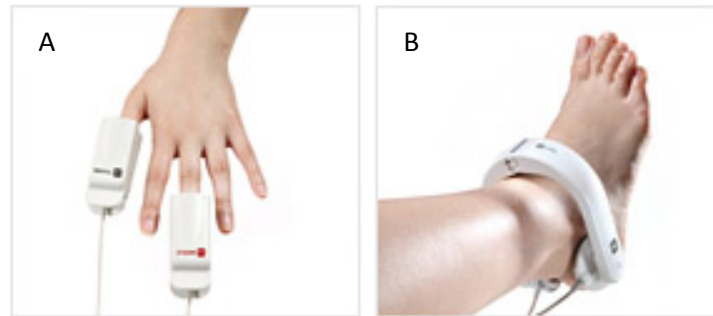
O teste foi realizado com os pacientes em decúbito dorsal, sendo que os mesmos permaneceram nessa posição por cerca de 10 minutos, de modo que a água corporal fosse dispersada uniformemente no interior do corpo. Os pacientes deitaram-se de costas confortavelmente, com pernas esticadas e afastadas na largura dos ombros, braços abertos, sem que tocassem a parte do tronco do corpo.

Foram utilizados eletrodos do tipo contato e certificado que os mesmos estavam na posição correta, conforme Figura 1. Antes de posicionar os eletrodos, o local foi umedecido com algodão embebido em água destilada, pois o teste poderia não funcionar corretamente, ou os resultados poderiam ser imprecisos se o paciente tivesse mãos ou pés muito secos.

Foi realizado recordatório de 24 horas (R24h) para avaliação do consumo alimentar e dia alimentar habitual (DAH) na impossibilidade de realização do R24h. O R24h consistiu no registro de informações relatadas dos alimentos e porções consumidos nas 24 horas precedentes. Já o DAH consistiu no registro de informações relatadas dos alimentos e porções habitualmente consumidos. No caso de utilização de dieta enteral, foi coletada informação sobre os alimentos ou fórmulas utilizadas, seu preparo, quantidade e administração durante 24 horas. Posteriormente, foi realizada análise dos mesmos em relação à quantidade de energia consumida no dia

(valor calórico total – VCT), de macronutrientes como, carboidrato, proteína e lipídio, bem como seus respectivos percentuais em relação ao VCT e gramas de proteína consumidas por kg de peso.

Figura 1: Posicionamento dos eletrodos das mãos (A) e dos pés (B).



Fonte: Disponível em <<http://www.ottoboni.com.br>>. Acesso em: 26 jan. 2018.

4.6.3 Terapia nutricional enteral suplementada de glutamina e ácido graxo ômega-3

A TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3 foi padronizada inicialmente para 14 dias, porém, por ser cirurgia eletiva não foi possível manter a padronização, já que as cirurgias de emergência e urgência possuem prioridade de execução.

4.6.4 Coleta de amostras de sangue

O sangue foi coletado por acesso venoso no membro superior do paciente, em 2 tubos *vacutainer*, um sem anticoagulante com gel separador e outro tubo com anticoagulante EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético).

O tubo com anticoagulante foi destinado para a realização do hemograma, e o tubo sem anticoagulante para a quantificação dos exames de albumina.

Após a coleta, a amostra do outro tubo sem anticoagulante foi centrifugada a 3500 rpm por 10 minutos em temperatura de 4°C para a obtenção do soro. O armazenamento foi feito em tubos tipo *ependorf* estéreis e as amostras guardadas em freezer a -80° C para análise das citocinas.

4.6.5 Análises Laboratoriais

Foram avaliados dados hematológicos (leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos), a concentração sérica de albumina e de citocinas como interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL10 e TNF- α .

4.6.4.1 Quantificações de leucócitos e albumina

As quantificações de albumina e contagem de células brancas, foram realizadas no Serviço de Patologia Clínica do HC da UFTM.

Para dosagem da albumina foi realizado o método colorimétrico automatizado, e os glóbulos brancos utilizados no estudo foram contados por aparelho de contagem de células automatizado, e conferidos em microscópio em caso de alterações.

4.6.4.2 Quantificação de citocinas

Para avaliação das concentrações séricas de IL-1 β IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α foram utilizados *kits* específicos de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) (BD OptEIATM), pela técnica de sanduíche, conforme instrução do fabricante e os resultados foram calculados a partir de uma curva padrão.

Placas de 96 poços foram sensibilizadas com anticorpos monoclonais específicos para cada citocina. Os anticorpos foram diluídos em tampão de carbonato de sódio com pH 9,5, sendo adicionado 100 μ L por poço e as placas incubadas *overnight*, a 4°C. O conteúdo foi desprezado e as placas bloqueadas com tampão fosfato-salino (PBS) contendo 2% de albumina bovina (PBS-BSA) (SIGMA ALDRICH®), 200 μ L por poço, sendo incubadas *overnight* a 4°C novamente.

O PBS-BSA foi desprezado, e as amostras, diluídas 1:2 em PBS-BSA 1%, sendo distribuído um volume final de 200 μ L por poço. Nos poços destinados para os padrões, foram realizadas diluições seriadas de 1:2 em PBS-BSA 1%, volume final de 100 μ L, sendo a concentração inicial a recomendada pelo fabricante de cada citocina recombinante. Dois poços foram utilizados como branco, sendo adicionado apenas 100 μ L de PBS-BSA 1%. As placas foram incubadas *overnight*, a 4°C.

A seguir, as placas foram lavadas com solução de PBS contendo 0,05% de

Tween (SIGMAALDRICH®), e foi então adicionado o anticorpo de revelação específico para cada citocina, conjugado com biotina, todos do mesmo fabricante do respectivo anticorpo de sensibilização, diluídos em PBS-BSA 1%, de acordo com o protocolo de cada citocina, sendo adicionados 60µL por poço.

Após incubação de 2 horas, à 37°C, as placas foram lavadas com PBS-TWEEN 0,05%, adicionando 60 µL de estreptoavidina conjugada com peroxidase em todos os poços e incubadas por 2 horas, novamente à 37°C. Por último, as placas foram novamente lavadas em PBS-TWEEN 0,05% e adicionou-se o tampão de revelação, contendo OPD (SIGMA ALDRICH®), 100µL por poço, sendo colocadas protegidas da luz, à temperatura ambiente por no mínimo 30 minutos.

Após a incubação a reação foi parada com solução apropriada e as placas foram levadas para leitura no aparelho. Os resultados foram obtidos a partir da medida das absorbâncias, em comprimento de onda de 450 nm, obtidas em leitor automático de ELISA (BIORAD 2550 READER EIA). A concentração das citocinas foi determinada a partir de regressão linear com as absorbâncias obtidas na curva da citocina recombinante e expressas em pg/mL.

4.6.6 Análise dos dados/estatística

Para análise dos dados foi utilizado o programa *Graphpad Prism 5*.

Para a normalidade foi realizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, foi utilizado teste T pareado e os valores foram representados através de média ± desvio padrão.

Para as variáveis que não apresentaram a distribuição normal foi utilizado teste não paramétrico de *Wilcoxon*, representados através de mediana (mínimo – máximo).

Foram considerados significantes, para ambos os testes, $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFTM. Parecer de aprovação nº 975.457 de 13 de março de 2015.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A idade dos participantes do estudo variou entre 29 e 78 anos, com média de $58,4 \pm 12,08$. Dentre os pacientes, metade eram adultos (20 a 59 anos) e a outra metade idosos (≥ 60 anos); 65% eram do gênero masculino e 35% do gênero feminino; 20% apresentavam megaesôfago grau III e 80% megaesôfago grau IV (Tabela 2).

Sobre o uso de cigarro e bebida alcoólica, 20% dos participantes relataram ser tabagistas e 35% ex-tabagistas; 15% etilistas e 40% ex-etilistas, enquanto que 45% relataram não ter feito uso de cigarro e bebida alcoólica (Tabela 2).

Dos pacientes avaliados, 90% apresentaram perda de peso, destes, 50% apresentaram perda de peso significativa ($>10\%$) nos últimos seis meses; 10% não tiveram perda. Dos pacientes que tiveram alteração na ingestão alimentar, 11 aceitavam melhor dieta de consistência pastosa, 7 dieta líquida e 1 estava de dieta enteral exclusiva. Sobre o uso de TN prévia a realização da pesquisa, 15% não usavam nenhum tipo de terapia e 85% usavam algum tipo de TN, 2 faziam uso de suplemento nutricional em pó, 9 de dieta enteral artesanal e 6 de dieta enteral industrializada, embora em nenhuma dieta tenha sido relatado uso de imunonutrientes (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização dos participantes do estudo (n = 20).

Variáveis	n	%
Gênero		
Masculino	13	65
Feminino	7	35
Idade		
Adulto (20 a 59 anos)	10	50
Idoso (≥ 60 anos)	10	50
Diagnóstico		
Chagásico	16	80
Idiopático	4	20
Graduação do megaesôfago por Rezende (1982)		

Grau III	4	20
Grau IV	16	80
Tabagismo		
Sim	4	20
Não	9	45
Ex-tabagista	7	35
Etilismo		
Sim	3	15
Não	9	45
Ex-etilista	8	40
Perda de peso (>10% em 6 meses) por Blackburn <i>et al.</i> (1977)		
Sim	10	50
Não significativa	8	40
Não teve perda de peso	2	10
Alteração na ingestão alimentar		
Sim	19	95
Não	1	5
Uso de TN anterior à pesquisa		
Sim	17	85
Não	3	15

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

Dentre as comorbidades associadas (Tabela 3) destacam-se a cardiopatia chagásica (35%) e a hipertensão arterial (35%). Alguns pacientes tinham mais de uma comorbidade.

Em relação às queixas gastrointestinais e dificuldades diárias, todos os pacientes apresentavam disfagia, 60% disfagia progressiva para alimentos sólidos e 40% para sólidos e líquidos; 60% tinham regurgitação, 30% apresentavam episódios de vômitos, sendo que um paciente apresentava vômitos auto-induzidos, 20% epigastralgia e pirose, 10% astenia e odinofagia. Alguns pacientes apresentavam mais de um sintoma. O tempo de sintoma característico do megaesôfago variou de 2 meses a 7 anos.

O resultado da análise do R24h e do DAH, pode ser visto na Tabela 4. Como pode ser observado, os pacientes tinham uma alimentação hipercalórica e

hiperproteica antes da introdução da TN suplementada de glutamina e AG ω -3. Vale ressaltar que 40% dos pacientes faziam uso de dieta enteral artesanal, e não foram consideradas as possíveis perdas de nutrientes que podem ocorrer nessas dietas.

Tabela 3: Presença de comorbidades (n = 20).

Comorbidades	n	%
Cardiopatia chagásica	7	35
Hipertensão arterial	7	35
Hipotireoidismo	3	15
Megacólon chagásico	2	10
Pneumopatia	2	10
Dislipidemia	2	10
Depressão	2	10
DRGE	1	5
<i>Diabetes mellitus</i>	1	5
Doença renal crônica	1	5
Artrite reumatoide	1	5
Síndrome do pânico	1	5
Sem comorbidades	2	10

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

Tabela 4: Análise do recordatório de 24 horas e do dia alimentar habitual dos pacientes da pesquisa (n = 20).

Calorias e nutrientes	Média	Desvio padrão
VCT (kcal)	2050	573,1
kcal/kg	35,42	12,1
Proteína (g)	84,92	33,22
Proteína (g/kg)	1,43	0,5
Proteína (%)	18,16	8,29
Carboidrato (g)	264,8	93,35
Carboidrato (%)	51,0	8,31
Lipídio (g)	72,14	20,76
Lipídio (%)	31,89	3,97

Fonte: Dados obtidos pelos autores e analisados através do programa Dietpro 5i.

5.2 TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL SUPLEMENTADA DE GLUTAMINA E ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3

A oferta da TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3 no pré-operatório variou de 11 a 28 dias, com média de $18,9 \pm 5,7$, pois as cirurgias foram realizadas quando não havia nenhuma urgência cirúrgica. Quanto à prescrição dietética, a oferta de calorias variou de 27 a 43 kcal/kg de peso, considerando peso ajustado para indivíduos com IMC abaixo de 18. A oferta de proteína variou de 1,3 a 2 g/kg (glutamina de 0,4 a 0,7 gramas/kg); o carboidrato de 45 a 51% do gasto energético total (GET) e o lipídio de 30 a 36% do GET. Foi fornecido de 7 a 8 g de AG ω -3 no total, sendo 4,8 g provenientes do óleo de linhaça dourada e os demais da dieta enteral. 35% dos pacientes não utilizaram de maneira contínua a quantidade recomendada da TN enteral suplementada de glutamina e AG ω -3.

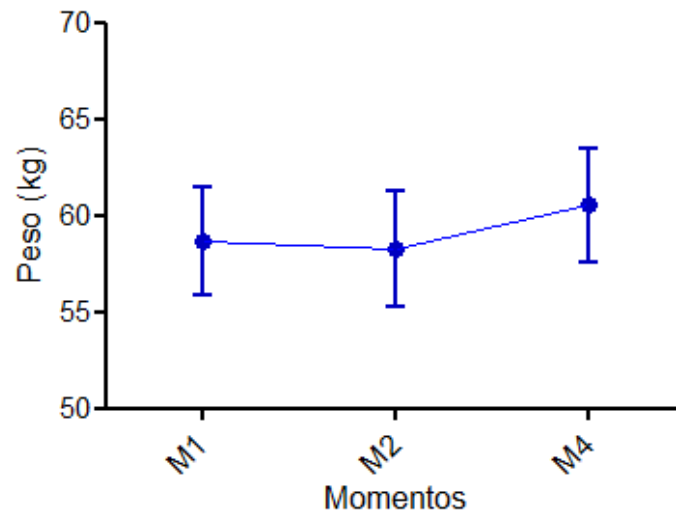
5.3 VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

O estado nutricional pré-operatório, avaliado pelo IMC, mostrou que dos adultos, 5 apresentaram magreza ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), 4 eram eutróficos ($\text{IMC} \geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$) e 1 tinha sobrepeso ($\text{IMC} 25$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$). Entre os idosos, 5 tinham baixo peso ($\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$), 3 eram eutróficos ($\text{IMC} \geq 22$ e $< 27 \text{ kg/m}^2$) e 1 tinha sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$). Em uma paciente idosa não foi possível coletar as informações. O peso (Figura 2) e o IMC (Figura 3) não mostraram alterações significativas no M2 e M4 em comparação ao M1. Em idosos, analisando por faixa etária, foi evidenciado um aumento significativo do peso e do IMC no M4 (Tabela 5).

Em relação à bioimpedância, realizada com 12 pacientes, comparando o M1 com os demais momentos, verificou-se que a MLG (Figura 4) aumentou significativamente no M4, assim como a MME (Figura 5), enquanto que a MG (Figura 6) reduziu de maneira significativa no M2 e M4. Quando analisado por grupo etário, em adultos (Tabela 6), também foi identificado diminuição da MG no M4 e, em idosos (Tabela 5), um aumento significativo da MLG no mesmo momento.

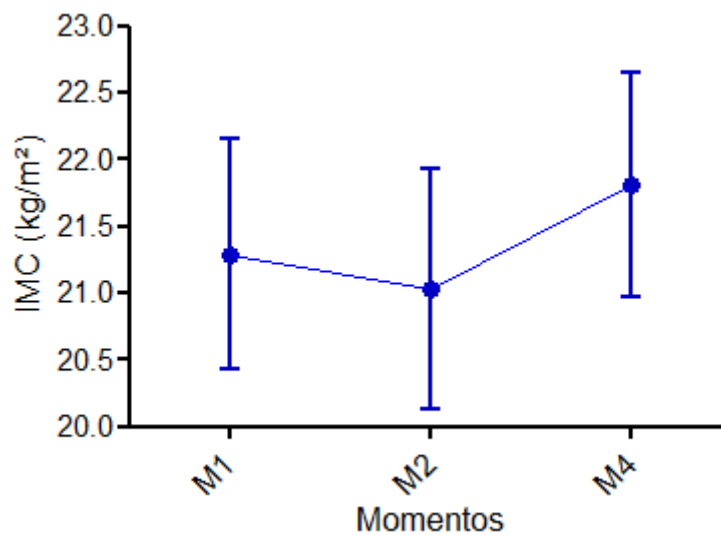
No que se refere à água corporal, foi evidenciado aumento significativo da AIC (Figura 7), AEC (Figura 8), ACT (Figura 9), AEC/ACT (Figura 10) no M4, e redução significativa da AEC/ACT no M2. Avaliando por grupo etário, também foi observado redução significativa da AEC/ACT no M2, em adultos (Tabela 6).

Figura 2: Evolução do peso (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=19).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste T pareado. $p = 0,0610$ (M1 e M2); $p = 0,1039$ (M1 e M4).

Figura 3: Evolução do índice de massa corporal (kg/m^2) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=19).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,0645$ (M1 e M2); $p = 0,2049$ (M1 e M4).

Tabela 5: Evolução das variáveis de composição corporal, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.

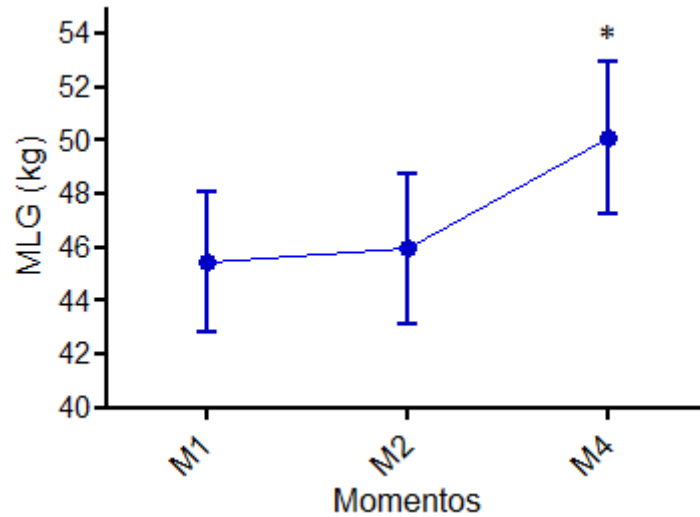
Parâmetros	Momentos	n	Média ± Desvio padrão/ Mediana (mínimo – máximo)	Valor <i>p</i> (M1 e M2)	Valor <i>p</i> (M1 e M4)
Peso (kg)	M1	9	58,35 (44,3 – 72,6)	0,1222	0,0039*
	M2		60,8 (42,5 – 74,10)		
	M4		69 (45 – 72,9)		
IMC (kg/m ²)	M1	9	22 ± 3,34	0,1134	0,0056*
	M2		21,76 ± 3,51		
	M4		23,14 ± 3,02		
MLG (kg)	M1	6	43,88 ± 3,70	0,6622	0,0481*
	M2		44,15 ± 3,96		
	M4		49,02 ± 7,14		
MME (kg)	M1	6	23,62 ± 2,10	0,3944	0,0663
	M2		23,93 ± 2,22		
	M4		25,97 ± 3,93		
MG (kg)	M1	6	17,32 ± 8,72	0,1390	0,1089
	M2		16,42 ± 8,91		
	M4		15,63 ± 9,09		
AIC (L)	M1	6	20,55 (16,9 – 21,10)	0,8125	0,1149
	M2		20,50 (16,7 – 21,6)		
	M4		21,40 (17,10 – 25,6)		
AEC (L)	M1	6	13,4 (10,9 – 13,7)	0,8335	0,0625
	M2		12,9 (10,4 – 14,0)		
	M4		14,95 (11,5 – 17,7)		
ACT (L)	M1	6	33,95 (27,8 – 34,5)	1,0000	0,0938
	M2		33,45 (27,10 – 35,10)		
	M4		36,35 (28,6 – 43,3)		
AEC/ACT	M1	6	0,393 (0,387 – 0,398)	0,1875	0,0625
	M2		0,384 (0,378 – 0,405)		
	M4		0,409 (0,395 – 0,411)		
Ângulo de fase (°)	M1	6	5,03 ± 0,33	0,3019	0,0034*

M2	5,27 ± 0,77
M4	3,85 ± 0,43

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

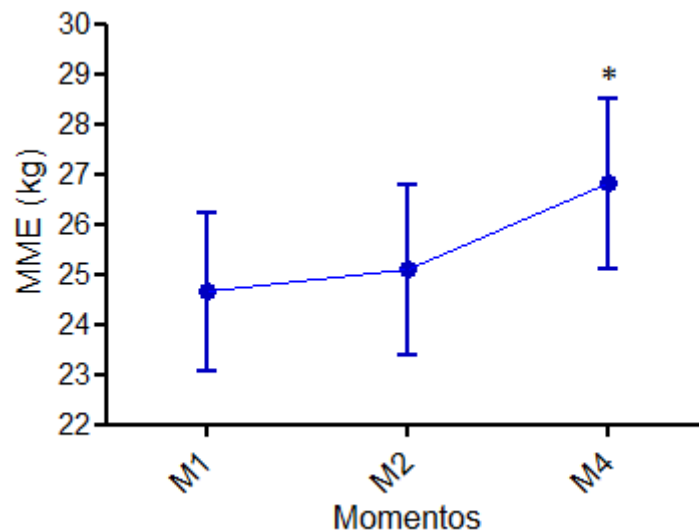
*Valores significativos estatisticamente.

Figura 4: Evolução da massa livre de gordura (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



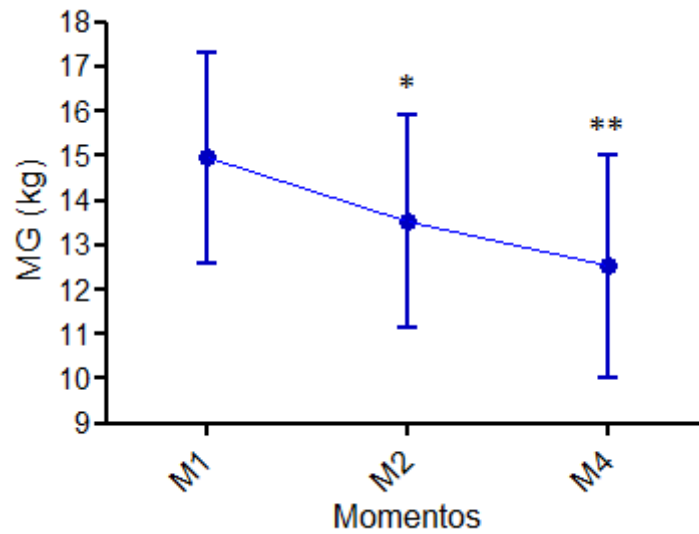
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,2391$ (M1 e M2); $*p = 0,0034$ (M1 e M4).

Figura 5: Evolução da massa muscular esquelética (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,0993$ (M1 e M2); $p = 0,0112$ (M1 e M4).

Figura 6: Evolução da massa de gordura (kg) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste T pareado. *p = 0,0133 (M1 e M2); **p = 0,0009 (M1 e M4).

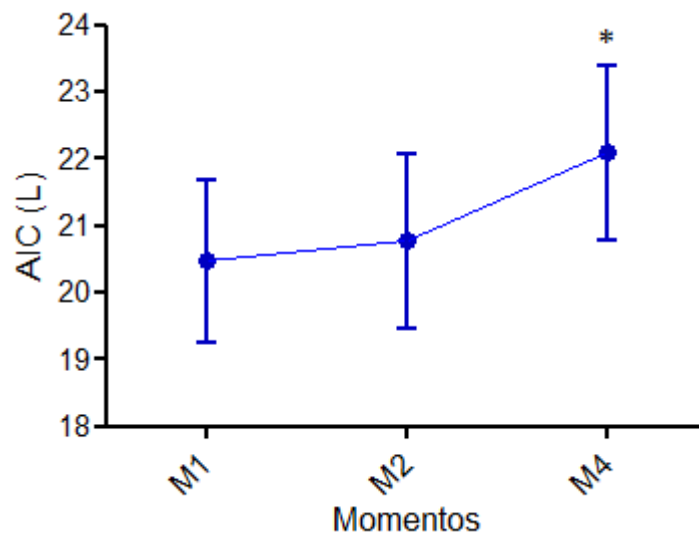
Tabela 6: Evolução das variáveis de composição corporal, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.

Parâmetros	Momentos	n	Média ± Desvio padrão / Mediana (mínimo – máximo)	Valor p (M1 e M2)	Valor p (M1 e M4)
Peso (kg)	M1	10	58,28 ± 14,99	0,2623	0,9447
	M2		57,57 ± 15,70		
	M4		58,38 ± 14,82		
IMC (kg/m ²)	M1	10	19,6 (15,8 – 29,1)	0,3860	0,6101
	M2		18,7 (16,3 – 29,5)		
	M4		18,46 (16,8 – 28,8)		
MLG (kg)	M1	6	47 ± 12,61	0,2505	0,1008
	M2		47,73 ± 13,77		
	M4		51,18 ± 12,78		
MME (kg)	M1	6	25,68 ± 7,67	0,1449	0,0956
	M2		26,25 ± 8,28		
	M4		27,67 ± 7,70		

MG (kg)	M1	6	11,95 (5,5 – 25,5)	0,0625	0,0313*
	M2		9,0 (4,6 – 24,7)		
	M4		7,7 (3,3 – 23,9)		
AIC (L)	M1	6	21,18 ± 5,92	0,1019	0,0909
	M2		21,65 ± 6,35		
	M4		22,73 ± 5,9		
AEC (L)	M1	6	13,4 ± 3,53	0,8159	0,1419
	M2		13,43 ± 3,8		
	M4		14,95 ± 3,74		
ACT (L)	M1	6	34,58 ± 9,44	0,2128	0,1102
	M2		35,08 ± 10,13		
	M4		37,68 ± 9,49		
AEC/ACT	M1	6	0,388 ± 0,006	0,0335*	0,2634
	M2		0,383 ± 0,008		
	M4		0,397 ± 0,019		
Ângulo de fase (°)	M1	6	5,5 ± 0,65	0,0066*	0,1600
	M2		5,7 ± 0,70		
	M4		4,7 ± 1,57		

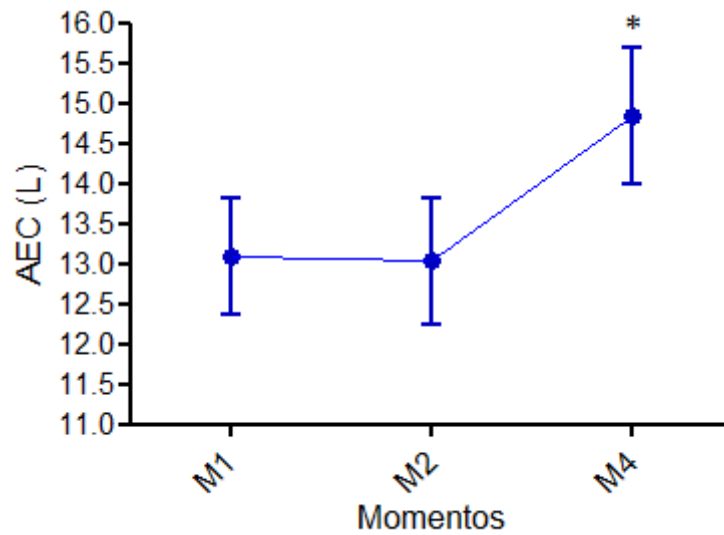
Fonte: Dados obtidos pelos autores. *Valores significativos estatisticamente.

Figura 7: Evolução da água intracelular (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



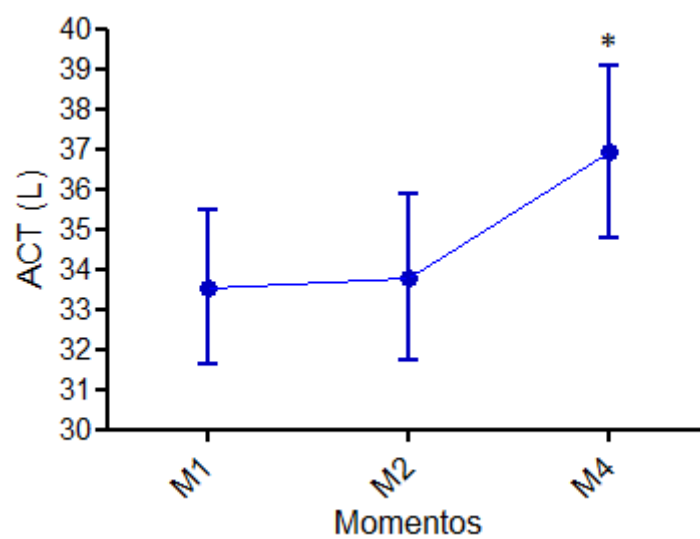
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,1139$ (M1 e M2); $*p = 0,0128$ (M1 e M4).

Figura 8: Evolução da água extracelular (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



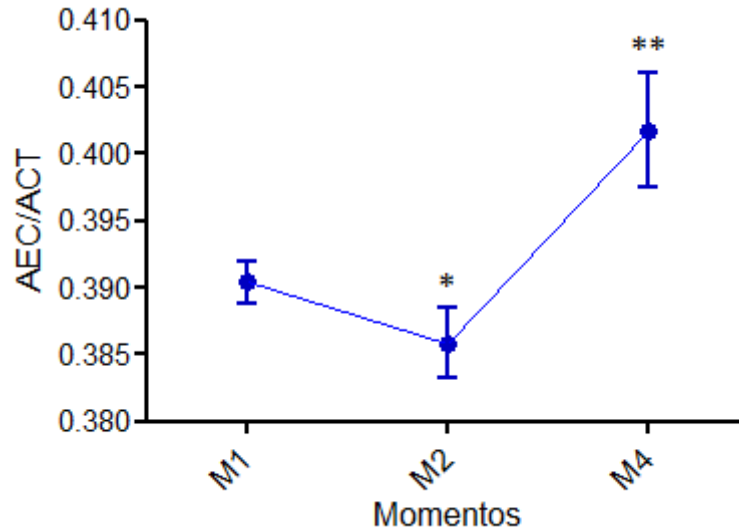
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste T pareado. $p = 0,6759$ (M1 e M2); $*p = 0,0089$ (M1 e M4).

Figura 9: Evolução da água corporal total (L) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,4231$ (M1 e M2); $*p = 0,0120$ (M1 e M4).

Figura 10: Evolução da relação da água extracelular pela água corporal total dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



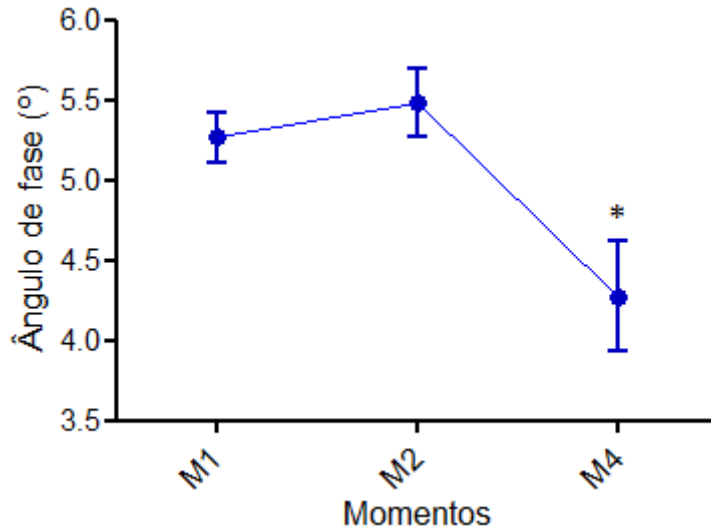
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste T pareado. *p = 0,0160 (M1 e M2); **p = 0,0138 (M1 e M4).

O AF (Figura 11) diminuiu significativamente no M4. O mesmo pode ser observado em idosos, quando analisado por grupo etário. Nos adultos, o AF apresentou aumento significativo no M2. No M4 também foi observado que a média do AF dos pacientes foi menor que cinco, $4,275 \pm 1,184$, enquanto que nos outros momentos esse valor foi superior a 5.

5.4 DADOS HEMATOLÓGICOS

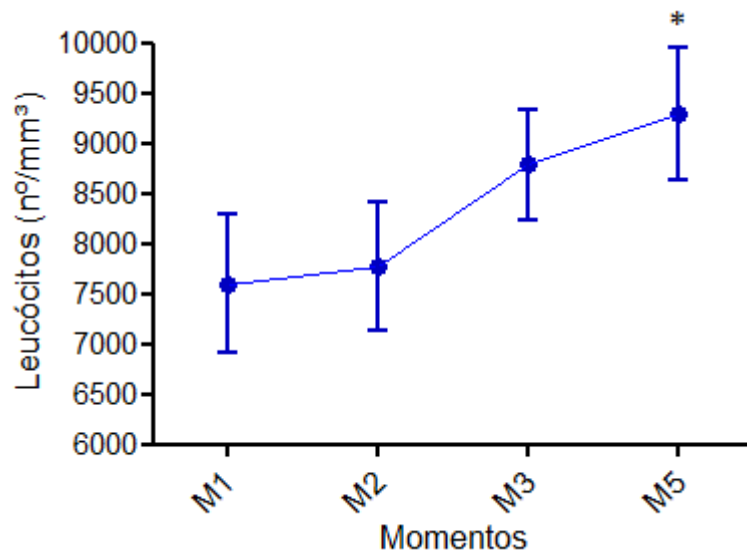
Foi observado aumento significativo de leucócitos no M5 em relação ao M1 (Figura 12), uma diminuição de linfócitos no M3 (Figura 13) e um aumento de neutrófilos no mesmo momento (Figura 14). O mesmo foi encontrado em idosos (Tabela 7) quando subdividimos por faixa etária, e também foi observado aumento significativo de neutrófilos no M5. Já em adultos (Tabela 8), os linfócitos reduziram significativamente no M3.

Figura 11: Evolução do ângulo de fase (°) dos pacientes no período perioperatório de esofagectomia (n=12).



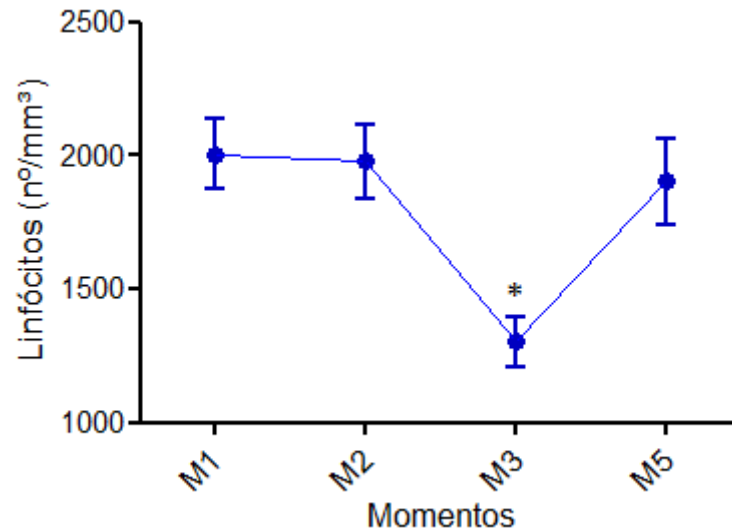
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste T pareado. $p = 0,0513$ (M1 e M2); * $p = 0,0030$ (M1 e M4).

Figura 12: Evolução dos leucócitos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).



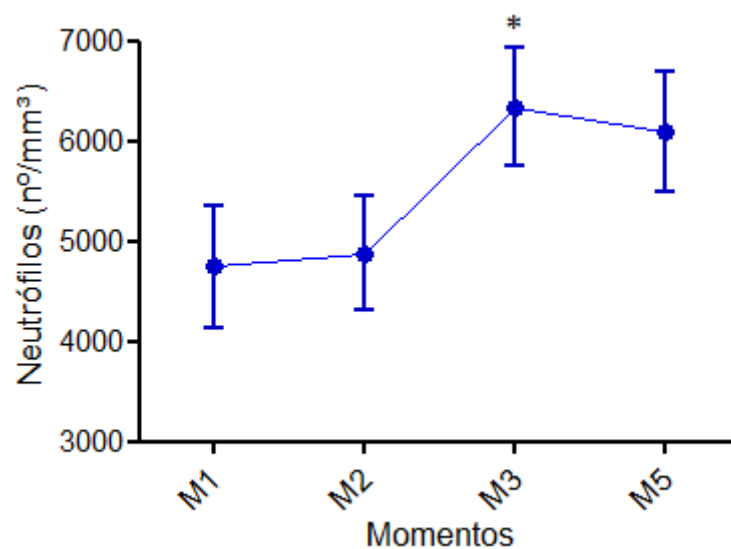
Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,3655$ (M1 e M2); $p = 0,1978$ (M1 e M3); * $p=0,0400$ (M1 e M5).

Figura 13: Evolução dos linfócitos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,6603$ (M1 e M2); * $p = 0,0014$ (M1 e M3); $p = 0,3905$ (M1 e M5).

Figura 14: Evolução dos neutrófilos (n°/mm^3) no período perioperatório de esofagectomia (n=20).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. $p = 0,3388$ (M1 e M2); * $p = 0,0318$ (M1 e M3); $p = 0,1126$ (M1 e M5).

Tabela 7: Evolução dos dados hematológicos e da concentração sérica de albumina, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.

Parâmetros	Momentos	n	Média ± Desvio padrão / Mediana (mínimo – máximo)	Valor <i>p</i> (M1 e M2)	Valor <i>p</i> (M1 e M3)	Valor <i>p</i> (M1 e M5)
Leucócitos (n ^o /mm ³)	M1		7149 ± 2499	0,1490	0,2610	0,0047*
	M2	10	8311 ± 2771			
	M3		8082 ± 1494			
	M5		9251 ± 2416			
Linfócitos (n ^o /mm ³)	M1		2021 ± 723,9	0,3382	0,0164*	0,7902
	M2	10	2085 ± 703,9			
	M3		1325 ± 403,8			
	M5		1973 ± 609,6			
Neutrófilos (n ^o /mm ³)	M1		4206 ± 1821	0,1616	0,0311*	0,0127*
	M2	10	5326 ± 2432			
	M3		5601 ± 1577			
	M5		5738 ± 1425			
Albumina (g/dL)	M1		4,45 (3,92 – 4,96)	0,0156*	0,0625	0,1250
	M2	10	3,8 (3,4 – 4,72)			
	M3		3,23 (2,6 – 3,86)			
	M5		3,78 (2,83 – 4,65)			

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

*Valores significativos estatisticamente.

Tabela 8: Evolução dos dados hematológicos e da concentração sérica de albumina, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.

Parâmetros	Momentos	n	Média ± Desvio padrão / Mediana (mínimo – máximo)	Valor <i>p</i> (M1 e M2)	Valor <i>p</i> (M1 e M3)	Valor <i>p</i> (M1 e M5)
Leucócitos (n ^o /mm ³)	M1		8044 ± 3679	0,3385	0,3811	0,4806
	M2	10	7063 ± 2259			
	M3		9491 ± 3106			
	M5		9327 ± 3548			

Linfócitos (n ^o /mm ³)	M1		2052 (1443 – 2950)	0,1094	0,0098*	0,4443
	M2	10	1809 (1567 – 2219)			
	M3		1328 (215 – 2003)			
	M5		1393 (1078 – 3822)			
Neutrófilos (n ^o /mm ³)	M1		5296 ± 3426	0,4344	0,2674	0,5227
	M2	10	4314 ± 2201			
	M3		7081 ± 3353			
	M5		6448 ± 3598			
Albumina (g/dL)	M1		4,61 ± 0,35			
	M2	10	4,44 ± 0,80	0,4541	0,0003*	0,0087*
	M3		3,39 ± 0,60			
	M5		3,92 ± 0,58			

Fonte: Dados obtidos pelos autores. *Valores significativos estatisticamente.

5.5 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALBUMINA

Em relação à albumina, houve diminuição significativa no M2, M3 e M5 em relação ao M1 (Figura 15) no nosso trabalho. Nos idosos (Tabela 7), essa diminuição ocorreu no M2 e, no adulto (Tabela 8), no M3 e M5.

5.6 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS

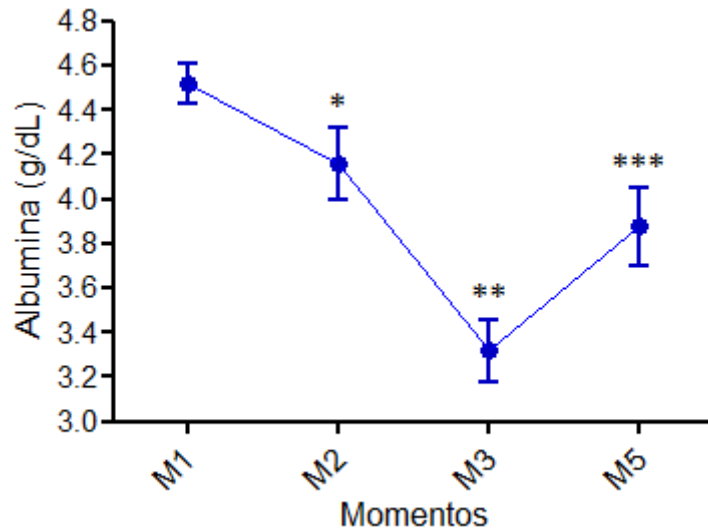
Dentre as citocinas avaliadas, a IL-1 β , IL-8, IL-10 e TNF- α apresentaram valores abaixo do limite de detecção da técnica (ELISA). Para IL-6 não foi observada diferença significativa entre os momentos, apesar de ter mostrado tendência à diminuição no M5 (Figura 16). Em idosos e adultos, também não houve alteração significativa (Tabelas 9 e 10).

5.7 INTRODUÇÃO DA ALIMENTAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO

O tempo de permanência hospitalar variou de 9 a 43 dias, com média de 14,6 \pm 7,8. Em 90% dos pacientes a introdução da alimentação por via oral ocorreu entre o 5^o e o 9^o dia de pós-operatório (DPO), após confirmação da integridade da

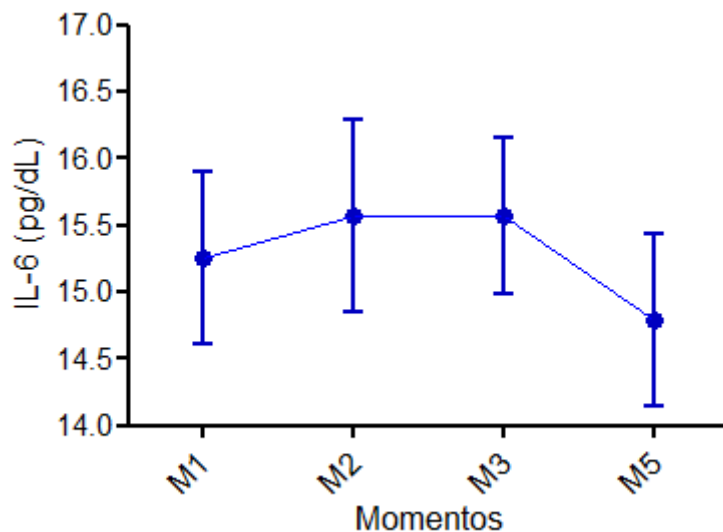
anastomose esofagogástrica. Em 2 pacientes, a alimentação oral foi iniciada no 13º e 37º DPO, em decorrência de náuseas frequentes e fístula cervical, respectivamente. Todos os pacientes iniciaram a dieta enteral no 1º DPO.

Figura 15: Evolução da albumina (g/dL) no período perioperatório de esofagectomia (n=19).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. *p = 0,0151 (M1 e M2); **p = 0,0005 (M1 e M3); ***p=0,0020 (M1 e M5).

Figura 16: Evolução da interleucina-6 (pg/dL) no período perioperatório de esofagectomia (n=19).



Fonte: Dados obtidos pelos autores, sendo comparados pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. p = 0,3087 (M1 e M2); p = 0,7475 (M1 e M3); p = 0,7763 (M1 e M5).

Tabela 9: Evolução da concentração sérica de interleucina-6, em idosos, no período perioperatório de esofagectomia.

Parâmetros	Momentos	n	Mediana (mínimo – máximo)	Valor <i>p</i> (M1 e M2)	Valor <i>p</i> (M1 e M3)	Valor <i>p</i> (M1 e M5)
IL-6 (pg/dL)	M1	09	14,6 (12,7 - 23,8)	1,000	0,6250	0,9375
	M2		14,3 (12,7 – 23,5)			
	M3		15,8 (12,8 – 21,2)			
	M5		13,4 (12,7 – 18,4)			

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

Tabela 10: Evolução da concentração sérica de interleucina-6, em adultos, no período perioperatório de esofagectomia.

Parâmetros	Momentos	n	Média ± Desvio	Valor <i>p</i> (M1 e M2)	Valor <i>p</i> (M1 e M3)	Valor <i>p</i> (M1 e M5)
IL-6 (pg/dL)	M1	10	14,9 ± 2,19	0,1641	1,000	0,7422
	M2		15,99 ± 3,23			
	M3		14,84 ± 2,37			
	M5		14,89 ± 2,92			

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

5.8 INTERCORRÊNCIAS E/OU COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Em relação à avaliação realizada no pós-operatório, 100% dos indivíduos estavam afebris, 40% apresentou dispneia, 5% edema agudo pulmonar, 5% pneumotórax e pneumonia, 10% derrame pleural e 50% não apresentou intercorrências respiratórias.

As intercorrências cirúrgicas podem ser observadas na Tabela 11, entre elas podemos destacar o uso de droga vasoativa (35%) e presença de disfonia (35%). Do total da amostra, 12 pacientes (60%) tiveram pelo menos uma intercorrência pós-operatória, alguns tiveram mais de uma intercorrência e não houve óbito.

Tabela 11: Intercorrências cirúrgicas após esofagectomia (n=20).

Intercorrências cirúrgicas	n	%
Sangramento intra-operatório – conversão da cirurgia videolaparoscópica em laparotomia	2	10
Choque anafilático intra-operatório por anestesia	1	5
Uso de droga vasoativa	7	35
Fibrilação atrial aguda	1	5
Fístula cervical	1	5
Disfonia	7	35
Sem intercorrência	8	40

Fonte: Dados obtidos pelos autores.

6 DISCUSSÃO

6.1 VARIÁVEIS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação nutricional é um componente importante no pré-operatório, pois os pacientes com risco nutricional antes da cirurgia possuem maior chance de desenvolver complicações pós-operatórias. O objetivo não é corrigir deficiências nutricionais, mas identificar pacientes em risco e otimizar a terapia nutricional para o estresse da cirurgia (TORGERSEN; BALTERS, 2015). No entanto, a imunonutrição no perioperatório é efetiva independentemente do estado nutricional dos pacientes (BRAGA *et al.*, 2013).

No presente trabalho, metade dos pacientes apresentou perda de peso significativa nos últimos seis meses e IMC abaixo da normalidade, e 95% alteração na ingestão alimentar. Já em 1936, foi demonstrado que a perda de peso pré-operatória estava associada com aumento da mortalidade. O declínio da ingestão oral, IMC inferior a 18,5 ou superior a 40 e perda de peso superior a 5,0% em 1 mês, 7,5% em 3 meses e 10% em 6 meses indicam risco nutricional (TORGERSEN; BALTERS, 2015).

Porém, Filip *et al.* (2015) não encontraram correlação entre o grau de perda de peso pré-operatório ou IMC e a ocorrência de complicações graves ao avaliarem resultados após esofagectomia por câncer, indicando que podem não ser preditores dos resultados pós-operatórios.

Nesta pesquisa, o peso e o IMC não apresentaram alterações significativas no pré e pós-operatório. Resultados similares foram encontrados por Barbosa *et al.* (2015), que avaliaram o impacto do uso de dieta IMD no pré-operatório em pacientes com câncer colorretal. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com e sem dieta IMD em relação ao IMC.

Nagano *et al.* (2013), em pacientes que realizaram esofagectomia por câncer, evidenciaram aumento de peso e IMC logo após a cirurgia e diminuição para o nível pré-operatório dentro de uma semana.

Em outro estudo, aleatorizado (MATSUDA *et al.*, 2017), foi observado que a dieta enteral IMD enriquecida com EPA, ácido gama-linolênico e antioxidantes manteve a composição corporal de pacientes submetidos à esofagectomia radical, indicando eficácia potencial de tal dieta após a cirurgia.

No entanto, quando os pacientes foram divididos por grupo etário no nosso trabalho, foi observado aumento significativo do peso e do IMC no M4 em comparação ao M1 em idosos. Esse aumento pode estar relacionado com alterações na permeabilidade da membrana celular e na distribuição dos fluidos corporais que surgem com o envelhecimento, dificultando a eliminação da retenção hídrica e o retorno do peso e conseqüentemente do IMC.

Achados característicos da retenção hídrica conseqüente à resposta de fase aguda podem ser observados nesta pesquisa. Foi encontrado aumento significativo da AIC, AEC, ACT e AEC/ACT no M4 em comparação ao M1. Um aumento significativo da AIC, AEC e AEC/ACT no pós-operatório em pacientes com desbalanço de fluídos (>550 mL) tratados cirurgicamente por doenças hepato-pancreato-biliares tem sido reportado por outros autores, apesar da ACT não ter alterado significativamente (CHONG *et al.*, 2016).

A realização de BIA em pacientes cirúrgicos é importante pois permite o monitoramento do balanço de fluídos antes e após a realização da cirurgia. No presente estudo foi observada redução da AEC/ACT no M2, mostrando uma diminuição do número de pacientes com edema, de 58,3% no M1 para 25% no M2. Vale ressaltar que essa redução significativa também foi evidenciada em pacientes adultos, não sendo identificada em idosos, provavelmente devido às alterações que acontecem com o envelhecimento.

Neste trabalho, a MG reduziu significativamente no M2 e M4, o que pode ser observado também no M4 em adultos. A MLG e a MME estavam elevadas de maneira significativa no M4, sendo observado aumento da MLG no mesmo momento em idosos.

Conforme analisado em um estudo prospectivo com pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico, avaliados por tomografia computadorizada, 38,5% dos pacientes tiveram perda muscular clinicamente relevante ($\geq 10\%$) no prazo de 1 semana após a cirurgia (HUANG *et al.*, 2017).

De acordo com Eickemberg *et al.* (2011), os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, apresentando baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Já a gordura constitui um meio de baixa condutividade, apresentando elevada resistência. Nesse sentido, a massa magra e os demais parâmetros da composição corporal são determinados pela BIA assumindo uma hidratação constante.

A retenção hídrica pode afetar a MG, a MLG e a MME, o que pode explicar as alterações significativas encontradas no pós-operatório neste trabalho.

O AF reduziu significativamente no M4 em comparação ao M1 na presente pesquisa, o que foi identificado também no grupo de idosos. Em adultos, houve um aumento significativo no M2. Resultado similar foi observado em outro estudo, diminuição significativa do AF entre o pré-operatório, a alta hospitalar e três meses de pós-operatório de cirurgia cardíaca. O AF parece estar relacionado ao tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI e tempo de permanência hospitalar após cirurgia (DA SILVA *et al.*, 2017). Em pacientes críticos, Barbosa-Silva *et al.* (2005) verificaram que o AF parece ser um importante fator prognóstico de complicações pós-operatórias.

O AF derivado da análise da BIA pode ser obtido por meio da relação entre medidas diretas da resistência (oposição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo) e reatância (oposição ao fluxo da corrente causado pela capacitância produzida pela membrana celular). A variação do AF ocorre entre zero grau (sistemas sem membranas celulares, apenas resistivo) e noventa graus (sistema sem fluidos, apenas capacitivo), sendo que num indivíduo saudável o AF pode apresentar valores entre 4 e 10 graus (EICKEMBERG *et al.*, 2011).

Esse ângulo foi interpretado como um indicador de integridade da membrana celular. Além dos escores prognósticos, mudanças corporais devido a procedimentos cirúrgicos indicam a importância de medir a integridade da célula (DA SILVA *et al.*, 2017).

Segundo Eickemberg *et al.* (2011), variação no AF indica alterações na composição corporal, na função da membrana celular ou no estado de saúde. Valores de AF menores podem estar associados ao agravamento de doenças, à morte celular ou a alguma alteração na permeabilidade da membrana. É esperado que ocorram mudanças nos valores do AF de acordo com o envelhecimento, pois com o passar dos anos a capacitância dos tecidos, associada à variabilidade do tamanho das células, à permeabilidade da membrana celular e à composição intracelular, torna-se diferente, assim como a distribuição dos fluidos corporais entre os tecidos.

Ellis (2000) avaliando pacientes renais, observou que o AF $<5^\circ$ pode ser interpretado como um indicador de expansão de água para o espaço extracelular e de redução da água intracelular. Neste estudo, o AF no M4 foi em média $4,275^\circ \pm 1,184$, o que pode indicar retenção hídrica no pós-operatório.

Segundo Kingma *et al.*, (2017), tradicionalmente os pacientes ficam sem alimentação a partir da meia-noite do dia anterior à operação. O objetivo desta prática de longa data era reduzir o risco de aspiração durante a indução anestésica. No entanto, o jejum pode durar até 12 horas, o que induz um estado catabólico que agrava a resposta ao estresse para a cirurgia, potencialmente levando à perda muscular.

A fim de atenuar a perda de músculo esquelético, suplementos de carboidratos são administrados antes da cirurgia, o que inclui tomar 800 mL de uma bebida com 12,6% de carboidratos na noite anterior à cirurgia e 400 mL de uma preparação similar 2 a 3 horas antes da indução da anestesia. A oferta pré-operatória de carboidratos é um componente importante do protocolo para cuidados perioperatórios do *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) pois atenua a resposta ao estresse (TORGERSEN; BALTERS, 2015).

6.2 DADOS HEMATOLÓGICOS

Houve um aumento significativo dos leucócitos no M5 em relação ao M1, uma diminuição dos linfócitos e aumento dos neutrófilos no M3. Em idosos também houve um aumento dos neutrófilos no M5. Já em adultos, os linfócitos estavam reduzidos significativamente no M3. Esses achados do estudo são indicativos de estresse pós-operatório.

De acordo com Nemer; Neves; Ferreira (2010), os neutrófilos são os leucócitos mais numerosos e que mais necessitam de energia no exercício de suas funções, portanto indivíduos com privação calórica aguda tem seus valores alterados.

Dias Rodrigues *et al.* (2017), em estudo prospectivo sem grupo controle que ofertou TN IMD uma semana antes da cirurgia por câncer gástrico, observaram que os leucócitos totais e linfócitos aumentaram no período pré-operatório e permaneceram estáveis na última semana após TN IMD. Em outro estudo, avaliando o impacto do uso de dieta IMD no pré-operatório em pacientes com câncer colorretal com abreviação de jejum, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparados leucócitos e neutrófilos dos grupos com e sem TN IMD, tanto no pré quanto no pós-operatório (BARBOSA *et al.*, 2015).

6.3 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALBUMINA

Os níveis de albumina reduziram significativamente para todos os pacientes avaliados no presente trabalho, em todos os momentos. Nos idosos, essa diminuição ocorreu no pré-operatório e, no adulto, no pós-operatório. A diminuição de albumina já é esperada após procedimento cirúrgico, em virtude do estresse metabólico e do estado de hidratação característico da resposta de fase aguda. Conforme Nemer; Neves; Ferreira (2010), a diminuição dos níveis de albumina no sangue (hipoalbuminemia) resulta em extravasamento de líquido para o espaço extravascular e surgimento do edema.

Entretanto, os níveis de albumina estavam aumentados em dois grupos de pacientes que receberam TN enriquecida com IMN (Impact®) e outro que recebeu TN com antioxidantes (Anom®) por 5 dias. Nesse mesmo estudo, foi observado que após a cirurgia a albumina apresentou uma diminuição e aumentou novamente após administração da dieta no pós-operatório por 7 dias. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (NAGANO *et al.*, 2013). O mesmo resultado foi encontrado por Rodrigues *et al.* (2017).

O nível de albumina pré-operatória é bastante considerado pelos cirurgiões. No pré todos os pacientes apresentaram níveis sanguíneos de albumina normais, apenas um paciente apresentou hipoalbuminemia leve (3 a 3,5 g/dL) um dia antes da cirurgia. Em pacientes submetidos à esofagectomia por câncer, os hipoalbuminêmicos no pré-operatório apresentaram maior taxa de mortalidade pós-operatória e complicações, incluindo sepse, insuficiência respiratória, arritmia e insuficiência cardíaca (WU *et al.*, 2015). Em estudo de revisão realizado por Goh *et al.*, (2015) foi observada associação entre hipoalbuminemia e complicações pós-operatórias (mortalidade, morbidade, deiscência da anastomose, complicações respiratórias e não respiratórias e duração da internação) em 68,7% dos artigos analisados.

A concentração de albumina é regulada por múltiplos fatores externos de síntese e degradação. No entanto, torna-se um indicador isolado não confiável em pacientes cirúrgicos, embora uma revisão da literatura tenha observado aumento da síntese de albumina no período pós-operatório, particularmente após uso de suplementação nutricional (TORGERSEN; BALTERS, 2015).

A albumina é uma proteína hepática do soro com meia-vida de 14 a 20 dias. Funciona como uma molécula transportadora de vários minerais, hormônios e ácidos graxos e também ajuda a manter a pressão oncótica nos capilares. Mais de 50% está localizada no compartimento extravascular, e apenas uma minoria (cerca de

5%) é produzida diariamente pelo fígado. Assim, o consumo de proteína de um paciente em um dia dificilmente tem efeito sobre o nível de albumina do paciente. No entanto, a albumina é caracterizada como uma proteína de fase aguda negativa e sua associação é afetada por uma série de condições, entre elas, estados pós-operatórios que mostraram diminuir seus níveis (BHARADWAJ *et al.*, 2016).

De acordo com Torgersen e Balters (2015), em vez de confiar apenas em um marcador de soro variável, a *North American Surgical Nutrition Summit* recomenda uma avaliação multifatorial e ampla, que deve reunir detalhes sobre a ingestão oral, peso corporal e perda de peso. Sendo os biomarcadores usados com parte de uma avaliação pré-operatória abrangente.

6.4 CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS

A IL-1 β , IL-8, IL-10 e TNF- α apresentaram valores abaixo do limite de detecção da técnica realizada. Apenas a IL-6 foi detectável, porém, não houve diferença significativa entre os momentos. Em um paciente o nível de IL-6, assim como das outras citocinas avaliadas, apresentou-se bastante alterado no M2, porém não foi relatada nenhuma intercorrência no período pré-operatório. O paciente foi excluído da análise por apresentar valores muito alterados comprometendo a avaliação da amostra. O ELISA pode ter sido pouco sensível para detectar as citocinas no soro, a utilização de outro método pode ter maior sensibilidade na detecção.

Foi observado aumento dos marcadores inflamatórios, IL-6 (DIAS RODRIGUES *et al.*, 2017; NAGANO *et al.*, 2013), e IL-8, após esofagectomia por câncer, porém foi relatada diminuição rápida dos níveis no primeiro dia após a cirurgia. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nos níveis de IL-6 e IL-8 entre os grupos que receberam TN enriquecida com IMNs (Impact®) e TN enriquecida com antioxidantes (Anom®) (NAGANO *et al.*, 2013).

Khorana *et al.* (2009) concluíram que a dieta com imunoinutentes ofertada em curto prazo no pós-operatório pode reduzir o nível de citocina e modular a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Observaram diminuição do nível de IL-6 após cirurgia em estudo aleatorizado duplo-cego com pacientes que apresentavam lesões crânio-encefálicas de moderada a grave, que recebeu dieta com IMNs dentro de 24 horas após a cirurgia. O grupo que recebeu dieta IMD teve o nível de IL-6 marcadamente reduzido no terceiro dia em comparação com o dia anterior ao

recebimento da dieta. No grupo de pacientes que receberam dieta padrão essa redução não foi significativa.

Kitagawa *et al.* (2017) verificaram que a dieta IMD (MEIN®) no pré-operatório suprimiu a elevação dos níveis de TNF- α após esofagectomia em pacientes com câncer de esôfago quando comparados ao grupo que recebeu dieta líquida padrão, sendo que os níveis de IL-6 pós-operatória tenderam a ser menores no grupo IMD do que no grupo padrão. Em outro estudo, Dias Rodrigues *et al.* (2017), observaram presença de complicações e óbito em 35% dos pacientes, especialmente naqueles com níveis maiores de IL-6 no pré-operatório.

6.5 INTRODUÇÃO DA ALIMENTAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO

No presente trabalho, os pacientes tiveram a dieta enteral iniciada no 1° DPO. A maioria teve a introdução da alimentação por via oral no 5° e o 9° DPO, após confirmação da integridade da anastomose esofagogástrica. A sonda nasoenteral com posicionamento jejunal foi reintroduzida no intra-operatório com a finalidade de manter uma ingestão nutricional adequada e reduzir complicações.

O tempo e o tipo de alimentação após esofagectomia continua a ser uma questão de debate. O receio da ocorrência de pneumonia por aspiração e o possível agravamento da fístula anastomótica são as principais razões para atrasar o início da ingestão. Portanto, a dieta enteral é frequentemente usada em pacientes após esofagectomia para garantir um suporte nutricional adequado (BERKELMANS *et al.*, 2017).

Diretrizes recentes da ESPEN, recomendam o início precoce da alimentação por sonda enteral nos casos em que os pacientes não podem comer por pelo menos 5 dias ou quando a ingestão oral é inadequada (ou seja, <50%) por mais de 7 dias (KINGMA *et al.*, 2017).

Segundo Torgersen e Balters (2015), os benefícios da nutrição enteral estão cada vez mais evidentes, sendo recomendado o início precoce da alimentação gastrointestinal no pós-operatório, não precisando aguardar o retorno da função intestinal. O autor cita que existem evidências que a nutrição enteral precoce dentro de 24 horas de cirurgia está associada a melhores resultados e reduções significativas de morbidade e mortalidade.

Em relação ao efeito da alimentação oral em complicações pós-operatórias,

como deiscência da anastomose, pneumonia, aspiração e mortalidade, foi demonstrado em um estudo prospectivo de viabilidade com 50 pacientes que a alimentação oral iniciada no 1º DPO não aumentou significativamente as taxas de complicações, especialmente no que se refere ao aparecimento de fístulas e complicações pulmonares em relação ao grupo controle em que a ingestão oral foi iniciada no 5º DPO. Os pacientes do grupo de alimentação oral precoce tiveram um menor período de permanência hospitalar do que o grupo controle (WEIJES *et al.*, 2016). No entanto, ainda não existe um consenso sobre a utilização da ingestão oral precoce nesses pacientes.

O início precoce da nutrição oral mostrou-se viável em muitos tipos de cirurgia gastrointestinal superior. Um estudo de viabilidade sugeriu que a ingestão oral direta após esofagectomia é viável e não resulta em aumento das principais complicações. As complicações pulmonares não foram significativamente diferentes nos pacientes que foram alimentados precocemente após a cirurgia, quando comparados com aqueles em que a ingestão oral foi adiada. Sendo que a ingestão oral precoce, resultou em um número menor de complicações. Contudo, ainda não está claro qual é a melhor estratégia para protocolos de dieta após esofagectomia (BERKELMANS *et al.*, 2016).

Por outro lado, em dois estudos retrospectivos, que investigaram o atraso na ingestão oral e dieta enteral prolongada após a cirurgia esofágica, um atraso no início da ingestão oral em até 4 semanas no pós-operatório resultou em uma menor taxa de deiscência da anastomose e uma redução no período de permanência hospitalar em comparação com um regime convencional de introdução da alimentação oral após 5 a 7 DPO (C, TOMASZEK *et al.*, 2010). Porém, esses estudos estavam em risco de viés que pode ter tendenciado os resultados (BERKELMANS *et al.*, 2016). O efeito benéfico do atraso no início da ingestão oral após a cirurgia esofágica tem que ser mais investigado em grandes ensaios clínicos aleatorizados (BERKELMANS *et al.*, 2017).

6.6 INTERCORRÊNCIAS E/OU COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Nesta pesquisa, o uso de droga vasoativa (35%) e a presença de disfonia (35%) foram as intercorrências cirúrgicas mais encontradas no pós-operatório dos pacientes, sendo que, apenas 1 paciente apresentou fístula cervical, o que fez o tempo de

permanência hospitalar se estender até 43 dias. Em outro estudo, Aquino *et al.* (2000), observaram que seis pacientes (10%) apresentaram deiscência da anastomose esofagogástrica cervical, com boa evolução com tratamento conservador em três deles (5%); nos três restantes ocorreu estenose da anastomose.

Aproximadamente 54% de todas as infecções adquiridas no hospital ocorrem na fase pós-operatória (BHARADWAJ *et al.*, 2016). Um dos primeiros estudos, realizado em 1992, examinou o efeito da imunonutrição em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal superior, sugerindo que a imunonutrição reduz significativamente as complicações infecciosas e o tempo de permanência em comparação às dietas enterais padrão. No entanto, posteriormente, os dados de vários estudos prospectivos e aleatorizados apresentaram resultados contraditórios. A inconsistência desses resultados não está clara, mas pode ser atribuída a vários fatores como heterogeneidade demográfica, clínica, nutricional e metabólica dos pacientes (WONG; ALY, 2016).

Braga *et al.* (2013), em ensaios clínicos prospectivos, aleatorizados, duplo-cego demonstraram que os pacientes que receberam imunonutrição antes e depois de grandes cirurgias gastrointestinais tiveram uma redução significativa de infecções pós-operatórias e do período de internação hospitalar quando comparados com pacientes que receberam fórmula enteral padrão. No entanto, a imunonutrição perioperatória não foi associada a nenhuma alteração na mortalidade pós-operatória. No entanto, a seleção dos testes incluídos foi sub-ótima, o que resultou em heterogeneidade dos dados e grupos de controle não homogêneos.

Resultados similares foram encontrados em recentes metanálises, todas concluíram que a imunonutrição enteral reduz as complicações perioperatórias e reduz o tempo de permanência hospitalar em comparação com a nutrição enteral padrão, mas não afetam a mortalidade (WONG; ALY, 2016). O mesmo foi visto por Probst *et al.* (2017), em uma pesquisa sistemática da literatura, onde a imunonutrição após grande cirurgia abdominal parece não alterar a mortalidade, alta qualidade de evidência.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias pesquisas envolvendo as dietas IMDs vêm sendo realizadas. Conhecer melhor os mecanismos específicos de ação dos IMNs e as vias de sinalização envolvidas em relação à modulação do sistema imune e da resposta inflamatória é fundamental para potencializar os benefícios da dieta para pacientes no período perioperatório.

Mais estudos são necessários para investigar os méritos potenciais da imunonutrição em pacientes submetidos à esofagectomia (KINGMA *et al.*, 2017). Especialmente no que se refere à suplementação de glutamina, sozinha ou associada ao AG ω -3, pois nos últimos anos, a maioria dos ensaios clínicos aleatorizados concentraram-se no efeito da combinação de arginina, AG ω -3 e nucleotídeos (BRAGA *et al.*, 2013).

Alguns fatores interferiram na análise e interpretação dos resultados obtidos nesta pesquisa. Em relação à avaliação das variáveis de composição corporal, apesar da ser um método preciso e confiável, a BIA pode sofrer interferência do envelhecimento e do estado de hidratação dos pacientes avaliados. Nesse sentido, a confiabilidade da técnica de BIA fica comprometida em pacientes cirúrgicos, em especial, no pós-operatório, devido à resposta de fase aguda que é caracterizada, entre outros achados, por retenção hídrica.

O mesmo acontece com o peso e IMC que vão estar elevados e com a albumina que vai estar reduzida nesse contexto, devido alteração da permeabilidade da membrana celular e ao estresse metabólico. A albumina, possui uma meia vida longa, no entanto, a manifestação clínica da diminuição da síntese hepática devido à resposta de fase aguda pode demorar vários dias para se manifestar.

Sobre a avaliação das concentrações séricas de citocinas, o ELISA pode não ter sido o melhor método para quantificação das mesmas no soro, já que apenas a IL-6 apresentou valores acima do limite de detecção.

8 CONCLUSÃO

Nas condições empregadas neste estudo, o uso da suplementação de glutamina e AG ω -3 à TN enteral no pré-operatório parece não contribuir para melhorar as variáveis de composição corporal, os dados hematológicos, a albuminemia e a concentração sérica de citocinas em pacientes portadores de megaesôfago avançado submetidos à esofagectomia. Portanto, é importante o estabelecimento de critérios mais confiáveis para análise e interpretação dos parâmetros avaliados.

REFERÊNCIAS

- ABUD, T. G. *et al.* Alterações radiológicas encontradas no megaesôfago chagásico em radiografias simples de tórax e esofagogramas. **Radiologia Brasileira**, v. 49, n. 6, p. 358–362, 2016.
- AIDA, T. *et al.* Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **Surgery (United States)**, v. 155, n. 1, p. 124–133, 2014.
- AKBARSHAHI, H. *et al.* Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery - Potential for improvement? **Digestive Surgery**, v. 25, n. 3, p. 165–174, 2008.
- AQUINO, J. *et al.* Tratamento cirúrgico do megaesôfago recidivado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 5, p. 310–313, 2007.
- AQUINO, J. L. B. DE *et al.* Mucosectomia esofágica no tratamento do megaesôfago avançado: análise de 60 casos . **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões** , v. 27, p. 108–113, 2000.
- BARBOSA, M. V. *et al.* Impacto do uso de dieta imunomoduladora em pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgias eletivas com abreviação de jejum pré-operatório. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 3, p. 217–225, 2015.
- BARBOSA-SILVA, M. C. *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 49-52, 2005.
- BARNI, G. C.; SANTOS, Z. D. A. Imunonutrição em pacientes com sepse? **Scientia Medica**, v. 21, n. 3, p. 143–151, 2011.
- BASILE-FILHO, A. *et al.* Monitorização ambulatorial da pressão arterial e pressão casual em hiper-reatores ao esforço. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 34, p. 5–17, 2001.
- BERKELMANS, G. H. *et al.* The feeding route after esophagectomy: A review of literature. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. Suppl 8, p. S785–S791, 2017.
- BERKELMANS, G. H. K. *et al.* Nutritional route in oesophageal resection trial II (NUTRIENT II): Study protocol for a multicentre open-label randomised controlled trial. **BMJ Open**, v. 6, n. 8, 2016.
- BHARADWAJ, S. *et al.* Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care?: Table 1. **Gastroenterology Report**, v. 4, n. 2, p. 87–95, 2016.
- BHARADWAJ, S. *et al.* Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. **Gastroenterology Report**, v. 4, n. 4, p. 272-280, 2016.

BICUDO-SALOMÃO, A.; MOURA, R. R. DE; DE AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. Early nutritional therapy in trauma: after A, B, C, D, E, the importance of the F (FEED). **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 40, n. 4, p. 342–346, 2013.

BLACKBURN, G. L. *et al.* Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 11–22, 1977.

BOTTONI, A.; BOTTONI, A.; RODRIGUES, R. C. Cirurgia e Trauma. In: Cuppari L. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIESP-EPM, **Nutrição Clínica no Adulto**, 2ª edição. Manole: São Paulo, 2005.

BRAGA, M. *et al.* Clinical Evidence for Pharmaconutrition in Major Elective Surgery. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n. 5_suppl, p. 66S–72S, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde**. [s.l: s.n.].

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

C, TOMASZEK, S. *et al.* An alternative postoperative pathway reduces length of hospitalisation following oesophagectomy. **European Journal Cardiothorac Surgery**, v. 37, n. 4, p. 807–813, 2010.

CHAMPE, P. .; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 3. ed. Porto Alegre RS: [s.n.], 2006.

CHONG, J. U. *et al.* Exploration of Fluid Dynamics in Perioperative Patients Using Bioimpedance Analysis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 20, n. 5, p. 1020–1027, 2016.

CREMA, E. *et al.* Laparoscopic transhiatal subtotal esophagectomy for the treatment of advanced megaesophagus. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 80, n. 4, p. 1196–1201, 2005.

CREMA, E. *et al.* [Laparoscopic transhiatal esophagectomy for the treatment of advanced megaesophagus. An analysis of 60 cases]. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 36, n. 2, p. 118–22, 2009.

DA SILVA, T. K. *et al.* Performance evaluation of phase angle and handgrip strength in patients undergoing cardiac surgery: Prospective cohort study. **Australian Critical Care**, v. 7314, n. 17, p. 2017–2018, 2017.

DALEY, J. *et al.* Risk Adjustment of the Postoperative Morbidity Rate for the Comparative Assessment of the Quality of Surgical Care: Results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 185, n. 4, p. 328–340, 1997.

DANTAS, R. O. Comparação entre acalásia idiopática e acalásia conseqüente à

doença de chagas: revisão de publicações sobre o tema. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 40, n. 2, p. 126–130, 2003.

DIAS RODRIGUES, V. *et al.* Nutrition and Immune-Modulatory Intervention in Surgical Patients With Gastric Cancer. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 1, p. 122–129, 2017.

D'IPPOLITO, G.; MACHADO, F.P. Esôfago. In: SILVA, C. I. S; D'IPPOLITO, G.; ROCHA, A.J. **Gastrointestinal – Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.105-131, 2011.

EICKEMBERG M. *et al.* Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, 2011.

ELLIS, K. J. Human body composition: in vivo methods. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 2, p. 649-680, 2000.

FARIAS, L. W. M.; SOUSA, E. S.; VASCONCELOS, V. M. S. Uso de dietas imunomoduladoras em pacientes de unidade de terapia intensiva de hospitais de Teresina – PI. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 29, n. 1, p. 8–13, 2014.

FILIP, B. *et al.* Postoperative outcome after oesophagectomy for cancer: Nutritional status is the missing ring in the current prognostic scores. **European Journal of Surgical Oncology**, n.41, p 787-794, 2015.

GIANOTTI, L. *et al.* A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. **Gastroenterology**, v. 122, n. 7, p. 1763–1770, 2002.

GOH, S. L. *et al.* Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal malignancies? **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, v. 20, n. 1, p. 107–113, 2015.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2011.

HUANG, D. D. *et al.* Effect of surgery-induced acute muscle wasting on postoperative outcomes and quality of life. **Journal of Surgical Research**, v. 218, p. e107, 2017.

KEEL, M.; TRENTZ, O. Pathophysiology of polytrauma. **Injury**, v. 36, n. 6, p. 691–709, 2005.

KHORANA, J. *et al.* Immunonutrition and cytokine response in patients with head injury. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 92, n. 2, p. 188–194, 2009.

KINGMA, B. F. *et al.* Nutritional aspects of enhanced recovery after esophagectomy with gastric conduit reconstruction. **Journal of Surgical Oncology**, v. 116, n. 5, p. 623–629, 2017.

KITAGAWA, H. *et al.* Effects of a preoperative immune-modulating diet in patients with esophageal cancer: a prospective parallel group randomized study. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 402, n. 3, p. 531–538, 2017.

KLEK, S.; SZYBINSKI, P.; SZCZEPANEK, K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: A summary of a decade of research. **World Journal of Surgery**, v. 38, n. 4, p. 803–812, 2014.

KREYMAN, K. G. *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. **Clinical Nutrition**, v. 25, n. 2, p. 210–223, 2006.

KRILL, J. T.; NAIK, R. D.; VAEZI, M. F. Clinical management of achalasia: Current state of the art. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 9, p. 71–82, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia Básica**. 9. ed. São Paulo: [s.n.], 2013.

MATSUDA, Y. *et al.* Enteral Diet Enriched with ω -3 Fatty Acid Improves Oxygenation After Thoracic Esophagectomy for Cancer: A Randomized Controlled Trial. **World Journal of Surgery**, v. 41, n. 6, p. 1584–1594, 2017.

MOYA, P. *et al.* Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol. **Medicine**, v. 95, n. 21, p. e3704, 2016.

NAGANO, T. *et al.* A randomized controlled trial comparing antioxidant-enriched enteral nutrition with immune-enhancing enteral nutrition after esophagectomy for cancer: A pilot study. **Surgery Today**, v. 43, n. 11, p. 1240–1249, 2013.

NASCIMENTO, J. *et al.* Terapia Nutricional no Perioperatório. **Associação Médica Brasileira**, p. 1–16, 2011.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry 6th ed.** [s.l.: s.n.], 2014.

NEMER, A. S. de A.; NEVES, F. J. das; FERREIRA, J. E. de S. **Manual de solicitação e interpretação de exames laboratoriais**. Revinter: Rio de Janeiro, 2010.

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

REIMUND, J. M. *et al.* In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1324–1332, 2004.

REZENDE, Joffre M. de. A radiologic classification of the megaesophagus (Achalasia of the esophagus). **Revista Goiana de Medicina**. v.28, n.3/4, p187-91, jul-dez 1982.

RIBEIRO, B. M.; CREMA, E.; RODRIGUES, V. Analysis of the cellular immune

response in patients with the digestive and indeterminate forms of Chagas' disease. **Human Immunology**, v. 69, n. 8, p. 484–489, 2008.

RICHARD, V. *et al.* Effect of perioperative glutamine administration on C-reactive protein and liver function tests in patients undergoing hepatic resection. **Polish Journal of Surgery**, v. 86, n. 1, p. 11–16, 2014.

SONG, G.-M. *et al.* Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer. **Medicine**, v. 94, n. 31, p. e1311, 2015.

TORGERSEN, Z.; BALTERS, M. Perioperative nutrition. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, p. 255–267, 2015.

VAEZI, M. F. *et al.* Achalasia: from diagnosis to management. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1381, n. 1, p. 34–44, 2016.

WEIJS, T. J. *et al.* Immediate Postoperative Oral Nutrition Following Esophagectomy: A Multicenter Clinical Trial. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 102, n. 4, p. 1141–1148, 2016.

WONG, C. S.; ALY, E. H. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 29, p. 137–150, 2016.

WU, N. *et al.* Low pretherapeutic serum albumin as a risk factor for poor outcome in esophageal squamous cell carcinomas. **Nutrition and Cancer**, v. 67, n. 3, p. 481–485, 2015.